СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.31

УДК 618.177:616.441-008.64

Манойлович С. ¹, Радьенович С.С. ², Пекич С.Д. ³

ЯТРОГЕННЫЙ ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ – СКОЛЬКО РЕБУСОВ НУЖНО РЕШИТЬ НА ПУТИ К БЕРЕМЕННОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ Специализированная больница лечения бесплодия

(11000, г. Белград, бульвар Зорана Джинджика, 45и, Сербия)

² Клиника акушерства и гинекологии, Клинический центр Сербии

(11000, г. Белград, ул. Косте Тодоровица, 26, Сербия)

³ Клиника проблем эндокринологии, диабета и метаболических нарушений, Клинический центр Сербии

(11000, г. Белград, ул. Д-ра Суботицы, 13, Сербия)

Введение. Ятрогенный пангипопитуитаризм требует специфического подхода к лечению бесплодия, а затем к ведению и завершающему этапу этой беременности.

Цель. Представить особенности лечения бесплодия пациентки с диагнозом ятрогенного пангипопитуитаризма. *Методы.* Представлен клинический случай лечения бесплодия пациентки, оперированной по поводу хромофобной аденомы гипофиза, после которой развился пангипопитуитаризм.

Результаты. Представлена история болезни пациентки в возрасте 31 года. Менархе в 11 лет, цикл регулярный до 18 лет, в возрасте 21 года прооперирована по поводу аденомы гипофиза, и с того времени проводилась заместительная гормональная терапия. При обследовании: антимюллеров гормон – 0,28 нг/мл, гипоплазия матки, гистеросальпингография – маточные трубы проходимы, нормоспермия. Проведены три стимуляции овуляции: 1 – Менопур®, протокол «step up» (после 44-го дня развился один доминантный фолликул); 2 – Менопур® «step up» (после 26 дней развились 4 фолликула), оба раза – биохимическая беременность; 3 – третий способ стимуляции длился 20 дней с использованием Гонала-ф® (Gonal-F®) 150 МЕ и Прегнила (Pregnyl) 70 МЕ, получено 4 фолликула, беременность закончилась родами. Во время стимуляции добавляли гормон роста, кортизол и низкомолекулярный гепарин, с продлением гормона роста до 36-й недели беременности. *Выводы.* Пациентки с гипогонадотропным гипогонадизмом являются популяцией, у которой стимуляция овуляции приводит в 80 % случаев к фолликулогенезу. Остаются дискуссионными следующие вопросы: Достигается ли соответствующая функция при решении проблемы гипоплазии матки? Добавлять ли гормон роста и как долго? Как оценить фолликулярный резерв, и является ли антимюллеров гормон у таких пациенток его точным отражением? Какова наилучшая компенсация активности лютеинизирующего гормона? Является ли хорионический гонадотропин человека ключом к беременности или это может быть случайным совпадением?

Ключевые слова: бесплодие, ятрогенный пангипопитуитаризм, гипогонадотропный гипогонадизм, лечение

Для цитирования: Манойлович С., Радьенович С.С., Пекич С.Д. Ятрогенный пангипопитуитаризм – сколько ребусов нужно решить на пути к беременности: клинический случай. Acta biomedica scientifica, 3 (3), 204-207, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.31.

IATROGENIC PANHYPOPITUITARISM: HOW MANY PUZZLES YOU NEED TO SOLVE ON YOUR WAY TO PREGNANCY: A CLINICAL CASE

Manojlovic S. ¹, Radjenovic S.S. ², Pekic S.D. ³

¹ Special Hospital for the Treatment of Infertility

(Bulevar Zorana Djindjica 45i, Belgrade 11000, Serbia)

² Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia (Koste Todorovića str. 26,

Belgrade 11000, Serbia)

³ Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia (Dr Subotića str.

13, Belgrade 11000, Serbia)

Introduction. Iatrogenic panhypopituitarism requires specific approaches to infertility treatment, prenatal care and childbearing.

Aim: to show difficulties and peculiarities of infertility treatment of a patient with iatrogenic panhypopituitarism.

Methods and materials. We present a clinical case of an infertile patient with panhypopituitarism followed the operation for a chromophobe pituitary adenoma.

Results. The 31-year old infertile patient was operated at the age of 21 for pituitary adenoma, the surgery was followed

by the hormone replacement therapy. At examination: Anti-Mullerian hormone – 0,28 ng/mL, uterine hypoplasia by ultrasound, hysterosalpingography showed that fallopian tubes were passable, normospermia. Three ovulation stimulations were performed: the first one – Menopur®, the “step up” protocol (after 44-day period one dominant follicle developed); the second – Menopur® “step up” (after 26-day period 4 follicles developed), both times – biochemical pregnancy; the third stimulation – 20 days using Gonal-F® 150 ME and Pregnyl 70 ME, 4 follicles developed, childbirth went after pregnancy. During the stimulation, growth hormone, cortisol and low molecular weight heparin were added, with the extension of the growth hormone administration to the 36th week of gestation.

