

. 经验介绍 .

巨大侵袭性泌乳素腺瘤溴隐亭治疗后并发脑脊液漏
3 例报道并文献复习

鲍有园 吴 虢 丁 函 洪 涛

【摘要】目的 探讨巨大侵袭性泌乳素腺瘤溴隐亭治疗后发生脑脊液鼻漏的原因及治疗。**方法** 回顾性分析 2015 年 3 月到 2019 年 12 月收治的 3 例巨大侵袭性泌乳素腺瘤溴隐亭治疗后并发脑脊液鼻漏的临床资料。**结果** 3 例均采用经鼻蝶入路神经内镜下垂体腺瘤部分切除+脑脊液漏修补术,其中 2 例因广泛颅底缺损术后予以腰大池置管引流。1 例术后发生短暂性尿崩,另 2 例未发生与手术相关的并发症。出院后继续口服溴隐亭治疗,术后随访 1~5 年,均无脑脊液鼻漏、颅内感染,血清泌乳素水平逐渐降至正常,肿瘤体积明显缩小。**结论** 溴隐亭治疗巨大侵袭性泌乳素腺瘤有并发脑脊液鼻漏的风险,经鼻蝶入路神经内镜下肿瘤部分切除+脑脊液漏修补术是处理该罕见并发症一种较为有效的方法,既可防止该并发症上升为脑膜炎的风险,又可继续药物治疗。

【关键词】 巨大侵袭性泌乳素腺瘤;溴隐亭;脑脊液鼻漏;经鼻蝶入路;神经内镜手术

【文章编号】 1009-153X(2021)11-0862-04 **【文献标志码】** B **【中国图书资料分类号】** R 739.41

巨大泌乳素瘤是大腺瘤的一种罕见亚型,仅占所有泌乳素瘤的 4%,年轻男性多见^[1-3]。目前首选的治疗方法是使用多巴胺受体激动剂^[4,5];然而,极少病人在治疗过程中可出现脑脊液鼻漏^[2,4-12]。本文报道 3 例巨大侵袭性泌乳素瘤服用溴隐亭的过程中出现脑脊液鼻漏。

1 病例资料

病例 1:46 岁男,因双眼视物模糊 2 年、加重伴头痛 1 个月于 2018 年 3 月 11 日入院。颅脑 MRI 平扫+增强示鞍内及鞍上占位,双侧颈内动脉被包绕,蝶窦及斜坡受侵犯(图 1A~C)。血清泌乳素 1 4511 ng/ml。诊断为巨大侵袭性泌乳素腺瘤。口服溴隐亭治疗 1 个月,自述出现鼻腔漏液,实验室检验示脑脊液。复查头颅 MRI 显示肿瘤较前明显缩小(图 1C、1D),头颅 CT 示肿瘤突入蝶窦伴广泛颅底骨质破坏(图 1F),复查血清泌乳素水平已降至 1 325.0 ng/ml。考虑颅底骨质已被侵犯且并发脑脊液鼻漏,遂行经鼻蝶入路神经内镜下垂体腺瘤部分切除+脑脊液漏修补术。术后 1 d,行腰大池置管引流,每日引流 100~150 ml。术后 7 d,拔除腰大池引流管。术 1

d,血清泌乳素水平降至 10.21 ng/ml。术后 3 d,复查鞍区 MRI 示鞍内肿瘤已切除(图 1G)。出院后继续口服溴隐亭,从初始剂量开始,根据耐受情况缓慢增加。出院后随访 2 年,无脑脊液鼻漏,肿瘤持续缓慢缩小至近乎消失(图 1I、1J),双眼视力改善,血清泌乳素水平降至 3.17 ng/ml。

