

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-75-80>

АДЕНОМА ГИПОФИЗА У ПАЦИЕНТА С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 2-ГО ТИПА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Н. Шкарубо, Ю.Ю. Трунин, И.В. Чернов, П.Л. Калинин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Сочетание аденом гипофиза по отдельности с менингиомами или вестибулярными шванномами – достаточно редкое событие: в литературе описаны лишь единичные случаи или небольшие серии наблюдений. В статье представлено редкое клиническое наблюдение пациентки, оперированной и получившей лучевую терапию по поводу гормонально неактивной аденомы гипофиза, у которой при катамнестическом обследовании выявлен нейрофиброматоз 2-го типа (интракраниальные менингиома и невринома (шваннома)). Сочетание гистологически различных интракраниальных опухолей (аденомы гипофиза, менингиомы и невриномы) является крайне редким и требует соответствующих подходов к лечению.

Ключевые слова: аденома гипофиза, невринома, шваннома, нейрофиброматоз 2-го типа, мутация, множественные первичные интракраниальные опухоли

Для цитирования: Шкарубо А.Н., Трунин Ю.Ю., Чернов И.В., Калинин П.Л. Аденома гипофиза у пациента с нейрофиброматозом 2-го типа (клиническое наблюдение и обзор литературы). Нейрохирургия 2024;26(4):75–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-75-80>

Putiary adenoma in a patient with neurofibromatosis type 2 (clinical observation and literature review)

A.N. Shkarubo, Yu. Yu. Trunin, I.V. Chernov, P.L. Kalinin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ilya Valeryevich Chernov ichernov@nsi.ru

Combination of pituitary adenomas with meningiomas or vestibular schwannomas is a rare occurrence: in scientific literature, only individual cases or small case series are described.

The article presents a rare clinical observation of a female patient who underwent surgery and radiotherapy due to hormonally inactive pituitary adenoma and neurofibromatosis type 2 (intracranial meningioma and neurinoma (schwannoma)) found during a follow-up exam.

A combination of histologically different intracranial tumors (pituitary adenoma, meningioma, and neurinoma) is extremely rare and requires corresponding approaches to treatment.

Keywords: pituitary adenoma, neurinoma, schwannoma, neurofibromatosis type 2, mutation, multiple primary intracranial tumors

For citation: Shkarubo A.N., Trunin Yu. Yu., Chernov I.V., Kalinin P.L. Putiary adenoma in a patient with neurofibromatosis type 2 (clinical observation and literature review). Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2024;26(4):75–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-75-80>

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 2-го типа – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, вызванное мутацией в гене *NF2* [1]. Заболевание характеризуется наличием множественных доброкачественных опухолей центральной нервной системы, включая шванномы (в том числе двусторонние вестибулярные шванномы), менингиомы, эпендимомы и глиомы [2]. Заболеваемость нейрофиброматозом 2-го типа составляет 1 случай на 33–40 тыс. человек, а распространенность – 2 случая на 100 тыс. [3, 4].

Аденомы гипофиза составляют 15 % всех интракраниальных опухолей, занимая 3-е место после менингиом и глиом [5]. Распространенность аденом гипофиза варьирует от 1:1064 до 1:1470 [6, 7]. При этом при аутопсии или в качестве случайных находок опухоль обнаруживают у 14,4–22,5 % человек [8, 9].

Сочетание аденом гипофиза по отдельности с менингиомами или вестибулярными шванномами является достаточно редким событием и представлено в литературе описаниями единичных случаев или небольших серий наблюдений [10–14]. Кроме того, есть сообщения о случаях сочетания нейрофиброматоза 1-го типа с аденомами гипофиза [15, 16]. Описанных случаев сочетания аденомы гипофиза и нейрофиброматоза 2-го типа – менее 5 [17].

Мы представляем редкое клиническое наблюдение пациентки, оперированной и получившей лучевую терапию по поводу гормонально неактивной аденомы гипофиза, у которой при катamnестическом обследовании выявлен нейрофиброматоз 2-го типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С. в 2004 г. в возрасте 38 лет оперирована трансназальным доступом (под микроскопом с эндоскопической ассистенцией) в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко по поводу большой (31 × 17 мм) гормонально неактивной эндосупраселлярной опухоли гипофиза (рис. 1), проявлявшейся начальным хиазмальным синдромом (гипопсия в височных половинах полей зрения, острота зрения $OU = 1,0$) и эндокринными нарушениями в виде вторичного гипогонадизма, умеренной гиперпролактинемии.