Conclusion. Patients with hypogonadotropic hypogonadism are a population in which ovulation stimulation leads to folliculogenesis in 80 % of cases. The following questions remain debatable: Is the corresponding function achieved when solving the problem of uterine hypoplasia? Should we add growth hormone and for how long? How to evaluate the follicular reserve, and is Anti-Mullerian hormone accurate in such patients? What is the best compensation for luteinizing hormone activity? Is human chorionic gonadotropin the key to pregnancy?

Key words: infertility, iatrogenic panhypopituitarism, hypogonadotropic hypogonadism, treatment

For citation: Manojlovic S., Radjenovic S.S., Pekic S.D. Iatrogenic panhypopituitarism: how many puzzles you need to solve on your way to pregnancy: a clinical case. Acta biomedica scientifica, 3 (3), 204-207, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.31.

Ятрогенный пангипопитуитаризм требует специфического подхода к лечению бесплодия, а затем к ведению и к завершающему этапу этой беременности. Целью демонстрации данного клинического случая являлось: представить дилеммы и специфичность лечения бесплодия при ятрогенном пангипопитуитаризме на примере пациентки, оперированной по поводу хромофобной аденомы гипофиза, после которой развился пангипопитуитаризм.

Клинический случай

Представлена история болезни пациентки, обратившейся к гинекологу-эндокринологу в связи с заинтересованностью в беременности. Из анамнеза: менархе в 11 лет, цикл регулярный до 18 лет, в возрасте 21 года обратилась из-за отсутствия месячных. Вес тела при обращении составил 60 кг, рост 160 см, ИМТ – 23 кг/м², гирсутизма не было. При гормональном исследовании выявлено повышение уровня пролактина. Произведена магнитно-резонансная томография турецкого седла, при этом обнаружена опухоль гипофиза, пациентка прооперирована в декабре 2005 г., результат гистопатологического исследования – гранулёзоклеточная опухоль. После операции развился частичный гипопитуитаризм (дефицит гормона роста, гипогонадизм и гипотиреоз). С того времени проводилась гормональная терапия препаратами Логест® (гестоден + этинилэстрадиол) и Эутирокс® (левотироксин натрия). Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) при неоднократном определении составлял 48 нг/мл, 57 нг/мл, 74 нг/мл (при нормативных значениях 116–358 нг/мл), кортизол утром – 200 нмоль/л (норма – 131–642 нмоль/л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 1,8 мЕд/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 0,45 мЕд/л, эстрадиол – 43 пмоль/л. Контрольная МРТ проводилась несколько раз и показывала остаток опухоли гипофиза в стабильном состоянии. В июне 2015 г. проводилась терапия гормоном роста (ГР), который отменён из-за небольшой прогрессии опухоли (16×10×15 мм). При этом в будущем предусматривалось краткосрочное применение ГР во время стимуляции овуляции.

В возрасте 31 года пациентка обратилась гинекологу с намерением забеременеть. Антимюллеров гормон (АМГ) – 0,28 нг/мл, гипоплазия матки, гистеросальпингография – маточные трубы проходимы, нормоспермия.

Проведённое обследование показало: гистеросальпингография (2015 г.) – маточные трубы проходимы; спермограмма – хорошая (нормоспермия: объём 4 мл, кол-во – 96 млн/мл, подвижных – 50 %, нормальных форм – 54 %), при гормональном исследовании обнаружен низкий АМГ – 0,28 нг/мл. Диагностировано эндокринное бесплодие.

В течение трёх месяцев пациентка получала Трирегол® (этинилэстрадиол + левоноргестрел).

При УЗИ (12.08.2015 г.): размер матки – 64×25×34 мм, эндометрий – 1 мм, размер яичников 17×11 мм и 16×11 мм. Из-за гипоплазии матки до стимуляции овуляции для увеличения матки использован способ псевдобеременности (терапия длилась 10 недель): Neofolin® (Эстрадиола валерат 5 мг/мл) в ампулах, 2 ампулы внутримышечно (1 раз в неделю, в течение 10 недель) и прогестерон в ампулах по 250 мг. Начинали инъекции прогестерона по ½ ампулы (1 раз в неделю, в течение первых двух недель), а затем каждые последующие две недели увеличивали дозу по половине ампулы (до 2,5 ампулы в последние две недели).

