

## Olgu Sunumu

# Bromokriptin Direnci Olan Makroprolaktinomalı Bir Hastada Kabergolin Tedavisi ile Oluşan Gebelik: Olgu Sunumu

Müge ÖZSAN<sup>1</sup>, Esra KARAKAŞ<sup>a1</sup>, AbdülrahimEREN<sup>2</sup>, Gülen BURAKGAZİ<sup>3</sup>, İhsan ÜSTÜN<sup>1</sup>, Cumali GÖKÇE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hatay, Türkiye

<sup>3</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi, Radyoloji, Hatay, Türkiye

### ÖZET

Bromokriptin ve kabergolin prolaktinoma tedavisinde kullanılan en yaygın dopamin agonistleridir. Dopamin agonistlerine direnç %10-15 civarında görülmektedir. Kliniğimize amenore ve baş ağrısı şikayeti ile başvuran 19 yaşında kadın hastaya yapılan tetkikler sonucu makroprolaktinoma tanısı konuldu. Başlangıç tedavisine kabergolin ile yanıt alınan hastanın takibinde gebelik istemi olması nedeniyle ilacı kesilip bromokriptin tedavisine geçildi. Bromokriptin 15 mg/gün yaklaşık 1 yıl kullanan hastada tedaviye cevapsızlık görüldüğü için bromokriptin direnci düşünülerek kabergolin tedavisine tekrar geçildi. Kabergolin tedavisi altında gebelik oluşan bu vakada, bromokriptin direncinin makroprolaktinoma takip ve tedavisini güçleştirebileceği ve direnç gelişen hastalarda alternatif ilaçlara geçilerek başarının sağlanabileceği vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Bromokriptin direnci, gebelik, makroadenom, prolaktinoma

### ABSTRACT

#### **Pregnancy with Cabergoline Treatment in a Woman with Bromocriptine Resistant Macroprolactinoma: Case Report**

Bromocriptine and cabergoline are the most preferred dopamine agonists in the therapy of prolactinomas. Primary resistance to dopamine agonists is usually seen in 10-15 % of the patients. Here, we described a case of a 19 year-old woman who was presented with amenorrhea and headache and then was diagnosed with macroprolactinoma. She was initially treated with cabergoline with a perfect response. We had switched cabergoline to bromocriptine because of the desire for pregnancy. After one year of 15 mg/day of bromocriptine treatment, the patient reported irregular menses with elevated prolactin levels. There with we changed bromocriptine to cabergoline because the cabergoline response was perfect at the beginning. We would like to emphasize that the resistance to bromocriptine therapy is not uncommon and may complicate the follow up of the patients with prolactinomas and in case of resistance, it is important to keep in mind to switch agents.

**Keywords:** Bromocriptine resistance, macroadenoma, pregnancy, prolactinoma

Prolaktinomalar en sık görülen fonksiyonel hipofiz tümörleridir. Premenopozal kadınlarda oligo-amenore, galaktore, seksüel isteksizlik, infertilite, postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde ise daha sıklıkla baş ağrısı ve görme bozukları ile karşımıza çıkabilmektedir. Adenom boyutu 1 cm ve üzerinde ise makroprolaktinoma olarak adlandırılmaktadır. Medikal tedavide dopaminagonistleri önerilir. Bromokriptin ve kabergolin bu amaçla en çok kullanılan iki dopaminagonistidir. Bromokriptin direnci, 15-20 mg günlük doz verilmesine rağmen 6 ay sonunda PRL düzeylerinin normale gelmemesi, tümör boyutunun %50'den fazla azalma olmaması durumudur. Bazen fertilitenin dönmemesi de direnç olarak değerlendirilmektedir (1,2). Bromokriptine direnç varlığında kabergolin gibi diğer dopaminagonistlerine geçilmesi önerilmektedir. Dopaminagonistlerine direnç ortalama %10-15 civarındadır. Bu vaka ile amenore nedeniyle kliniğimize başvuran makroprolaktinoma tanısı alan kadın hastada

bromokriptin tedavisine direnç gelişimi ve kabergolintedavisi altında gebelik ve izlemi anlatılacaktır.

