



VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas, Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika

Ieva Mockutė, VI kursas, 12 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Makroprolaktinomų diagnostika ir gydymo strategijos: literatūros apžvalga ir
klinikinio atvejo analizė**

**Diagnosis and Treatment of Macroprolactinomas: Literature Review and Clinical
Case Analysis**

Darbo vadovė Dr. Agnė Abraitienė

Klinikos vadovas Prof. Vytautas Kasiulevičius

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: ieva.mockute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS	4
2. SANTRAUKA	6
3. SUMMARY	7
4. ĮVADAS	9
5. TYRIMO METODIKA.....	10
5.1. Tyrimo tipas.....	10
5.2. Paieškos ir duomenų tvarkymo metodai.....	10
5.3. Straipsnių įtraukimo kriterijai.....	10
5.4. Straipsnių paieškos strategija	11
6. LITERATŪROS APŽVALGA	11
6.1. Epidemiologija	11
6.2. Prolaktino reikšmė.....	12
6.3. Patogenezė.....	13
6.4. Klinikiniai požymiai.....	14
6.5. Diagnostika.....	15
6.5.1. Diferencinė diagnostika.....	16
6.5.2. Laboratorinės diagnostikos iššūkiai	19
6.5.3. Vaizdiniai tyrimai	21
6.6. Gydymas.....	22
6.6.1. Medikamentinis gydymas: dopamino agonistai	22
6.6.2. Atsparumas	23
6.6.3. Šalutinis poveikis.....	24
6.6.4. Gydymo kontrolė ir trukmė	24
6.6.5. Gydymo vaistais efektyvumas.....	25
6.6.6. Chirurginis gydymas.....	25
6.6.7. Radioterapinis gydymas	27
7. KLINIKINIS ATVEJIS NR. 1.....	28
8. KLINIKINIS ATVEJIS NR. 2.....	33
9. DISKUSIJA.....	36
9.1. Klinikinių atvejų analizė bei sąsajos su literatūros apžvalga	36
9.2. Nauji gydymo metodai	38

9.3. Praktinė klinikinė reikšmė	38
10. IŠVADOS	40
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS	41

1. SANTRUMPOS

PRL – prolaktinas

GnRH – gonadotropiną atpalaiduojantis hormonas

TTE – testosteronas

VIP – vazoaktyvus žarnyno peptidas

MEN1 – dauginės endokrininės neoplazijos 1 tipo sindromas

FIPA – šeiminis izoliuotas hipofizės adenomos sindromas

AKTH – adrenokortikotropinis hormonas

TTH – tiotropinis hormonas

TRH – tiotropiną atpalaiduojantis hormonas

LT4 – laisvas tiroksinas

COR – kortizolis

PEG – polietilenglikolis

GFC – gelio filtracijos chromatografija

IGF– 1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1

LH – liuteinizuojantis hormonas

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas

CSF – cerebrospinalinis skystis

NFPA – nefunkcionuojančios hipofizės adenomos

PKS – policistinių kiaušidžių sindromas

SSRI – selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

MAO inhibitoriai – monoamino oksidazės inhibitoriai

IgG – imunoglobulinas G

mTOR inhibitoriai – mechaniniai rapamicino taikinio inhibitoriai

TSS – transsfenoidalinė chirurgija

ICA – vidinė miego arterija

LAI – laisvų androgenų indeksas

SHBG – lytinius hormonus sujungiantis globulinas

2. SANTRAUKA

Makroprolaktinoma yra didesnis ar lygus 1 centimetrui hipofizės navikas, išskiriantis perteklinį prolaktino kiekį. Makroprolaktinomos sukelia platų spektrą simptomų, atsirandančių dėl sutrikdytos hormonų apykaitos bei masės efekto: lytinių funkcijų sutrikimai, nevaisingumas, galvos skausmas, regos nervo pažeidimai ir kt. Nors pastaruoju metu makroprolaktinomų diagnostika ir gydymo praktika yra plačiai aptariama straipsniuose ir ekspertų rekomendacijose, diagnostikos ir gydymo klaidų problematika išlieka aktuali. Svarbu užtikrinti savalaikę makroprolaktinomų diagnostiką ir tinkamą gydymą tam, kad būtų galima išvengti ligos sukeltų pasekmių.

Darbo tikslas – atlikti naujausios mokslinės literatūros apžvalgą apie makroprolaktinomų diagnostiką ir gydymo strategijas bei įvertinti šių strategijų taikymą praktikoje pristatant klinikinius atvejus.

Tyrimo metodai: Šiame moksliniame darbe buvo taikytos kelios metodikos: atlikta literatūros apžvalga ir klinikinių atvejų analizė. Literatūros paieška vykdyta elektroninėje bibliografinėje medicininėje duomenų bazėje „PubMed“, straipsniai buvo atrenkami pagal jų atitikimą įtraukimo kriterijams ir darbo tematikai.

Rezultatai: Makroprolaktinomų diagnostikoje svarbiausią vietą užima prolaktino ir hipofizės magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai. Laboratorinėje diagnostikoje yra svarbu atskirti makroprolaktinomas nuo makroprolaktinemijos: makroprolaktinas dažnai imituoja hiperprolaktinemiją, tačiau nereikalauja tolesnės diagnostikos ar gydymo, nebent monomerinis prolaktinas yra padidėjęs. Polietilenglikolio precipitacija optimizuoja diagnostikos tikslumą. Makroprolaktinomų gydymui kaip pirmo pasirinkimo variantas yra skiriamas kabergolinas, kuris normalizuoja prolaktiną ir ženkliai sumažina naviką. Vaistų netoleravimas, atsparumas reikalauja dozės didinimo, perėjimo prie kitų dopamino agonistų arba chirurginio, spindulinio gydymo pritaikymo. Nagrinėti klinikiniai atvejai atskleidė individualizuoto gydymo ir stebėsenos reikšmę, norint pasiekti makroprolaktinomos remisiją.

Išvados: Makroprolaktinomų gydymas išlieka sudėtingas dėl ligos įvairialypiško pasireiškimo, atsparumo vaistams, jų netoleravimo. Dėl to svarbu toliau tobulinti gydymo metodus bei individualizuoti gydymo strategijas, taip siekiant pagerinti pacientų gyvenimo kokybę ir ligos išeitį.

Raktiniai žodžiai: makroprolaktinoma; diagnostika; gydymas.

3. SUMMARY

A macroprolactinoma is a pituitary tumor greater than or equal to 1 centimeter in size that secretes excessive amounts of prolactin. Macroprolactinomas cause a wide range of symptoms resulting from hormonal dysregulation and mass effect, including sexual dysfunction, infertility, headache, optic nerve damage. Although the diagnostic and therapeutic management of macroprolactinomas has been widely discussed in recent articles and by experts, problems of diagnosis and treatment errors remain relevant. Therefore, it is important to ensure timely diagnosis and appropriate treatment of macroprolactinomas in order to avoid the consequences of the disease.

Aim of the study – is to review the latest scientific literature on the diagnosis and treatment strategies of macroprolactinomas and to evaluate the application of these strategies in practice by presenting clinical cases.

Methods: Several methodologies were applied in this scientific study: a literature review and a clinical cases analysis. The literature search was performed in the electronic bibliographic medical database "PubMed", articles were selected based on their compliance with the inclusion criteria and relevance to the study topic.

Results: Prolactin testing and pituitary magnetic resonance tomography play a key role in the diagnosis of macroprolactinomas. In laboratory diagnostics, it is essential to distinguish macroprolactinomas from macroprolactinemia: macroprolactin often mimics hyperprolactinemia but does not require further diagnostic evaluation or treatment unless monomeric prolactin is elevated. Polyethylene glycol precipitation optimizes diagnostic accuracy. Cabergoline is prescribed as the first-line treatment for macroprolactinomas, which normalizes prolactin levels and significantly reduces tumor size. Drug intolerance, resistance may require dose escalation, switching to other dopamine agonists or considering surgical, radiation therapy options. The analyzed clinical cases highlighted the importance of individualized treatment and monitoring in achieving remission of macroprolactinoma.

Conclusions: The treatment of macroprolactinomas remains challenging due to the diverse manifestations of the disease, drug resistance and medication intolerance. Therefore, it is important to further improve treatment methods and individualize treatment strategies in order to enhance patients' quality of life and clinical outcomes.

Keywords: macroprolactinoma; diagnosis; treatment.

4. ĮVADAS

Makroprolaktinoma yra didesnis ar lygus 1 centimetrui hipofizės navikas, išskiriantis perteklinį prolaktino (PRL) kiekį (1). Navikas mažesnis nei 1 centimetras vadinamas mikroprolaktinoma. Bendrai literatūroje makroprolaktinomos ir mikroprolaktinomos yra vadinamos prolaktinomomis. Yra išskiriamas ir trečias prolaktinomų tipas – gigantinės prolaktinomos – tos, kurios yra didesnės nei 4 centimetrai (2,3). Prolaktinomos yra dažniausios hipofizės adenomos ir sudaro maždaug 30–50 % visų hipofizės navikų, makroprolaktinomos – 10–20 % visų hipofizės navikų (4–7). Makroprolaktinomos sukelia platų spektrą nespecifinių simptomų, atsirandančių dėl sutrikdytos hormonų apykaitos bei masės efekto. Pacientams gali pasireikšti nevaisingumas, menstruacijų ciklo sutrikimus (moterims), galaktorėja, erekcijos disfunkcija (vyrams), sumažėjęs lytinis potraukis, galvos skausmai, regos nervo pažeidimas (8). Nors prolaktinomų diagnostika ir gydymo praktika yra plačiai nagrinėjama, diagnostikos ir gydymo klaidų problemos išlieka. Tyrimas apie makroprolaktinomų diagnostiką ir gydymą yra aktualus įvairių sričių gydytojams specialistams, ne tik endokrinologams, tačiau ir neurochirurgams, ginekologams, radiologams, šeimos gydytojams. Laiku atliktas ištyrimas dėl makroprolaktinomų ir skirtas tinkamas gydymas leidžia išvengti ligos sukeltų pasekmių ir užtikrina gerą pacientų gyvenimo kokybę. Šiuo darbu siekiama pateikti naujausius duomenis bei įžvalgas apie makroprolaktinomas. Įvairių specialybių gydytojų, visuomenės sveikatos specialistų informavimas pasirinkta tema leis paskatinti ankstyvą makroprolaktinomų diagnostiką ir individualizuotą gydymą kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Darbo tikslas – atlikti naujausios mokslinės literatūros apžvalgą apie makroprolaktinomų diagnostiką ir gydymo strategijas bei įvertinti šių strategijų taikymą praktikoje pristatant klinikinius atvejus.

Darbo uždaviniai:

1. Pristatyti makroprolaktinomų patogenezę, klinikinius požymius, diagnostikos iššūkius.
2. Įvertinti gydymo strategijas, taikomas makroprolaktinomoms gydyti, bei jų efektyvumą.
3. Išnagrinėti klinikinius atvejus, siekiant įvertinti teorinių žinių apie makroprolaktinomas taikymą praktikoje.

5. TYRIMO METODIKA

5.1. Tyrimo tipas

Šiame moksliniame darbe buvo taikytos kelios metodikos: atlikta literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo analizė.

5.2. Paieškos ir duomenų tvarkymo metodai

Literatūros paieška vykdyta elektroninėje bibliografinėje medicininėje duomenų bazėje „PubMed“, naudojant šių raktinių žodžių kombinacijas: prolactin; prolactin secretion; dopamine; hyperprolactinemia; hypothalamic–pituitary axis; pathophysiology; pathogenesis; mutations; pituitary adenoma; prolactinoma; macroprolactinemia; cabergoline; dopamine agonists; macroprolactinoma; treatment; management; diagnosis; surgery; radiosurgery.

Atrinkti straipsniai buvo vertinami pagal jų atitikimą darbo tematikai – makroprolaktinomų patogenezei, klinikiams požymiams, diagnostikai, gydymo strategijoms. Antroje darbo dalyje atlikta išsami klinikinų atvejų analizė. Buvo gauti raštiški pacientų sutikimai dėl jų nuasmenintų sveikatos duomenų naudojimo bei VUL SK leidimas šiuos duomenis naudoti moksliniam darbui. Buvo įvertinta pacientų anamnezė, laboratoriniai, vaizdiniai tyrimai, taikytas gydymo metodas ir jo rezultatai. Klinikiniai atvejai buvo lyginami su literatūroje aprašytais diagnostikos ir gydymo gairėmis, norint įvertinti teorinių žinių pritaikomumą kasdienėje gydytojo praktikoje. Literatūros šaltinių kaupimui ir tvarkymui buvo naudota „Zotero“ programa.

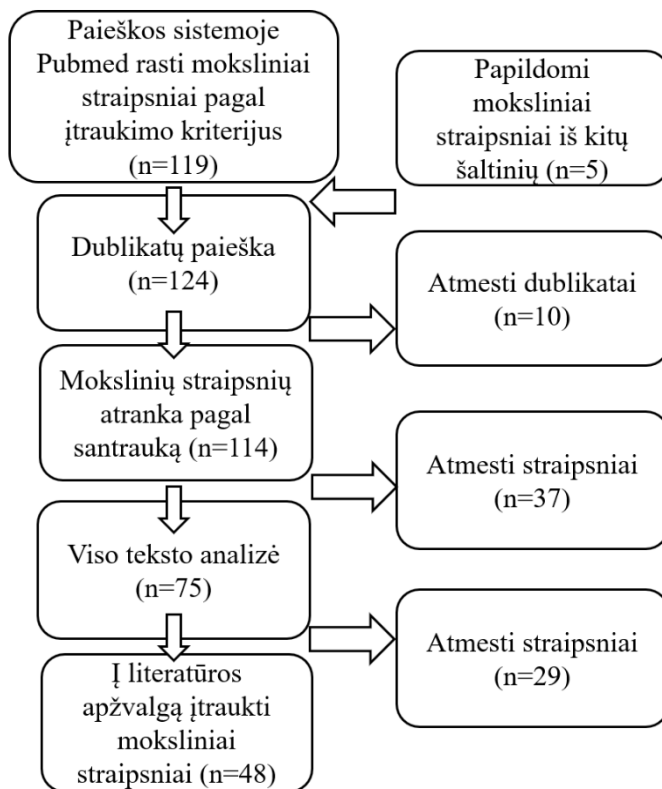
5.3. Straipsnių įtraukimo kriterijai

Įtraukimo kriterijai:

- 2016–2026 m. publikuoti moksliniai straipsniai „PubMed“ duomenų bazėje.
- Moksliniai straipsniai anglų kalba.
- Prieiga prie pilno publikacijos teksto.
- Mokslinio straipsnio tipas: sisteminė literatūros apžvalga, išplėstinė literatūros analizė, meta– analizė, gairės, retrospektyvinis tyrimas, klinikinų atvejų apžvalga.
- Moksliniai straipsniai, atitinkantys darbo tikslą.