Первая стимуляция овуляции началась 03.12.2015 г. с двух ампул Менопура® (менопаузальный человеческий гонадотропин высокой степени очистки) ежедневно, с повышением дозы, в течение 44 дней. На 21-й день – 1 фолликул 7 мм, эндометрий 1 мм, доза увеличилась до 3 ампул Менопура. День 27-й – 1 фолликул 7 мм, эндометрий 1 мм. Терапия всё ещё 3 ампулы Менопура в день. День 32-й: эстрадиол 32 пг/мл, эндометрий 1 мм, доминантных фолликулов нет. Поскольку и после 32-го дня не произошло повышения эстрадиола, и не было доминантных фолликулов, пациентку направили к эндокринологу для введения гормона роста [1]. День 43-й: 1 фолликул 17 мм, эндометрий 6/2 мм, эстрадиол 140 пг/мл (первое увеличение). День 45-й: 1 фолликул 20 мм, эндометрий 8/2 мм. Пациентка получила Pregnyl® (хорионический гонадотропин) 10000 МЕ и 18.1.2016 г. сделана внутриматочная инсеминация (ВМИ). После ВМИ принимала только прогестерон свечи Утрожестан® (Utrogestan) 200 мг, 3 раза в день. ГР был отменен. После 2 недель хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) был 12 МЕ. УЗИ (08.02.2016 г.): эндометрий 1 мм. Менструации не было. Назначен Три-регол®. При контрольной МРТ гипофиза: прогрессии остаточной

опухоли нет. Рекомендовано вводить ГР лишь 7 дней перед планируемой стимуляцией овуляции.

Вторая стимуляция овуляции началась 01.04.2016 г. с 2 ампул Менопура и длилась 26 дней. День 13-й: фолликулы 7 мм, 7 мм, 6 мм, 5 мм; эстрадиол 20 пг/мл. Доза увеличена до 3 ампул Менопура. День 19-й: фолликулы 15 мм, 12 мм, 12 мм, 11 мм, эндометрий 7 мм, эстрадиол 99,7 пг/мл. Доза увеличилась до 4 ампул Менопура. День 23-й: фолликулы 19 мм, 18 мм, 17 мм, 16 мм, эндометрий 10/2 мм, три слоя. Пациентка получила Прегнил 10000 МЕ, и 25.04.2016 г. сделана ВМИ, после чего принимала Утрожестан® 200 мг 3 раза в день. Хорионически гонадотропин человека в динамике: после 14 дней – 11,7 МЕ, после 21 дня – 120 МЕ, а затем 5,1 МЕ.

Проведено дообследование: оральный глюкозотолерантный тест для исключения инсулинорезистентности, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на тромбофилии (обнаружена гетерозиготная мутация гена PAI-1 4G/5G – антагонист тканевого активатора плазминогена, высокого риска), антикардиолипидные антитела, бета-2 гликопротеин, волчаночный антикоагулянт, протеин С, протеин S, резистентность к активированному протеину С.

Третья стимуляция овуляции началась 23.11.2016 г. с использованием препаратов Гонал-ф® (фоллитропин альфа) – 150 МЕ и Прегнил – 70 МЕ. На 15-й день: фолликулы 14 мм, 13 мм, 13 мм, 10 мм, эндометрий 7/2 мм, эстрадиол 268 пг/мл. Доза Прегнила увеличилась на 100 МЕ. День 18-й: фолликулы 16 мм, 15 мм, 15 мм, 14 мм, эндометрий 9/2 мм. День 20-й: фолликулы 23 мм, 22 мм, 19 мм и 15 мм. Пациентка получила Прегнил 10000 МЕ и на 21-й день произведена ВМИ. На этот раз пациентка принимала Утрожестан® 200 мг 3 раза в день, прогестерон 250 мг каждый третий день, низкомолекулярный гепарин 0,3/24 ч, Эутирокс® 100 мкг, потом 125 мкг, гидрокортизон 10 мг утром и 5 мг днём, гормон роста Нордитропин® НордиЛет® (Norditropin® NordiLet®) 0,3 мг вечером, потом 0,4 мг. Беременность прошла без каких-либо значительных осложнений. Но надо подчеркнуть, что пациентка принимала ГР до 36-й недели гестации. Уровень ИГФ-1 составлял 98,7 нг/мл в 20 недель, 166 нг/мл – на 28-й неделе (контрольные значения – 115–307 нг/мл). Произведено кесарево сечение, вес ребёнка 3000 г, рост – 51 см, оценка по Апгар – 9 баллов. Мать кормила грудью до 2 месяцев. В настоящее время получает Цикло-Прогинова® (Cyclo-Proginova®) (норгестрел + эстрадиол) и Эутирокс®. Планирует снова забеременеть.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам с проблемой гипогонадотропного гипогонадизма в рамках пангипопитуитаризма требуется специфический способ стимуляции овуляции с постепенным увеличением дозы гонадотропина: если нет адекватного ответа на терапию, первый раз доза увеличивается после 14-го дня, потом – после 7-го дня. Эти пациенты в 80 % случаев положительно отвечают на процесс стимуляции овуляции. Именно так было в случае с нашей пациенткой все три раза, когда стимулировали овуляцию.

