

УДК 616.434-006

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-65-69



Клинический случай питуицитомы – гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы

Л.К. Дзеранова, Н.С. Скрундик, А.М. Лапшина, Е.А. Пигарова, А.Г. Кузьмин, С.Ю. Воротникова, В.Н. Азизян, А.С. Шутова

НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

Представлено описание пациента с гормонально-неактивной опухолью задней доли гипофиза. Клиническая симптоматика вызвана масс-эффектом (компрессия хиазмы и гипопитуитаризм), проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Морфологическое исследование выявило солидное новообразование из крупных клеток с широкой оксифильной зернистой цитоплазмой, вероятно, происходящее из клеток аденогипофиза. При иммуногистохимическом исследовании установлена питуицитома – зернистоклеточная опухоль задней доли гипофиза. Указывается значимость дифференциальной диагностики питуицитомы с учетом клинико-гормональных проявлений и данных патоморфологического анализа.

Ключевые слова: питуицитома, масс-эффект, аденомэктомия, иммуногистохимия

Поступила в редакцию: 22.01.24. Получена после доработки: 07.02.24, 22.02.24, 28.02.24. Принята к публикации: 02.05.24

Для цитирования: Дзеранова Л.К., Скрундик Н.С., Лапшина А.М., Пигарова Е.А., Кузьмин А.Г., Воротникова С.Ю., Азизян В.Н., Шутова А.С. Клинический случай питуицитомы – гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:65–69. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-65-69

Для корреспонденции: Воротникова Светлана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования НМИЦ эндокринологии Минздрава России (117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11); ORCID: 0000-0001-7470-1676; тел. +7 (926) 840-22-44; e-mail: bra_svetix@list.ru

Pituicytoma: A clinical case of hormonally inactive pituitary macroadenoma with chiasma compression

L.K. Dzeranova, N.S. Skrundik, A.M. Lapshina, E.A. Pigarova, A.G. Kuzmin, S.Yu. Vorotnikova, V.N. Azizyan, A.S. Shutova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the article, a clinical case of a hormonally inactive tumor of the posterior pituitary is described. The clinical symptoms were caused by mass effect (chiasma compression and hypopituitarism). Transnasal transsphenoidal adenectomy was performed on the patient. Subsequent morphologic examination revealed a solid neoplasm of large cells with broad oxyphilic granular cytoplasm, presumably originating from adenohypophysis cells. By immunohistochemical examination, pituicytoma, a granular cell tumor of the posterior pituitary, was diagnosed. Hence, the significance of differential diagnostics of pituicytoma is indicated, including clinical and hormonal manifestations, as well as pathomorphologic analysis data.

Keywords: pituicytoma, mass effect, adenectomy, immunohistochemistry

Received 22 January 2024; Revised 7, 22, 28 February 2024; Accepted 02 May 2024

For citation: Dzeranova L.K., Skrundik N.S., Lapshina A.M., Pigarova E.A., Kuzmin A.G., Vorotnikova S.Yu., Azizyan V.N., Shutova A.S. Pituicytoma: A clinical case of hormonally inactive pituitary macroadenoma with chiasma compression. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:65–69. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-65-69

Corresponding author: Svetlana Y. Vorotnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Endocrinology, Institute of Education, Endocrinology Research Centre (11 Dmitriya Ulyanova st., Moscow, 117292, Russia); ORCID: 0000-0001-7470-1676; phone +7 (926) 840-22-44; e-mail: bra_svetix@list.ru

Питуицитома – редкая солидная опухоль с низким потенциалом злокачественности, развивается из нейрогипофиза или воронки гипофиза [1]. Питуицитома располагается эндо- либо супраселлярно. При магнитно-резонансной (МР) томографии питуицитомы выявляется как однородное равномерно накапливающее контрастное вещество образование, которое в ряде случаев принимается за аденому гипофиза. Нередко может достигать в размере нескольких сантиметров, гистологически имеет компактную структуру, состоящую из удлинённых

