

Υποφυσιακά αίτια υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στη γυναίκα

¹ Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ, ² Ε. ΜΑΡΓΕΛΟΥ, ² Α. ΒΑΛΑΤΣΟΥ

10

¹ Επιμελήτρια Α, ² Ειδικευόμενη,
Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Εισαγωγή

Πρακτική ταξινόμηση των αιτιών του υπογοναδισμού στη γυναίκα, κυρίαρχο σύμπτωμα του οποίου είναι οι διαταραχές της εμμηνορυσίας εστιάζει στο διαχωρισμό τους με βάση τα επίπεδα των γοναδοτροφινών. Έτσι υψηλές γοναδοτροφίνες κατευθύνουν την διαφορική διαγνωστική σε ωθητική βλάβη (αφού βέβαια αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη), ενώ φυσιολογικές-χαμηλές γοναδοτροφίνες σε βλάβη του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα (αφού αποκλεισθούν βλάβες του τελικού οργάνου - μήτρας). Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στα υποφυσιακά αίτια του επίκτητου υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στην γυναίκα, δεδομένου ότι τα συγγενή αίτια εκφράζονται με καθυστέρηση της ενήβωσης και θα αναπτυχθούν σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

Στα αίτια του υποφυσιακής αιτιολογίας υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού περιλαμβάνονται: επιπυκτικοί και παραεπιπυκτικοί όγκοι, ακτινοβολία, διηθητικά νοσήματα, τραυματισμοί, λοιμώξεις, αγγειακές βλάβες της περιοχής, αποπληξία υποφυσιακού αδενώματος και τέλος το σύνδρομο του κενού τουρκικού επιπύου. Η ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών μπορεί να είναι μεμονωμένη, ή να συνοδεύεται και από ανεπάρκειες άλλων σειρών. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της υποφυσιακής ανεπάρκειας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το βαθμό ανεπάρκειας ορμονών, τον αριθμό ορμονών που ανεπαρκούν και την ταχύτητα εγκατάστασης των ανεπαρειών. Ανεπάρκεια PRL είναι υπερβολικά σπάνια, εκτός από την πλήρη καταστροφή υποφύσεως ή τα γενετικά σύνδρομα. Η μείωση της εφεδρείας των ορμονών ακολουθεί συνήθως τη διάταξη GH>FSH>LH>TSH>ACTH. Το κορτικοτρόφο κύτταρο εμφανίζεται ιδιαίτερα ανθεκτικό σε υποθαλαμική ή υποφυσιακή βλάβη και είναι συνήθως το τελευταίο κύτταρο που χάνει τη λειτουργία του. Επιπλέον οι ασθενείς με υποφυσιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένη θνητότητα οφειλόμενη κυρίως σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ηλικία κατά τη διάγνωση, το θήλυ φύλο, το ιστορικό κρανιοφαρυγγιώματος είναι οι πιο καθοριστικοί παράγοντες της αυξημένης θνησιμότητας. Από τα αίτια της υποφυσιακής ανεπάρκειας θα

αναφερθούμε αναλυτικότερα σε εκείνα που συχνότερα θα απασχολήσουν τον κλινικό που αντιμετωπίζει ασθενείς με διαταραχές εμμηνορυσίας.

Υποφυσιακοί και παραϋποφυσιακοί όγκοι

Γενικά περί υποφυσιακών αδενωμάτων

Τα υποφυσιακά αδενώματα είναι οι συχνότεροι όγκοι της υποφύσεως και αποτελούν περίπου 15% όλων των ενδοκρανιακών νεοπλασμάτων. Είναι καλοήγη μονοκλωνικά αδενώματα που μπορούν να επεκταθούν και να εκκρίνουν ορμόνες αυτόνομα, οδηγώντας σε υπερπρολακτιναιμία, μεγαλακρία και νόσο Cushing, ή μπορούν να είναι λειτουργικά σιωπηλά και διαγιγνώσκονται ως εφιπιακή μάζα. Τα μονοκλωνικά αυτά νεοπλάσματα έχουν αργό χρόνο αναδιπλασιασμού, και παρά το μικρό τους μέγεθος μπορούν να είναι επιθετικά σε τοπικό επίπεδο ή να πιέζουν γειτονικές δομές.

Τα υποφυσιακά αδενώματα χωρίζονται ανάλογα με το μέγεθος σε μικρο (<1cm) και μακρο (>1cm) αδενώματα. Ο διαχωρισμός αυτός έχει εξαιρετική κλινική σημασία, δεδομένου ότι τα μακροαδενώματα προκαλούν ανεπάρκεια γοναδοτρόφων τόσο λόγω πίεσης, όσο και λόγω ορμονικής έκκρισης (αν είναι ορμονοεκκριτικά) ενώ τα μικροαδενώματα οδηγούν σε ανεπάρκεια γοναδοτρόφων μόνο αν είναι ορμονοεκκριτικά (υπερέκκριση προλακτίνης κορτιζόλης ή αυξητικής). Να σημειωθεί ότι η ανεύρεση μη ορμονοπαραγωγού υποφυσιακού μικροαδενώματος είναι συχνό εύρημα σε απεικονιστικούς ελέγχους της περιοχής (αναφέρεται σε ποσοστό 36-42% των φυσιολογικών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας). Έτσι, σε ασθενή με διαταραχή εμμηνορυσίας παρόμοιο αδένωμα θα πρέπει να θεωρείται τυχαίωμα, και μη υπεύθυνο για την διαταραχή.

Τα συμπτώματα των υποφυσιακών αδενωμάτων φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σημεία και συμπτώματα υποφυσιακών αδενωμάτων

Ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών
Κεφαλαλγία
Αμφικροταφική ημιανοψία
Οφθαλμοπληγία-Διπλωπία-Πτώση άνω βλεφάρου-οίδημα οπτικής θηλής
Διαταραχές όρεξης, δίψας, ύπνου.

Προλακτινώματα

Είναι οι συχνότεροι εκκριτικοί υποφυσιακοί όγκοι, που εμφανίζονται με μια ετήσια επίπτωση περίπου 6/100.000. Η αναλογία θήλεα προς άρρενα είναι για τα μικροπρολακτινώματα 20:1, αλλά για τα μακροαδενώματα η αναλογία είναι περίπου ισοδύναμη. Η κλινική υποψία της νόσου τίθεται από την συνύπαρξη διαταραχών εμ-

μηνορυσίας και υπερπρολακτιναιμίας. Ως υπερπρολακτιναιμία ορίζεται η σταθερή και κατ' επανάληψη ανεύρεση αυξημένων τιμών προλακτίνης ορού, σε περιόδους εκτός εγκυμοσύνης ή γαλουχίας. Τα αίτια της υπερπρολακτιναιμίας φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Αίτια υπερπρολακτιναιμίας