После операции отмечалось некоторое усугубление битемпоральных дефектов полей зрения. Результат гистологического исследования – аденома гипофиза с большим количеством сосудов и единичными митозами. При контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 1 год после операции (рис. 2) признаков других интракраниальных новообразований не обнаружено, выявлены признаки «вторично пустого» турецкого седла.

В 2014 г. отмечено снижение зрения на оба глаза ($VIS OS = 0,03$, $VIS OD = 0,9$) и усугубление имевшихся до 1-й операции (и сохранившихся после нее) гормональных нарушений (гипокортицизм, гипотиреоз). При МРТ обнаружен рецидив опухоли, а также асимптомная вестибулярная шваннома небольших размеров. Частичное удаление опухоли гипофиза (ввиду рубцовых изменений) было выполнено эндоскопическим трансназальным трансфеноидальным доступом, вестибулярная шваннома из-за малых размеров оставлена под наблюдением.

Послеоперационный период протекал без осложнений, зрительные функции оставались без динамики.

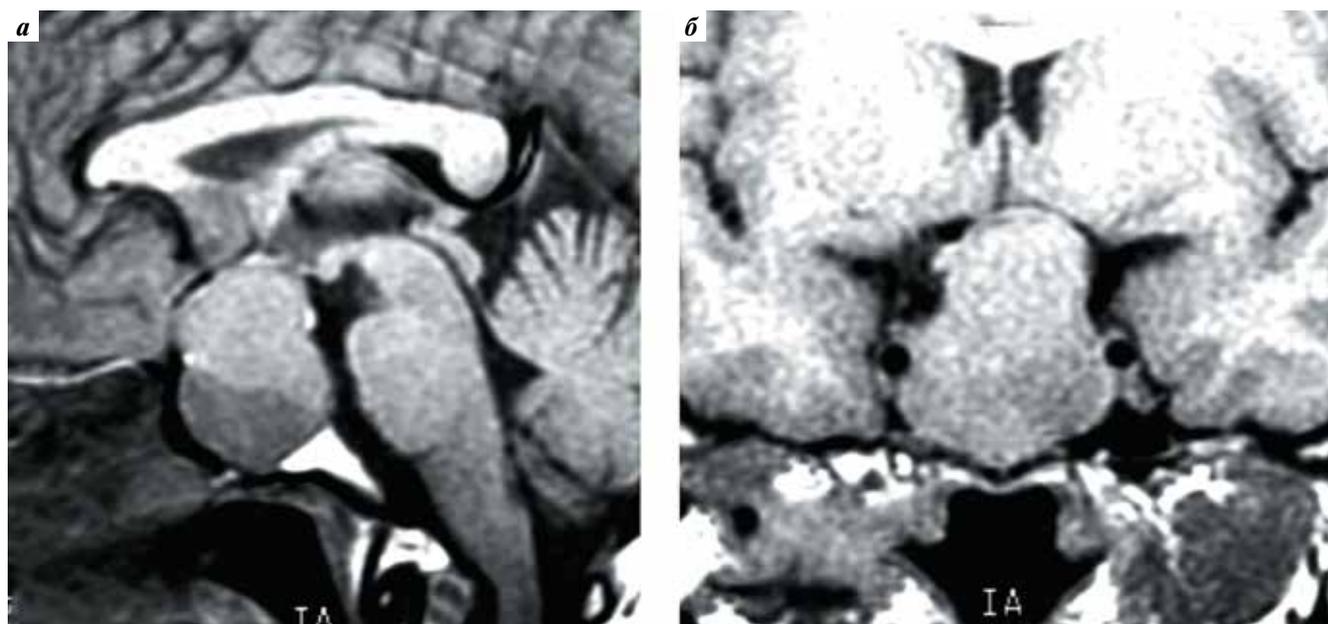


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. в T1-режиме до операции: сагиттальный (а) и коронарный (б) срезы. Визуализируется эндосупраселлярная аденома гипофиза

Fig. 1. T1-weighted magnetic resonance images of female patient S. prior to surgery: sagittal (a) and coronal (б) sections. Endo-suprasellar pituitary adenoma is visualized

Результат гистологического исследования: аденома гипофиза с полиморфизмом ядер. Через полгода после операции отмечены восстановление зрительных функций правого глаза до нормы, некоторая положительная динамика остроты зрения левого глаза.