5.4. Straipsnių paieškos strategija

Mokslinių straipsnių atranka vykdyta trimis etapais. Pirminė straipsnių paieška PubMed duomenų bazėje atlikta, naudojantis raktinių žodžių kombinacijomis ir vadovaujantis įtraukimo kriterijais. Buvo rasta 119 straipsnių (žr. 1 paveikslą). Papildomai įtraukti 5 straipsniai, kurie buvo cituojami straipsnių literatūros sąrašuose. Pašalinus dublikatus atrinkta 114 straipsnių. Antrojo etapo metu vertintos straipsnių santraukos, atmesti 37 straipsniai. Trečiojo etapo metu nagrinėtas visas publikacijos tekstas, atmesti 29 darbo tematikos neatitinkantys straipsniai. Į literatūros apžvalgą įtraukti 48 straipsniai.



1 paveikslas. Straipsnių atrankos schema.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

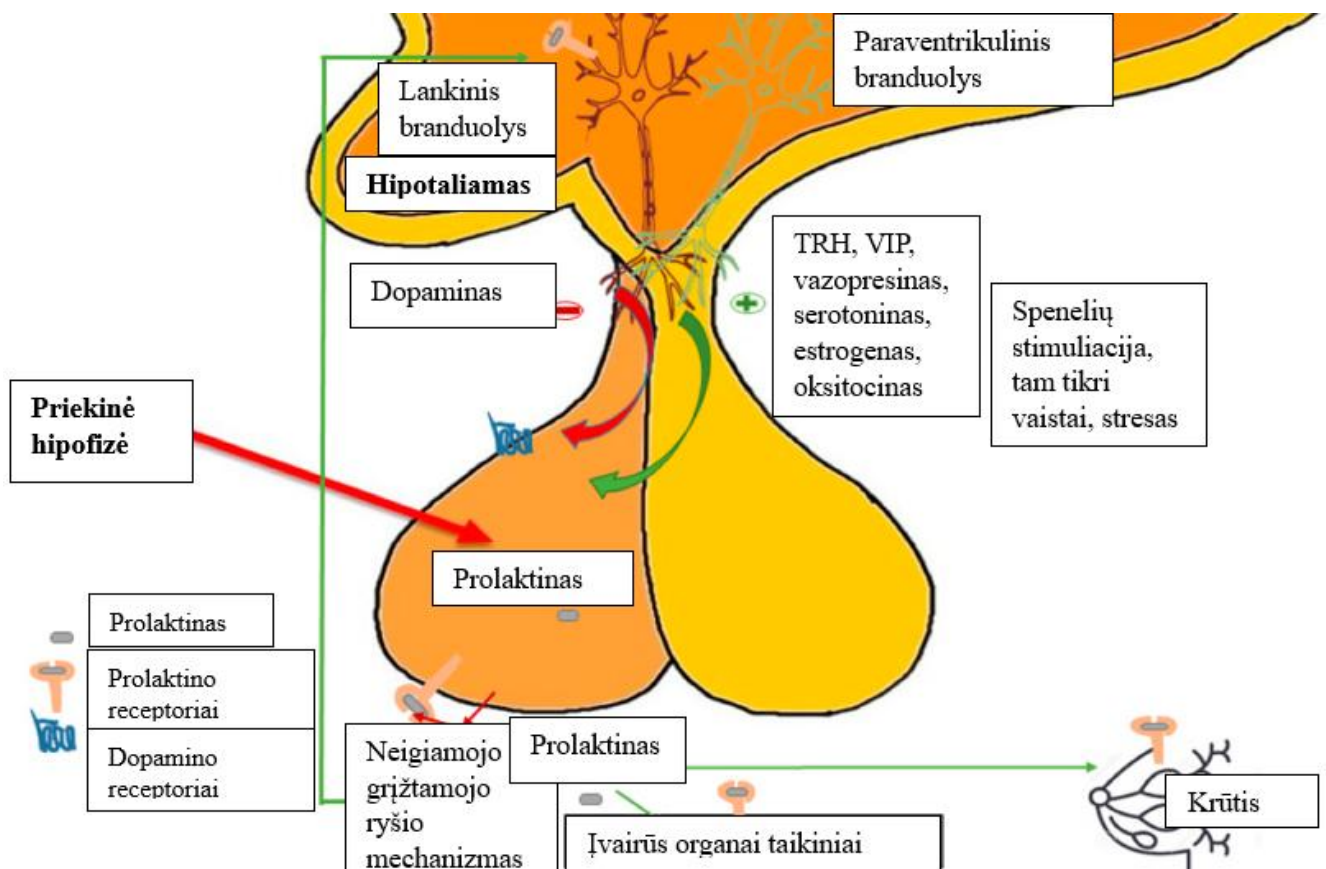
6.1. Epidemiologija

Iš visų hipofizės adenomų prolaktinomos sudaro iki 50 %, o iš visų prolaktinomų makroprolaktinomos sudaro maždaug 30–40 %. Prolaktinomų paplitimas yra maždaug 10 atvejų 100 000 vyrų ir 30 atvejų 100 000 moterų (7–9). Daugelyje tyrimų yra pastebimas šio rodiklio didėjimas laikui bėgant, tai greičiausiai yra susiję su gerėjančia prolaktinomų diagnostika. Didžiausias sergamumo pikas moterims

pasiekiamas apie 25–34 metų moterų amžiaus grupėje, o dauguma vyrų diagnozuojami po 50–ųjų gyvenimo metų. Tarp pacientų, turinčių prolaktinomą, apie 60–80 % vyrų diagnozuojamos makroprolaktinomos, tuo tarpu apie 90 % moterų nustatomos mikroprolaktinomos (5,9). Pastebimi reikšmingi lyčių skirtumai tiek pagal sergamumo piką, tiek pagal naviko dydį. Šie skirtumai pabrėžia lyties įtaką ligos pasireiškimui ir eigai, o tai turi svarbios reikšmės stebėsenai bei gydymo strategijoms (10,11). Šiuo metu Lietuvoje žmonių, turinčių makroprolaktinomą, sergamumas nėra tiksliai nustatytas.

6.2. Prolaktino reikšmė

PRL yra polipeptidinis baltymas, kurio pagrindinė funkcija yra skatinti laktaciją, krūtų vystymąsi ir veikti lytines liaukas per gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) sekrecijos slopinimą. Dėl pernelyg didelio GnRH slopinimo gali būti sukeltas hipogonadotropinis hipogonadizmas ir pasireikšti reprodukcinų funkcijų sutrikimai. PRL molekulę sudaro 199 aminorūgštys, ją gamina ir išskiria priekinė hipofizės dalis, tiksliau – specializuotos laktotropinės ląstelės (12–14). Struktūriškai hipofizė skirstoma į priekinę ir užpakalinę dalis: priekinėje hipofizės dalyje yra sintetinami hormonai, o užpakalinėje – hormonai yra kaupiami. PRL sintezė ir sekrecija yra reguliuojama hipotaliamo–hipofizės ašies (žr. 2 paveikslą). Hipotaliamo reguliaciniai mechanizmai slopina PRL sekreciją išskiriant dopaminą, kuris yra sintetinamas hipotaliamo lankiniame branduolyje (*arcuate nucleus*) (12,15). Dopaminas yra nuolat išskiriamas dopaminerginių neuronų ir jungiasi prie laktotropinių ląstelių D2 receptorių, aktyvina slopinamąsias G baltymų signalines kaskadas, mažėja ciklinio adenosino monofosfato (cAMP) koncentracija ir kalcio jonų patekimas į ląstelę – taip slopinama PRL geno transkripcija, PRL sintezė bei sekrecija. PRL dalyvauja neigiamojo grįžtamojo ryšio mechanizme – padidėjusi PRL koncentracija stimuliuoja dopamino sintezę hipotaliame ir taip ribojama paties PRL gamyba. Taip pat svarbūs ir kiti hormonai: tiotropiną atpalaiduojantis hormonas (TRH), vazopresinas, serotoninas, estrogenas, oksitocinas bei vazoaaktyvus žarnyno peptidas (VIP), kurie teigiamai veikia PRL išsiskyrimą, ypač tam tikrų fiziologinių būklių metu, kaip nėštumas ir žindymas (12,16). Pažymėtina, kad nėštumo metu PRL išskiria placentos *decidua* sluoksnis, nepriklausomai nuo dopamino reguliacijos. PRL išsiskyrimą veikia ir cirkadinis ritmas, stresas bei tam tikri sensoriniai dirgikliai, pavyzdžiui, spenelio mechanoreceptorių stimuliacija. Bet koks veiksnys, veikiantis dopaminerginę sistemą: antipsichotikai (dopamino antagonistai), piltuvėlio kompresija, sutrikdo įprastinį PRL slopinimą ir gali sukelti hiperprolaktinemiją (12). Taigi PRL reguliacija hipotaliamo – hipofizės ašyje yra dinamiška ir veikia inhibitoriniu dopaminerginiu principu.



2 paveikslas. Prolaktino reguliacija (17).

6.3. Patogenezė

Dauguma makroprolaktinomų yra sporadinės kilmės. Prolaktinomos kyla iš vienos transformuotos kloninės laktotropinės ląstelės, kuri proliferuoja, jos PRL sekrecijos funkcija yra sutrikusi. Stebimas sumažėjęs laktotropinių ląstelių D2 receptorių ekspresijos lygis arba sutrikusi jų signalizacija, todėl sutrinka PRL sintezės ir sekrecijos reguliacija. Ilgainiui navikas sukelia hipotaliamo – hipofizės ryšio pažeidimą, o jo dydis ir augimas sukuria vietinį masės poveikį. Augantis navikas gali mechaniškai spausti hipofizės piltuvėlį, taip dar sumažindamas dopamino patekimą į adenohipofizę ir sukeldamas hiperprolaktinemiją. Praktikoje retai pasitaiko ir mišrių navikų, kurie išskiria kelis hormonus: augimo hormoną ir PRL, adrenokortikotropinį hormoną (AKTH) ir PRL arba tiotropinį hormoną (TTH) ir PRL (8,9).

Šeiminiai prolaktinomų atvejai yra gana reti ir dažniausiai susiję su dauginės endokrininės neoplazijos 1 tipo (MEN1) sindromu arba šeiminiu izoliuotu hipofizės adenomos (FIPA) sindromu. MEN1 geno funkcijos praradimas sutrikdo menino – navikų slopinime dalyvaujančio baltymo – veiklą, o tai skatina

laktotropinių ląstelių hiperplaziją, būdingą makroprolaktinomoms (8,18). Rečiau prolaktinomų atvejai yra susiję su MEN4, MEN5 tipais ar paragangliomomis. Be to, makroprolaktinomoms būdingi chromosominiai pakitimai, sukeliantys genominių nestabilumą. Nustatyta, kad šiuose navikuose dažnai aptinkama 3, 7 ir 12 chromosomų polisomija, taip pat genetinės medžiagos praradimai 6p ir 13q regionuose. Manoma, kad toks chromosominis nestabilumas sutrikdo pagrindinius ląstelių proliferaciją ir apoptozę reguliuojančius signalinius kelius, taip sudarydamas sąlygas navikiniam augimui (19). Pastarųjų metų molekulinės genetikos pažanga leido identifikuoti ir splaisingo aparato sutrikimus. Splaisingo proceso metu iš pirminės iRNR yra pašalinamos nereikalingos dalys ir sujungiamos reikalingos, kad susidarytų brandžioji mRNR, tinkama baltymo sintezei. Buvo nustatyta, kad SF3B1 geno mutacijos keičia svarbių reguliacinių baltymų alternatyvųjų splaisingą. Šie pokyčiai gali lemti onkogeninių signalinių kelių, tokių kaip PI3K/AKT, patologinį aktyvavimą, skatinantį navikinių ląstelių išgyvenimą ir proliferaciją (20,21). Be to, nenormalus splaisingas siejamas su padidėjusiu prolaktinomų invazyvumu, pabrėžiant potranskripcinių mechanizmų reikšmę navikų biologijai (21). Kai kuriais atvejais makroprolaktinomose nustatomos ir somatinės GNAS geno mutacijos, kurios dažniau būdingos kitiems hipofizės adenomų potipiems. Tai leidžia manyti, kad skirtingos hipofizės adenomos gali turėti bendrus navikogenezės kelius, dar labiau komplikuojančius šių navikų genetinį profilį (22). Galiausiai, nustatyta ir tam tikrų mikroRNR, reguliuojančių PRL ekspresiją, sumažėjusi raiška, kas rodo galimą epigenetinį mechanizmą makroprolaktinomų vystymesi (23). Šie molekuliniai atradimai yra ypač svarbūs, nes atveria galimybes taikyti tikslingą terapiją, nukreiptą į pakitusių signalinių kelių atkūrimą. Apibendrinant galima teigti, kad makroprolaktinomų genetinis profilis apima platų mutacijų ir epigenetinių pakitimų spektrą, lemiantį šių navikų patofiziologiją.

6.4. Klinikiniai požymiai

Makroprolaktinomų sukeltus klinikinius požymius galima suskirstyti į simptomus, susijusius su hiperprolaktinemija, ir simptomus, atsirandančius dėl naviko masės poveikio (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Pagrindiniai makroprolaktinomų sukeliama klinikiniai požymiai. (8)

Simptomai, susiję su hiperprolaktinemija		Simptomai, susiję su naviko masės poveikiu
Moterims	Vyrams	
Nevaisingumas	Erekcijos disfunkcija	Galvos skausmas
Menstruacijų ciklo sutrikimai	Oligozoospermija	Regėjimo sutrikimai

Galaktorėja	Sumažėjęs lytinis potraukis	Galvinių nervų paralyžius
Sumažėjęs lytinis potraukis		Traukuliai

Hiperprolaktinemija paprastai pasireiškia: savaiminiu pieno išsiskyrimu iš krūtų, amenorėja ir oligomenorėja moterims; vyrams gali sumažėti libido ir sutrikti erekcija (24). Šie simptomai gali smarkiai paveikti reprodukcinės funkcijas ir sukelti nevaisingumą. Padidėjęs PRL kiekis taip pat gali sukelti nerimą, depresiją ir nuovargį. Didesnis makroprolaktinomų dydis dažnai sukelia masės poveikį, sukeldamas galvos skausmus dėl naviko spaudimo į intrakranijines struktūras. Regos nervo chiazmos suspaudimas gali sukelti regėjimo lauko defektus, tokius kaip bitemporalinė hemianopsija (25). Galvinių nervų paralyžius ir neurologinė simptomatika gali atsirasti, jei navikai įsiskverbia į aplinkines struktūras. Apie 10 % prolaktinomų gali kartu išskirti ir augimo hormoną, todėl pacientams gali pasireikšti gigantizmas, akromegalija. Retas reiškinys – hipofizės apopleksija, tai ūmi būklė, kuriai būdingas stiprus galvos skausmas kartu su neurologiniu deficitu (26).