веретенообразных клеток, расположенных в переплетающихся пучках волокон или в ячеистых структурах [2]. Митотическая атипия отсутствует или встречается редко. Клетки питуицитомы экспрессируют виментин, белок S-100 и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). В отличие от веретеновидной онкоцитомы в питуицитоме злокачественные изменения отсутствуют. Эта опухоль имеет низкую степень злокачественности (I) по классификации ВОЗ из-за низкого потенциала роста и возможности ее радикального хирургического

удаления [3]. Поскольку питуицинома является гормонально-неактивной опухолью, клинические симптомы возникают в результате масс-эффекта. Самым частым проявлением опухоли являются нарушения остроты и полей зрения вследствие компрессии хиазмы зрительных нервов. Неврологические проявления возникают при растяжении твердой мозговой оболочки в виде умеренной головной боли. Степень гормональных нарушений имеет различную выраженность колеблющихся от гиперпролактинемии и гиперпролактинемического гипогонадизма до множественного выпадения секреции гормонов передней доли гипофиза и пангипопитуитаризма.

В литературе имеется описание всего нескольких сотен случаев [4–7] по причине редкой встречаемости опухоли. Авторы ранее опубликованных работ обращают внимание на медленный рост питуицином, отсутствие патогномичных признаков опухоли при МР-исследовании. Эти образования в большинстве случаев радикально удаляются путем трансфеноидальной аденомэктомии.

В настоящей работе представлен клинический случай питуициномы у пациента, который наблюдался в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Клинический случай

У пациента Л., 44 лет, в конце 2010 г. при обследовании в связи с высоким артериальным давлением и увеличением массы тела на 12 кг выявлено повышение в крови пролактина до 578 мМЕ/мл (100–500), а при МР-томографии головного мозга описана микроаденома гипофиза размером 7 × 7 мм. По необъяснимым причинам лечения и дальнейшего наблюдения не проводились вплоть до 2017 г.

В сентябре 2017 г. на повторной МР-томографии новообразование гипофиза имело размеры 19 × 24 × 23 мм. В гормональном анализе крови пролактин составил 1700 мМЕ/мл (100–500), тестостерон – 3,1 нмоль/л (6,07–27,08), кортизол – 665,6 нмоль/л (150–660,0), ФСГ – 1,99 мМЕ/мл (1,6–9,7), ЛГ – 0,81 мМЕ/мл (2,5–11). Таким образом, установлен диагноз: макроаденома гипофиза, гиперпролактинемия, вторичный гиперпролактинемический гипогонадизм и назначена терапия

агонистами дофамина длительного действия (каберголин) в дозе 0,25 мг 2 раза в неделю и заместительная терапия препаратами тестостерона в виде трансдермального геля в дозе 50 мг/сут. В 2018 г. на фоне приема агонистов дофамина и нерегулярного применения препаратов тестостерона: уровень пролактина 12,60 мМЕ/мл (72,66–407,4), тестостерон 7,2 нмоль/л (8,33–30,19). В мае 2019 г. при МР-томографии образование хиазмально-селлярной области с супра-латеро-инфраселлярным распространением (Knosp I) имело размеры 19 × 24 × 24 мм.