С учетом гистологического характера аденомы гипофиза (наличие полиморфизма ядер) принято решение о проведении лучевой терапии.

При подготовке к лучевой терапии по данным топометрической МРТ от 25.01.2016 (через 1,5 года после 2-й операции) выявлены 3 опухоли: остатки аденомы гипофиза, вестибулярная шваннома (5×4 мм) слева и менингиома (11×5 мм) задней черепной ямки (асимптомные). Таким образом, у пациентки имело место сочетание нейрофиброматоза 2-го типа и аденомы гипофиза.

На основании данных топометрических исследований (МРТ и компьютерной томографии) осуществлено объемное планирование радиотерапевтического лечения в системе Multiplan (рис. 3). На линейном ускорителе Cyberknife проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гиподифракционирования: на область аденомы гипофиза — 5 фракций по 5,5 Гр, на область вестибулярной шванномы слева — 3 фракции по 6 Гр, на область менингиомы — радиохirurgия с суммарной очаговой дозой 16 Гр. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно. В клинической картине заболевания нарастания симптоматики не отмечено.

При контрольном обследовании по данным МРТ от 08.09.2018 (рис. 4) отмечено уменьшение объема менингиомы задней черепной ямки и вестибулярной

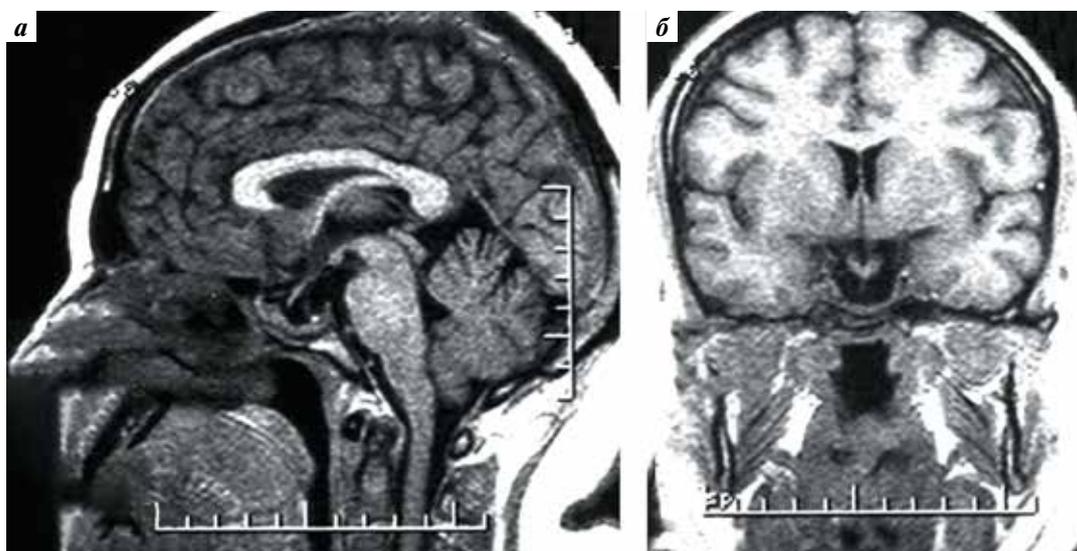


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. в T1-режиме через 1 год после операции: сагиттальный (а) и коронарный (б) срезы. Признаки «вторично пустого» турецкого седла. Признаков продолженного роста опухоли нет

Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance images of female patient S. 1 year after surgery: sagittal (a) and coronal (b) sections. Signs of “secondarily empty” sella turcica. No signs of continued tumor growth