6.5. Diagnostika

Makroprolaktinomų diagnostika yra kompleksiška ir apima kelis etapus: išsamus paciento anamnezės surinkimas, laboratorinių ir vaizdinių tyrimų įvertinimas ir kitų patologijų, sukeliančių panašią simptomatiką, atmetimas (žr. 3 paveikslą). Ankstyva makroprolaktinomų diagnostika yra labai svarbi, nes šie navikai sukelia hormoninius sutrikimus, paveikiančius įvairias organizmo sistemas, bei masės efektą aplinkinėms anatomicinėms struktūroms galvos smegenyse (26).

Renkant paciento anamnezę svarbu išsiaiškinti jo skundus, kurie gali būti susiję su hipofizės naviku (žr. 1 lentelę). Jei paciento simptomai ir klinikiniai požymiai leidžia įtarti, jog jam yra sutrikusi hormonų sekrecija (PRL hipersekrecija), tuomet reikia atlikti laboratorinius kraujo tyrimus. Pagrindinis kraujo serumo tyrimas apima PRL koncentracijos nustatymą bei kitų hormonų, įskaitant kortizolį (COR), AKTH, į insuliną panašaus augimo faktorių 1 (IGF – 1), liuteinizuojantį hormoną (LH), folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH), TTH, taip pat, testosteroną (TTE), estradiolį, laisvą tiroksiną (LT4) ir nėštumo testą (vaisingo amžiaus moterims), įvertinimą, kuris turėtų būti atliekamas atsižvelgiant į paciento amžių ir lytį, siekiant atmesti hipopituitarizmą ar kitų hipofizės hormonų hipersekreciją (8).

6.5.1. Diferencinė diagnostika

Įtariant makroprolaktinomą svarbu ją tinkamai diferencijuoti nuo kitų pataloginių ir fiziologinių būklių, kurios gali sukelti prolaktinemiją. Pirma fiziologinė būklė, kurios metu nustatomi aukšti PRL titrai, yra nėštumas. Didelis estrogenų kiekis nėštumo metu sukelia laktotropinių ląstelių proliferaciją hipofizėje, mažina dopamino slopinamąjį poveikį PRL sekrecijai, todėl nėštumo metu yra stebima fiziologinė hiperprolaktinemija. Todėl vaisingo amžiaus moterims, nustatčius hiperprolaktinemiją, svarbu atmesti nėštumo galimybę. PRL yra padidėjęs krūtimi maitinančioms moterims, nes spenelio mechaninė stimuliacija aktyvina hipotaliamo – hipofizės ašį, slopinamas dopamino ir skatinamas PRL išsiskyrimas (8). Išbalansuotas miego režimas, intensyvus fizinis ar psichologinis stresas, lytiniai santykiai taip pat skatina PRL išsiskyrimą. Streso metu sukeliami dopamino ir serotonino kiekio pokyčiai gali turėti įtakos PRL išsiskyrimui ir sukelti hiperprolaktinemiją (25).

Kalbant apie patalogines priežastis sukeliančias prolaktinemiją ir (ar) masės efektą, jas galima suskirstyti į hipotaliamo – hipofizės, vaistų ir kitų organizmo sistemų sutrikimo sukeltas būkles (žr. 2 lentelę) (8).

2 lentelė. Patologinės priežastys, sukeliančios prolaktinemiją ir (ar) masės efektą (25–28).

Hipotaliamo – hipofizės piltuvėlio pažeidimas	Hipofizės ligos	Vaistai, sukeliantys pašalinį poveikis	Organo ar organizmo sistemos pažeidimas
Adenoma	(Makro)prolaktinoma	Antipsichotikai	Lėtinė inkstų liga
Kraniofaringioma	Kušingo liga	Tricikliai antidepresantai	Kepenų nepakankamumas
Rathke plyšio cista	Akromegalija	SSRI (selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai)	Pirminė hipotirozė
Meningioma		MAO (monoamino oksidazės) inhibitoriai	Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS)

Disgerminoma		Dopamino sintezės inhibitoriai	Epilepsijos priepuoliai
Sunki galvos trauma		Dopamino receptorių blokatoriai	Nepakankama mityba
Metastazės		Katecholaminų kiekį mažinantys vaistai	Nervinė anoreksija
Granulomatoziniai sutrikimai		Cholinerginiai agonistai	Inaktyvuojanti mutacija prolaktino receptorių (PRLR) koduojančiame gene
Hipofizės piltuvėlio arba hipotaliamo spindulinis pakenkimas		Opioidai	
Intrakranijinė hipotenzija		Antihistamininiai vaistai	
Limfocitinis hipofizitas		Geriamieji kontraceptikai	
		Prieštraukuliniai vaistai	

Dažniausia patologinė hiperprolaktinemijos priežastis yra prolaktinomos sukeliama per didelę PRL gamybą. Įvairūs galvos pažeidimai, tokie kaip kraniofaringiomos, meningiomos, nesekretuojančios hipofizės adenomos arba infiltracinės ligos, tokios kaip sarkoidozė, Langerhanso ląstelių histiocitozė,

arba vietinės traumos, operacijos, spindulinė terapija, sukelia hiperprolaktinemiją dėl hipotaliamo – hipofizės piltuvėlio suspaudimo, kai sumažėja dopamino kiekis, pasiekiantis laktotropines ląsteles (27).

Pacientams sergantiems lėtine inkstų liga, dažnai nustatoma hiperprolaktinemija dėl padidėjusios PRL sekrecijos ir sumažėjusio PRL klirensa dėl lėtinio inkstų pažeidimo. Kepenų cirozė yra taip pat svarbus veiksnys lemiantis hiperprolaktinemiją. Kadangi kepenyse vyksta hormonų inaktyvavimas ir skaidymas, jų funkcijoms sutrikus, sutrinka PRL, estrogenų metabolizmas, dėl sumažėjusio dopamino ir dėl padidėjusio cirkuliuojančio estrogeno kiekio kraujyje išryškėja prolaktinemija. Pacientams, sergantiems pirmine hipotiroze, hiperprolaktinemija pasireiškia dėl laktotropinių ląstelių stimuliacijos dėl padidėjusio TRH kiekio. Hiperprolaktinemijos dydis koreliuoja su TTH padidėjimo laipsniu. Kitas hiperprolaktinemijos mechanizmas, kuris atsiranda dėl negydytos pirminės hipotirozės, yra tiotropinė hiperplazija. Hipofizės hiperplazija gali imituoti hipofizės adenomą ir sukelti hiperprolaktinemiją pažeidžiant hipofizės piltuvėlį. PKS sergančioms moterims hiperprolaktinemija nustatoma 7–52 % atvejų. Patogenezę nėra iki galo išaiškinta, tačiau literatūroje teigiama, kad tai gali sukelti estrogenai stimuliuojantys laktotropines ląsteles ir santykinis dopamino trūkumas. Reikėtų pažymėti, kad PKS retai siejamas su hiperprolaktinemija, tebėra diskutuotina, ar hiperprolaktinemija yra klinikinis PKS požymis. Traukulių sukeliamą hiperprolaktinemiją yra trumpalaikė, pikas pasiekiamas praėjus 10–20 min. po traukulių. Ji atsiranda dėl epilepsinio aktyvumo plitimo iš smilkininės skilties į hipotaliamo – hipofizės ašį (28).

Yra nemažai vaistų, kurių pašalinis poveikis pasireiškia PRL padidėjimu. Antipsichoziniai vaistai yra vieni pagrindinių vaistų, sukeliančių reikšmingą hiperprolaktinemiją. Pirmos kartos antipsichoziniai vaistai paprastai siejami su ryškesne hiperprolaktinemija (2 – 3 kartus viršijančia viršutinę normos ribą). Antros kartos antipsichoziniai vaistai turi mažesnę D2 receptorių afinitetą, todėl PRL padidėja mažiau. Išimtys yra risperidonas, paliperidonas ir amisulpridas – visi šie vaistai yra antros kartos antipsichotikai, galintys sukelti reikšmingą hiperprolaktinemiją. Įvairios antidepresantų grupės, įskaitant SSRI, MAO inhibitorius, triciklinius antidepresantus, sukelia hiperprolaktinemiją daugiausiai per serotoniną išskyrimą, kuris slopina dopamino išsiskyrimą hipotaliame ir tai lemia PRL sekrecijos padidėjimą. Ši reakcija paprastai būna lengva ir retai sukelia simptomus (29). Vėmimą slopinantys vaistai domperidonas ir metoklopramidas (dopamino D2 receptorių blokatoriai) slopina D2 receptorių ir gali ūmiai sukelti hiperprolaktinemiją. Opioidai gali sukelti hiperprolaktinemiją per μ –, κ – ir δ – opioidų receptorių hipotaliame, slopinančius dopaminą išskiriančius neuronus. Vartojant geriamuosius

kontraceptikus, kurių sudėtyje yra didelė estrogeno dozė, PRL gali padidėti, tačiau literatūros duomenys yra priešaringi (30).

Vaistų ir kitų ne prolaktinomos sukeltų priežasčių sukelta hiperprolaktinemija paprastai yra nežymi. Geriausias būdas nustatyti, ar hiperprolaktinemiją sukėlė vaistai, ar ne, yra nutraukti vaisto vartojimą arba, jei tai neįmanoma, jį pakeisti kitu panašios klasės vaistu, kuris, kaip žinoma, nesukelia hiperprolaktinemijos ir stebėti, ar PRL kiekis normalizuojasi (29).

Makroprolaktinomų sukelta prolaktinemija paprastai būna ryški, PRL titrai būna padidėję >10 kartų virš normos ribos. Lyginant su mikroprolaktinomomis – PRL būna padidėjęs mažiau, maždaug 3–10 kartų virš normos ribos. Makroprolaktinomų atveju be hormonų disbalanso simptomų (nevaisingumas, galaktorėja, amenorėja) dažniau pasireiškia masės efekto požymiai – galvos skausmai, regėjimo sutrikimai. Pacientams, turintiems makroprolaktinomas, dažniau yra nustatomas kitų hipofizės hormonų trūkumas (hipopituitarizmas). Pacientams gali trūkti AKTH, TTH, LH, FSH, todėl pasireiškia papildomi simptomai. Dėl AKTH trūkumo gali sutrikti kortizolio gamyba, tuomet pasireiškia silpnumas, žemas kraujospūdis, dėl TTH trūkumo atsiranda hipotirozė – nuovargis, šalčio netoleravimas ir kt., LH, FSH trūkumas lemia sumažėjusį TTE, libido, erekcijos sutrikimus (vyrams), nevaisingumą, menstruacijų nebuvimą (moterims). Taigi, makroprolaktinomų diferencinėje diagnostikoje yra svarbu tai, kad šios sukelia ryškią hiperprolaktinemiją ir platų klinikinių simptomų spektrą (25).

6.5.2. Laboratorinės diagnostikos iššūkiai

Makroprolaktinemija

Makroprolaktinemija yra būklė, kai kraujyje nustatomas padidėjęs PRL lygis, bet didžioji jo dalis yra biologiškai neaktyvi PRL forma – makroprolaktinas. Ši būklė atsiranda dėl didelės molekulinės masės PRL (makroprolaktino) ir imunoglobulino G (IgG) komplekso susidarymo. PRL cirkuliuoja įvairiomis molekulinėmis formomis. Biologiškai aktyvi monomerinė forma (23 kDa) sudaro maždaug 85 % viso cirkuliuojančio PRL kiekio sveikų asmenų organizme ir daugumos pacientų, sergančių hiperprolaktinemija. Be monomerinio PRL, įvairiais kiekiais yra dimerinio „didelio PRL“ (40–60 kDa, maždaug 10–15 %) ir makroprolaktino – „didelio – didelio PRL“ (>150 kDa) (5,14). Makroprolaktinas daugiausia yra PRL ir IgG anti–PRL autoantikūnų kompleksas. Dėl didelės molekulinės masės makroprolaktinas yra lėtai pašalinamas iš kraujotakos, todėl padidėja išmatuojama PRL koncentracija serume. Svarbu tai, kad makroprolaktinas in vivo pasižymi minimaliu biologiniu aktyvumu ir

dažniausiai nesukelia jokios simptomatikos, yra kliniškai nereikšmingas (26). Makroprolaktinemiją reikia diferencijuoti su monomerinio PRL padidėjimu, kuris yra kliniškai svarbus.

Nusodinimas polietilenglikoliu (PEG)

Plačiausiai naudojamas ir rekomenduojamas makroprolaktino atrankos metodas yra nusodinimas PEG. PEG yra inertinis polimeras, kuris atskiria didelės molekulinės masės baltymus, įskaitant makroprolaktiną, palikdamas monomerinį PRL tirpale. Procedūra yra paprasta, nebrangi ir tinkama įprastam naudojimui (14,28).

Gelio filtracijos chromatografija (GFC)

GFC laikoma auksiniu standartu patvirtinant makroprolaktinemiją, nes ji atskiria PRL molekulinės formas pagal dydį (28). GFC gali tiksliai atskirti monomerinį PRL nuo makroprolaktino ir nustatyti, kai abiejų PRL formų kiekis padidėja vienu metu. Tačiau GFC yra brangus, daug laiko reikalaujantis metodas ir netinka įprastam naudojimui. Todėl jis skirtas tik tais atvejais, kai PEG precipitacijos rezultatai yra dviprasmiški arba kai klinikinis makroprolaktinemijos įtarimas yra didelis, nepaisant neigiamo PEG tyrimo (14).

„Kablo efektas“

Dar viena diagnostinė klaida, kurios svarbu išvengti atliekant biocheminį PRL tyrimą yra „kablo efektas“ (didelės dozės kablo efektas). Pacientams, turintiems makroprolaktinomas, išskiriančias itin didelį PRL kiekį, imunologinis tyrimas gali parodyti klaidingai mažą arba normalią PRL vertę dėl tyrimo antikūnų prisotinimo, sukibimo. Tai gali lemti klaidingą diagnozę. Kai magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) metu nustatomas didelis hipofizės darinys, bet serumo PRL yra tik šiek tiek padidėjęs, mėginį reikia praskiesti (pvz.; 1:100) ir pakartotinai ištirti tam, kad būtų galima atmesti „kablo efektą“ (5,29).

„Piltuvėlio efektas“

Kitas diagnostinis iššūkis yra atskirti tikrąją makroprolaktinomą nuo nefunkcionuojančios hipofizės adenomos (NFPA) ar kt. navikų, ar ligų, sukeliančių hiperprolaktinemiją dėl „piltuvėlio efekto“. „Piltuvėlio efektas“ atsiranda dėl hipofizės piltuvėlio suspaudimo nefunkcionuojančia hipofizės

adenoma ar kt. dariniu. Taip sutrinkdama dopamino pernaša ir pasireiškia hiperprolaktinemija, kuri paprastai būna saikesnė nei tikrosios makroprolaktinomos atveju (31).