### OLGU SUNUMU

On dokuz yaşında kadın hasta kliniğimize 8-9 aydır devam eden amenore ve baş ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Galaktoresi mevcuttu. Serum prolaktin seviyesi: 432 (N:3.5-20) ng/ml olarak saptandı. Yapılan ön hipofiz hormon değerlendirilmesinde serum kortizol:12 (N:6.2-194) µg/dl, ACTH:15 (N:0-46) pg/ml, LH:8.6 (N: 2-15)mIU/ml, FSH:6.67 (N:2-10) mIU/ml, estradiol:7.95 (N:30-119) pg/ml, serbest T4:0.96 (N:0.88-1.72) ng/dl, TSH:1.18 (N: 0.57-5.6) uIU/ml, GH:0.0089 (N:0-5 ) ng/ml, IGF-1:258 (N:116-358) ng/ml idi. Hastanın yapılan dinamik kontrastlı hipofiz MR görüntülemesinde 18x8 mm boyutlarında makroadenomla uyumlu olabilecek kitle görünümü izlendi (Şekil 1,2). Yapılan görme alanı değerlendirmesi ve diğer sistem muayeneleri normal sınırlarda bulundu. Hastaya makroprolaktinoma tanısı

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Dr. Esra KARAKAŞ Mustafa Kemal Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Hatay, Türkiye

Tel: 03262291000

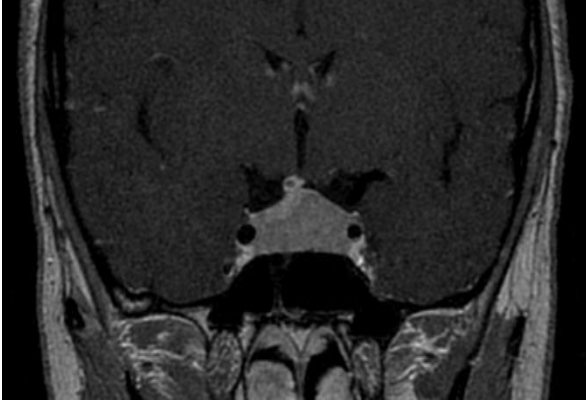
Geliş Tarihi/Received: 06.11.2015

e-mail: dresrarakas@hotmail.com

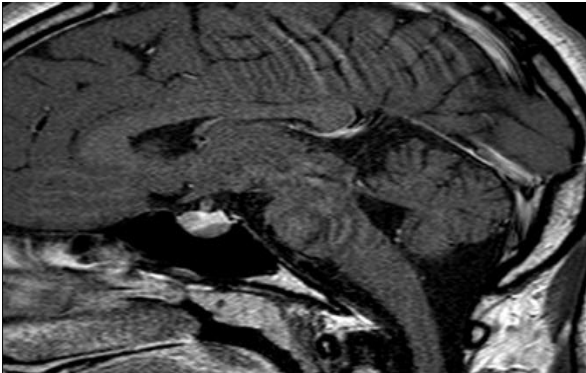
Kabul Tarihi/Accepted: 08.01.2016

ile kabergolin 1 mg /hafta başlandı. Takiplerinde kabergolin dozu 2 mg/haftaya çıkarıldı.

Hastanın 1 yıl sonraki kontrollerinde menstrualsiklusunda düzelme olduğu izlendi, galaktore mevcut değildi. Kontrol prolaktin değeri 47 ng/ml olarak ölçüldü. Çekilen kontrol hipofiz MR'da ise hipofizdeki kitlenin belirgin olarak küçüldüğü izlendi (Şekil 3,4). Takip eden iki yıl içerisinde hastanın menstrualsiklusu düzenli idi. İzlemede gebelik istemi olan hastada bromokriptin tedavisine geçildi. Bromokriptin dozu tedrici olarak 15 mg/gün dozuna kadar çıktı. Bromokriptin tedavisinin birinci yılında menstrual düzensizliklerinin tekrar başladığı ve kontrole gelmeden önceki 3 ay amenoresi olduğunu öğrenildi. Kontrol prolaktin seviyesi 111.47 (N:3.5-20) ng/ml ve beta hCG negatif olarak saptandı. Çekilen Hipofiz MR görüntülemesinde adenom boyutlarında artış izlenmedi. Hastada bromokriptin primer direnci düşünülerek tekrar kabergolin tedavisine geçildi. Kabergolin tedavisi altında serum prolaktin seviyesinde gerileme ile beraber hastanın menstrualsiklusunun düzeldiği gözlemlendi.