Προλακτίνωμα
Όγκοι υποθαλάμου - υπόφυσης (μακροαδενώματα)
Φάρμακα
- Μείζονα ηρεμιστικά (φαινοθειαζίνες, αλοπεριδόλη)
- Ανταγωνιστές της ντοπαμίνης (μετοκλοπραμίδη)
- Αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτρυπτίνη)
- Αντιυπερτασικά (α-μεθυλδόπα, ρεσερπίνη, βεραπαμίλη)
- Οιστρογόνα
- Οπιοειδή
- Σιμετιδίνη
Υποθυρεοειδισμός
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
Άσκηση
Καταστάσεις έντασης (stress)
Γεύμα
Ερεθισμός θωρακικού τοιχώματος

Η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί υπογοναδισμό λόγω αναστολής της υποθαλαμικής έκκρισης της GnRH, με μηχανισμό στον οποίο ενέχονται τα ενδογενή οπιοειδή. Οι ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία εμφανίζουν φυσιολογική απάντηση των γοναδοτροφινών στη GnRH. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει επαρκή σύνθεση και αποθήκευση γοναδοτροφινών στα κυστίδια των αντίστοιχων κυττάρων, αλλά αδυναμία έκκρισής τους (λόγω έλλειψης της GnRH). Είναι ενδιαφέρον ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία δεν εμφανίζουν τις χαρακτηριστικές εξάψεις που βεβαίως επανεμφανίζονται με την μείωση των επιπέδων της προλακτίνης στα φυσιολογικά.

Οι κλινικές εκδηλώσεις στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αφορούν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (15-20% των περιπτώσεων αμηνόρροιας), υπογονιμότητα και γαλακτόρροια (80% αυτόματη ή μετά από πίεση). Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμπτωματολογία δίνουν μόνο τα μακροπρολακτινώματα λόγω πιεστικών φαινομένων. Στους άνδρες προεξάρχουν η μείωση της libido και η ανικανότητα, καθώς και συμπτωματολογία χωροκατακτητικής βλάβης (επί μακροπρολακτινώματος).

Η διάγνωση του προλακτινώματος γίνεται από την κλινική συμπτωματολογία, τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και την παρουσία αδενώματος στην υπόφυση

στον έλεγχο με μαγνητικό συντονισμό, αφού αποκλειστούν τα άλλα αίτια υπερπρολακτιναιμίας. Τα επίπεδα προλακτίνης έχουν σημασία για την διάγνωση του προλακτινώματος. Για τιμές >5000 mU/l (250 ng/ml) η διάγνωση του μακροπρολακτινώματος είναι σχεδόν βεβαία, για τιμές <2000 mU/l (100 ng/ml) η διάγνωση του προλακτινώματος είναι μάλλον απίθανη, ενώ για τιμές μεταξύ 2000-5000 mU/l (100-250 ng/ml) με παρουσία ευμεγέθους μακροαδενώματος της υπόφυσης, η διαφορική διάγνωση μεταξύ μακροπρολακτινώματος και μη-ορμονοεκκριτικού μακροαδενώματος είναι δύσκολη χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση. Όταν ο προσδιορισμός των επιπέδων προλακτίνης γίνεται με ανοσοραδιομετρική μέθοδο (IRMA) θα πρέπει επίσης να αποκλεισθούν οι ψευδώς χαμηλές τιμές λόγω του φαινομένου “hook” (high dose hook effect), ένα παράδοξο της καμπύλης αναφοράς της μεθόδου σε υψηλές συγκεντρώσεις της ορμόνης. Το πρόβλημα διορθώνεται με διαδοχικές αραιώσεις του δείγματος πριν τον προσδιορισμό. Περίσκεψη χρειάζεται σε περιπτώσεις υπερπρολακτιναιμίας χωρίς κλινική συμπτωματολογία οπότε θα πρέπει να αποκλεισθούν: 1) η αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης λόγω της κατά ώσεις έκκρισής της, λόγω stress, άσκησης κτλ. Συνήθως πρόκειται για ήπια αύξηση, και επανάληψη της αιμοληψίας σε διάστημα 20 min επιλύει το πρόβλημα 2) η ύπαρξη μακροπρολακτιναιμίας, δηλ συμπλόκων προλακτίνης με λευκωματίνες ή πολυμερισμένα μόρια προλακτίνης στην κυκλοφορία. Η επεξεργασία του ορού με πολυαιθυλενγλυκόλη κατακρημνίζει τα μόρια της μακροπρολακτίνης με αποτέλεσμα την μέτρηση των επιπέδων του μονομερούς μορίου.

Σε ποσοστό ασθενών, και συνήθως στις περιπτώσεις με χαμηλή υπερπρολακτιναιμία (επίπεδα προλακτίνης <2000 mU/l ή 100 ng/ml), ο λεπτομερής ακτινολογικός έλεγχος της υπόφυσης, ακόμη και με ευαίσθητες μεθόδους, ενδέχεται να αποβεί αρνητικός. Οι περιπτώσεις αυτές περιγράφονται ως «ιδιοπαθής ή λειτουργική υπερπρολακτιναιμία», αν και ο όρος αυτός αμφισβητείται από πολλούς.

Τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης αυτά καθεαυτά δεν έχουν βλαπτική επίδραση. Η νοσηρότης του προλακτινώματος οφείλεται στον υπογοναδισμό (οστεοπόρωση, υπογονιμότητα, αδενωματώδης υπερπλασία του ενδομητρίου) και στις περιπτώσεις μακροαδενωμάτων στα πιεστικά φαινόμενα (διαταραχές όρασης, κεφαλαλγίες, υποφυσιακή ανεπάρκεια).

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το μέγεθος του αδενώματος, την ηλικία της ασθενούς και την επιθυμία τεκνοποίησης. Στόχοι της θεραπείας είναι ο έλεγχος της χωροκατακτητικής επεξεργασίας και των επιπλοκών της ο έλεγχος του υπερπρολακτιναιμικού υπογοναδισμού και των επιπτώσεών του (στειρότητα, διαταραχή εμμήνου ρύσεως, σεξουαλική ανεπάρκεια, οστεοπόρωση), η αντιμετώπιση της κοινωνικά δυσάρεστης γαλακτόρροιας και η πρόληψη αύξησης του μεγέθους του προλακτινώματος.

Έχει δειχθεί ότι η αύξηση του μεγέθους των μικροπρολακτινωμάτων σε μακροχρόνια παρακολούθηση χωρίς αγωγή είναι εξαιρετικά σπάνια. Έτσι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μικροπρολακτίνωμα και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μικροπρολακτίνωμα χωρίς διαταραχές της εμμηνορρυσίας (στις περιπτώσεις αυτές πιθανότατα το απεικονιστικό εύρημα αποτελεί τυχαίωμα και δεν σχετίζεται με την υπερπρολακτιναιμία) συστήνεται απλή παρακολούθηση χωρίς θεραπευτική παρέμβαση.

Χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης, (βρωμοκρυπτίνη, λισουρίδη, περγολίδη και καβεργολίνη). Τα νεοπλασματικά κύτταρα στη πλειονότητα των προλακτινωμάτων διατηρούν τους υποδοχείς ντοπαμίνης και απαντούν με μείωση της εκκριτικής τους δραστηριότητας μετά από χορήγηση ντοπαμίνης ή των φαρμακευτικών της αναλόγων. Η μείωση της εκκριτικής δραστηριότητας των προλακτινωμάτων μετά από χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης έχει σαν αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του όγκου του κυτταροπλάσματος των νεοπλασματικών λακτοτρόπων, γεγονός που έχει σαν επακόλουθο την σημαντική σμίκρυνση του αδενώματος. Οι πλέον συνήθεις παρενέργειες –κυρίως από τη βρωμοκρυπτίνη– είναι ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία, ορθοστατική υπόταση και σπάνια ψύχωση. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων η εμφάνιση παρενεργειών οφείλεται σε μη σωστή λήψη του φαρμάκου (δηλ. σε χρόνους εκτός του μέσου των γευμάτων). Σε σπάνιες περιπτώσεις (5% των ασθενών) παρά τη σωστή λήψη της ουσίας παρατηρείται επιμονή των παρενεργειών που καθιστά τη συνέχιση της αγωγής σχεδόν αδύνατη. Οι περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίζονται από δυσανεξία στη βρωμοκρυπτίνη και η αντιμετώπιση τους επιβάλλει την δοκιμή των νέων αγωνιστών της ντοπαμίνης (καβεργολίνη, κιναβολίδη) που είναι συνήθως καλύτερα ανεκτοί. Επίσης σπάνια τα νεοπλασματικά λακτοτρόφα κύτταρα στερούνται υποδοχείς ντοπαμίνης και έτσι δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση του φαρμάκου. Οι περιπτώσεις αυτές αντιμετωπίζονται με διασφηνοειδική αδενωμάτεκτομή.

Οι αγωνιστές της ντοπαμίνης μειώνουν την έκκριση προλακτίνης από τα φυσιολογικά λακτοτρόφα και σταματούν την υπερπρολακτιναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας (φάρμακα, αδένωμα υποφύσεως, κτλ). Έτσι η μείωση των επιπέδων της προλακτίνης μετά χορήγηση ανταγωνιστών ντοπαμίνης, δεν θα πρέπει να θεωρείται στοιχείο υπερ προλακτινώματος στις περιπτώσεις μέτριας υπερπρολακτιναιμίας παρουσία μακροαδενώματος. Αντίθετα η μείωση του μεγέθους του όγκου με την θεραπεία που οφείλεται στη μείωση του όγκου των νεοπλασματικών κυττάρων, θέτει την διάγνωση του προλακτινώματος στις παραπάνω περιπτώσεις.

Διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος. Η αποτελεσματικότητα της διασφηνοειδικής αφαίρεσης στη θεραπεία των μακροπρολακτινωμάτων είναι αντιστρόφως ανάλογη με το μέγεθος του αδενώματος. Στα περισσότερα κέντρα η πιθανότητα αποκατάστασης φυσιολογικών τιμών προλακτίνης μετεγχειρητικά δεν ξεπερνά το 40% των ασθενών. Η συχνότητα αποκατάστασης φυσιολογικών τιμών

προλακτίνης σε περιπτώσεις μεσοπρολακτινωμάτων) είναι αισθητά υψηλότερη και μπορεί να φθάσει το 70% των περιπτώσεων. Όμως ακόμη και στους ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνονται μετεγχειρητικά φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης, παρατηρείται σημαντικό ποσοστό υποτροπών μετά απο μακρόχρονη παρακολούθηση. Έτσι, ποσοστό ασθενών που ποικίλει απο 50-80%, στις διάφορες σειρές, παρουσιάζει εμμένουσα συμπτωματική υπερπρολακτιναιμία μετά διασφηνοειδική αφαίρεση.

Ακτινοθεραπεία. Το βασικό μειονέκτημα της ακτινοθεραπείας είναι η βραδεία εμφάνιση του θεραπευτικού της αποτελέσματος. Σε μελέτες με μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών παρατηρείται αποκατάσταση φυσιολογικών επιπέδων προλακτίνης σε ποσοστά που κυμαίνονται απο 50-70%. Με εξαίρεση σπάνιες περιπτώσεις, ο έλεγχος του μεγέθους του αδενώματος εξασφαλίζεται στη πλειονότητα των περιπτώσεων. Μία απο τις βασικές αντιρρήσεις για την χορήγηση ακτινοβολίας στην υπόφυση είναι η εμφάνιση όψιμης υποφυσιακής ανεπάρκειας.

Ο καλύτερος δείκτης πρόγνωσης, όσον αφορά την θεραπευτική ανταπόκριση του προλακτινώματος, είναι το μέγεθος του αδενώματος. Για το λόγο αυτό η αναφορά στη θεραπεία εκλογής των προλακτινωμάτων παρατίθεται ανά κατηγορία μεγέθους του αδενώματος. Ως θεραπεία εκλογής στα μικροπρολακτινωματα θεωρείται η χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης. Παρατηρείται ταχεία αποκατάσταση φυσιολογικών τιμών προλακτίνης (υποχώρηση της γαλακτόρροιας και αποκατάσταση φυσιολογικής λειτουργίας των γονάδων) σε ποσοστό άνω του 90% των περιπτώσεων. Σε περίπτωση δυσανεξίας στους αγωνιστές ντοπαμίνης, μπορεί να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία πχ συνδυασμός οιστρογόνων-προγεστερόνης για την αντιμετώπιση των διαταραχών της εμμηνορρυσίας. Η διασφηνοειδική αφαίρεση του μικροπρολακτινώματος αποτελεί ριζική και μόνιμη λύση για τον ασθενή. Θα πρέπει όμως να επιχειρείται μόνον σε εξειδικευμένα κέντρα

Στα μη διηθητικά προλακτινώματα >10mm με μικρή μόνο υπερεφιπιακή επέκταση η χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης αποκαθιστά φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στη πλειονότητα των περιπτώσεων. Επιπλέον παρατηρείται σαφής σμίκρυνση των αδενωμάτων αυτών με συνέπεια την υποχώρηση ή πρόληψη των χωροκατακτητικών επιπλοκών τους. Στα διηθητικά αδενώματα >10mm ή σε εκείνα με σημαντικού βαθμού υπερεφιπιακή επέκταση συστήνεται χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης. Αν με τη θεραπεία αυτή επιτευχθεί έλεγχος των χωροκατακτητικών επιπλοκών του αδενώματος, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να πραγματοποιηθεί σμίκρυνση του αδενώματος εντός του τουρκικού εφιππίου. Αν τα πιεστικά φαινόμενα επιμένουν συνιστάται διασφηνοειδική αποσυμπίεση, που συμπληρώνεται με τη χορήγηση εξωτερικής ακτινοβολίας για την πρόληψη του υψηλού ποσοστού υποτροπής.

Υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την μακροχρόνια εξέλιξη των προλακτινωμάτων υπό αγωγή με αγωνιστές ντοπαμίνης. Φαίνεται ότι σε κάποιες πε-

ριπτώσεις μετά την διακοπή της αγωγής η υπερπρολακτιναιμία δεν υποτροπιάζει και το μέγεθος του αδενώματος δεν αυξάνεται. Η «ίαση» αυτή ίσως είναι συνηθέστερη σε μικρότερους όγκους. Έτσι είναι σκόπιμο σε περιπτώσεις ελέγχου της νόσου μετά 4-5 χρόνια να γίνεται προσπάθεια μείωσης της δόσης των αγωνιστών ντοπαμίνης με συχνότερο έλεγχο των επιπέδων προλακτίνης (πχ. κάθε 2 μήνες) γαι να διαπιστωθεί υποτροπή ή μη της νόσου.

Ειδικά θέματα στην αντιμετώπιση των προλακτινωμάτων

Μικροπρολακτίνωμα και εγκυμοσύνη: σε επίτευξη εγκυμοσύνης δεν συνιστάται συνέχιση των αγωνιστών της δοπαμίνης διότι η εμφάνιση χωροκατακτητικών επιπλοκών από αύξηση του μεγέθους του αδενώματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπανιότατη (<3%).

Μακροπρολακτίνωμα και εγκυμοσύνη: δεδομένης της υψηλής συχνότητας εμφάνισης, κατά τη διάρκεια της, χωροκατακτητικών επιπλοκών απο αύξηση του μεγέθους του αδενώματος (15-20%), συνιστάται πριν τη σύλληψη διασφηνοειδική αφαίρεση ή χορήγηση ακτινοβολίας, που όπως έχει δειχθεί αποτρέπουν την εμφάνιση διόγκωσης του αδενώματος κατά τη διάρκεια της κύησης στο σύνολο των περιπτώσεων. Αν η αντιμετώπιση αυτή δεν είναι εφικτή, τότε συνιστάται η χορήγηση της αγωγής. Να σημειωθεί ότι πλέον υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την ασφάλεια του εμβρύου σε ότι αφορά στη χορήγηση όλων των αγωνιστών ντοπαμίνης στην διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιβάλλεται βεβαίως η παρακολούθηση με οπτικά πεδία και σε εγκατάσταση συμπτωματολογίας αύξησης του μεγέθους, έλεγχος με MRI.

Μη λειτουργικά αδενώματα υποφύσεως

Αποτελούν περίπου 25% 35% των υποφυσιακών αδενωμάτων. Τα περισσότερα προκύπτουν από γοναδοτρόφα κύτταρα, είναι μονοκλωνικά και συνήθως χρωμόφοβα. Εμφανίζονται κλινικά ως μη λειτουργικές μάζες, και δεν σχετίζονται με αυξημένες γοναδοτροφίνες στον ορό. Παράγουν επαρκείς υπομονάδες γοναδοτροπινών ανιχνεύσιμες με ανοσοιστοχημεία. Μερικά εκφράζουν επίσης χρωμογρανίνη. Α. LH, FSH, και α-υπομονάδα απελευθερώνονται από αυτούς τους μη λειτουργικούς όγκους. Στο παρελθόν, αυτοί οι όγκοι ταξινομήθηκαν συχνά ως μηδενικά (null cell) αδενώματα κυττάρων, τα οποία δεν εκφράζουν υπομονάδες γλυκοπρωτεΐνης. Ένα μικρό ποσοστό όγκων εκκρίνει αρκετή ορμόνη για να αυξήσει τα επίπεδα γοναδοτροπινών ή α-υπομονάδων ορού, οι οποίες προκαλούν περιστασιακά κλινικά σύνδρομα.

Κλινική εικόνα

Οι όγκοι εκδηλώνονται λόγω του μεγάλου μεγέθους τους ή ανιχνεύονται τυχαία (τυχαίωμα). Προοδευτική απώλεια όρασης που προκύπτει από την πίεση οπτικού

χιάσματος είναι συνήθως κοινό εύρημα και οι ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται τη διαταραχή. Η αναγνώριση των ελλειμμάτων των οπτικών πεδίων καθυστερεί συχνά επειδή τα οπτικά πεδία δεν αξιολογούνται, εκτός αν υπάρχει κλινική υπόνοια. Αν και η ανεπάρκεια ορμονών είναι συχνά προϊούσα, αυτοί οι ασθενείς έχουν ανεπάρκεια σε μια ή περισσότερες υποφυσιακές ορμόνες και τα πιο κοινά ενδοκρινικά συμπτώματα είναι σχετικά με την ανεπάρκεια γοναδοτροφινών.

Ένα μικρό υποσύνολο των γοναδοτρόφων αδενωμάτων που παράγουν αυξημένες τιμές FSH, LH, ή α-υπομονάδας θεωρούνται λειτουργούντα αδενώματα, αλλά δεν σχετίζονται συχνά με ειδικά ενδοκρινή σύνδρομα. Η υψηλή τιμή FSH ορού, συνήθως με χαμηλά επίπεδα LH, είναι η μόνη ένδειξη ότι ένας υποφυσιακός όγκος εκκρίνει FSH. Παραδόξως αυτοί οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν υπογοναδισμό, λόγω του φαινομένου down-regulation που προαναφέρθηκε. Γυναίκες με τέτοιους όγκους μπορούν να παρουσιάσουν πυελικό πόνο που προκαλείται από ωθητική υπερδιέγερση.

Εργαστηρική διερεύνηση

Μαγνητική τομογραφία υποφύσεως, εξέταση οπτικών πεδίων, και έλεγχος ορμονών υποφύσεως (LH, FSH, α-υπομονάδα, PRL, T4, TSH, κορτιζόλη και επίπεδα IGF-I) πρέπει να αξιολογηθούν, όχι μόνο για να την ανίχνευση υποφυσιακής ανεπάρκειας, αλλά και για να τον αποκλεισμό υπερπαραγωγής ορμονών που πιθανά δεν είναι κλινικά εμφανής. Πρωινή κορτιζόλη ορού, κορτιζόλη στην δοκιμασία synacthen, ή στη δοκιμασία υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη (ITT) είναι χρήσιμα στον αποκλεισμό δευτεροπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Όταν οι τιμές LH και FSH είναι αυξημένες, πρέπει να ερμηνευθούν λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία της ασθενούς. Αυξημένη FSH σε μια γυναίκα με κανονικό εμμηνορρυσιακό κύκλο θα ερμηνευθεί διαφορετικά από αυτή που διαπιστώνεται σε εμμηνοπαυσιακή ασθενή.