病例 2:29 岁男性,因婚后无性功能 1 年于 2018 年 8 月 15 日入院。颅脑 MRI 平扫+增强示鞍区占位性病变,包绕双侧颈内动脉,考虑侵袭性垂体瘤(图 2A、2B)。血清泌乳素水平为 33 000 ng/ml。诊断为巨大侵袭性泌乳素腺瘤。口服溴隐亭治疗 3 个月,自述双侧鼻腔有清亮液体流出,实验室检验示脑脊液。复查头颅 MRI 显示肿瘤较前无明显变化,右侧蝶窦腔可见气液平面(图 2E)。头颅 CT 示肿瘤突入蝶窦伴颅底骨质破坏(图 2F)。复查血清泌乳素水平为 445.70 ng/ml。因肿瘤广泛侵犯颅底且并发脑脊液鼻漏,遂行经鼻蝶入路神经内镜下肿瘤部分切除+脑脊液漏修补术。术后 1 d,复查血清泌乳素水平为 49.39 ng/ml。术后 3 d,出现尿崩,口服弥凝片后控制。出院后继续口服溴隐亭,随访 3 年,无脑脊液鼻漏,复查 MRI 示肿瘤体积明显缩小(图 2I、2J),血清泌乳素水平降至 9.03 ng/ml。

病例 3:35 岁男性,因右眼视力进行性下降 1 个月于 2015 年 3 月 31 日入院。颅脑 MRI 平扫+增强示颅底斜坡、鞍内、鞍上及鞍旁不规则占位(图 3A、3B)。血清泌乳素水平为 10 890 ng/ml。诊断为巨大

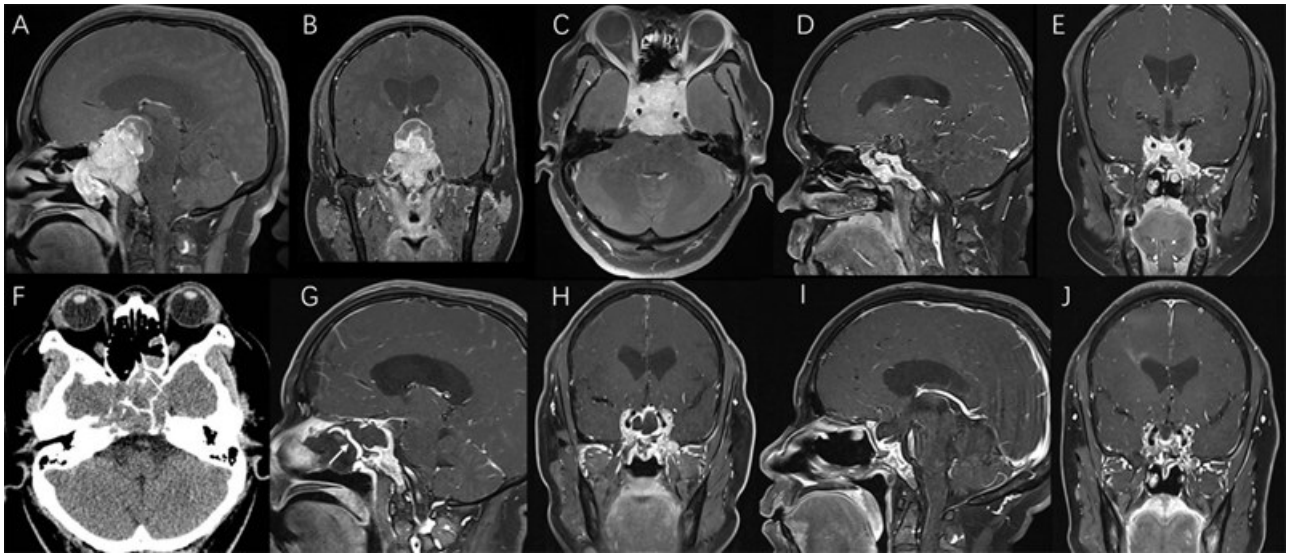


图1 本文病例1治疗前后影像学表现

A~C. 溴隐亭治疗前,鞍区MRI(平扫+增强)显示鞍内及鞍上占位性病变,双侧颈内动脉被包绕,蝶窦及斜坡受侵犯;D、E. 溴隐亭治疗1个月,MRI增强矢状位及冠状位显示肿瘤体积较前明显缩小;F. 溴隐亭治疗1个月,头颅CT示肿瘤侵犯颅底骨质并累及蝶窦;G、H. 经鼻蝶入路神经内镜下部分肿瘤切除+脑脊液漏修补术后MRI增强见鞍内肿瘤已完全切除(白色↑示黏膜瓣呈倒C形均匀强化);I、J. 术后溴隐亭持续治疗2年,MRI增强显示肿瘤缩小并近乎消失