Существование пангипопитуитаризма ставит дополнительные задачи: нужно ли добавлять гормон роста или это следует делать только в тех случаях, когда определяется относительный недостаток гормона роста (соответственно, когда значения ИГФ-1 ниже). У нашей пациентки было подозрение о наличии дополнительной причины неудачной имплантации.

Гинекологи думали о врождённой или приобретённой тромбофилии. Была добавлена терапия, которая решала обе проблемы. Также был применён метод стимуляции овуляции, согласно которому ХГЧ может улучшить имплантацию и молекулярные характеристики эндометрия [2, 3].

Гипопластическая матка – реальная проблема таких пациентов, обуславливающая тенденцию к самопроизвольным абортam, и эту проблему необходимо решить перед процедурой стимуляции овуляции.

Остаётся нерешённым вопрос, какой из этих трёх подходов привёл к успешной беременности? В литературе по-прежнему обсуждается вопрос – приводит ли мутация генов, которые отвечают за факторы коагуляции, к проблемам с имплантацией. Согласно нашему личному опыту, низкомолекулярный гепарин приводит к успешной беременности у женщин со спонтанным выкидышем, при этом нет осложнений в течение беременности. Другая проблема заключается в том, как определить фолликулярный резерв у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом. Исследование АМГ является единственным возможным способом [4], и возникает вопрос, может ли состояние гипогонадотропного гипогонадизма влиять на уровень АМГ. У нашей пациентки мы имели лучший ответ, чем ожидали по уровню АМГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с гипогонадотропным гипогонадизмом нуждаются в тщательной оценке овариального резерва. АМГ является единственным способом такой оценки при данном диагнозе, но до сих пор неясно, как влияет состояние гипогонадотропного гипогонадизма на этот параметр. Протоколы стимуляции овуляции требуют добавления ЛГ, однако остаётся актуальным для дальнейших исследований вопрос, каким образом добавить ЛГ и какие типы ЛГ эффективнее.

Пангипопитуитаризм нуждается в оценке дефицита гормона роста, его компенсация может увеличить шансы на успех. Кроме того, не следует забывать, что размер матки должен быть достаточным, а также необходимо обеспечить этих пациентов поддержкой лютеиновой фазы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Daniel A, Ezzat S, Greenblatt E. (2012). Adjuvant growth hormone for ovulation induction with gonadotropins in the treatment of a woman with hypopituitarism. *Case Rep Endocrinol*, 2012, 356429. DOI: 10.1155/2012/356429
2. Jiang S, Kuang Y. (2018). The effects of low-dose human chorionic gonadotropin combined with human menopausal gonadotropin protocol on women with

hypogonadotropic hypogonadism undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 88 (1), 77-87. DOI: 10.1111/cen.13481

3. Kosmas IP, Zikopoulos K, Georgiou I, Paraskevaidis E, Blockeel C, Tournaye H, Van Der Elst J, Devroey P. (2009). Low-dose HCG may improve pregnancy

rates and lower OHSS in antagonist cycles: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 19 (5), 619-630.

4. Lie Fong S, Schipper I, Valkenburg O, de Jong FH, Visser JA, Laven JS. (2015). The role of anti-Müllerian hormone in the classification of anovulatory infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 186, 75-79.

Информация об авторах Information about the authors

Манойлович Султана – M.D., Специализированная больница лечения бесплодия (11000, Сербия, Белград, бульвар Зорана Джинджика, 45i; тел. +381638311130; e-mail: sultana.manojlovic@gmail.com)

Manojlovic Sultana – M.D., Special Hospital for the Treatment of Infertility (11000, Serbia, Belgrade, Zorana Djindjica Boulevard, 45i, tel. +381638311130; e-mail: sultana.manojlovic@gmail.com)

Радьенович Светлана Спремович – M.D., PhD, профессор, Клиника акушерства и гинекологии, Клинический центр Сербии (11000, Сербия. Белград, ул. Косте Тодоровица, 26; e-mail: spremovics@gmail.com)

Radjenovic Svetlana Spremovic – M.D., PhD, Professor, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia (11000, Serbia, Belgrade, Koste Todorovića str., 26; e-mail: spremovics@gmail.com)

Пекич Сандра Джурджевич – M.D., PhD, профессор, Клиника проблем эндокринологии, диабета и метаболических нарушений, Клинический центр Сербии (11000, Сербия, Белград, ул. Д-ра Суботицы, 13; e-mail: sanendo1@gmail.com)

Pekic Sandra Djurdjevic – M.D., PhD, Professor, Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia (11000, Serbia, Belgrade, Dr Subotića str., 13; e-mail: sanendo1@gmail.com)