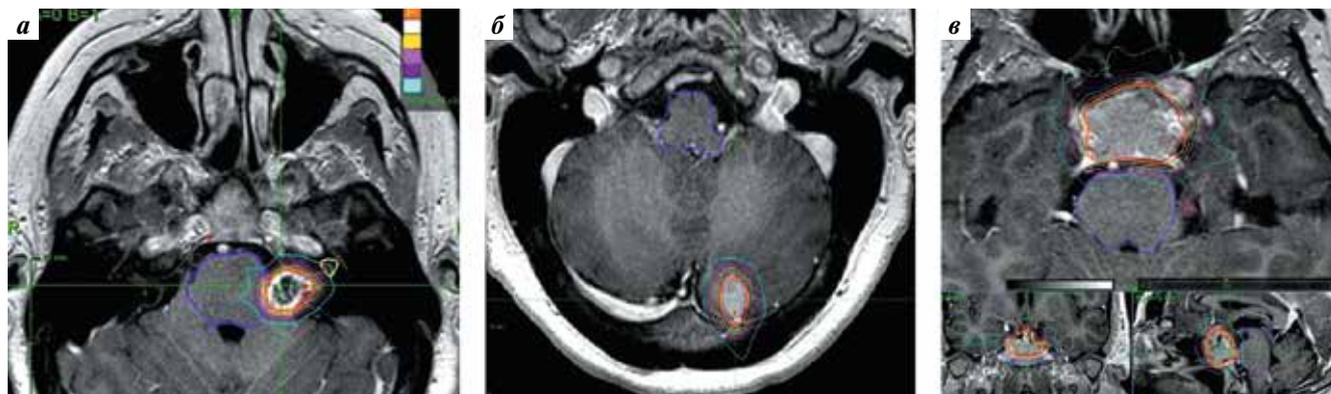


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. при подготовке к лучевой терапии. Визуализируются 3 опухоли: невринома (шваннома) левого мостомозжечкового угла (а), менингиома задней черепной ямки (б), аденома гипофиза (в)

Fig. 3. Magnetic resonance images of female patient S. during preparation for radiotherapy. Three tumors are visualized: neurinoma (schwannoma) of the left cerebellopontine angle (a), meningioma of the posterior cranial fossa (b), pituitary adenoma (c)

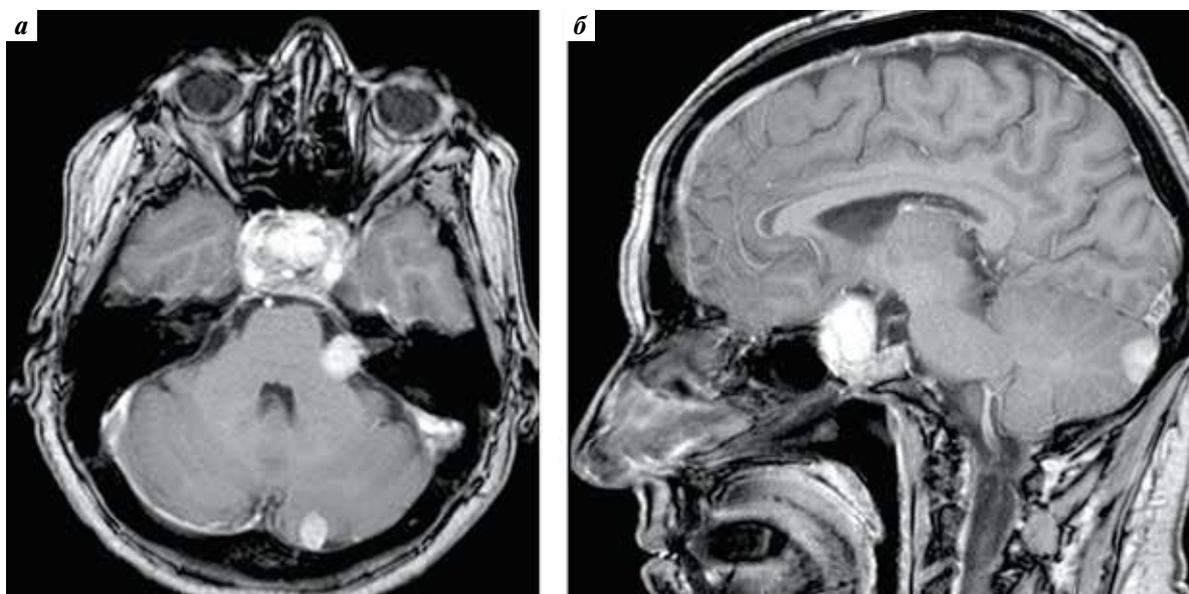


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы пациентки С. через 1,5 года после облучения: аксиальный (а) и сагиттальный (б) срезы. Признаков увеличения опухолей нет