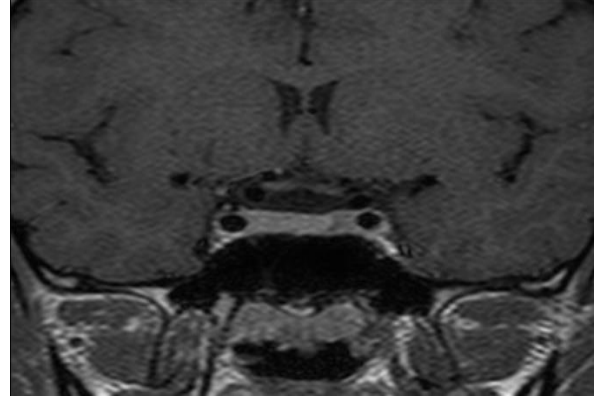
Şekil 1. Tedavi öncesi koronal kontrastlı sella görünümü



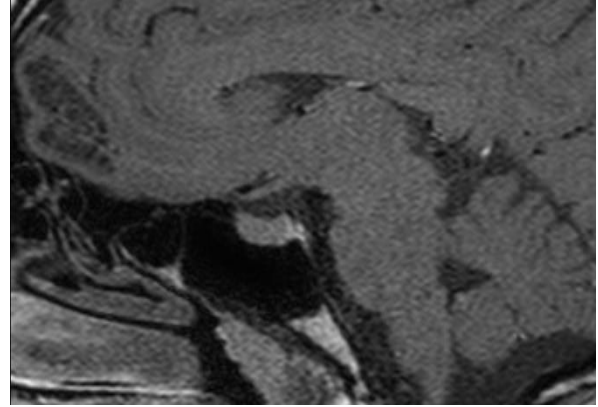
Şekil 2. Tedavi öncesi sagittal kontrastlı sella görünümü

Kabergolin tedavisinin tekrar başlanmasının birinci yılda gebelik gerçekleşti. Görme alanı muayenesi ile takibi yapılan olguda gebelik halen

devam etmekte, henüz 2. trimesterde olduğu için kontrol hipofiz MR yapılmamıştır.



Şekil 3. Tedavi sonrası koronal kontrastlı sella görünümü



Şekil 4. Tedavi sonrası sagittal kontrastlı sella görünümü

## TARTIŞMA

Prolaktinoma tedavi edilebilir infertilitenin sık görülen endokrin nedenleri arasında yer almaktadır. Lokalizasyon ve komşulukları nedeniyle nörooftalmolojik sorunlara yol açabileceğinden özellikle makroadenomların tedavi ve takibi oldukça önemlidir. Medikal tedavide bromokriptin, kabergolin gibi dopaminagonistleri tercih edilmektedir. Tedaviye cevap tümör boyutunda ve prolaktin seviyesinde %50 ve daha fazla azalma olarak değerlendirilmektedir (1). Yapılmış birçok çalışmada kabergolin etkinlik, etki süresi ve yan etki profili açısından değerlendirildiğinde bromokriptine üstün bulunmuştur (3-5). Ancak gebelik planlayan fertil çağıdaki kadın hastalarda güvenilirlik açısından daha üstün olduğu için günümüzde halen ilk tercih olarak bromokriptin tavsiye edilmektedir (6,7). Gebe prolaktinomali hastalarda kabergolin ile yapılmış çalışmalarda ilk trimester maruziyetinde spontan abortus, erken doğum eylemi ya da çoklu gebelik riskinde artış gözlenmezken, majör malformasyon oranındaki bir miktar artış normal popülasyondan farklı bulunmamıştır (8).

