

Τυχειώματα υπόφυσης

Μαρινέλλα Τζανέλα, Αγγελική Κωλέττη

1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η συχνή χρήση της αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου στη διερεύνηση πολλών συμπτωμάτων, έχει ως αποτέλεσμα την αποκάλυψη τυχαίων ευρημάτων από την υπόφυση. Τα τυχειώματα αυτά της υπόφυσης εξ' ορισμού είναι αλλοιώσεις που ανακαλύπτονται τυχαία μετά από απεικονιστικό έλεγχο για συμπτώματα που δεν σχετίζονται ειδικά με τη βλάβη στην υπόφυση, όπως διαταραχές στην όραση ή κλινική εκδήλωση υποφυσιακής ανεπάρκειας ή ορμονικής υπερέκκρισης αλλά για εκτίμηση συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγία, άλλα νευρολογικά συμπτώματα ή τραύμα κεφαλής¹⁻⁴. Σε πρόσφατη ακτινολογική μελέτη σε 2598 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απεικόνιση της υπόφυσης⁵ βρέθηκαν τυχειώματα στην υπόφυση σε 282 περιπτώσεις (104 σε CT, 176 σε MRI εγκεφάλου και 2 απλή ακτινογραφία), η συνηθέστερη δε αιτία της απεικόνισης ήταν οι κεφαλαλγίες (40%).

Τα τυχειώματα της υπόφυσης μπορεί να έχουν τη μορφολογία κυστικής βλάβης ή την τυπική εμφάνιση ενός αδενώματος υπόφυσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί να διαπιστωθούν στην περιοχή της υπόφυσης βλάβες που «μιμούνται» το υποφυσιακό αδένωμα όπως ανευρίσματα της έσω καρωτίδας, μηνιγγιώματα, γλοιώματα του υποθαλάμου και του οπτικού νεύρου, δυσγερμινώματα, αμαρτώματα, μεταστάσεις, σαρκοείδωση, λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα, ηωσινόφιλα κοκκιώματα, βλεννοκήλες του σφηνοειδούς κόλπου κ.α.⁵⁻⁹. Επιπλέον θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι αριθμός φυσιολογικών ατόμων, συνήθως νεαρά άτομα εφηβικής ηλικίας, εμφανίζει οριακά αυξημένο μέγεθος υπόφυσης, μεγαλύτερο του φυσιολογικού ορίου των 9 mm (+3 SD σε φυσιολογικά άτομα)^{10,11}. Στα άτομα αυτά με τη «φυσιολογική υπερπλασία της υπόφυσης» ο υποφυσιακός ιστός εμφανίζει ομογενές ισόπυκνο σήμα που προσλαμβάνει ομοιογενώς την παραμαγνητική ουσία, σε δύο δε περιπτώσεις που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο η παθολογοανατομική μελέτη έδειξε φυσιολογική υπόφυση¹². Τέλος, τεχνικά προβλήματα (artifacts) στην απεικόνιση μπορεί να δώσουν ψευδή εντύπωση υποφυσιακής βλάβης¹³.

Η αυξανόμενη ανεύρεση των υποφυσιακών τυχειωμάτων από τη χρήση και πολλές φορές την κατάχρηση των απεικονιστικών μεθόδων οδήγησε την Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία στο να δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση και παρακολούθηση των μορφωμάτων αυτών¹⁴.