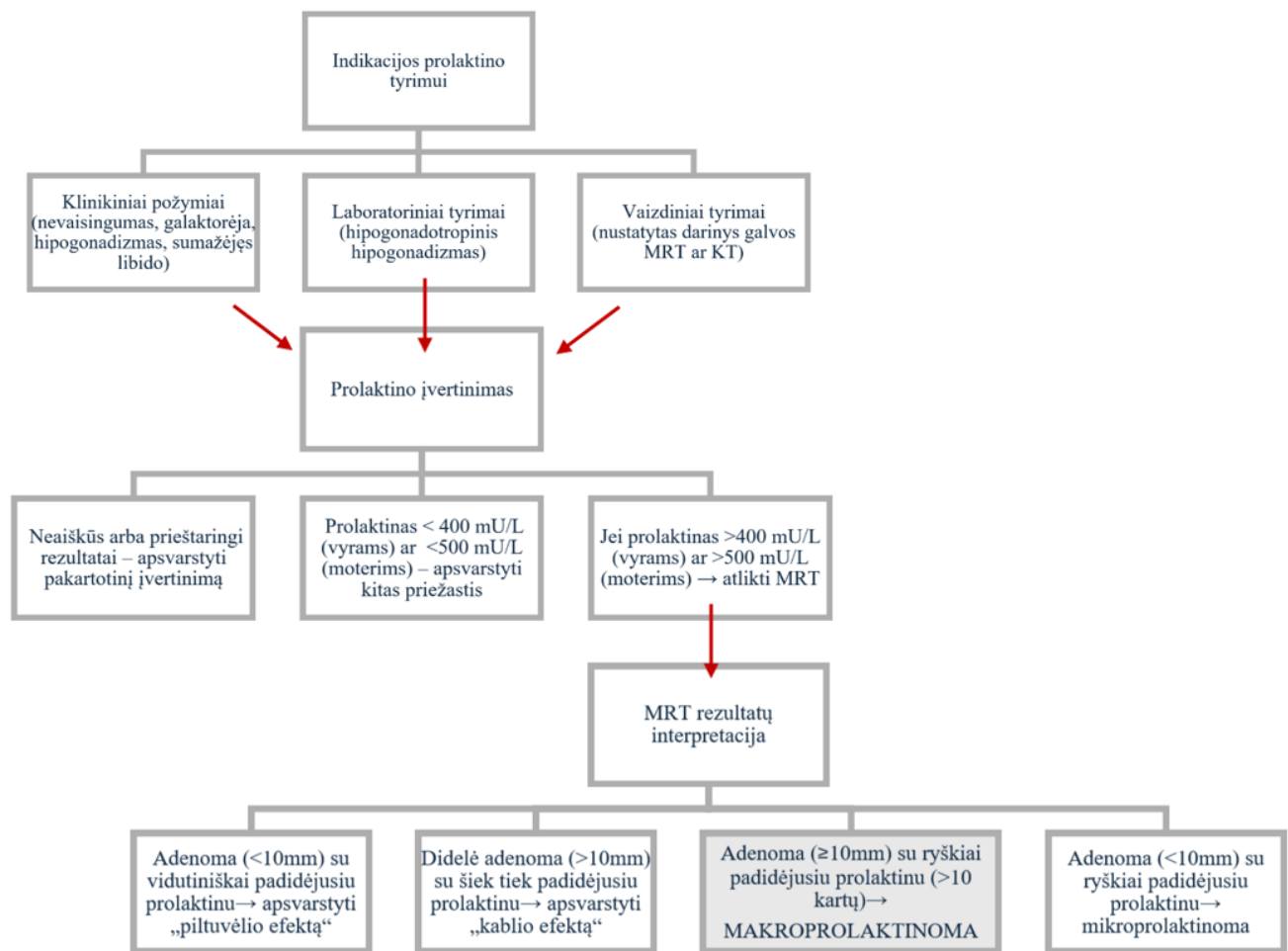
6.5.3. Vaizdiniai tyrimai

Hipofizės MRT tyrimas su gadolinio kontrastavimu yra auksinis standartas makroprolaktinomų diagnostikoje. MRT atliekamas visiems pacientams, kuriems yra patvirtinta patologinė hiperprolaktinemija, atmetus antrines priežastis (5). MRT leidžia tiksliai išmatuoti naviko matmenis, klasifikuoti mikro– arba makroadenomą ir įvertinti ekstraseliarinį išplitimą, kaverninio sinuso invaziją (įvertinti pagal Knosp klasifikaciją), supraseliarinį išplitimą, regos nervo chiazmos suspaudimą ir hipofizės piltuvėlio nukrypimą (25). Naviko skersmuo naudojamas prolaktinomų klasifikavimui: mikroadenoma (< 10 mm) arba makroadenoma (≥ 10 mm), milžiniškos (gigantinės) prolaktinomos apibrėžiamos kaip > 4 cm navikai. Milžiniškos prolaktinomos siejamos su >10 kartų padidėjusiu PRL lygiu ir paprastai pasireiškia tiek hiperprolaktinemijos simptomais, tiek masės pokyčiais (8). Kompiuterinės tomografijos tyrimas su intraveniniu kontrastu yra mažiau informatyvus nei MRT diagnozuojant mažas adenomas ir apibrėžiant naviko išplitimą, tačiau gali būti naudojamas, jei MRT pacientui yra absoliučiai kontraindikuotinas (26).

Regėjimo lauko ištyrimas yra reikalingas pacientams, kurie turi skundų dėl sutrikusio matymo, kuriems yra nustatyta makroadenoma šalia optinės kryžmės MRT tyrime (8).

Makroprolaktinomos diagnozė nustatoma remiantis (25):

- Patvirtinta hiperprolaktinemija (PRL norma vyrams $\sim 60\text{--}300$ mU/L, moterims $\sim 100\text{--}500$ mU/L; atmesta makroprolaktinemija).
- Hipofizės MRT matoma ≥ 10 mm adenoma.
- Antrinės hiperprolaktinemijos priežastys atmestos.
- Makroprolaktinomos atveju PRL kiekis paprastai yra žymiai padidėjęs (> 10 kartų), o PRL padidėjimo laipsnis paprastai koreliuoja su naviko dydžiu.



3 paveikslas. Diagnostikos algoritmas (25).

6.6. Gydyimas

Svarbiausi makroprolaktinomų gydymo tikslai yra šie: normalus PRL kiekis kraujo serume, naviko tūrio sumažėjimas, masės poveikio sukeltų simptomų sumažėjimas, lytinių liaukų funkcijos (vaisingumo) atsistatymas, regėjimo lauko pažeidimo (jei buvo) sumažėjimas bei recidyvo prevencija. Šiuolaikinis makroprolaktinomų gydymo pagrindas remiasi medikamentiniu gydymu, o chirurgija ir radioterapija skiriamos, tik kai yra tam specifinės indikacijos (žr. 4 paveikslą) (5,25).

6.6.1. Medikamentinis gydymas: dopamino agonistai

Dopamino agonistai yra pirmos eilės makroprolaktinomų gydymui skirti vaistai, kurių veikimas pagrįstas jų gebėjimu jungtis prie laktotropinių ląstelių dopamino D2 receptorių, taip slopinant PRL sekreciją ir skatinant naviko susitraukimą. Prolaktinomos turi didelį D2 receptorių kiekį ir tai paaiškina jų jautrumą dopaminerginei stimuliacijai (5,25).

Kabergolinas kaip pirmos eilės vaistas

Dėl geresnio veiksmingumo ir toleravimo, palyginti su bromokriptinu, kabergolinas tapo pirmo pasirinkimo vaistu gydant makroprolaktinomas (25). Tyrime, kuriame dalyvavo 459 moterys, sergančios hiperprolaktinemija ir prolaktinoma, PRL kiekis normalizavosi 83 % kabergoliną vartojusių tiriamųjų, palyginti su 59 % bromokriptinu gydytų tiriamųjų. Mechanizmai, lemiantys didesnę kabergolino veiksmingumą, gali būti susiję su didesniu jo afinitetu dopamino receptorių prisijungimo vietoms, lyginant su bromokriptinu (32). Makroprolaktinomų atveju paprastai reikia didesnių kabergolino dozių nei mikroadenomų atveju, kad būtų pasiekta normoprolaktinemija. Rekomenduojama kabergolino dozė yra 0,5–3,5 mg per savaitę priklausomai nuo prolaktinemijos ir kitų simptomų. Kabergolinas taip pat yra geriau toleruojamas, pasižymi mažesniu šalutiniu poveikiu virškinamajam traktui ir mažesniu ortostatinės hipotenzijos pavojumi nei bromokriptinas, tai lemia didesnis selektyvumas D2 receptoriams (6,9,25).

Kiti vaistai

Bromokriptinas išlieka svarbiu vaistu, ypač specifinėse klinikinėse situacijose (pvz.; nėštumas, kabergolinas yra netoleruojamas). Bromokriptino dozės svyruoja nuo 2,5 iki 15 mg per parą. Makroprolaktinomos paprastai reikalauja didesnių bromokriptino dozių, o didelės bromokriptino dozės yra susijusios su netoleruojamu šalutiniu poveikiu. Kvinagolidas gali būti naudojamas kaip alternatyvus preparatas. Kvinagolido dozės svyruoja nuo 75 iki 300 µg per parą. Palyginti su bromokriptinu, kvinagolidas taip pat veiksmingai mažina PRL kiekį kraujyje. Temozolomidas yra rezervinis vaistas. Tai yra alkililantis chemoterapinis vaistas, skirtas agresyvių prolaktinomų, atsparių visiems kitiems gydymo būdams, gydymui (6,9,25).

6.6.2. Atsparumas

Atsparumas dopamino agonistams yra kliniškai reikšmingas iššūkis gydant makroprolaktinomas. Atsparumas dopamino agonistams apibrėžiamas kaip nesugebėjimas normalizuoti PRL kiekio ir (arba) sumažinti naviko dydžio 30–50 % per 3 mėn., vartojant maksimalias toleruojamas dopamino agonistų dozes (33). Atsparumo dažnis yra 5 % mikroprolaktinomų ir 20 % makroprolaktinomų atveju. Yra išskiriami keli atsparumo dopamino agonistams prognostiniai veiksniai: didelis naviko tūris, vyriška lytis, aukštas pradinis PRL lygis bei sulėtėjęs PRL kiekio kraujyje normalizavimosi laikas, cistiniai, hemoraginiai ir (arba) nekroziniai naviko komponentai, MEN– 1 sindromas (33,34).

Kai pasireiškia atsparumas vienam iš dopamino agonistų, galima apsvarstyti įvairias gydymo strategijas. Pirma iš jų yra dozės didinimas iki didžiausios toleruojamos (kabergolino iki 7 mg per savaitę, bromokriptino iki 30 mg per parą, o kvinagolido iki 300 µg). Dopamino agonistų keitimas: kabergoliną galima keisti bromokriptinu (nors šis paprastai yra mažiau efektyvus), jei gydymas buvo pradėtas bromokriptinu – pereiti prie kabergolino, retais atvejais galima skirti kvinagolidą. Chirurgija ar radioterapija turėtų būti skiriama pacientams, kurie netoleruoja dopamino agonistų arba yra jiems atsparūs (6,25). Alternatyvūs vaistai skiriami gydymui atsparių, agresyvių makroprolaktinomų gydymui yra labiau rezerviniai, literatūros duomenys apie jų efektyvumą yra riboti. Tokie vaistai yra: mechaniniai rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriai, somatostatino analogai, selektyvūs estrogenų receptorių moduliatoriai ir tirozino kinazės inhibitoriai (6,34).

6.6.3. Šalutinis poveikis

Dopamino agonistai gali sukelti šalutinį poveikį: galvos skausmą, svaigimą, mieguistumą, nuovargį, virškinamojo trakto simptomus (pykinimą vėmimą, vidurių užkietėjimą, viduriavimą, kepenų nepakankamumą), širdies ir kraujagyslių sistemos simptomus (ortostatinę hipotenziją, aritmijas, nuo ilgo (> 5 m.) vartojimo didelėmis dozėmis – fibrozinis širdies vožtuvų pokyčius), cerebrospinalinio skysčio (CSF) rinorėją (tai yra chirurginės intervencijos indikacija), taip pat psichikos simptomus (nuotaikos svyravimus, depresiją, nerimą ir nemigą, impulsų kontrolės sutrikimus, retai – psichozę) (5,25,34). Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis priklauso nuo vartojamos dozės ir gydymo trukmės, vartojimo laiko. Šalutinį poveikį galima sumažinti, vaistą pradedant vartoti nuo mažesnių dozių, vartojant jį valgio metu ir palaipsniui didinant dozę. Tačiau apie 3 % pacientų netoleravimas išlieka, tuomet gydymas dopamino agonistais yra nutraukiamas (5,34,35).

6.6.4. Gydymo kontrolė ir trukmė

Rekomenduojama stebėti klinikinį atsaką į gydymą dopamino agonistais atliekant PRL tyrimą kas 2–3 mėnesius, kol PRL lygis sumažės. Pakartotiniai makroadenomų MRT tyrimai turėtų būti atliekami po 2–3 mėnesių nuo gydymo pradžios. Patvirtinus makroprolaktinomos sumažėjimą, pakartoti vaizdinį tyrimą po 1 metų, o vėliau, jei PRL kiekis padidėja. Jei diagnozės metu buvo regėjimo lauko defektas, stebėjimo metu svarbu atlikti regėjimo lauko įvertinimą (25). Optimali dopamino agonistų terapijos trukmė makroprolaktinomų gydymui išlieka diskusijų objektu. Kabergolino vartojimą galima svarstyti saugiai nutraukti pacientams, kurie pasiekė normalų PRL kiekį vartodami mažas palaikomąsias kabergolino dozes, gydymo trukmė > 2 metai ir stebimas ryškus adenomos sumažėjimas. Ilgalaiškės

remisijos po gydymo nutraukimo prognostiniai veiksniai yra šie: neinvazyvi, nedidelė adenoma, pradinis naviko dydis sumažėjo daugiau nei 50 %, gydymo trukmė mažiausiai 2 metai, gydymui reikia mažų kabergolino dozių (0,25–0,5 mg per savaitę), PRL kiekis kraujyje yra normalus (5,25,34). Svarstant gydymo vaistais nutraukimą, rekomenduojama pakartoti MRT tyrimą. Jei bandoma nutraukti gydymą dopamino agonistais, PRL turėtų būti matuojamas kas 3 mėnesius pirmaisiais metais, o vėliau kas metus. Jei nutraukus dopamino agonistų vartojimą, PRL padidėja arba atsiranda kiti pokyčiai: galvos skausmai, regėjimo sutrikimai ar hipofizės disfunkcija, reikia atlikti MRT tyrimą. Pacientams, kuriems po kabergolino vartojimo nutraukimo pasikartoja hiperprolaktinemija, rekomenduojama pakartotinai skirti dopamino agonistus. Tiems pacientams, kuriems reikia atnaujinti gydymą vaistais po gydymo nutraukimo, antrasis bandymas nutraukti dopamino agonistų vartojimą gali būti sėkmingas po papildomų 2–3 metų gydymo (25).