Bizim vakamızda kabergolin tedavisi altında prolaktin seviyesinde ve tümör boyutunda %50'den fazla gerileme gözlenirken, hastanın menstrualsiklusunu düzenli hale geldi. Gebelik istemi nedeniyle bromokriptin tedavisine geçildiğinde yeterli doz titrasyonuna rağmen prolaktin seviyesinde iki kat artış izlendi. İnvaziv makroprolaktinoması olan hastalarda Wu ve arkadaşlarının yaptığı, yaklaşık 37 aylık bir takip çalışmasında hastaların %25'inde bromokriptin tedavisinde başarısızlık izlenirken, yine kabergolin veya pergolid kullanan hastalarda ise bu oran %10-15 olduğu gözlenmiştir (9). Dopaminagonistlerine karşı gelişen direncin özellikle hücrel D2 reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma sonucunda olduğu düşünülmeyle beraber bu görüşü destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (10). Özellikle gonadalreplasman tedavisi olarak estrogen türevleri kullanan hastalarda tümör boyutlarında artış ile birlikte tümörün D2 reseptör sayısında azalma gözlenebileceği ve buna bağlı medikal tedaviye direnç gelişebileceği vurgulanmaktadır (1). Yine yapılmış bir retrospektif çalışmada anlatılan vakada olduğu gibi makroprolaktinomalı hastaların mikroprolaktinomalı hastalara göre dopaminagonistlerine daha fazla direnç gösterdiği tespit edilmiştir (11).

Bizim vakamızda görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş bir invazyon olmamasına rağmen invazif

prolaktinomalar ile yapılmış çalışmalarda dopaminagonistlerine direncin daha fazla olduğu gözlenmiştir (12). Bromokriptin direnci nadir görülmemekle beraber tedaviye direnç olan makroprolaktinomalı hastaların invazif prolaktinoma olabilme potansiyeli nedeniyle daha yakın takip etmek gerekebilir. Direnç gelişimi durumunda daha çok tercih edilen kabergolin tedavisinin D2 reseptörüne daha yüksek afinitesi olması, daha uzun süre reseptöre bağlı kalması ve hipofizden daha yavaş elimine edilmesi nedeniyle daha başarılı olduğu düşünülmektedir (13). Direnç gelişiminin yanı sıra yan etkiler de bromokriptin tedavisinde tedavi başarısını etkileyen faktörler arasındadır. Mevcut vakada olduğu gibi bromokriptin tedavisi sırasında herhangi bir yan etki görülmemekle beraber baş ağrısı, bulantı, sersemlik hissi gibi yan etkiler nedeniyle hastaların %10'u ilaca devam edememektedir. Yine aynı nedenle ilacın etkin dozuna çıkılması güçleşmektedir (3).

Sonuç olarak; prolaktinoma medikal tedaviye yanıtı iyi olan, yaygın olarak görülen bir hipofiz adenomudur. Prolaktinoma burada sunulan makroprolaktinomalı gebe olguda olduğu gibi özellikle fertil çağda kadınları etkilediğinden dopaminagonistlerine direnç durumunda tedavi seçenekleri kısıtlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
- Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 500-509.
- Sabuncu T, Arıkan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 2001; 40: 857-861.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-909.
- Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bose M, Leclere J. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. *Presse Med* 1995; 24: 754-757.
- Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 823-827.
- Krupp P, Monka C, Richter K. The safety aspects of infertility treatments. In Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, Brazil, 1988:p 9.
- Auriemma RS, Perone Y, DiSarno A, et al. Results of a single-center 10-year observational survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 372-379.
- Wu ZB, Yu CJ, Su PZ, Zhuge QC, Wu JS, Zheng WM. Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus: results of a long-term follow up. *J Neurosurg* 2006; 104: 54-61.
- Caccavelli L, Feron F, Morange I, et al. Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 314-322.
- DiSarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5256-5261.
- Gürlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass J. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 143-53.
- Colao A, DiSarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 876-883.