2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Καθώς τα τυχαιώματα της υπόφυσης σπάνια οδηγούνται στο χειρουργείο, η παθολογοανατομική διάγνωση τις περισσότερες φορές είναι άγνωστη. Σε μια μελέτη από όγκους υπόφυσης που χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση βρέθηκε ότι 91% ήταν αδενώματα υπόφυσης και περίπου 9% ήταν μη-υποφυσιακοί όγκοι, πιο συχνά κρानιοφαρυγγίωμα και κύστη του Rathke's¹⁵. Η πλειοψηφία των κλινικά μη λειτουργικών αδενωμάτων της υπόφυσης που έχουν χειρουργηθεί είναι γοναδοτρόφα αδενώματα, όπως έχουν δείξει ανοσοιστοχημικές μελέτες¹⁶. Ένα μικρό ποσοστό των κλινικά μη λειτουργικών αδενωμάτων έχει βρεθεί να είναι θετικά στη χρώση για αδρενοκορτικοτρόφο ορμόνη (ACTH), αυξητική ορμόνη (GH), προλακτίνη (PRL). Σε μελέτες που έγινε ανοσοιστοχημεία για προλακτίνη, 22-66% των τυχαιωμάτων βρέθηκαν θετικά για PRL ή θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH). Τα αδενώματα αυτά αναφέρονται ως «σιωπηλά» κορτικοτρόφα, σωματοτρόφα, λακτοτρόφα, θυρεοτρόφα ή μεικτά αδενώματα, αφού δεν παράγουν ορμόνες σε ικανές ποσότητες ώστε να προκαλέσουν κλινικά συμπτώματα. Τα ευμεγέθη κλινικά μη λειτουργικά αδενώματα της υπόφυσης προκαλούν συχνά σημαντική διαταραχή της υποθαλαμο-υποφυσιακής λειτουργίας και διαταραχές όρασης. Ωστόσο άλλα κλινικά μη λειτουργικά αδενώματα μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικά και να ανιχνεύονται σε νεκροτομικό υλικό ή σαν τυχαίο εύρημα σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου για άλλους λόγους^{4,16}.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η μέση συχνότητα των τυχαιωμάτων της υπόφυσης σε δεδομένα που προέρχονται από μελέτες αυτοψίας ατόμων χωρίς υποφυσιακή συμπτωματολογία είναι 10,6% (με ίση κατανομή ανάμεσα στα δυο φύλα και τις διάφορες ηλικιακές ομάδες (16-86 ετών), ενώ η πλειοψηφία είναι μικροαδενώματα¹⁷. Κατά τον Molitch η σπανιότητα των μακροαδενωμάτων στο υλικό αυτό υποδηλώνει ότι η αύξηση των μικρο- σε μακρο-αδενώματα είναι μάλλον σπάνια και/ή πρακτικά όλα τα μακροαδενώματα έδωσαν κλινική συμπτωματολογία και έτσι δεν περιελήφθησαν στις μελέτες⁴. Σε ανοσοιστοχημική μελέτη 334 αδενωμάτων από 3048 αυτοψίες βρέθηκαν 39,5% θετικά για PRL, 13,8% για ACTH, 7,2% για γοναδοτροπίνες ή α-υποομάδα, 1,8% για GH, 0,6% για TSH και 3,0% για πολλαπλές ορμόνες¹⁸.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απεικόνιση για συμπτώματα κεντρικού νευρικού συστήματος (κεφαλαλγία, διαταραχές νοητικού επιπέδου, πιθανές μεταστάσεις) η συχνότητα των μικροαδενωμάτων είναι 4-20% στην CT^{4,19} και 10-38% στην MRI εγκεφάλου²⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι το εύρος της συχνότητας στη μελέτη αυτή των Hall et al., οφείλεται σε διαφωνία για την ύπαρξη ή όχι ευρήματος μεταξύ 3 ανεξάρτητων ακτινολόγων. Τα μακροαδενώματα είναι σπανιότερα, 0,2% σε 3550 αξονικές τομογραφίες²¹ και 0,16% στην MRI εγκεφάλου²². Ομως σε επιδημιολογικές μελέτες η συχνότητα των μακροαδενωμάτων αναφέρεται περίπου στο 68% των αδενωμάτων στις πληθυσμιακές ομάδες που έχουν μελετηθεί, κατά πολύ υψηλότερη εκείνη του νεκροτομικού υλικού^{1,3,23}, γεγονός που βεβαίως οφείλεται ότι πολλά από τα αδενώματα αυτά δεν ήταν πραγματικά τυχαιώματα, αλλά είχαν κλινικές εκδηλώσεις.