Τέλος η μέτρηση των γοναδοτροφινών μετά διέγερση με TRH μπορεί να διαφοροδιαγνώσει αν αυξημένα επίπεδα γοναδοτροφινών σχετίζονται με βλάβη του οργάνου στόχου ή οφείλονται σε υπερπαραγωγή από όγκους. Στους ασθενείς με γοναδοτρόφα αδενώματα παρατηρείται αυξημένη FSH, LH, ή α-υπομονάδα μετά από χορήγηση TRH. Ο υπολογισμός του λόγου LH ή FSH προς την α-υπομονάδα μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των μη λειτουργικών αδενωμάτων είναι χειρουργική (διασφηνοειδική αδενωματοεκτομή) και αποσκοπεί στην μείωση του μεγέθους και την άρση των πιεστικών φαινομένων στις περιεφίπιακές δομές, κυρίως το οπτικό χίασμα και τους σηραγγώδεις κόλπους) δεδομένου ότι η βελτίωση της υποφυσιακής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά σπάνια μετά το χειρουργείο. Γιαυτό τον λόγο στα μη ορμονοπαραγωγά μικροαδενώματα αλλά και στα μακροαδενώματα που δεν απειλούν

το οπτικό χίασμα και τους σπαραγγώδεις κόλπους, συστήνεται από τους περισσότερους απεικονιστική παρακολούθηση σε 1, 2, και 5 χρόνια μετά την διάγνωση και διασφηνοειδική αδενωματοεκτομή μόνον όταν παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του μεγέθους τους.

Είναι γνωστό ότι περίπου το 50% των επιτυχώς χειρουργηθέντων μη λειτουργικών αδενωμάτων υποτροπιάζει μετά το χειρουργείο, γιαυτό συστήνεται προληπτική ακτινοβολία υποφύσεως σε εκείνους τους ασθενείς που άμεσα μετεγχειρητικά εμφανίζουν πλήρη υποφυσιακή ανεπάρκεια. Στους υπόλοιπους συστήνεται παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία (σε ετήσια βάση για 5 χρόνια μετεγχειρητικά).

Μεγαλακρία

Περισσότερο από 95% των ασθενών με μεγαλακρία έχουν σωματοτρόφο αδένωμα υποφύσεως. Το 50% των ασθενών με μεγαλακρία εμφανίζουν και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης. Συχνά πρόκειται για μικτά αδενώματα GH και PRL-κυττάρων ή μονόμορφα οξύφιλα αδενώματα που προκύπτουν από το αρχέγονο κύτταρο (stem cell που εκκρίνει GH και PRL).

Στην προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα οι διαταραχές της εμμηνορυσίας αποτελούν σταθερό σύμπτωμα και αναφέρονται στο 80% των ασθενών. Ο παθογενετικός μηχανισμός είναι βέβαια η καταστροφική πίεση στα γοναδοτρόφα (επί μακροαδενωμάτων), ενώ στα μικροαδενώματα κυριαρχεί η ανασταλτική επίδραση της αυξητικής ορμόνης (που διαθέτει και λακτοτρόφο δράση καθώς το μόριό της έχει κοινές αλληλουχίες με το μόριο της προλακτίνης) στην δημιουργία των ώσεων της GnRH από τον υποθάλαμο. Επιπλέον, πολλές ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας με μεγαλακρία και αμηνόρροια εμφανίζουν κλινική σημειολογία και εργαστηριακά ευρήματα του τύπου των πολυκυστικών ωοθηκών, εικόνα που παρέρχεται πλήρως με την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας. Είναι γνωστό ότι τα υψηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης στην μεγαλακρία προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και φαίνεται ότι η υπερινσουλιναιμία αυτή αποτελεί έναν δεύτερο μηχανισμό υπογοναδισμού στις μεγαλακρικές ασθενείς.

Η διάγνωση της μεγαλακρίας είναι κυρίως κλινική και επιβεβαιώνεται από τον εργαστηριακό έλεγχο η ανάπτυξη του οποίου καθώς και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου ξεφεύγει από τους σκοπούς του κεφαλαίου αυτού.

Νόσος Cushing

Η νόσος Cushing οφείλεται σε αδένωμα των κορτικοτρόφων κυττάρων συνήθως μικροαδένωμα, ενώ στο 25% των περιπτώσεων απουσιάζουν τα απεικονιστικά ευρήματα στην MRI και στο 50% μπορεί να απουσιάζουν ευρήματα και στο χειρουργείο. Εκτός από την χαρακτηριστική κλινική εικόνα, ο υπογοναδισμός είναι τυπικό εύρημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν οφείλεται σε πιεστικά φαινόμενα από το αδένωμα, που όπως αναφέρθηκε συνήθως είναι μικρού μεγέθους, αλλά

σε αναστολή της GnRH από την ενδογενή υπερκορτιζολαιμία είτε άμεσα, είτε μέσω ενδορφινών-ενδογενών οπιοειδών. Επίσης η υπερκορτιζολαιμία αναστέλλει την παραγωγή στεροειδών στις ωοθήκες και την δράση τους στα όργανα στόχους. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ο υπογοναδισμός από την νόσο Cushing μπορεί να δώσει κλινικά (λόγω παχυσαρκίας και υπερτρίχωσης) και εργαστηριακά (υπερανδρογοναιμία) την εντύπωση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, όμως η παρουσία κλινικών σημείων όπως η μυϊκή αδυναμία, η δερματική ατροφία και η παθολογική δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη στις ασθενείς με νόσο Cushing, θέτουν την διάγνωση.

Η διάγνωση της νόσου Cushing είναι κυρίως κλινική και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακό έλεγχο. Η διαφοροδιάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι αρκετές φορές εξαιρετικά δύσκολη και απαιτεί εξειδικευμένα κέντρα.

Κρανιοφαρυγγίωμα

Το κρανιοφαρυγγίωμα είναι ένας παραεπιπιακός όγκος που αποτελεί περίπου 3% όλων ενδοκρανιακών όγκων και μέχρι 10% των όγκων εγκεφάλου παιδικής ηλικίας. Ο όγκος συνήθως διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και την εφηβεία και έτσι αναπτύσσεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Κύστεις του Rathke

Ο πρόσθιος και ενδιάμεσος λοβός του υποφυσιακού αδένος προκύπτουν εμβρυολογικά από τον θύλακα του Rathke. Υπόλειμμα του θύλακα του Rathke κατά την εμβρυογένεση οδηγεί σε κύστεις ή κυστικά υπόλοιπα μεταξύ του πρόσθιου και οπίσθιου λοβού υποφύσεως, που διαπιστώνονται σε περίπου 20% των υποφυσιακών αδένων σε νεκροτομές. Τα υποφυσιακά αδενώματα περιέχουν μικρές διασπασμένες κύστεις. Προκύπτουν από τα υπολείμματα μέσης γραμμής κύστεων Rathke και αφορούν περίπου στο 3% των υποφυσιακών όγκων. Υποφυσιακές επιδερμοειδείς κύστεις έχουν πλακώδες επιθήλιο, το οποίο σπάνια γίνεται κακοήθες.