В январе 2020 г. пациент поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на периодические головные боли, боли в крупных суставах (тазобедренном, коленном), в мелких суставах кистей, стоп, общую слабость, апатию. В объективном статусе имело место ожирение – ИМТ 33,1 кг/м². При обследовании подтверждено наличие вторичного гипогонадизма и вторичного гипотиреоза. В гормональном анализе: пролактин 30,8 мЕд/л (64–395), ТТГ 1,327 мМЕ/л (0,25–3,5), св.Т₄ 7,72 пмоль/л (9–19), свТ₃ 3,7 пмоль/л (2,6–5,7), ФСГ 1,07 Ед/л (1,6–9,7), ЛГ 0,216 Ед/л (2,5–11), тестостерон 0,364 нмоль/л (11–28,2). По результатам других исследований: свободный кортизол в суточной моче 112,5 нмоль/сут (100–379), гликированный гемоглобин 6,1% (< 5,9), общий холестерин 7,23 ммоль/л (3,3–5,2), мочевиная кислота 482 мкмоль/л (202–416). По данным МРТ головного мозга (рис. 1) – эндо-, супра-, инфраселлярная аденома гипофиза размерами 23 × 24 × 19 мм, компримирующая хиазму (Knosp I), со сниженным накоплением контрастного вещества, которая расценена как гормонально-неактивная макроаденома гипофиза. При осмотре офтальмологом – данных за хиазмальный синдром не получено.

Учитывая наличие гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы, в феврале 2020 года проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия.

После морфологического исследования удаленной ткани получено заключение: многочисленные фрагменты солидного новообразования из крупных клеток с широкой оксифильной зернистой цитоплазмой, вероятно, происходящие из клеток аденогипофиза (рис. 2а).

Для установления природы опухолевого образования проведено иммуногистохимическое исследование (табл. 1), на основании которого установлен иммунофенотип опухоли, соответ-

ствующий питуициоме (гранулоцелочной/зернистоцелочной опухоли) задней доли гипофиза (рис. 2б).

Через 2 года после трансназальной аденомэктомии у пациента имелись вторичный гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации и гипогонадотропный гипогонадизм и вторичная надпочечниковая недостаточность. Данные проведенной МРТ головного мозга

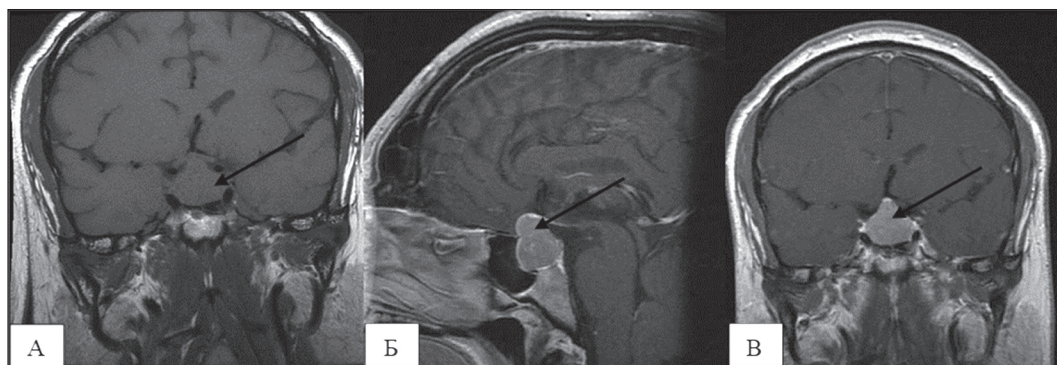


Рис. 1. Объемное образование гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ головного мозга. А – объемное образование с полости турецкого седла солидного строения, размерами: вертикальный 23 мм, поперечный 24 мм, переднезадний 19 мм, деформирующее медиальные стенки кавернозных синусов; фронтальный срез. Б – ткань гипофиза дифференцируется по верхнему и переднему контуру образования, воронка компримирована, задняя доля гипофиза слабо дифференцируется; сагиттальный срез. В – образование распространяется в супраселлярную цистерну, смещая хиазму вверх; фронтальный срез.

(рис. 3) свидетельствовали о наличии послеоперационных изменений в хиазмально-селлярной области в виде щелевидной кисты и выраженных фиброзных изменениях. В гормональном анализе крови получены следующие данные: свТ4 12,06 пмоль/л (9–19), тестостерон общий 0,291 нмоль/л (11–28,2), кортизол

утром 160,6 нмоль/л (171–536), пролактин 220 мЕд/л (60–355), эстрадиол 64,3 пмоль/л (19,7–242), АКТГ утром 12,69 пг/мл (7,2–63,3), АКТГ вечером 3,54 пг/мл (2–25,5); суточный анализ мочи на свободный кортизол 40,8 нмоль/л (100–379).