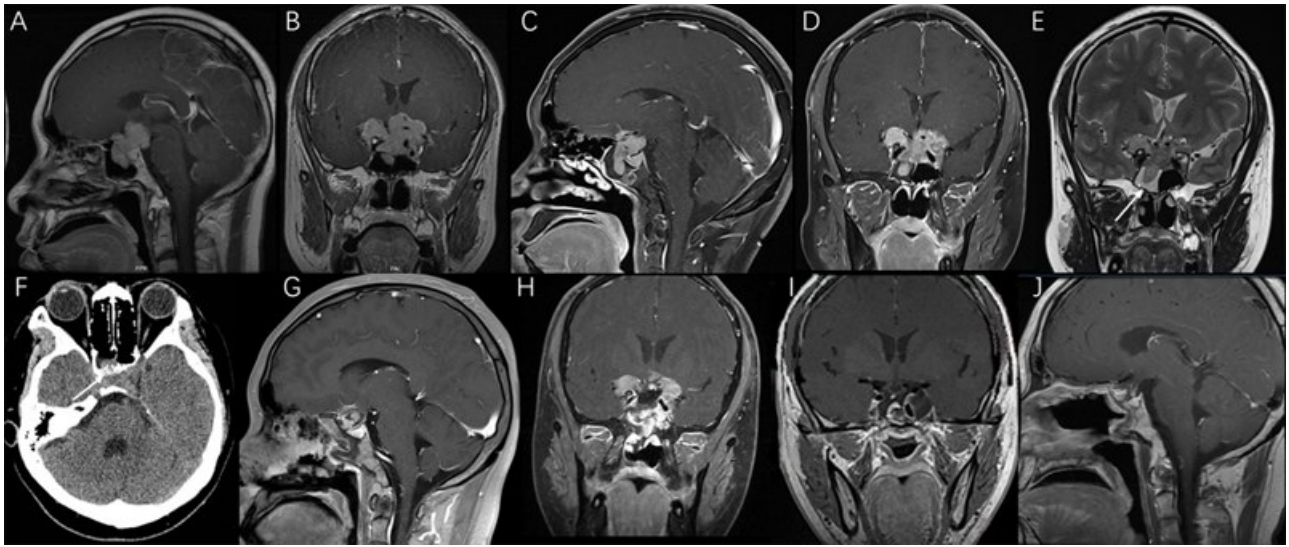


图2 本文病例2治疗前后影像学表现

A、B. 溴隐亭治疗前,鞍区MRI平扫+增强显示鞍区占位性病变,包绕双侧颈内动脉,累及wills环并侵犯蝶窦;C~F. 溴隐亭治疗3个月,MRI增强矢状及冠状位显示肿瘤体积较前变化不大;E. 溴隐亭治疗3个月,MRI T₂冠状位示右侧蝶窦内见明显高信号影(脑脊液);F. 溴隐亭治疗3个月,头颅CT示肿瘤侵犯颅底骨质并累及右侧蝶窦;G、H. 经鼻蝶入路神经内镜下部分肿瘤切除+脑脊液漏修补术后MRI增强可见鞍内肿瘤已完全切除;I、J. 术后溴隐亭持续治疗2年,MRI增强显示肿瘤缩小并近乎消失