Οι κύστεις του Rathke ποικίλλουν σε μέγεθος και μπορούν να επεκταθούν στη υπερεπιπιακή περιοχή. Σχετίζονται με διεύρυνση επιπλίου, συνήθως δεν προκαλούν συμπτωματολογία και σπάνια εκδηλώνονται με πανυποφυσισμό με ή χωρίς άποιο διαβήτη, ενώ η ύπαρξη κεφαλαλγίας ή οπτικής διαταραχής καθορίζεται από το μέγεθος και τη θέση της κύστης.

Η αντιμετώπιση επί πιεστικών φαινομένων είναι χειρουργική και επιβάλλεται η μετεγχειριστική παρακολούθηση για τον έλεγχο κυστικής υποτροπής.

Σπάνιοι όγκοι

Σπανιότατα στην περιοχή του τουρκικού επιπλίου αναπτύσσονται όγκοι που μπορεί να βλάψουν τα γοναδοτρόφα. Αραχνοειδείς και δερμοειδείς κύστεις αναπτύσσονται κυρίως στη παρεγκεφαλιδική γωνία, αλλά μπορούν επίσης να προκύψουν

στην υπερεφιπιακή περιοχή. Τα υποφυσιακά χωριστώματα ή νευρινώματα, εμφανίζονται συνήθως μόνο μετά από την ηλικία 20 ετών. Τα χορδώματα προκύπτουν από υπολείμματα νωτιαίας χορδής, είναι τοπικά διηθητικοί και μπορούν να μεθίστανται. Τα μηνιγγιώματα προκύπτουν από αραχνοειδή και μηνιγγοενδοθηλιακά κύτταρα και μπορούν να εμφανιστούν στο έφιππιο και παραεφιπιακές περιοχές στο ένα πέμπτο περίπου όλων των μηνιγγιωμάτων. Τα γλοιώματα και τα χαμηλής βαθμίδας αστροκυττώματα προκύπτουν από μέσα από το οπτικό χίασμα και διεισδύουν συχνά στο οπτικό νεύρο. Σπάνια, προκύπτουν μέσα από το έφιππιο και σχετίζονται με υπερπρολακτιναιμία.

Μεταστατικοί όγκοι στην υπόφυση

Υποφυσιακές μεταστάσεις βρίσκονται σε μέχρι 3.5% των καρκινοπαθών ασθενών ειδικά σε μεγαλύτερους ασθενείς με διάχυτη καρκινωμάτωση. Επειδή ο αγγειακή υποστήριξη του πρόσθιου λοβού της υποφύσεως προέρχεται άμεσα από το συστηματική ή κυκλοφορία μέσω των έσω καρωτίδων, ο πρόσθιος λοβός είναι η συνηθέστερη εντόπιση για αιματογενούς μετάστασης. Τα καρκινώματα που μεθίστανται στην υπόφυση περιλαμβάνουν το μαστό, τους πνεύμονες και το γαστρεντερικό σύστημα. Μέχρι και ένα τέταρτο των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού έχει υποφυσιακές μεταστάσεις.

Οι συμπτωματικές υποφυσιακές μεταστάσεις (συνήθως άποιος διαβήτης) μπορούν να είναι το σημείο λανθάνουσας κακοήθειας ή κακοήθειας άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας. Σπάνια, μεμονωμένες μεταστάσεις στελέχους εκδηλώνονται με υποφυσιακή βλάβη. Εάν υπάρχει εκτεταμένη οστική διάβρωση και η εμφάνιση της νόσου είναι γρήγορη, η διάγνωση είναι προφανής. Εντούτοις, οι απεικονίσεις της υπόφυσης μπορεί να μη διακρίνουν σαφώς μεταστατικές εναποθέσεις από ένα υποφυσιακό αδένωμα και η διάγνωση γίνεται μόνο από την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Όταν η διάγνωση είναι σαφής, σχετικά χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας μπορεί να είναι επαρκείς για να συρρικνωθεί η μετάσταση και να βελτιωθεί η νοσηρότητα.

Υποφυσιακή ακτινοβολία

Ενδείκνυται συνήθως για τη θεραπεία λειτουργικών υποφυσιακών αδενωμάτων, προκαλώντας άμεσα ατροφία του αδένου, εκτός από τον καταστρεπτικό αντίκτυπο της ακτινοβολίας στην υποθαλαμική σύνθεση των υποφυσιοτρόπων ορμονών. Η υποφυσιακή λειτουργία στα παιδιά και τους εφήβους είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη χρήση θεραπευτικής ακτινοβολίας.

Η δόση, το χρονικό διάστημα μετά το πέρας της θεραπείας με ακτινοβολία, η απόσταση της υπόφυσης ή του υποθαλάμου από το πεδίο της ακτινοβολίας, συσχετίζονται με την ανάπτυξη υποφυσιακής ανεπάρκειας. Μετά από μια μέση

δόση 5000 rad που κατευθύνεται στη βάση κρανίου ή ρινοφάρρυγα, πάνω από 75% των ασθενών αναπτύσσουν υποφυσιακή ανεπάρκεια στην 10ετία. Η ανεπάρκεια ορμονών εμφανίζεται συνήθως διαδοχικά: GH περισσότερο από FSH και LH, που ακολουθούνται από την ACTH και TSH. Οι ακτινοβοληθέντες ασθενείς πρέπει επομένως να παρακολουθούνται ισόβια με περιοδικό έλεγχο ορμονών. Χρειάζεται τακτικός μακροπρόθεσμος έλεγχος ώστε να αποκαλυφθεί η υποφυσιακή ανεπάρκεια πριν από την εκδήλωση νοσηρότητας.

Εκτός της υποφυσιακής ανεπάρκειας αλλά ανεπιθύμητα συμβάματα, για τα οποία πιθανώς ενοχοποιείται η ακτινοβολία, είναι η αύξημένη επίπτωση δευτεροπαθών όγκων εγκεφάλου (γλοιώματα, μηνιγγιώματα), αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, η βλάβη των οπτικών νεύρων και η εγκεφαλική ατροφία.

Σύνδρομο κενού εφίππιου

Βλάβη στο εφίππιο διάφραγμα μπορεί να οδηγήσει σε κήλη της αραχνοειδούς μήνιγγας στη θέση αυτή. Πρωτοπαθώς κενό τουρκικό εφίππιο μπορεί να αναπτυχθεί συνεπεία συγγενούς ανωμαλίας του διαφράγματος, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους καμία δευτεροπαθής αιτία δεν είναι εμφανής. Μέχρι 50% των ασθενών με πρωτοπαθές κενό τουρκικό εφίππιο εμφανίζουν καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση.

Δευτεροπαθώς κενό εφίππιο αναπτύσσεται μετά από έμφρακτο υποφυσιακού αδενώματος καθώς και μετά από χειρουργείο ή ακτινοβολία. Σε MRI, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπίεση του υποφυσιακού ιστού στο έδαφος του εφίππιου, με την πλευρική απόκλιση μίσχου. Το κενό εφίππιο είναι συνήθως τυχαίο εύρημα. Ωστόσο, εάν >90% του υποφυσιακού συμπιέζεται ή ατροφεί, εκδηλώνεται υποφυσιακή ανεπάρκεια. Περίπου 10% των ασθενών αναπτύσσουν μικρά GH ή PRL-εκκριτικά αδενώματα γύρω από τον περιβάλλοντα συμπιεσμένο υποφυσιακό ιστό.

Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε άμεση υποφυσιακή βλάβη από κατάγμα τουρκικού εφίππιου, ρήξη μίσχου υποφύσεως, αγγειόσπασμο ή ισχαιμικό έμφρακτο από αμβλύ τραύμα. Η πιο κοινή τραυματική αιτία που επηρεάζει την υποφυσιακή λειτουργία στον ενήλικα είναι το ιατρογενές νευροχειρουργικό τραύμα. Συνήθως προκαλείται παροδικός ή μόνιμος άποιος διαβήτης (30%) και ποικίλου βαθμού δυσλειτουργία πρόσθιου λοβού υποφύσεως. Ανεπάρκεια γοναδοτρόφων, αμηνόρροια, και υπερπρολακτιναιμία μπορούν να εμφανιστούν μήνες έως και έτη μετά το τραύμα.

Διηθητικά νοσήματα υπόφυσης

Είναι εξαιρετικά σπάνια αίτια υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Συνήθως συνοδεύουν συστηματική κοκκιωματώδη νόσο με συμμετοχή του ΚΝΣ (σαρκοείδωση,

ιστιοκύττωση Χ). Χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση άποιου διαβήτη και την πάχυνση του μίσχου της υπόφυσης με μείωση ή εξαφάνιση του σήματος του οπίσθιου λοβού στην MRI. Ασθένειες όπως η αιμοσιδήρωση, η αιμοχρωμάτωση έχουν ως αποτέλεσμα την βλάβη κυρίως γοναδοτρόφων. Ιδιοπαθής οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση μπορεί επίσης να σχετίζεται με μια υπερεφιπιακή μάζα και υποθαλαμικό πανυποφυσισμό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η λεμφοκυτταρική υποφυσίτις.

Λεμφοκυτταρική Υποφυσίτις

Πρόκειται για αυτοάνοση διηθητική νόσο που εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τον τοκετό, αλλά έχει αναφερθεί και μετά την εμμηνόπαυση, ενώ σε ποσοστό περίπου 15% εμφανίζεται σε άρρενες ασθενείς. Συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών μετά τον τοκετό. Η νόσος χαρακτηρίζεται από διήθηση της υπόφυσης από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα και μπορεί να είναι μεμονωμένη ή να συνδέεται με άλλες ενδοκρινοπάθειες.

Η συνηθέστερη εκδήλωση είναι ο άποιος διαβήτης. Πάνω από τους μισούς ασθενείς με λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα έχουν κεφαλαγία, διαταραχές οπτικών πεδίων και υπερπρολακτιναιμία, καθώς και ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών. Η MRI αποκαλύπτει υποφυσιακή μάζα, συχνά μη διαφοροδιαγνώσιμη από αδένωμα. Στο ένα τρίτο των ασθενών συνυπάρχουν άλλες αυτοάνοσες παθήσεις όπως θυρεοειδίτιδα, α' παθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποπαραθυρεοειδισμός, ατροφική γαστρίτιδα, ΣΕΛ, ή σύνδρομο Sjogren.

Η φλεγμονώδης διαδικασία υποχωρεί συχνά με το χρόνο και η αρχικά ανώμαλη υποφυσιακή λειτουργία μπορεί να αποκατασταθεί ή μπορεί να παραμείνει για χρόνια. Θεραπεία με στεροειδή οδηγεί σε ύφεση της διόγκωσης και βελτίωση της ενδοκρινικής δυσλειτουργίας. Η χειρουργική διασφηνοειδική επέμβαση ενδείκνυται μόνο για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση ιστολογικά και για την αντιμετώπιση των τυχόν πιεστικών συμπτωμάτων.

Αγγειακά αίτια

Υποφυσιακή αποπληξία

Η υποφυσιακή αποπληξία μπορεί να προκύψει από αυτόματη αιμορραγία υποφυσιακού αδενώματος ή μπορεί να εμφανιστεί μετά από κάταγμα κρανίου. Η υποφυσιακή αποπληξία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με υπέρταση, ΣΔ, δρεπανοκυτταρική αναιμία και οξύ υποογκαιμικό shock.

Κλινικές εκδηλώσεις

Η υποφυσιακή αποπληξία είναι μια ενδοκρινική επείγουσα κατάσταση, που μπορεί να εξελιχθεί σε 24-48h και μπορεί να εκδηλωθεί με σοβαρές οφθαλμικές παραλύ-

σεις ή έλλειμμα οπτικών πεδίων. Καρδιογενής καταπληξία, διαταραχές συνείδησης, αυχενική δυσκαμψία και μερικές φορές υπογλυκαιμία, μπορεί να εμφανιστούν. Η οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι μία συχνή εκδήλωση λόγω της απώλειας ACTH. Υποφυσιακή καταπληξία μπορεί επίσης να συμβεί λόγω ενδοαγγειακών εμβολικών διαταραχών, χορήγησης ηπαρίνης, ή οξείας αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Υποφυσιακή απεικόνιση χωρίς σκιαγραφική αντίθεση (CT ή MRI) συνήθως αποκαλύπτει σημεία ενδοϋποφυσιακής αιμορραγίας ή αιμορραγίας εντός αδενωμάτων, απόκλιση μίσχου, συμπίεση του υποφυσιακού ιστού και σε βαριές περιπτώσεις, σημεία παραεπιφυσιακής αιμορραγίας.

Αιμορραγία και έμφρακτο

Ενδοϋποφυσιακή αιμορραγία και έμφρακτο προκαλούνται συνήθως από ισχαιμική βλάβη του υποθαλαμο-υποφυσιακού πυλαίου συστήματος και μπορεί να είναι καταστροφικά. Αυτά τα οξέα συμβάματα προκαλούν σημαντική βλάβη στην υπόφυση. Κλινικά σιωπηλά μικροέμφρακτα βρίσκονται στο 5% των νεκροτομών. Τα υποφυσιακά κύτταρα είναι σχετικά ανθεκτικά στην αγγειακή προσβολή και υποφυσιακή ανεπάρκεια είναι εκδηλώνεται κλινικά όταν βλάπτεται ισχαιμικά περίπου 75% του αδένα. 10% της υπόλοιπης λειτουργικής μάζας υποφυσιακών κυττάρων εμφανίζεται επαρκής για να καλύψει την υποφυσιακή βλάβη. Η ισχαιμική βλάβη περιορίζεται στον πρόσθιο λοβό και η οπίσθια υπόφυση παραμένει άθικτη, απεικονίζοντας τον κυρίαρχο νευροεκκριτικό έλεγχο από την ωκυτοκίνη και την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH). Η οξεία ενδοϋποφυσιακή αιμορραγία μπορεί να προκαλέσει απειλητική για τη ζωή βλάβη στην υπόφυση και στις περιβάλλουσες ζωτικής σημασίας δομές της.