6.6.5. Gydymo vaistais efektyvumas

Gydant prolaktinomas dopamino agonistais (kabergolinu ar bromokriptinu), tiek mikroprolaktinomos, tiek makroprolaktinomos dažniausiai gerai reaguoja į terapiją, sumažėja PRL koncentracija ir naviko dydis. Vis dėlto svarbu pabrėžti, kad mikroprolaktinomų atveju gydymo efektyvumas paprastai yra didesnis – dažniau pasiekama PRL normalizacija ir visiška ar beveik visiška naviko regresija. Makroprolaktinomų atveju taip pat būdingas reikšmingas naviko sumažėjimas, tačiau dėl didesnio pradinio naviko tūrio, galimo invazyvumo ir dažnesnio atsparumo dopamino agonistams (iki 20 %), daliai pacientų gali prireikti didesnių vaistų dozių (kabergolino poreikis makroprolaktinomų gydymu gali siekti nuo 0,5 iki 7 mg per savaitę lyginant su mikroprolaktinomų – nuo 0,25 iki 1 mg per savaitę, bromokriptino atitinkamai – nuo 2,5 iki 15 mg per parą ir nuo 1,15 iki 5 mg per parą), ilgesnės gydymo trukmės arba papildomų gydymo metodų, tokių kaip chirurginis ar radioterapinis gydymas (25,33,34). Taigi, nors gydymas vaistais yra pirmo pasirinkimo ir labai veiksmingas, gydymo prognozė makroprolaktinomų atveju yra ne tokia palanki kaip mikroprolaktinomų.

6.6.6. Chirurginis gydymas

Transsfenoidalinė chirurgija (TSS) yra pagrindinis chirurginis makroprolaktinomų gydymo metodas. Chirurginio gydymo indikacijos yra šios (6):

- Atsparumas dopamino agonistams. Nepavyksta normalizuoti PRL kiekio ir (arba) pakankamai sumažinti naviko masės, vartojant dopamino agonistus (36).

- Dopamino agonistų netoleravimas. Pasireiškiantis nuolatinis šalutinis poveikis, dėl kurio negalima tęsti gydymo vaistais (6).
- Hipofizės apopleksija. Ūmus kraujavimas ar infarktas naviko viduje, kuriam reikalinga skubi dekompresija (25).
- Matymo sutrikimas. Nuolatiniai ar blogėjantys regėjimo lauko defektai, nepaisant gydymo dopamino agonistais (35).
- Smegenų skysčio rinorėja. Pasireiškia kaip naviko susitraukimo komplikacija taikant dopamino agonistų terapiją (25).
- Paciento pageidavimai. Kai kurie pacientai gali rinktis operaciją, kad išvengtų ilgalaikio medikamentinio gydymo, tačiau šio gydymo pasekmės ir komplikacijos turi būti aptartos individualiai (6).

Makroprolaktinomų chirurginio gydymo rezultatai paprastai yra ne tokie palankūs kaip mikroadenomų dėl šių navikų dydžio, invazyvumo ir sudėtingumo. Knosp klasifikacija yra radiologinis kaverninio sinuso invazijos rodiklis, svarbus priimant sprendimus dėl makroprolaktinomų chirurginio gydymo (žr. 3 lentelę) (37,38).

3 lentelė. Knosp klasifikacija (38).

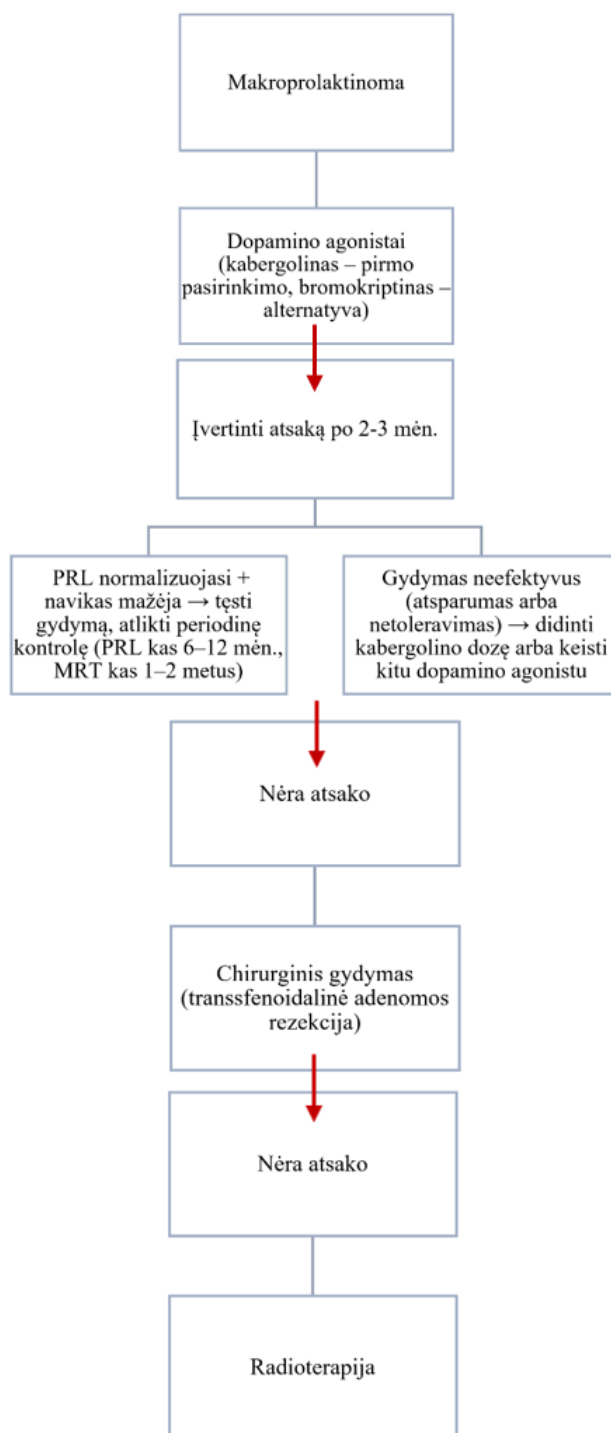
Laipsnis	Aprašymas
0	Navikas nepasiekia medialinės vidinės miego arterijos (ICA) linijos, invazijos nėra
1	Navikas pasiekia medialinę ICA liniją, jos neperžengia, maža invazijos tikimybė
2	Navikas pasiekia lateralinę ICA liniją, jos neperžengia, galima invazija
3	Navikas peržengia lateralinę ICA liniją, didelė invazijos tikimybė
4	ICA visiškai apsupta naviko, beveik visada invazija

Esant Knosp 0–2 stadijos prolaktinomoms, chirurginės intervencijos išeitys specializuotuose centruose rodo palankius remisijos ir naviko kontrolės rezultatus, tačiau Endokrinologų draugijos gairės pabrėžia

individualų gydymo plano sudarymą. Aukštesni Knosp balai (3–4) yra susiję su mažesne visiškos rezekcijos tikimybe ir didesniu chirurginio gydymo sudėtingumu, chirurginis naviko pašalinimas išlieka efektyvus, tačiau dažniausiai tai tik dalinė naviko rezekcija, dopamino agonistų terapija dažnai tęsiama po operacijos ar svarstoma radioterapija (25,37,39). Vieno tyrimo metu buvo nagrinėti 274 pacientai, kuriems buvo gydomos prolaktinomos. Buvo nustatyta, kad tarp pacientų, turinčių makroprolaktinomą, vidutinis naviko tūrio sumažėjimas po gydymo vien dopamino agonistais buvo 53,8 %, po gydymo dopamino agonistais ir chirurginiu būdu – 94,9 % bei tik po chirurginio gydymo 94,1 % (39). Nors bendras mirtingumas po šios operacijos yra mažesnis nei 0,5 %, gali pasireikšti sunkios komplikacijos: CSF nutekėjimas, meningitas, insultas, intrakranijinis kraujavimas, regėjimo praradimas, hipopituitarizmas, hiponatremija, o hiperprolaktinemijos pasikartojimo dažnis po operacijos yra 10–50 % pacientų (5,9). Todėl yra laikoma, jog neurochirurginis prolaktinomų gydymas yra ne toks veiksmingas kaip medikamentinis gydymas (9).

6.6.7. Radioterapinis gydymas

Radioterapija yra skirta pacientams, kuriems nebuvo veiksmingas (ar toleruojamas) nei medikamentinis, nei chirurginis gydymas, arba chirurginė intervencija yra kontraindikuotina. Gydymui yra galimi stereotaksinės radiochirurgijos ar išorinės spindulinės terapijos metodai (6). Vieno tyrimo metu, kuriame dalyvavo 28 pacientai po prolaktinomų gydymo stereotaksine radioterapija, normalus PRL kiekis buvo pasiektas maždaug 82 % pacientams, o adenomos augimo sustabdymas ar sumažėjimas fiksuotas visais atvejais (40). Tačiau teigiamas poveikis pasireiškia po kelių metų, o neigiamas poveikis – hipopituitarizmas, gretimų struktūrų pažeidimas pasireiškia dažnai bei vis tiek gali būti reikalingas gydymas dopamino agonistais. Todėl radioterapinis gydymas yra rezervinis ir taikomas retai (5,25).



4 paveikslas. Gydyimo algoritmas.

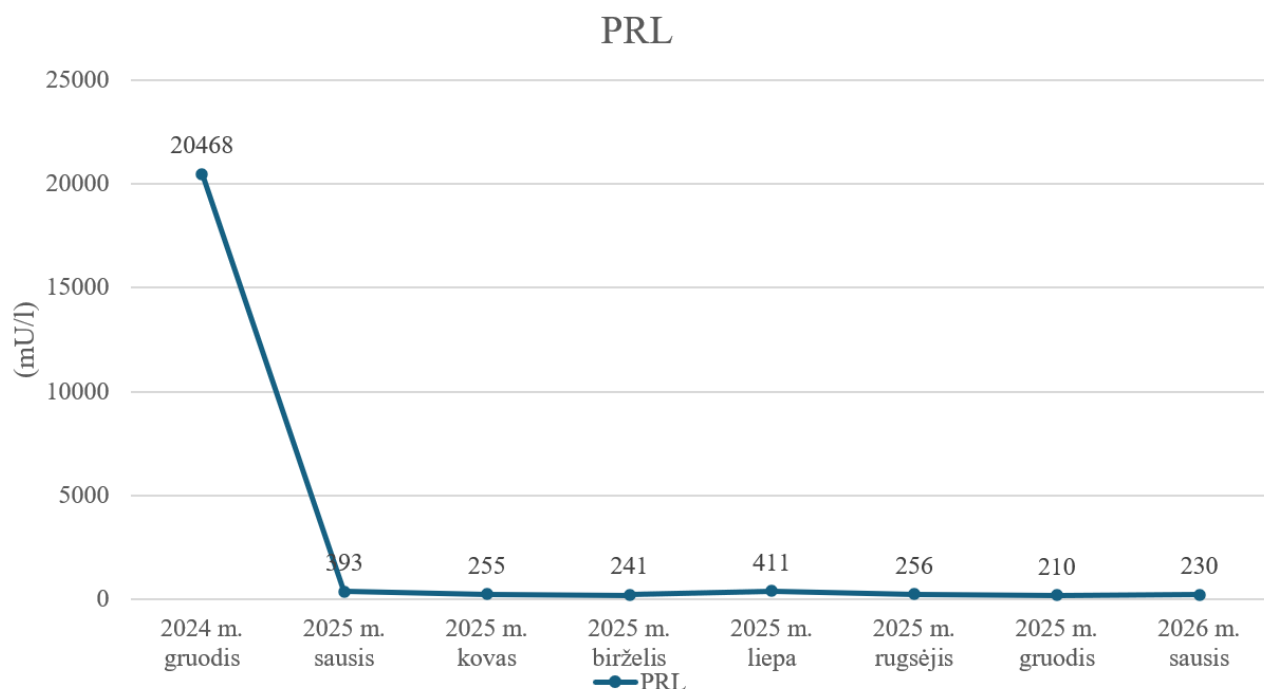
7. KLINIKINIS ATVEJIS NR. 1

24 metų amžius vyras 2024 m. gruodžio mėn. buvo nukreiptas endokrinologo konsultacijai dėl rytinio galvos skausmo ir naktinio prakaitavimo. Atlikus biocheminį kraujo tyrimą nustatyta: **PRL 20468,9**

(mU/l) (norma 72,6–407,4 mU/l), **TTE 3,73** (nmol/l) (norma 8,33–30,19 nmol/l), LT4 13,41 (pmol/l) (norma 9–19 pmol/l), lytinius hormonus sujungiantis globulinas (SHBG) 18,5 (nmol/l) (norma 13,5–71,4 nmol/l), laisvų androgenų indeksas (**LAI 20,16** (%)) (norma 24,5–113,3 %), IGF– 1 135 (µg/L) (norma 98,7–289 µg/L), COR 5 (nmol/l) (po 1 mg dexta) (norma <50 nmol/l). Kraujo tyrimuose matoma **ryški hiperprolaktinemija, būdinga makroprolaktinomai, ryškus hipogonadizmas**, eutirozė. COR adekvatus slopinimas po 1 mg dexta, Kušingo sindromą galima atmesti.

Atlikus hipofizės MRT 2024– 12– 14: hipofizė padidėjusi, nestruktūriška – matmenys: ~14 × 24 × 16 mm; adenohipofizės priekinis viršutinis kontūras išsigaubęs, liečiama, tačiau nedeformuojama regos nervų kryžmė. Neurohipofizė įprasto signalo, padėtis normali. Adenohipofizėje 14 × 24 × 15 mm netaisyklingos formos navikas su cistine degeneracija (cista 9 × 12 mm). Santykis su venomis pagal Knosp: deš. – Knosp 0, kair. – Knosp 2. *Infundibulum* struktūriškas, nedislokuotas. Supraseliarinė cisterna nedeformuota. Paraseliariai patologinių darinių nesimato. Pagumburio sritis be ypatumų. Išvada: **hipofizės makroadenoma** su cistine degeneracija (žr. 6 ir 7 paveikslą).

Diagnozuojama **makroprolaktinoma, antrinis hipogonadizmas**. Dėl ženkliai padidėjusio PRL ir MRT nustatytos makroadenomos nuo 2024 m. gruodžio mėn. pacientui skirtas kabergolinas 0,5 mg/sav. 2025 m. sausio mėn. pacientas aptartas tarpdisciplininame konsiliume: medikamentinio gydymo kabergolinu efektas labai geras – PRL nuo 20468,9 (mU/l) sumažėjo iki 393 (mU/l), operacinis gydymas nesiūlomas, rekomenduota tęsti kabergoliną 0,5 mg/sav.



5 paveikslas. PRL dinamika gydymo metu.