4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Το γεγονός ότι εξ' ορισμού τα τυχαιώματα της υποφύσεως δεν διαγιγνώσκονται λόγω ενδοκρινικών διαταραχών δεν σημαίνει ότι δεν συνοδεύονται από ενδοκρινική συμπτωματολογία. Σε ότι αφορά την υπερέκκριση ορμονών στο μεγαλύτερο ποσοστό τα τυχαιώματα είναι μη λειτουργικά και έπονται σε σειρά συχνότητας τα προλακτινώματα, και τα αδενώματα σωματοτρόφων^{2,3,24}. Συχνά η ορμονική υπερέκκριση είναι ήπια και η συμπτωματολογία της υποκλινική, ενώ ακόμη συχνότερα δίνουν θετική χρώση στην ανοσοϊστοχημεία για υποφυσιακές ορμόνες.

Έτσι, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες¹⁴ σε κάθε ασθενή με τυχαίωμα υπόφυσης θα πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιστορικό και να γίνεται κλινική εξέταση για εκτίμηση υποφυσιακής ανεπάρκειας ή ορμονικής υπερέκκρισης και ανάλογα με τα ευρήματα να υποβάλλεται στον αντίστοιχο βιοχημικό έλεγχο.

4.1. Ενδοκρινολογική εκτίμηση για υπερλειτουργία της υπόφυσης

Όλοι οι ασθενείς με τυχαίωμα στην υπόφυση ανεξαρτήτως συμπτωμάτων θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση για ορμονική υπερέκκριση ανεξάρτητα από το μέγεθος της βλάβης. Ο ορμονικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση για υπερέκκριση προλακτίνης, GH, και ACTH. Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για την αναγκαιότητα μέτρησης επιπέδων προλακτίνης σε όλους τους ασθενείς με τυχαίωμα υπόφυσης, καθώς τα προλακτινώματα φαίνεται να απαντούν πιο συχνά ανάμεσα στα τυχαιώματα της υπόφυσης^{4,24}. Ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζονται με μακροαδενώματα, θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός των επιπέδων προλακτίνης μετά από αραίωση του ορού 1:100 για την αποφυγή φαινομένου «hook effect» που θα δώσει ψευδώς χαμηλά αποτελέσματα. Ο έλεγχος για υπερπρολακτιναιμία θεωρείται απαραίτητος λόγω της αυξημένης πιθανότητας για επιτυχή θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης. Ωστόσο στην περίπτωση μακροαδενωμάτων είναι μερικές φορές δύσκολο να γίνει η διάκριση ανάμεσα σε προλακτινώμα και υπερπρολακτιναιμία λόγω πίεσης του μίσχου της υπόφυσης ειδικά όταν υπάρχει υπερεπιπιακή επέκταση. Συνήθως επίπεδα PRL >200 ng/ml είναι ενδεικτικά προλακτινώματος ενώ χαμηλότερες τιμές δηλώνουν πίεση του μίσχου¹⁴.

Αν και τα σιωπηλά σωματοτρόφα αδενώματα είναι σπάνια, προτείνεται να γίνεται έλεγχος για την πιθανότητα υπερέκκρισης αυξητικής ορμόνης. Σε μια προοπτική μελέτη ένα από τα 11 μακροαδενώματα βρέθηκε να έχουν αυξημένα επίπεδα IGF-1 συμβατά με υποκλινική υπερέκκριση GH, ενώ σε άλλη μελέτη 2 από τα 13 τυχαιώματα που αφαιρέθηκαν χειρουργικά, ήταν θετικά στην ανοσοϊστοχημεία για GH²⁴. Σε δεδομένα από 3.048 αυτοψίες, ποσοστό 1,8% από 334 υποφυσιακά αδενώματα παρουσίασε θετική χρώση για GH¹⁸. Ο προσδιορισμός IGF-1 στο ορό, για εκτίμηση υπερέκκρισης GH είναι απαραίτητος γιατί η ανίχνευση ενός σωματοτρόφου αδενώματος το οποίο πιθανόν να είναι ασυμπτωματικό, θα μπορούσε να μειώσει τη μακροχρόνια νοσηρότητα της νόσου και να αυξήσει την πιθανότητα θεραπείας μετά από χειρουργική αντιμετώπιση.

Έλεγχος για υπερέκκριση κορτιζόλης λόγω πιθανού κορτικοτρόφου αδενώματος θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη μόνο όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία.