Το μετά τον τοκετό υποφυσιακό έμφρακτο (Σύνδρομο Sheehan)

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο υποφυσιακός αδένας αυξάνεται σε μέγεθος ως ανταπόκριση στην τροφική δράση των οιστρογόνων. Η υπεραιμάτωση του αδένα τον καθιστά ευάλωτο σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης ή την αιμορραγία. Σύνδρομο Sheehan, περιγράφεται κλασσικά μετά από σοβαρή αιμορραγία μετά τον τοκετό και εμφανίζεται συνηθέστερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η εμφάνιση ποικίλει από την ανάπτυξη του υποογκαιμικού shock, με συνέπεια αδενουποφυσιακό αγγειόσπασμο και υποφυσιακή νέκρωση, έως τη βαθμιαία εμφάνιση μερικής έως πλήρους υποφυσιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια μηνών έως ετών. Το προεξέχον μεταξύ των συμπτωμάτων είναι η ανικανότητα θηλασμού μετά τον τοκετό και η αμηνόρροια. Υποφυσιακή αυτοανοσία ίσως συμμετέχει στην υποφυσιακή βλάβη μετά από αιμορραγία μετά τον τοκετό.

Άλλα αγγειακά αίτια

Εκτός από την υποφυσιακή αποπληξία, άλλα αγγειακά συμβάματα όπως τα ανευρύσματα, τα τραύματα, η θρόμβωση του σπαραγγώδους κόλπου, και η αρτηρίτις μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών.

Μεμονωμένες ανεπάρκειες υποφυσιακών ορμονών μπορούν επίσης να εμφανιστούν ως εκδήλωση αγγειακών ανωμαλιών συμπεριλαμβανομένης της αρτηρίτιδας.

Υποφυσιακές λοιμώξεις

Τα οξέα υποφυσιακά αποστήματα και περιεφιπιακή αραχνοειδίτις αντιμετωπίζονται ως επιμολύνσεις κόλπων, ειδικά μετά από τη διασφηνοειδική χειρουργική επέμβαση. Στην απεικόνιση με MRI, μια κεντρική κοιλότητα με περιβάλλοντα δακτύλιο είναι χαρακτηριστική αποστήματος.

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν υποφυσιακές λοιμώξεις όπως cmV, toxoplasmosis, aspergillosis, histoplasmosis, και coccidiosis. Το συφιλιδικό κοκκίωμα μπορεί να προκαλέσει βλάβη υποφύσεως και ανεπάρκεια. Κοινές ιογενείς λοιμώξεις, όπως η γρίπη, ιλαρά, παρωτίτιδα και ο έρπης, συνδέονται σπάνια με υποφυσιακή βλάβη και ανεπάρκεια.

Η φυματίωση σπάνια περιορίζεται στην υπόφυση, αλλά οι περισσότεροι από τους 20 ασθενείς που έχουν αναφερθεί με TB υποφύσεως παρουσίασαν υπερεφιπιακή επέκταση της μάζας και οπτικές βλάβες. Αν και ευρήματα κεχροειδούς φυματίωσης είναι συνήθως παρόντα, μεμονωμένη TB εφιππίου έχει περιγραφεί.

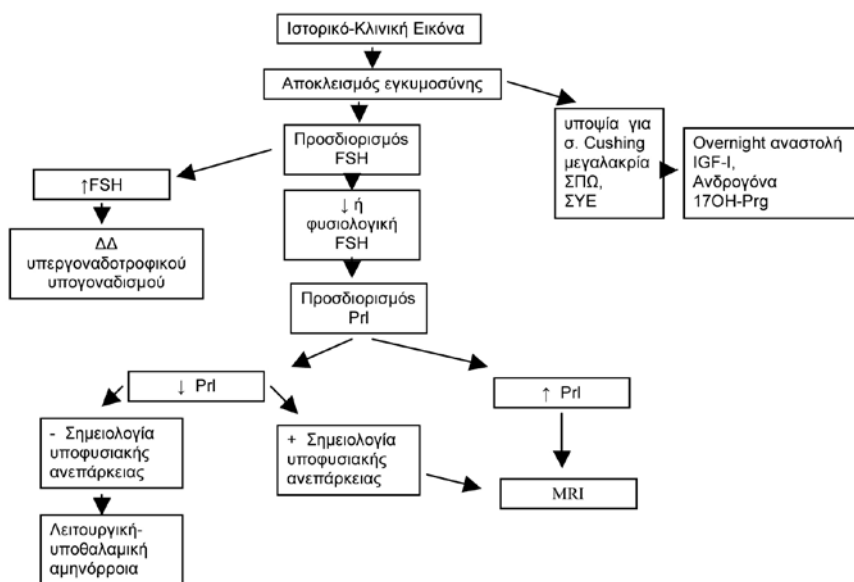
Αιματολογικές κακοήθειες

Λιγότεροι από 20 ασθενείς με υποφυσιακό λέμφωμα έχουν περιγραφεί (Λέμφωμα ΚΝΣ συνήθως B-cell non-Hodgkin's types). Η διάγνωση προκύπτει από την παθολογοανατομική εξέταση του εξαιρεθέντος χειρουργικού παρασκευάσματος. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μπορεί να συνδεθεί με το περιϋποφυσιακή διήθηση και ελάχιστη υποφυσιακή δυσλειτουργία.

Συμπεράσματα

Με την γνώση όσων αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να διατυπωθεί ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την διερεύνηση της γυναίκας με διαταραχές εμμηνορρυσίας, που διαμορφώνεται ως εξής (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την διερεύνηση διαταραχών εμμηνορυσίας



Βιβλιογραφία

1. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6085-6092.
2. Bhasin S, Fisher CE, Sverdlloff RS: Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. In: Melmed S, ed. The Pituitary, 2nd ed.. Malden, MA: Blackwell Science; 2002:216-278
3. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al: Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev 2005; 26:599-614.
4. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al: Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med 2003; 349:2023-2033.
5. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328:87-94.
6. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al: Primary empty sella. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5471-5477.
7. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD: Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3455-3459.
8. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al: Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1370-1376.
9. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al: Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62:397-409.
10. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al: Tumors metastatic to the pituitary gland: case

- report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:574-580.
11. Kovacs K: Sheehan syndrome. *Lancet* 2003; 361:520-522.
 12. Minniti G, Traish D, Ashley S, et al: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:800-804
 13. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Therapeutic controversy: Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:996-1001
 14. Schlechte J, Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41.
 15. Yen SSC: Chronic anovulation due to CNS-hypothalamic-pituitary dysfunction. In: Yen SSC, Jaffe RB, ed. *Reproductive endocrinology*, 3rd ed.. Philadelphia: Saunders; 1991:631-689
 16. Thorner MO, Vanceml, Laws Jr ER, et al: The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, ed. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed.. Philadelphia: WB Saunders; 1998:249-340.
 17. Webb SM, Rigla M, Wagner A, et al: Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3696-3700.