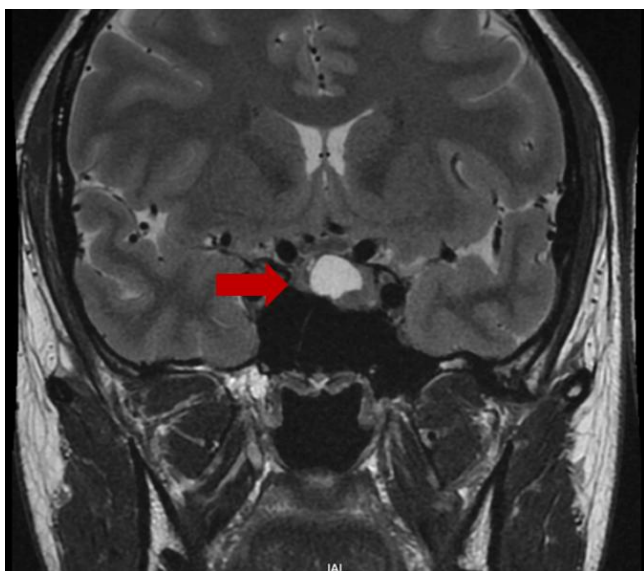
4 lentelė. COR, TTE dinamika gydymo metu.

	COR	TTE
2024– 12– 11 (po 1 mg dexta)	5 (nmol/l)	3,73 (nmol/l)
2025– 01– 21 (po pietų)	87 (nmol/l)	3,82 (nmol/l)
2025– 03– 17 (ryte)	262 (nmol/l)	10,85 (nmol/l)
2025– 07– 09 (ryte)	289 (nmol/l)	13,94 (nmol/l)
2025– 12– 29 (ryte)	139,7 (nmol/l)	–
2026– 01– 02 (ryte prieš sinakteno mėginį)	118,3 (nmol/l)	–
2026– 01– 02 (po sinakteno mėginio)	383 (nmol/l)	–

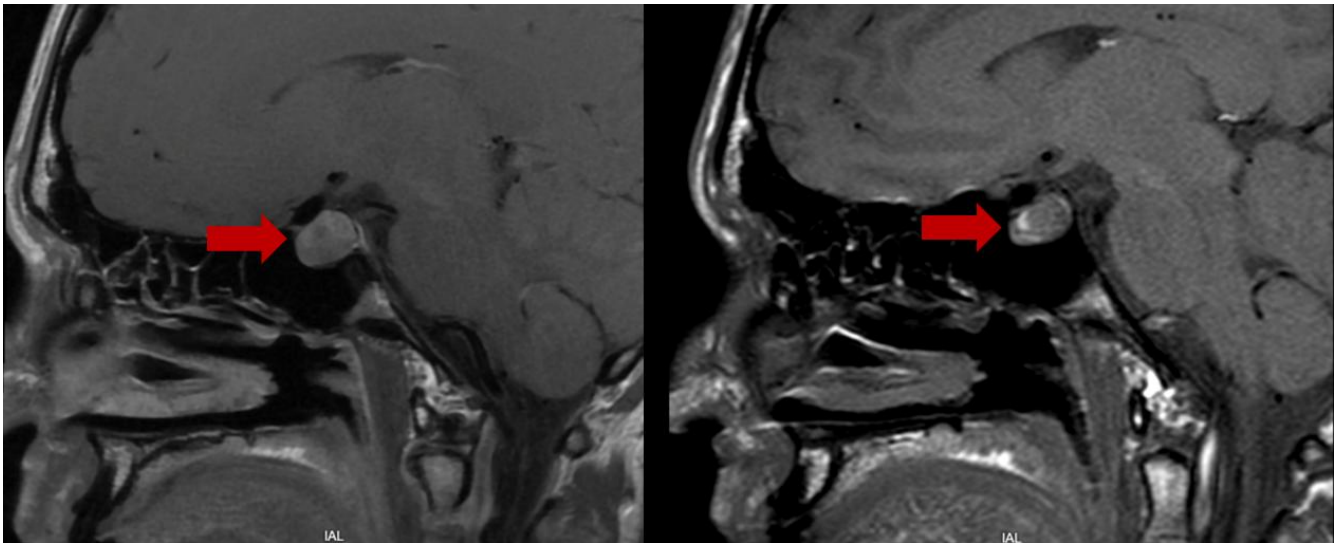
Kraujo tyrimai dinamikoje (2024 m. – 2026 m.) (žr. 4 lentelę ir 5 paveikslą): PRL reikšmingai sumažėjęs, TTE rodo atsistatančią gonadinę funkciją, hipogonadizmas regresuoja, COR – normos ribose, tačiau

2026– 01– 02 atliekamas sinakteno mėginys ir nustatomas **antrinis antinksčių nepakankamumas**, skirtas prednizolonas 2,5mg × 1.

Vaizdiniai tyrimai dinamikoje (2024 m. – 2025 m.) (žr. 6 ir 7 paveikslą): hipofizės MRT 2025 kovo mėn. lyginant su 2024 gruodžio mėn. atliktu MRT navikas sumažėjo iki $\sim 12 \times 14 \times 10$ mm, buvo atitinkamai $\sim 21 \times 15 \times 12$ mm (dinamikoje žymiai sumažėjo cistinis komponentas, panašu buvusi apopleksija), nedidelis T1 hiperintensinis intarpas – galimi poūmio kraujų produktai. Išvada: intraseliarinis navikas kairiojoje pusėje, galimai makrodenoma, dinamikoje mažesnis – sumažėjusio cistinio intarpo sąskaita, galimai po buvusios apopleksijos. 2025– 07– 21– hipofizės MRT, navikas stabilus: $\sim 12 \times 14 \times 10$ mm, cistinis komponentas ženkliai sumažėjęs, heterogeniškai kaupia kontrastą, dinamika be progresijos.



6 paveikslas. Hipofizės MRT 2024 – 12– 14 koronariniame vaizde.



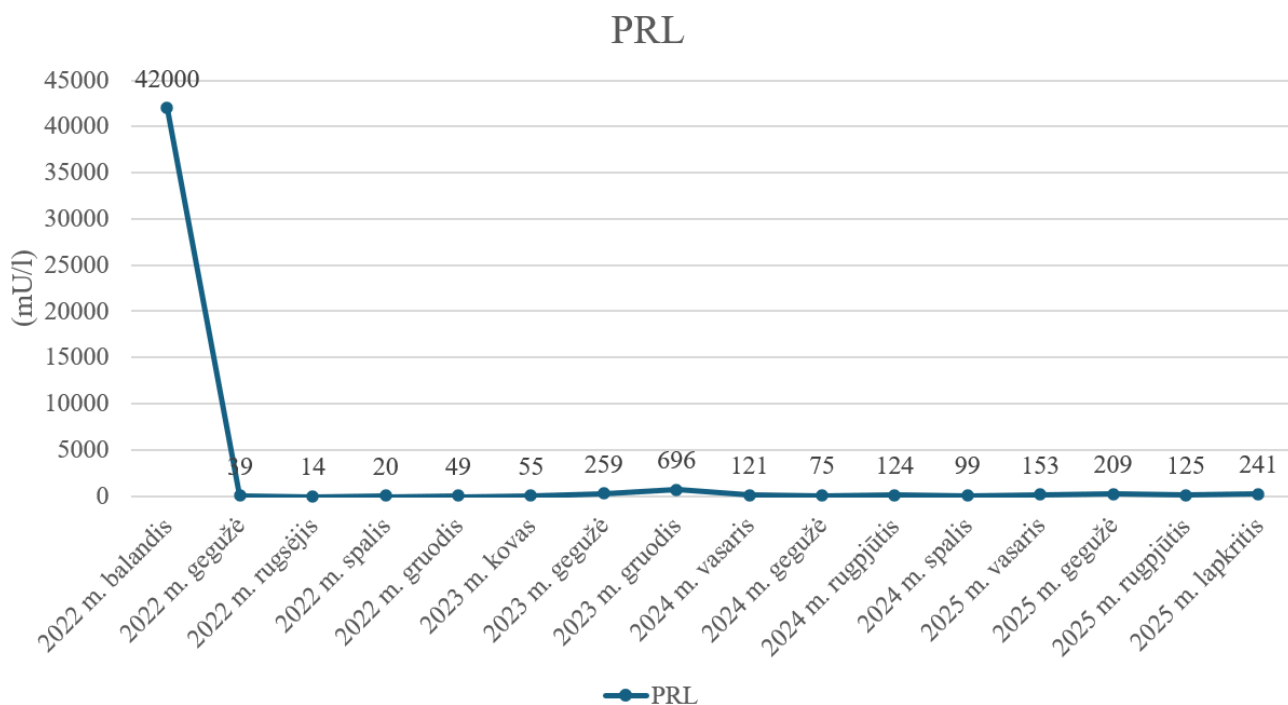
7 paveikslas. Hipofizės MRT 2024 – 12– 14 lyginant su 2025 – 03– 25 sagitaliniame vaizde.

Ligos eiga: 2025 06 pacientui atsirado psichozės, manijos reiškiniai, hiperaktyvumas (pirmą kartą gyvenime). Epizodai kartojosi, ypač didelėse erdvėse, esant didesniam žmonių kiekiui, pacientas teigė, kad prarado empatijos jausmą, keitėsi emocijos. Savijautos pasikeitimus siejo su tuo metu mažinta kabergolino doze, todėl dozė vėl padidinta iki $0,25\text{mg} \times 2\text{k. sav.}$ Taip pat pacientui buvo fiksuoti AKS sumažėjimo epizodai (iki $90/60\text{ mmHg}$) ir 2026–01–02 nustatytas antrinis antinksčių nepakankamumas. 2026 01 psichinė būseną pagerėjo, maniją kontroliuoja geriau, bet didesnėse stresinėse situacijose atsiranda drebinimas, pabalimas, alpimo jausmas. Daugiausia duomenų, kad manijos simptomus sukėlė kabergolinas (literatūroje aprašomi atvejai panašaus amžiaus pacientams). 2026–01–28 pacientas kreipėsi į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų endokrinologą konsultacijai dėl tolimesnės gydymo taktikos pasireiškus kabergolino nepageidaujamiems reiškiniais, aptartas tarpdisciplininėje komandoje dalyvaujant gydytojams endokrinologams, radiologui ir neurochirurgams: vertinant radiologinius ir laboratorinius tyrimus stebimas teigiamas atsakas į kabergoliną – darinio dydis sumažėjęs, PRL koncentracija normoje. Gydymas keičiamas į bromokriptiną tikintis mažiau šalutinių reiškinų, jei gydymas būtų neefektyvus ar sukeltų šalutinius poveikius, gali būti siūloma stereotaksinės radiochirurgijos Gama peiliu galimybė. Skirtas bromokriptinas $2,5\text{mg} \times 1$, tęsiamas hipopituitarizmo gydymas hidrokortizonu $10+5\text{ mg}$. Pacientas toliau prižiūrimas endokrinologo.

8. KLINIKINIS ATVEJIS NR. 2

48 metų amžius vyras 2022 m. vasario mėn. kreipėsi į endokrinologą dėl pirmą kartą nustatytų mazgų skydliaukėje, 2021 m. gruodžio mėn. **TTH** buvo **0,2** (mU/l) (norma 0,4–4 mU/l). 2022 m. vasario mėn. nustatyta netoksinė daugiamazgė struma, iš kurios mazgų atlikus aspiracinę biopsiją nustatyti gerybiniai pokyčiai, pakartojus kraujo tyrimus: **TTH 0,07** (mU/l), **LT4 8,86** (pmol/l) (norma 9–19 pmol/l) – sumažėję, skydliaukės nepakankamumui gydymas tiroksinu neskirtas, kol neatmestas antinksčių nepakankamumas. 2022 m. vasario mėn. dėl galvos skausmų pacientas kreipėsi į neurologą ir pacientui buvo atliktas galvos MRT. MRT išvada: turkiabaltis prasiplėtęs; intra– ir supraseliariai – $20 \times 16 \times 18$ mm darinys, viršutiniu kraštu siekiantis regos nervų kryžmę. Vaizdas atitinka **hipofizės makroadenomą**. Tuomet pacientas vėl buvo nukreiptas endokrinologo konsultacijai. Atlikus biocheminį kraujo tyrimą 2022 m. balandžio mėn. – **PRL > 42 000** (mU/l) (norma 72,6–407,4 mU/l), – ypač ryški hiperprolaktinemija, FSH 3,0 (U/l) (norma 0,95–11,95 U/l), LH 2,02 (U/l) (norma 0,57–12,07 U/l) – normos ribose, **TTE 5,65** (nmol/l) (norma 8,33–30,19 nmol/l), – hipogonadizmas, COR 176 (nmol/l) (norma 101–536 nmol/l ryte) – žemutinėse normos ribose, IGF–1 120 (μg/l) (norma 98,7–289 μg/L) – normos ribose. Teigiama šeiminė anamnezė – motinai atlikta skydliaukės operacija. Pacientas taip pat konsultuotas oftalmologo dėl regėjimo lauko įvertinimo – be pakitimų.

Diagnozuojama **makroprolaktinoma, antrinis hipogonadizmas, antrinis antinksčių ir skydliaukės nepakankamumas**. Paskirtas gydymas: kabergolinas 1 mg 2k/sav., levotiroksinas 50 μg/d, hidrokortizonas 10 mg/d.



8 paveikslas. PRL dinamika gydymo metu.

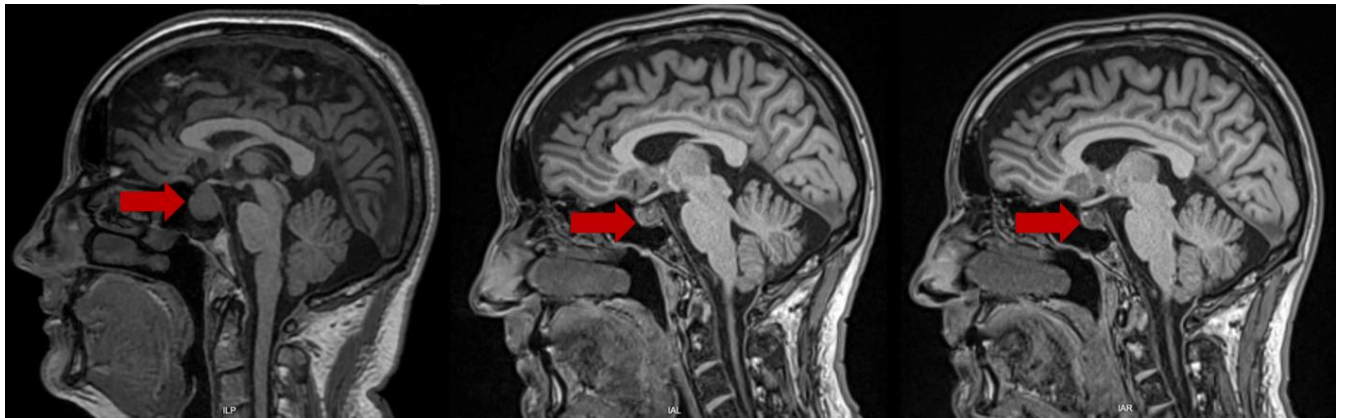
5 lentelė. LT4, COR, TTE dinamika gydymo metu.