Fig. 4. Magnetic resonance images of female patient S. 1.5 years after radiotherapy: axial (a) and sagittal (b) sections. No signs of tumor growth

шванномы слева, обнаружено появление кисты в аденоме гипофиза. Клинически – без ухудшения, зрительные функции – без динамики. В дальнейшем пациентка на консультации не являлась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлен клинический случай одновременного наличия у пациентки аденомы гипофиза и нейрофиброматоза 2-го типа.

Сочетание множественных первичных опухолей головного мозга с различными гистологическими характеристиками встречается достаточно редко [18]. В описанном случае, вероятно, имеют место одновременные мутации в различных хромосомах. Так, при нейрофиброматозе 2-го типа происходит мутация в гене *NF2*, который локализуется в длинном плече хромосомы 22 (22q12) и кодирует синтез белка мерлина, являющегося супрессором опухолевого роста [19, 20]. В отличие от нейрофиброматоза 2-го типа, для аденомы гипофиза нехарактерно наличие какой-либо определенной мутации (для 100 % пациентов). Примерно в 60 % случаев аденомы гипофиза не выявляют никаких генетических поломок. Мутации зародышевой линии встречаются примерно в 5 % случаев, а соматические – примерно в 40 %. Менее чем в 1 % случаев встречаются мозаичные мутации [21, 22].

Наиболее распространенными в случае мутаций зародышевой линии являются семейные изолированные аденомы гипофиза (при которых другие органы не вовлекаются в процесс), затем следуют аденомы

гипофиза в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (MEN1, MEN4) [4].

При семейной изолированной аденоме гипофиза встречаются такие генетические поломки, как мутации в гене *AIP* (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) (локализуется в длинном плече хромосомы 11) [23] и дупликация гена *GPR101* (находится в X-хромосоме), которая приводит к X-сцепленной акромегалии [24]. Еще одной частой генетической поломкой является мутация в гене *GNAS*, который кодирует α -субъединицу G-белка (мутация характерна для соматотропином) [25, 26].