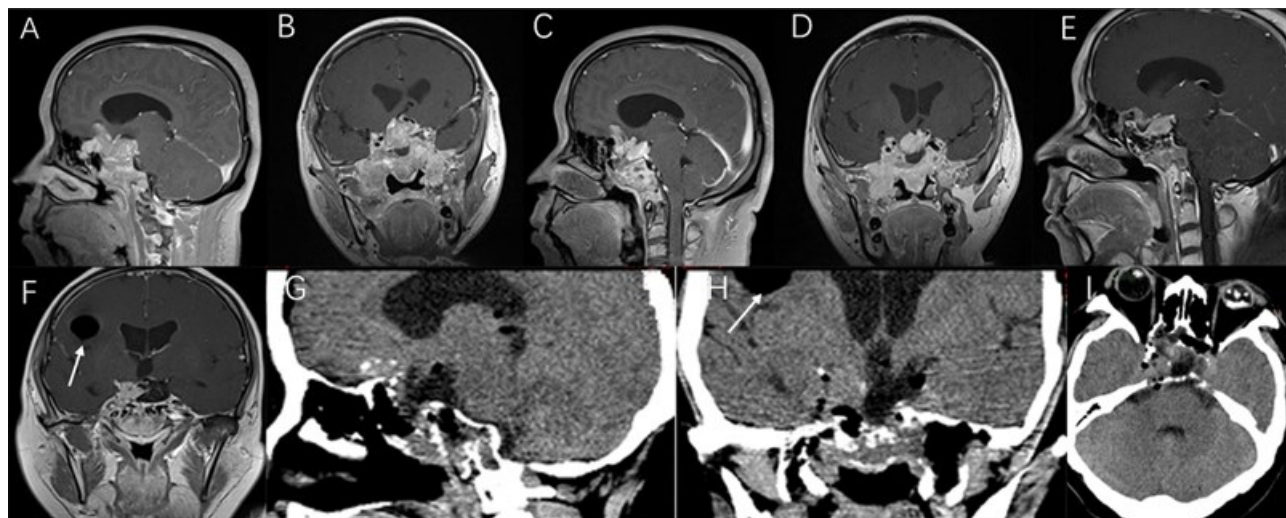


图3 本文病例3治疗前后影像学表现

A、B. 溴隐亭治疗前,鞍区MRI平扫+增强显示颅底斜坡、鞍内、鞍上及鞍旁不规则占位病变;C、D. 溴隐亭治疗3个月,MRI增强矢状及冠状位显示肿瘤体积较前略缩小;E、F. 溴隐亭治疗6个月MRI增强示肿瘤体积较前明显缩小,冠状位可见颅内积气;G-I. 经鼻入路神经内镜下部分肿瘤切除+脑脊液漏修补术后鞍区CT可见鞍内肿瘤已切除

侵袭性泌乳素腺瘤。溴隐亭药物治疗6个月,自述双侧鼻腔有清亮液体流出,实验室检验示脑脊液。复查头颅MRI显示肿瘤较前明显缩小,可见颅内积气(图3E、3F)。复查血清泌乳素水平为242.40 ng/ml。考虑颅底骨质受侵犯且并发脑脊液鼻漏,遂行经鼻蝶入路神经内镜下肿瘤部分切除+脑脊液漏修补术。术后1 d,行腰大池置管引流术;7 d后,拔除腰大池引流管。复查血清泌乳素已降至41.20 ng/ml。出院后继续口服溴隐亭,随访5年,无脑脊液鼻漏,复查MRI无肿瘤增大,右眼视力明显好转,血清泌乳素降至2.43 ng/ml。

3 讨论

对于侵袭性泌乳素瘤,溴隐亭诱发的脑脊液鼻漏是一种罕见但易危及病人生命的并发症。据估计,在未修复的脑脊液鼻漏中,15%~25%的病人进展为脑膜炎,其中10%因此而死亡^[13,14]。影像学检查可见肿瘤明显缩小,但也有肿瘤无明显缩小而出现脑脊液鼻漏的情况。本文3例均有脑脊液鼻漏,影像学检查可见2例肿瘤体积明显缩小;1例肿瘤体积变化不大,还继发气颅。文献报道,药物引起的脑脊液鼻漏一般发生在治疗后3 d~4个月,个别病例最晚可发生在药物治疗的17个月^[5,7]。因此,对于泌乳素瘤,尤其是巨大泌乳素腺瘤伴颅底破坏的病人,在药物治疗的整个过程中,都应注意脑脊液鼻漏。据推测,这种罕见的并发症主要是因为侵袭性泌乳素腺瘤广泛破坏鞍底及邻近骨质,肿瘤常嵌入到骨缺损