	LT4	COR (ryte)	TTE
2022– 02– 10	8,86 (pmol/l)	–	–
2022– 04– 06	–	176 (nmol/l)	5,65 (nmol/l)
2022– 05– 25	14,81 (pmol/l)	–	–
2022– 08– 02	10,80 (pmol/l)	384 (nmol/l)	–
2022– 12– 16	11,87 (pmol/l)	–	–
2023– 05– 12	12,68 (pmol/l)	–	10,99 (nmol/l)
2024– 02– 05	12,16 (pmol/l)	–	–
2024– 10– 31	13,21 (pmol/l)	375 (nmol/l)	–
2025– 02– 03	–	219 (nmol/l)	–

Kraujo tyrimai dinamikoje (2022 m. – 2025 m.) (žr. 5 lentelę ir 8 paveikslą): PRL reikšmingai sumažėjęs nuo 42000 (mU/l) iki 241 (mU/l), TTE rodo atsistačiusią gonadinę funkciją, hipogonadizmas regresavo, COR ir LT4 – normos ribose, antinksčių ir skydliaukės funkcija atsistatė.

Gydymo eiga: 2022–07 – hidrokortizonas nutrauktas, 2022–10 – levotiroksinas nutrauktas, kabergolino dozė palaipsniui sumažinta iki 0,25 mg/sav. 2024–09 pacientas aptartas tarpdisciplininame aptarime – medikamentinio gydymo efektas geras – pasiekta normoprolaktinemija, adenomos tūris mažėja. Indikacijų chirurginiam gydymui nėra. Rekomenduojama tęsti ilgalaikį medikamentinį gydymą dopamino agonistais.

Vaizdinių tyrimų dinamika (2022 m. – 2025 m.) (žr. 9 paveikslą): lyginant 2022–02–11 MRT ($20 \times 16 \times 18$ mm darinys) su 2023–04–22 MRT ($\sim 11 \times 6 \times 13$ mm darinys), adenoma yra ženkliai sumažėjusi, atsiradęs cistinis–degeneracinis intarpas, su regos nervų kryžme kontakto nėra, gera reakcija į dopamino agonistą. 2024–08–20 MRT adenomos dydis $\sim 11 \times 5 \times 11$ mm – tolimesnis nežymus mažėjimas. Atsitiktinis radinys: ~ 15 mm retrocerebeliarinė arachnoidinė cista (be klinikinės reikšmės). 2025–12–16 MRT adenoma $\sim 11 \times 5 \times 11$ mm, be reikšmingos dinamikos, stabili rezidualinė adenoma.



9 paveikslas. Hipofizės MRT 2022 – 02– 11 lyginant su 2023 – 04– 22 ir su 2025– 12– 16 sagitaliniame vaizde.

Taigi, šiam pacientui buvo diagnozuota didelė PRL sekretuojanti hipofizės adenoma (makroprolaktinoma), kuri labai gerai reagavo į kabergolino terapiją. Pasiekta hiperprolaktinemijos biocheminė remisija, nėra regos ar neurologinių sutrikimų, pakaitinė antinksčių ir skydliaukės terapija šiuo metu nereikalinga. Pacientas šiuo metu jaučiasi gerai, tęsiamas gydymas kabergolinu 0,25 mg/sav.

9. DISKUSIJA

9.1. Klinikinių atvejų analizė bei sąsajos su literatūros apžvalga

Nagrinėti klinikiniai atvejai atskleidžia makroprolaktinomų diagnostikos ir gydymo keliamus iššūkius. Pirmajam pacientui pasireiškė vienas iš tipinių makroprolaktinomoms būdingų požymių – galvos skausmas. Pacientas buvo išsamiai ištirtas pagal naujausias Endokrinologų draugijos rekomendacijas: įvertintas PRL, COR, LT4, IGF– 1, SHBG, LAI, TTE, atliktas hipofizės MRT, atvestos antrinės hiperprolaktinemijos priežastys (25). Laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai (ryškus PRL padidėjimas – 20468,9 (mU/l) ir makroadenoma $\sim 14 \times 24 \times 15$ mm su cistine degeneracija matoma galvos MRT) atskleidė, jog pacientas turi funkciškai aktyvią PRL sekretuojančią hipofizės makroadenomą, sukėlusią antrinę hipogonadotropinę hipogonadizmą. Gydymui pasirinktas pirmos eilės vaistas – kabergolinas 0,5 mg/sav.. Pacientui buvo periodiškai atliekami laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai. Diagnozuota makroprolaktinoma labai gerai reagavo į gydymą kabergolinu, reikšmingai sumažėjo: $\sim 12 \times 14 \times 10$ mm, buvo pasiekta biocheminė ligos kontrolė – PRL 230 (mU/l), gonadinė funkcija atsistatė, tačiau dėl hipofizės nepakankamumo (kuris galimai buvo dėl įvykusios hipofizės apopleksijos), išsivystė antrinis antinksčių nepakankamumas. Antrinis antinksčių nepakankamumas išsivysto, nes hipofizė išskiria per mažai AKTH, kuris stimuliuoja antinksčius gaminti COR (41). Tuomet gali pasireikšti tokie simptomai kaip silpnumas, nuovargis, hipotenzija, svorio mažėjimas. Šiam pacientui pasireiškė hipotenzija, gydymui skirta pakaitinė gliukokortikoidų terapija – prednizolonas, hidrokortizonas. Labai įdomu tai, kad pacientui pasireiškė palyginti retas, bet sunkus kabergolino pašalinis poveikis – psichozės, manija, nuotaikos pokyčiai, impulsų kontrolės sutrikimai. Impulsų kontrolės sutrikimai yra psichikos sveikatos sutrikimai, pasireiškiantys nesugebėjimu atsisipirti žalingiems potraukiams ar impulsams, kurie kenkia pačiam asmeniui ar aplinkiniams (hiperseksualumas, patologinis lošimas, kompulsyvus apsipirkinėjimas ir kompulsyvus valgymas) (42). Vieno daugiacentrio skerspjuvio tyrimo metu, kuriame vertinti 308 pacientai, turintys prolaktinomą ir gydomi dopamino agonistais, buvo nustatyta, jog impulsų kontrolės sutrikimų dažnis vartojant kabergoliną yra 17 % (43). Literatūroje pabrėžiama, kad toks kabergolino pašalinio poveikio pasireiškimas yra dažnesnis nei manyta, todėl ateityje ši problema bus nagrinėjama toliau, o pacientams, gydomiems dopamino agonistais, svarbu žinoti apie šį pašalinį vaisto poveikį. Taip pat, gydymo eigoje yra labai svarbu įvertinti paciento psichinę būklę, jei atsiranda reikšmingų psichiatrinių simptomų, koreguoti gydymą ir prireikus įtraukti psichiatrą (43–45). Šiam pacientui dėl pasireiškusio pašalinio poveikio (psichozės) į kabergolino vartojimą, jis pakeistas bromkriptinu. Skiriant bromkriptiną yra tikimasi mažiau pašalinio poveikio. Pacientas yra toliau

sekamas endokrinologo ir prireikus gydymas gali būti koreguojamas, kaip ir rekomenduoja Endokrinologų draugijos gairės.

Antrajam pacientui taip pat pasireiškė galvos skausmas, todėl jis buvo nusiųstas neurologo konsultacijai ir atlikus MRT buvo rasta makroadenoma $20 \times 16 \times 18$ mm. Atvykus endokrinologo konsultacijai pagal hipofizės makroadenomos diagnostikos algoritmus buvo ištirti: PRL, FSH, LH, TTE, COR, IGF– 1, LT4. Atlikus netoksinės daugiamazgės strumos mazgų aspiracinę biopsiją – nustatyti gerybiniai pokyčiai. Rastas ryškus PRL padidėjimas – $\text{PRL} > 42\,000$ (mU/l), TTE 5,65 (nmol/l) – hipogonadizmas, COR 176 (nmol/l) – žemutinėse normos ribose, LT4 8,86 (pmol/l) – sumažėjęs. Svarbu paminėti, kad pacientas buvo konsultuotas ir gydytojo oftalmologo, kaip rekomenduoja Endokrinologų gairės. Akipločio įvertinimas yra reikalingas tiems pacientams, kuriems MRT matoma makroadenoma siekia regos nervų kryžmę (kaip šiuo atveju) arba yra regėjimo sutrikimo požymių. Šis ištyrimas leidžia tinkamai pasirinkti gydymo strategiją ir užkirsti kelią regėjimo pakenkimui. Šiam pacientui nebuvo nustatytas akipločio pažeidimas. Pagal MRT vaizduose matomą makroadenomą ir laboratorinius rodiklius pacientui diagnozuojama makroprolaktinoma, antrinis hipogonadizmas, antrinis antinksčių ir skydliaukės nepakankamumas. Makroprolaktinomos gali sukelti hipofizės masės efektą, taip sutrikdydamos hipotaliamo ir hipofizės ašį. Dėl minėtų priežasčių šiam pacientui išsivystė antrinis antinksčių nepakankamumas ir hipotirozė. Ankstyva antinksčių ir skydliaukės nepakankamumo diagnostika ir pakaitinė terapija yra būtini (46,47). Makroprolaktinomos dažnai sukelia ir hipogonadotropinį hipogonadizmą dėl PRL sukulto GnRH slopinimo ir tiesioginio masės poveikio hipofizės veiklai, gonadotropų išskyrimui (48). Hipogonadotropinio hipogonadizmo paplitimas makroprolaktinomų atveju svyruoja nuo maždaug trečdalis iki pusės visų pacientų. Lytinių liaukų ašies pažeidimo laipsnis koreliuoja su naviko dydžiu ir Knosp laipsnio invazija, makroprolaktinomos gydymas dopamino agonistais (daugiausia kabergolinu) lytinių liaukų funkcijos atsistatymui paprastai yra veiksmingas (46,47). Šiam pacientui paskyrus pirmos eilės vaistą makroprolaktinomų gydymui – kabergoliną 1 mg 2k/sav., hipotirozės ir antrinio antinksčių nepakankamumo gydymui atitinkamai – levotiroksiną 50 µg/d, hidrokortizoną 10 mg/d, sutrikdytos antinksčių, skydliaukės, lytinių liaukų hormonų ašys atsistatė. Svarbu pabrėžti, kad dabartinės Endokrinologų gairės rekomenduoja makroprolaktinomų gydymą pradėti nuo mažesnių kabergolino dozių, t.y. 0,5 mg/sav. kaip pirmojo paciento atveju. Toks vaisto dozavimas padeda išvengti nepageidaujamo vaisto poveikio, pacientui yra lengviau toleruoti vaistą. Šiam pacientui gydymo eigoje buvo pasiekta biocheminė makroprolaktinomos kontrolė, 2022–07 – hidrokortizonas nutrauktas, 2022–10 – levotiroksinas nutrauktas, kabergolino dozė palaipsniui sumažinta iki 0,25 mg/sav.. Pacientui buvo periodiškai atliekami laboratoriniai ir vaizdiniai

tyrimai. Paskutinio laboratorinio tyrimo metu PRL – 241 (mU/l), paskutinio MRT metu adenoma yra ženkliai sumažėjusi iki $\sim 11 \times 5 \times 11$ mm. Šiuo metu pacientas naujų skundų neišsako, jaučiasi gerai, tęsiamas kabergolinas 0,25 mg/sav., pakaitinė antinksčių ir skydliaukės terapija nereikalinga.

9.2. Nauji gydymo metodai

Literatūroje pabrėžiama individualizuoto gydymo svarba makroprolaktinomų atveju. Tobulėjant farmakogenetinio gydymo galimybėms, nagrinėjami nauji molekuliniai mechanizmai veikimo JAK–SATAT, PI3K–Akt–mTOR, MAPK/AMPK keliai. Tokios gydymo galimybės yra ypač svarbios agresyvioms ir recidyvuojančioms makroprolaktinomų formoms. Tarp rezervinių vaistų yra temozolomidas, mTOR inhibitoriai, somatostatino analogai, metforminas, selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai, tirozino kinazės inhibitoriai, epidermio augimo faktoriaus receptorių antagonistai ar imunoterapijos priemonės. Nors šių vaistų veiksmingumas gydant makroprolaktinomas dar yra ribotai ištirtas ir daugiausiai remiasi pavieniais klinikinių tyrimų serijų atvejais, naujos tyrimų kryptys leidžia plėsti gydymo strategijas, kai klasikinė gydymo terapija yra nepakankama, ir skatina tarpdisciplininį požiūrį į sudėtingiausius makroprolaktinomų atvejus. Išlieka būtinybė atlikti tolesnius mokslinius tyrimus, analizes, siekiant įvertinti galimą rezervinių vaistų naudą, jų vaidmenį kaip potencialių vaistų makroprolaktinomų gydymui (17,34).

9.3. Praktinė klinikinė reikšmė

Makroprolaktinomų diagnostika ir gydymas turi svarbią praktinę reikšmę klinikinėje endokrinologinėje praktikoje. Tiksliai diagnozė ir savalaikis gydymas yra būtini, nes neskiriant tinkamo gydymo, makroprolaktinomos gali sukelti rimtas sistemines ir neuroendokrinines pasekmes: regėjimo pažeidimą, neurologinių, reprodukcinių funkcijų ir hipofizės ašies sutrikimus, osteoporozės riziką. Kaulų retėjimas yra dažnai užmirštas, tačiau svarbus aspektas: negydoma, užsitęsusi hiperprolaktinemija ir hipogonadizmas prisideda prie kaulų tankio mažėjimo ir lūžių rizikos (25). Įtariant ir diagnozuojant makroprolaktinomas svarbu atmesti kitas galimas klinikinių simptomų pasireiškimo priežastis (sukeltas vaistų nepageidaujamo poveikio, kitų sisteminių ar endokrininių sutrikimų). Diagnostinis tikslumas sumažina nereikalingas intervencijas ir leidžia kryptingai įvertinti laboratorinių ir vaizdinių tyrimų rezultatus. Keliasdešimt kartų padidėjęs PRL virš normos ribos yra svarbi indikacija makroprolaktinomos įtarimui. Lytinių liaukų disfunkcija ir hipogonadizmas yra dažni makroprolaktinomų simptomai, kurie gali būti kartu su kitais hipofizės ašies sutrikimais (AKTH, TTH), ypač esant dideliems ar invaziniams navikams, todėl reikia atlikti išsamų endokrininės sistemos