Σε μια σειρά από 3.048 αυτοψίες, βρέθηκε ότι 13,8% των υποφυσιακών αδενωμάτων είχαν θετική χρώση για ACTH¹⁸. Οι καλύτερες δοκιμασίες για έλεγχο συνδρόμου Cushing είναι η δοκιμασία καταστολής με 1 mg δεξαμεθαζόνης το προηγούμενο βράδυ από την αιμοληψία για προσδιορισμό κορτιζόλης, η ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ωρου και πιο πρόσφατα η νυχτερινή κορτιζόλη σιέλου. Δεν υπάρχουν δεδομένα για υποκλινική υπερέκκριση κορτιζόλης σε τυχαιώματα της υπόφυσης και δεν είναι ξεκάθαρο αν οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη, υπέρταση παχυσαρκία, οστεοπόρωση και καρδιαγγειακή νόσο αντίστοιχα όπως συμβαίνει στην υποκλινική υπερκορτιζολαιμία λόγω τυχαιώματος στο επινεφρίδιο. Πάντως φαίνεται ότι τα χωρίς κλινικές εκδηλώσεις κορτικοτρόφα αδενώματα υποφύσεως (silent corticotroph adenomas) εμφανίζουν επιθετικότερη συμπεριφορά²⁵ και κατά συνέπεια ίσως επιβάλλεται ο έλεγχος των ασθενών με τυχαίωμα υπόφυσης για τυχόν υποκλινικές εκδηλώσεις υπερκορτιζολαιμίας. Σε ασθενείς με ατομικό ή κληρονομικό ιστορικό συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας, χρειάζεται επιπρόσθετος έλεγχος και παρακολούθηση.

4.2. Ενδοκρινολογική εκτίμηση για υπολειτουργία της υπόφυσης

Ανεπάρκειες των ορμονών του προσθίου λοβού δεν είναι σπάνιες στα τυχαιώματα της υπόφυσης. Ετσι ανεπάρκεια γοναδοτροφινών (χωρίς υπερπρολακτιναιμία) έχει αναφερθεί στο 30% των ασθενών^{1,24,26} ανεπάρκεια κορτιζόλης σε ποσοστό 18%,^{24,26} θυρεοειδικών ορμονών σε 28%^{24,26} και ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ποσοστό 8% των ασθενών¹. Σε δημοσίευση από ελληνικό κέντρο διαταραχή της υποφυσιακής λειτουργίας βρέθηκε στο 12% των ασθενών στη διάγνωση του τυχαιώματος².

Όπως είναι αναμενόμενο, και όπως συμφωνούν οι περισσότεροι ερευνητές το μέγεθος του τυχαιώματος σχετίζεται απόλυτα με τον κίνδυνο υποφυσιακής ανεπάρκειας. Τα μικροαδενώματα γενικά δεν προκαλούν διαταραχές στη λειτουργία της υπόφυσης^{3,4,23,26}. Ωστόσο οι Yuen et al. έδειξαν ότι ποσοστό 50% από τους 38 ασθενείς με κλινικά μη λειτουργικά μικροαδενώματα είχαν ανεπάρκειες ενός ή περισσότερων ορμονών²⁷. Μεγαλύτερες βλάβες είναι πιο πιθανό να συνδυάζονται με διαφόρου βαθμού υποφυσιακή ανεπάρκεια λόγω πιεστικών φαινομένων στον υποθάλαμο, στον μίσχο της υπόφυσης ή στην ίδια την υπόφυση. Για τον λόγο αυτό οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν να γίνεται έλεγχος για υποφυσιακή ανεπάρκεια απαραίτητα σε μακροαδενώματα και σε μεγαλύτερα μικροαδενώματα π.χ. 6-9 mm, και όχι σε μικρότερα μικροαδενώματα που η πιθανότητα υποφυσιακής βλάβης είναι μικρότερη.