Структурные особенности питуицитомы обусловлены ее локализацией и спецификой клеточного состава. Задняя доля гипофиза включает микроглиальные клетки, питуициты и терминали аксонов секреторных нейронов суправентрикулярных и паравентрикулярных ядер гипоталамуса [8]. Питуициты – это измененные глиальные клетки, которые

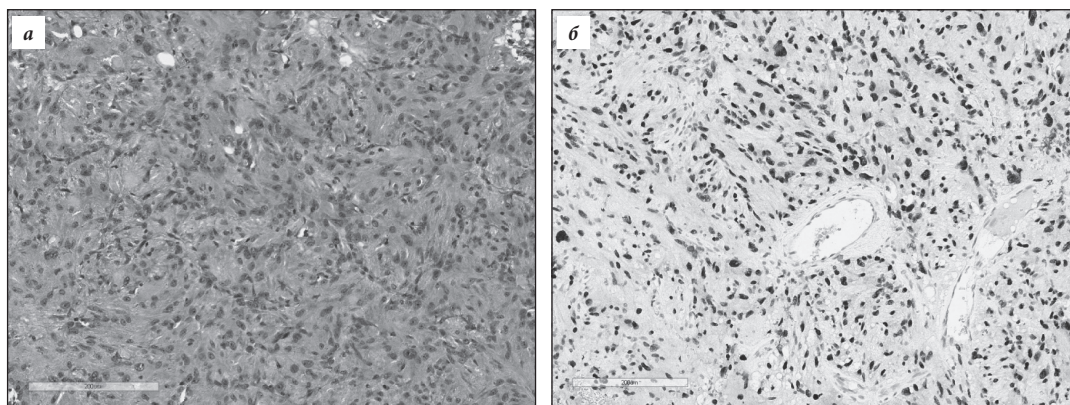


Рис. 2. Патоморфология питуицитомы: а – опухоль состоит из вытянутых веретеновидных клеток, формирующих короткие пучки (окрашивание гематоксилином и эозином); б – положительная экспрессия ТТФ-1 (тиреоидный фактор транскрипции 1). Увеличение $\times 100$.

занимают периваскулярные пространства нейрогипофиза и участвуют в регуляции высвобождения гипоталамических гормонов. Выделяют пять типов питуицитов [9]: главные – наиболее распространенный тип, содержащие овальное или неправильной формы ядро с отчетливыми ядрышками и цитоплазму с различными органеллами; темные питуициты имеют схожую структуру, но цитоплазма их оптически плотная; онкоцитарные – содержат большое количество митохондрий; эпендимные – представляют собой рудиментные клетки эпендимы; гранулярные – содержат большое количество электронно-плотных гранул и дают начало гранулярно-клеточным опухолям. На микроструктурном уровне питуицитомы характеризуются веретеновидными клетками, расположенными в переплетающихся пучках. Ядра могут быть овальными и удлинёнными с небольшой неровностью. Цитоплазма эозинофильная и гомогенная, грануляция или вакуолизация практически отсутствуют без зон некроза. Питуицитомы гистологически классифицируются как глиомы низкой степени злокачественности, которые обладают небольшой ядерной атипией и редкой митотической активностью. Большинство опухолей положительны на экспрессию Ki-67, белка S-100, GFAP.