Сочетание нейрофиброматоза 2-го типа с аденомой гипофиза встречается крайне редко [17], что, возможно, обусловлено низкой вероятностью одновременного существования мутаций в разных хромосомах. Так, если распространенность нейрофиброматоза 2-го типа составляет 2 случая на 100 тыс. человек, а аденомы гипофиза – примерно 90 случаев на 100 тыс. [3, 4], то распространенность одновременно 2 этих заболеваний составляет не более 0,00018 случая на 100 тыс. человек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии 3 гистологически различных опухолей у 1 пациента становится актуальным вопрос о проведении лучевой терапии с целью одновременного облучения всех патологических очагов. Благодаря современным достижениям в области лучевой терапии такое лечение стало возможным, что продемонстрировано в нашем клиническом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 2. *Handb Clin Neurol* 2015;132:87–96. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6
- Ardern-Holmes S., Fisher G., North K. Neurofibromatosis type 2. *J Child Neurol* 2017;32(1):9–22. DOI: 10.1177/0883073816666736
- Evans D.G., Huson S.M., Donnai D. et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992;29(12):841–6. DOI: 10.1136/jmg.29.12.841
- Козлов А.В. Нейрофиброматоз 2 (НФ2). В кн.: Хирургия опухолей основания черепа. Под ред. А.Н. Коновалова. М.: НИИ нейрохирургии, 2004. С. 169–170. Kozlov A.V. Neurofibromatosis 2 (NF2). In: *Surgery of tumors of the base of the skull*. Ed. by A.N. Kononov. Moscow: NII neyrokhirurgii, 2004. Pp. 169–170. (In Russ.).
- Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014;117(3):379–94. DOI: 10.1007/s11060-013-1354-5
- Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4769–75. DOI: 10.1210/jc.2006-1668
- Fernandez A., Karavitiaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):377–82. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613–9. DOI: 10.1002/cncr.20412
- Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L. et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):894–904. DOI: 10.1210/jc.2010-1048
- Karsy M., Sonnen J., Couldwell W.T. Coincident pituitary adenoma and sellar meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;157(2):231–3. DOI: 10.1007/s00701-014-2268-5
- Couldwell W.T., Cannon-Albright L.A. Co-prevalence of other tumors in patients harboring pituitary tumors. *J Neurosurg* 2014;121(6):1474–7. DOI: 10.3171/2014.8.jns132139
- Chen J., Niu Y., Ma L. et al. Pituitary adenoma and vestibular schwannoma: case report and review of the literature. *J Postgrad Med* 2010;56(4):281. DOI: 10.4103/0022-3859.70940
- Amit A., Achawal S., Dorward N. Pituitary macro adenoma and vestibular schwannoma: a case report of dual intracranial pathologies. *Br J Neurosurg* 2008;22(5):695–6. DOI: 10.1080/02688690801987366
- Vaamonde Lago P., Castro Vilas C., Soto Varela A. et al. [Asymptomatic acoustic neurinoma associated with hypophyseal macroadenoma (In Spanish)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52(8):705–8. DOI: 10.1016/s0001-6519(01)78269-6
- Nakajima M., Nakasu Y., Nakasu S. et al. [Pituitary adenoma associated with neurofibromatosis: case report (In Japanese)]. *Nihon Geka Hokan* 1990;59(3):278–82.
- Kurozumi K., Tabuchi A., Ono Y. et al. [Pituitary adenoma associated with neurofibromatosis type 1: case report (In Japanese)]. *No Shinkei Geka* 2002;30(7):741–5.
- Carlson M.L., Patel N.S., Glasgow A.E. et al. Vestibular schwannoma and pituitary adenoma in the same patient: coincidence or novel clinical association? *J Neurooncol* 2016;128(1):101–8. DOI: 10.1007/s11060-016-2082-4
- Almadori G., Bussu F., Cadoni G. et al. Multistep laryngeal carcinogenesis helps our understanding of the field cancerisation phenomenon: a review. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2383–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.04.023
- Rouleau G.A., Wertelecki W., Haines J.L. et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987;329(6136):246–8. DOI: 10.1038/329246a0
- Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993;363(6429):515–21. DOI: 10.1038/363515a0
- Caimari F., Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(20):5030–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0452
- Marques P., Korbonits M. Genetic aspects of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(2):335–74. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.004
- Vierimaa O., Georgitsi M., Lehtonen R. et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science* 2006;312(5777):1228–30. DOI: 10.1126/science.1126100
- Trivellin G., Daly A.F., Faucz F.R. et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and *GPR101* mutation. *N Engl J Med* 2014;371(25):2363–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1408028
- Spada A., Vallar L. G-protein oncogenes in acromegaly. *Horm Res* 1992;38(1–2):90–3. DOI: 10.1159/000182498
- Levy A., Lightman S. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. *Front Neuroendocrinol* 2003;24(2):94–127. DOI: 10.1016/S0091-3022(03)00012-8

Вклад авторов

А.Н. Шкарубо: хирургическое лечение пациентки, сбор данных по клиническому случаю, редактирование текста статьи;

Ю.Ю. Трунин: сбор данных по клиническому случаю, редактирование текста статьи;

И.В. Чернов: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

П.Л. Калинин: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.N. Shkarubo: surgical treatment of the patient, collection data on a clinical case, editing of the article;

Yu.Yu. Trunin: collection data on a clinical case, editing of the article;

I.V. Chernov: review of the literature on the topic of the article, article writing;

P.L. Kalinin: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Шкарубо / A.N. Shkarubo: <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>

Ю.Ю. Трунин / Yu.Yu. Trunin: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>

И.В. Чернов / I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>

П.Л. Калинин / P.L. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave informed consents to the publication of her data.