įvertinimą. MRT tyrimas išlieka auksiniu standartu hipofizės adenomoms patvirtinti, jų dydžiui, Knosp laipsniui bei invazijai nustatyti. Dažniausios diagnostikos klaidos, į kurias reikia atkreipti dėmesį yra: makroprolaktinemijos atskyrimas nuo makroprolaktinomų (makroprolaktinas daugiausiai yra neaktyvus ir gali klaidingai imituoti makroprolaktinomą), „kablio efekto“, „piltuvėlio efekto“ hiperprolaktinemijos identifikavimas. Atidi diagnostika padeda nustatyti tinkamą gydymo planą, kuriuo vadovaujantis galima atkurti paciento endokrininę funkciją ir ženkliai pagerinti gyvenimo kokybę. Dopamino agonistai (daugiausia kabergolinas) išlieka pirmos eilės vaistais daugumai makroprolaktinomų gydyti dėl veiksmingumo normalizuojant PRL kiekį ir mažinant naviko dydį, dėl vaisto toleravimo. Jei kai kuriems pacientams atsiranda atsparumas dopamino agonistams arba netoleravimas, arba kai yra reikalinga greita naviko dekompresija, galima apsvarstyti chirurginę intervenciją. Radioterapija paprastai skiriama dopamino agonistams atspariems navikams arba likutiniam navikui po operacijos gydyti. Radioterapijos poveikis prasideda vėliau ir sukelia hipopituitarizmo riziką, todėl ši yra taikoma kaip rezervinis gydymo variantas. Be to, reikia nepamiršti gretutinių endokrininių sutrikimų, dažniausiai hipogonadotropinio hipogonadizmo, antrinio antinksčių nepakankamumo ir hipotirozės, gydymo metu gali būti reikalinga pakaitinė hormonų terapija. Reguliarus paciento būklės sekimas yra būtinas norint stebėti PRL atsaką, naviko dydį ir lytinių liaukų bei kitų ašių atsistatymą. Kabergolino dozės keitimas ar vieno vaisto keitimas kitu, chirurgijos ar radioterapijos planavimas turėtų būti koreguojami pagal PRL, MRT pokyčius ir paciento nusiskundimus. Svarbu, kad paciento gydymas būtų individualizuotas, aptariamais ilgalaikiais gydymo tikslais, paciento lūkesčiais ir gydymo galimybėmis. Reikia atkreipti dėmesį ir į paciento emocinę būklę, gyvenimo kokybę gydymo metu – pvz.; vaisto šalutinio poveikio įtaką pacientui, motyvacijai gydytis. Dėl šių priežasčių yra svarbu užtikrinti tarpdisciplininį bendradarbiavimą tarp įvairių sričių gydytojų: šeimos gydytojų, endokrinologų, ginekologų, radiologų, psichiatrų ir neurochirurgų. Atsakingas tarpdisciplininės komandos darbas ir įsitraukimas leidžia suteikti kokybiškas ir savalaikes makroprolaktinomų diagnozavimo bei gydymo paslaugas kiekvienam pacientui, sumažinti komplikacijų riziką. Endokrinologas koordinuoja gydymą dopamino agonistais, seka PRL koncentracijos pokyčius bei vaistų toleravimą, neurochirurgo vaidmuo yra įvertinti chirurginio gydymo poreikį tais atvejais, kai navikas yra rezistentiškas vaistams, greitai progresuoja arba sukelia reikšmingą neurologinę simptomatiką. Ginekologas užtikrina vaisingumo, lytinių liaukų sutrikimų stebėseną, psichiatras – psichinės būklės gydymo metu, vaistų pašalinio poveikio įvertinimą. Gydytojas oftalmologas yra atsakingas už regos funkcijos stebėseną, ypač esant regos nervo kompresijos rizikai, o radiologas padeda tiksliai įvertinti naviko dydžio pokyčius ir invazyvumą atliekant MRT tyrimus. Individualizuotas gydymas, įvairių specialybių gydytojų vaidmuo siekiant visapusiškos paciento

sveikatos gerovės yra labai svarbūs. Norint užtikrinti efektyvų ir saugų makroprolaktinomų gydymo procesą, yra būtinas aiškių diagnostikos bei gydymo metodų taikymas, nuolatinė gydymo kontrolė ir sekimas, prireikus – gydymo koregavimas.

10. IŠVADOS

1. Pagrindinis makroprolaktinomų patogenezės mechanizmas yra sporadinis susiformavimo būdas, būdingos įvairios genetinės mutacijos. Klinikinis makroprolaktinomų pasireiškimas apima lytinių funkcijų sutrikimus, nevaisingumą, naviko masės poveikio reiškinius – galvos skausmus. Makroprolaktinomų diagnostikoje svarbiausią vietą užima laboratoriniai (prolaktino) ir vaizdiniai (magnetinio rezonanso tomografijos) tyrimai.
2. Makroprolaktinomų gydymas remiasi medikamentiniu gydymu – dopamino agonistais (pirmo pasirinkimo vaistas yra kabergolinas), chirurgija ir radioterapija yra skiriamos retai, kai gydymas vaistais yra negalimas ar neveiksmingas. Nors gydymas didžiąjai daliai pacientų yra efektyvus, pasiekiamą biocheminę, klinikinę ligos remisiją ir adenomos sumažėjimas, išlieka naujų gydymo strategijų poreikis.
3. Nagrinėti klinikiniai atvejai parodė, kad šiuolaikinė makroprolaktinomų diagnostika ir gydymas remiasi naujausiomis diagnostikos ir gydymo gairėmis. Individualizuotas gydymas ir stebėsena, atsižvelgiant į paciento gretutinius endokrininius sutrikimus, atsaką į taikomą gydymą, yra svarbūs ir būtini tam, kad būtų galima pasiekti makroprolaktinomos remisiją.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Tiwari P, Saikia UK, Baro A, Bhuyan AK. Clinical Characteristics of Macroprolactinomas and Response to Medical Therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2024 Jun 26;28(3):268. doi:10.4103/ijem.ijem_283_23 PubMed PMID: 39086562.
2. Li D, Wang Y, Tan H, Luo P, Yu Y. A giant invasive macroprolactinoma with recurrent nasal bleeding as the first clinical presentation: case report and review of literature. *BMC Endocr Disord.* 2023 May 12;23:107. doi:10.1186/s12902-023-01345-y PubMed PMID: 37173679; PubMed Central PMCID: PMC10176701.
3. Inder WJ, Jang C. Treatment of Prolactinoma. *Medicina (Mex).* 2022 Aug;58(8):1095. doi:10.3390/medicina58081095
4. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *Presse Médicale.* 2021 Dec 1;Pituitary disorders50(4):104080. doi:10.1016/j.lpm.2021.104080
5. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;33(2):101290. doi:10.1016/j.beem.2019.101290
6. Sahakian N, Castinetti F, Dufour H, Graillon T, Romanet P, Barlier A, et al. Clinical management of difficult to treat macroprolactinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019 May;14(3):179–92. doi:10.1080/17446651.2019.1596024 PubMed PMID: 30913932.
7. Shafiq I, Anastasopoulou C. Pituitary Adenoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/> PubMed PMID: 32119338.
8. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459347/> PubMed PMID: 29083585.
9. Szyszka M, Kruszewski A, Kucharska M, Dąbrowska A, Błaszczak K, Paduszyńska N, et al. Pathogenesis, diagnosis and current treatment of prolactinoma: a review of the literature. *Qual Sport.* 2024 Jul 24;18:53224–53224. doi:10.12775/QS.2024.18.53224
10. Ke X, Chen X, Wang L, Duan L, Yang H, Yao Y, et al. Experience in the Treatment of Male Prolactinomas: A Single-Center, 10-Year Retrospective Study. *Neuroendocrinology.* 2024 Sep 27;114(12):1077–89. doi:10.1159/000541495
11. Wang L, Wang X, Gong F, Pan H, Zhu H. Clinical characteristics of male prolactinoma patients mainly presenting with severe obesity and the metabolic response to dopamine agonist therapy. *Front Endocrinol.* 2023 Nov 29;14. doi:10.3389/fendo.2023.1285477
12. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/> PubMed PMID: 29939606.

13. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev.* 2018 Feb;39(1):3–16. PubMed PMID: 30072818; PubMed Central PMCID: PMC6069739.
14. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev.* 2018 Feb;39(1):3. PubMed PMID: 30072818.
15. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev.* 2022 Apr 8;43(6):1003–37. doi:10.1210/endrev/bnac010 PubMed PMID: 35395078; PubMed Central PMCID: PMC9695123.
16. Hyperprolactinemia: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. [cited 2026 Jan 20]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/121784-overview#a5?form=fpf>
17. Biagetti B, Simò R. Molecular Pathways in Prolactinomas: Translational and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan;22(20):11247. doi:10.3390/ijms222011247
18. Ho KKY, Melmed S. Pituitary adenomas: biology, nomenclature and clinical classification. *Rev Endocr Metab Disord.* 2025 Apr 1;26(2):137–46. doi:10.1007/s11154-025-09944-x
19. Santana Soares B, Simas V, Silva T, Smith T, Paula Abreu A. SAT-038 Bard1, A New Link Between Prolactinoma And Breast Cancer? Dilemmas Of Genetic Testing. *J Endocr Soc.* 2025 Oct 1;9(Supplement_1):bvaf149.1522. doi:10.1210/jendso/bvaf149.1522
20. Rodrigues KS, Petroski LP, Utumi PH, Ferrasa A, Herai RH. IARA: a complete and curated atlas of the biogenesis of spliceosome machinery during RNA splicing. *Life Sci Alliance.* 2023 Mar;6(3):e202201593. doi:10.26508/lsa.202201593 PubMed PMID: 36609432; PubMed Central PMCID: PMC9834665.
21. Du Z, Sun C, Wu J, Gao H, Wu J, Zhou Y, et al. Wogonin inhibits the proliferation of prolactinoma through the PI3K/AKT signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2025 May 15;16. doi:10.3389/fphar.2025.1546285
22. Yang Y, Yao Y, Deng K, Xing B, Lian W, You H, et al. Somatic GNAS mutations in acromegaly: prevalence, clinical features and gender differences. *Endocr Connect.* 2025 Jan 1;14(1). doi:10.1530/EC-24-0266
23. Kooblall KG, Stokes VJ, Shariq OA, English KA, Stevenson M, Broxholme J, et al. miR-3156-5p is downregulated in serum of MEN1 patients and regulates expression of MORF4L2. *Endocr Relat Cancer.* 2022 Oct 1;29(10):557–68. doi:10.1530/ERC-22-0045
24. Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, et al. The Chance of Permanent Cure for Micro- and Macroprolactinomas, Medication or Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2018 Oct 25;9. doi:10.3389/fendo.2018.00636
25. 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. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Dec;19(12):722–40. doi:10.1038/s41574-023-00886-5

26. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 1;108(9):2400–23. doi:10.1210/clinem/dgad174
27. Kaur J, Bhusal K. Hyperprolactinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Feb 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/> PubMed PMID: 30726016.
28. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019 Dec;8(12):2203. doi:10.3390/jcm8122203
29. Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira V dos SN, et al. Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *RBGO Gynecol Obstet.* 46:e-FPS04. doi:10.61622/rbgo/2024FPS04 PubMed PMID: 38765533; PubMed Central PMCID: PMC11078114.
30. Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Casañas i Comabella C. Clinical Presentations of Drug-Induced Hyperprolactinaemia: A Literature Review. *Pharm Med.* 2023 Mar 1;37(2):153–66. doi:10.1007/s40290-023-00462-2
31. Oh M, Kim EH. Resolution of Hyperprolactinemia Caused by Pituitary Stalk Compression After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2025 Oct;13(4):147–52. doi:10.14791/btrt.2025.0028 PubMed PMID: 41218816; PubMed Central PMCID: PMC12621836.
32. Wexler TL, Page-Wilson G. Dopamine agonists for the treatment of pituitary tumours: From ergot extracts to next generation therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(4):1304–17. doi:10.1111/bcp.15660
33. Vermeulen E, D’Haens J, Stadnik T, Unuane D, Barbe K, Van Velthoven V, et al. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocr Disord.* 2020 May 19;20(1):68. doi:10.1186/s12902-020-0543-4
34. Tykhonova T, Barabash N, Kanishcheva O. Current and Perspective Approaches to the Treatment of Prolactinomas. *Acta Medica Litu.* 2023;30(2):96–107. doi:10.15388/Amed.2023.30.2.1 PubMed PMID: 38516518; PubMed Central PMCID: PMC10952428.
35. De Sousa SMC. Dopamine agonist therapy for prolactinomas: do we need to rethink the place of surgery in prolactinoma management? *Endocr Oncol.* 2022 Apr 21;2(1):R31–50. doi:10.1530/EO-21-0038 PubMed PMID: 37435462; PubMed Central PMCID: PMC10259306.
36. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers.* 2022 Jul 24;14(15):3604. doi:10.3390/cancers14153604 PubMed PMID: 35892862; PubMed Central PMCID: PMC9331865.
37. Anderegg L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, El-Koussy M, Widmer HR, et al. First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(12):2621–33. doi:10.1007/s40618-021-01569-6 PubMed PMID: 33847973; PubMed Central PMCID: PMC8572196.

38. Rouf S, Berrabeh S, Zarraa L, Latrech H. Knosp and revised Knosp classifications predict non-functioning pituitary adenoma outcomes: a single tertiary center experience. *J Med Life*. 2024 Nov;17(11):1007–11. doi:10.25122/jml-2024-0015 PubMed PMID: 39781308; PubMed Central PMCID: PMC11705471.
39. Anuzis A, Lillehei KO. Outcome Measures for Medical and Surgical Treatment of Prolactinomas. Is the Role of Surgery Underestimated? *J Neurol Surg Part B Skull Base*. 2025 Feb;86(1):46–57. doi:10.1055/a-2212-0504 PubMed PMID: 39881744; PubMed Central PMCID: PMC11774617.
40. Ježková J, Hána V, Kosák M, Kršek M, Liščák R, Vymazal J, et al. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):411–21. doi:10.1007/s11102-019-00971-x PubMed PMID: 31222579.
41. Yamamoto R, Kaur J. Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Mar 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/> PubMed PMID: 29763207.
42. Fariba KA, Gokarakonda SB. Impulse Control Disorders. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Mar 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562279/> PubMed PMID: 32965950.
43. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, Kutbay NO, Tanrikulu S, Hekimsoy Z, et al. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2527–34. doi:10.1210/jc.2018-02202
44. Mann JA, Starreveld Y, Riva-Cambrin J, Lithgow K. A Narrative Review of Surgery for Prolactinomas: Considerations and Controversies. *J Clin Med*. 2025 Jan;14(4):1089. doi:10.3390/jcm14041089
45. De Sousa SMC, Baranoff J, Rushworth RL, Butler J, Sorbello J, Vorster J, et al. Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia: Prevalence and Risk Factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e108–18. doi:10.1210/clinem/dgz076 PubMed PMID: 31580439.
46. Prinzi A, Fava G, Bacchi I, Spitali F, Galvano A, Arnaldi G, et al. Pituitary hormone deficiencies in prolactinomas: prevalence, predictors, and functional recovery. *Front Endocrinol*. 2025 Nov 10;16. doi:10.3389/fendo.2025.1705300
47. Menon LP, Edem D. A case of giant prolactinoma and pituitary hemorrhage with the late recovery of pituitary function: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023 Jul 31;11:2050313X231190672. doi:10.1177/2050313X231190672 PubMed PMID: 37533485; PubMed Central PMCID: PMC10392158.
48. Rudman Y, Duskin-Bitan H, Masri-Iraqi H, Akirov A, Shimon I. Predicting hypogonadotropic hypogonadism persistence in male macroprolactinoma. *Pituitary*. 2022 Dec 1;25(6):882–90. doi:10.1007/s11102-022-01259-3