当中,起到“塞子”的作用,从而防止脑脊液渗漏。服用多巴胺受体激动剂后,会因为肿瘤显著缩小而起到了类似“拔出”的效果,从而导致脑脊液鼻漏^[2,3]。

随着神经内镜的应用及颅底重建技术的不断完善,经鼻神经内镜手术已成为脑脊液鼻漏的首选修补方式^[15,16]。然而,与修复创伤性或医源性脑脊液鼻漏不同,药物引起的脑脊液鼻漏有着更为复杂的问题。漏口缺损形态不规则、鞍区大量瘢痕组织及肿瘤浸润、多部位渗漏的可能,以及广泛的颅底破坏,都是导致脑脊液鼻漏修复失败率较高的一些因素^[17]。本文3例均有鞍底及蝶窦受侵犯,均采用经鼻蝶入路神经内镜下部分肿瘤切除+脑脊液漏修补术。蝶窦肿瘤及瘢痕组织的切除可提供良好的修补平面,促进带蒂黏膜瓣的生长及与骨面的贴合。与此同时,肿瘤部分切除可能会提高肿瘤对多巴胺受体激动剂治疗的敏感性,降低泌乳素水平,而不会发生进一步的渗漏^[11,18]。但需特别注意的是,肿瘤切除仅限于蝶窦、筛窦、鞍内肿瘤及部分鞍旁肿瘤,对于解剖复杂区域的肿瘤,则予以保留,以免造成不必要的神经及血管损伤。目前的观点是,除非需要紧急减压(突然视力丧失)、出血、药物不耐受或耐药,否则泌乳素瘤的首选治疗是使用多巴胺受体激动剂^[3,10]。

综上所述,脑脊液鼻漏不仅是侵袭性泌乳素瘤手术的潜在并发症,也是药物保守治疗的潜在并发症。尽管罕见,但应提高警惕,密切随访。一旦发生脑脊液鼻漏,我们建议应尽快手术修复,以防止其他并发症,并允许继续溴隐亭等药物治疗。

【参考文献】

[1] Schlechte JA. Clinical practice: prolactinoma [J]. N Engl J Med, 2003, 349(21): 2035–2041.

[2] Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, *et al.* Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58(5): 662–670.

[3] Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(6): R213–R227.

[4] Leong KS, Foy PM, Swift AC, *et al.* CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 52(1): 43–49.

[5] Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature [J]. Neurosurg Focus, 2012, 32(6): E2.

[6] Elabd SS, Ahmad MM, Qetab SQ, *et al.* Cabergoline-induced pneumocephalus following treatment for giant invasive macroprolactinoma presenting with spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea [J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2018, 11: 1219545616.

[7] Suliman SG, Gurlek A, Byrne JV, *et al.* Nonsurgical cerebrospinal fluid rhinorrhea in invasive macroprolactinoma: incidence, radiological, and clinicopathological features [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(10): 3829–3835.

[8] 黎连杰, 程 兰, 顾建军, 等. 催乳素瘤溴隐亭治疗后出现脑脊液鼻漏和癫痫 1 例[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(1): 82–83.

[9] 蔡梅钦, 秦 峰, 王 辉, 等. 溴隐亭治疗垂体泌乳素腺瘤后并发脑脊液漏处理二例报道并文献复习[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(3): 288–290.

[10] Cesak T, Poczoz P, Adamkov J, *et al.* Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review [J]. Pituitary, 2018, 21(6): 561–570.

[11] Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of trans-sphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(5): 779–786.

[12] Pascal-Vigneron V, Weryha G, Braun M, *et al.* Rhinorrhea and otorrhea: rare complications of the medical treatment in invasive prolactinomas [J]. Ann Endocrinol (Paris), 1994, 54(5): 347–351.

[13] Barlas O, Bayindir C, Hepgul K, *et al.* Bromocriptine-induced cerebrospinal fluid fistula in patients with macroprolactinomas: report of three cases and a review of the literature [J]. Surg Neurol, 1994, 41(6): 486–489.

[14] Cappabianca P, Lodrini S, Felisati G, *et al.* Cabergoline-induced CSF rhinorrhea in patients with macroprolactinoma: report of three cases [J]. J Endocrinol Invest, 2001, 24(3): 183–187.

[15] Kassam AB, Thomas A, Carrau RL, *et al.* Endoscopic reconstruction of the cranial base using a pedicled nasoseptal flap [J]. Neurosurgery, 2008, 63(1 Suppl 1): S44–S53.

[16] Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, *et al.* A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap [J]. Laryngoscope, 2006, 116(10): 1882–1886.

[17] Little AS. Repair of cerebrospinal fluid fistula from an invasive skull base prolactinoma using a septal mucosal vascularized flap: technical case report [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2013, 74 Suppl 1: e50–e53.

[18] Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, *et al.* Update on prolactinomas: Part I: clinical manifestations and diagnostic challenges [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(10): 1562–1567.

(2020-07-14 收稿, 2021-10-26 修回)