Питуицитомы необходимо дифференцировать с другими опухолями селлярной области: гамартомой, краниофарингиомой,

Таблица 1
Результаты иммуногистохимического исследования удаленного материала

Маркер	Результат
АКТГ	Изолированные клетки экспрессируют
Хромогранин А	Изолированные клетки экспрессируют
SSTR2	Изолированные клетки экспрессируют
Пролактин	Отрицательно
Цитокератин 7	Отрицательно
Прогестерон	Изолированные клетки экспрессируют рецепторы к прогестерону
ТТГ	Отрицательно
СТГ	Отрицательно
ЛГ	Отрицательно
ФСГ	Отрицательно
Протеин S100	+
CD34	+
TTF-1	+
Виментин 100% опухолевых клеток	+
Ki-67	Менее 1% позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток

АКТГ – аденокортикотропный гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, СТГ – соматотропный гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, SSTR2 – соматостатиновый рецептор 2-го типа, CD34 – гликопротеид, трансмембранный фактор транскрипции, TTF-1 – тиреоидный фактор транскрипции 1, Ki-67 – маркер пролиферативной активности опухолевой клетки.

Таблица 2
Гистологические и иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики опухолей адено- и нейрогипофиза

Критерий	Опухоли аденогипофиза	Опухоли нейрогипофиза
Строение	Эпителиальные клетки	Сеть пучков
Иммуногистохимическая реакция на:		
цитокератины	+++	-/+
гормоны гипофиза	+++	-
синаптофизин	+	-
хромогранин А	+/-	-
протеин S100	-	+
TTF-1	-	+

TTF-1 – тиреоидный фактор транскрипции 1.

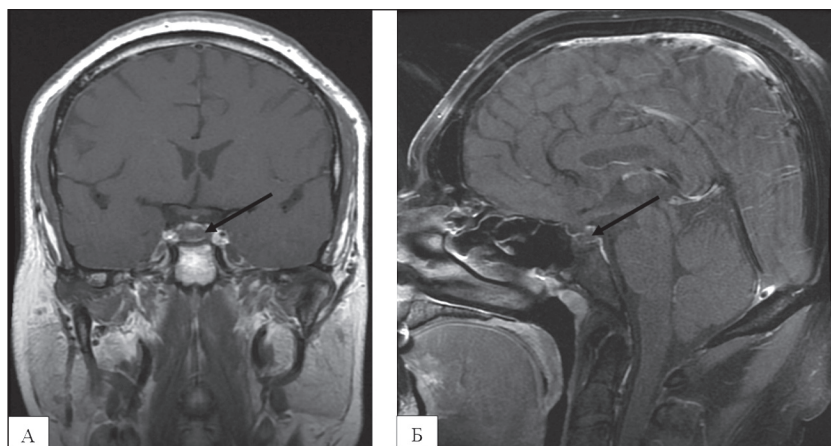


Рис. 3. МРТ головного мозга через 2 года после трансназальной аденомэктомии. А – ткань гипофиза в центральных и левых отделах турецкого седла размерами 12×5×9 мм, щелевидная киста в центральных отделах до 7 мм; фронтальный срез. Б – задняя доля гипофиза не определяется; сагиттальный срез.

герминомой, гранулярно-клеточными опухолями, менингиомой, пилоцитарной астроцитомой [2].

Наиболее частые клинические признаки питуицитомы возникают в результате масс-эффекта – это головная боль, битемпоральная гемианопсия, разной степени выраженности гипопитуитаризм и умеренная гиперпролактинемия. Нередко питуицитомы «путают» с гормонально-неактивными аденомами гипофиза, сопровождающимися гипофизарной недостаточностью различной степени и гиперпролактинемией из-за масс-эффекта опухоли. МР-характеристики питуицитомы в виде солидной однородной структуры и снижения накопления контрастного вещества не являются патогномоничными. Эти опухоли имеют низкие темпы роста, терапия агонистами дофамина назначается с целью коррекции гиперпролактинемии в результате масс-эффекта.

В представленном клиническом случае время от выявления заболевания до оперативного вмешательства составило 8,5 года, размеры новообразования превышали 2 см. В периоперационном периоде пациенту инициирована терапия в связи с гипопитуитаризмом, опухоль удалена радикально без рецидива в послеоперационном периоде. Эти результаты согласуются с аналогичными данными ранее опубликованных исследований [4]. В описанном нами случае опухоль имела большие размеры, показанием к операции послужило сдавление окружающих тканей, а в послеоперационном периоде развился пангипопитуитаризм.

С клинической точки зрения, вероятно, было бы оправдано более раннее нейрохирургическое вмешательство при меньших размерах опухоли для уменьшения риска возникновения гипопитуитаризма после операции. Следует отметить, что верифицировать питуицитому можно только в результате проведения иммуногистохимического исследования, по результатам которого на клетках этой опухоли выявляется характерная положительная экспрессия на виментин, белок S-100, TTF-1 и Ki-67 (табл. 2). Гистологическая картина и МР-признаки опухоли не имеют патогномоничного характера. В условиях реальной клинической практики послеоперационный материал не всегда подвергается иммуногистохимическому исследованию по ряду причин [10], поэтому трудно оценить реальную встречаемость данного типа опухоли в популяции.

Заключение

Питуицитомы являются редкими опухолями гипоталамо-гипофизарной области, которые в связи с отсутствием патогномоничных признаков при использовании методов визуализации часто диагностируются и ведутся как гормонально неактивные аденомы гипофиза. Накопление клинического материала с определением типичных для питуицитом клинических и лабораторно-инструментальных характеристик поможет оптимизировать лечебную тактику в пользу более раннего хирургического вмешательства и алгоритм наблюдения за пациентами с подобными опухолями.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала – СНС, ШАС

Анализ и интерпретация данных – АВН, ЛАМ, ПЕА, ДЛК

Написание текста – ВСЮ, КАГ

Редактирование текста – ДЛК, ВСЮ

Литература / References

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
2. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Holtzman RN, Morgello S, Burger PC. Pituicytoma: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):362–8. doi: 10.1097/00000478-200003000-00004
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
4. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Чернов И.В., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Исмаилов Д.Б., Рыжова М.В. Эндоскопическое эндоназальное удаление питуицитом и онкоцитом. *Нейрохирургия.* 2018;20(1):21–32. [Kalinin PL, Fomichev DV, Chernov IV, Kutin MA, Shkarubo AN, Ismailov DB, Ryzhova MV. Endoscopic endonasal removal of pituicytomas and spindle cell oncocyctomas. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2018;20(1):21–32 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-1-21-32
5. Brandão RA, Braga MH, Alves de Souza A, Reis BL, Faraj de Lima FB. Pituicytoma. *Surg Neurol Int.* 2010;1:79. doi: 10.4103/2152-7806.73802

6. Wei LD, Li C, Li D, Liu XJ, Li RT, Li LW, Wang JM, Zhou DB. Treatment and prognostic factors of pituicytoma: a single-center experience and comprehensive literature review. *Pituitary*. 2021;24(5):754–67. doi: 10.1007/s11102-021-01152-5
7. Cheng JH, Nie D, Li B, Gui SB, Li CZ, Zhang YZ, Cavallo LM, Zhao P. Clinical features, radiological profiles, pathological features and surgical outcomes of pituicytomas: a report of 11 cases and a pooled analysis of individual patient data. *Mil Med Res*. 2021;8(1):39. doi: 10.1186/s40779-021-00332-5
8. Shah B, Lipper MH, Laws ER, Lopes MB, Spellman MJ. Jr. Posterior pituitary astrocytoma: a rare tumor of neurohypophysis: a case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1858–61.
9. Takei Y, Seyama S, Pearl GS, Tindall GT. Ultrastructural study of the human neurohypophysis cellular elements of neural parenchyma, the pituicytes. *Cell Tissue Res*. 1980;205(2):273–87. doi: 10.1007/BF00234685
10. Chen B, Fan X, Zhang Z. Pituicytoma: Report of three cases and a systematic literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;205:106650. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106650