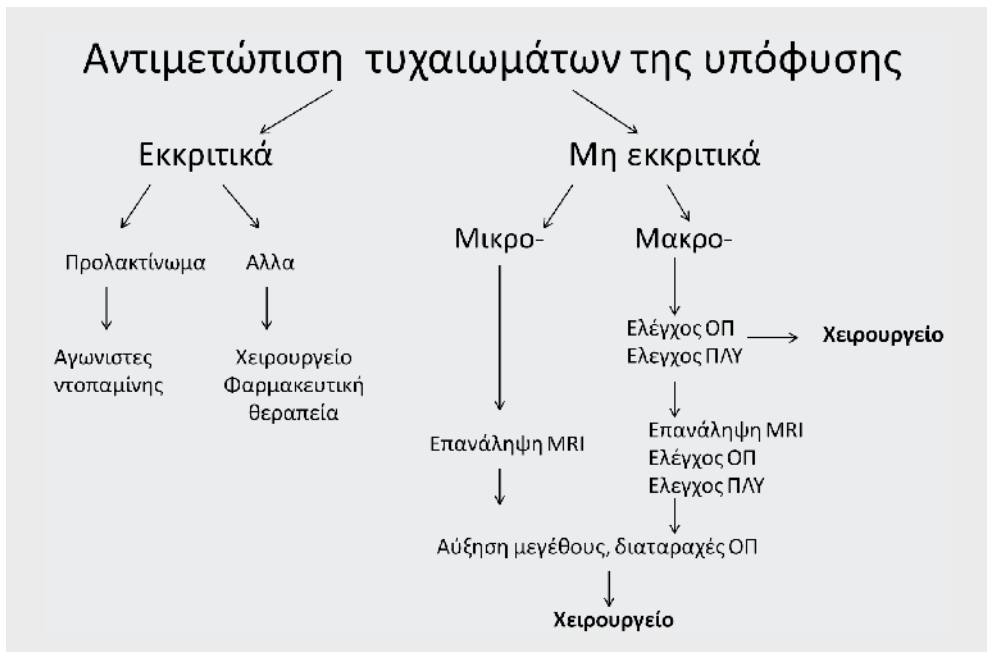
Υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις στην αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς για υποφυσιακή ανεπάρκεια. Μερικοί προτείνουν ο αρχικός έλεγχος να περιορίζεται στη μέτρηση FT₄, πρωινής κορτιζόλης και επιπέδων τεστοστερόνης ενώ άλλοι πιστεύουν ότι θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην αρχική εκτίμηση και ο προσδιορισμός TSH, LH, FSH και IGF-1. Χαμηλές τιμές γοναδοτροφινών στην εμμηνόπαυση είναι ενδεικτικές υποφυσιακής ανεπάρκειας ενώ στους άνδρες αποκλείουν τον πρωτοπαθή υπογοναδισμό όταν η τεστοστερόνη είναι χαμηλή. Η γοναδική λειτουργία στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να εκτιμηθεί από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Τα χαμηλά επίπεδα TSH όταν και η FT₄ είναι χαμηλή υποδηλώνουν

υποφυσιακής προέλευσης υποθυρεοειδισμό. Αν οι αρχικές δοκιμασίες δείχνουν υποφυσιακή ανεπάρκεια χρειάζονται περαιτέρω δυναμικές δοκιμασίες ελέγχου του υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα ή του GH-IGF-1 άξονα¹⁴.

Τέλος όλοι οι ασθενείς με τυχαίωμα στην υπόφυση που έχει διαγνωσθεί αρχικά με αξονική τομογραφία εγκεφάλου θα πρέπει να υποβάλλονται σε MRI υπόφυσης για να εκτιμηθεί καλύτερα η φύση του αδενώματος και η έκταση του. Επίσης όλοι οι ασθενείς με τυχαίωμα υπόφυσης το οποίο πιέζει ή απωθεί το οπτικό χίασμα ή το οπτικό νεύρο θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο οπτικών πεδίων¹⁴.

5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση και την παρακολούθηση των τυχειωμάτων προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης υποφυσιακών αδενωμάτων, συνήθως μη λειτουργικών, χωρίς να γίνεται διάκριση του τρόπου διάγνωσης (αν δηλαδή πρόκειται για αμιγή τυχαιώματα ή αδενώματα που διαγνώστηκαν μετά από συναφή συμπτωματολογία)²⁸. Επιπλέον ο χρόνος παρακολούθησης στις μελέτες αυτές είναι γενικά μικρός (π.χ. στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 3,9 χρόνια)³. Έτσι λοιπόν οι οδηγίες που έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί (Εικόνα 1) βασίζονται κυρίως στη σημαντική κλινική εμπειρία των συγγραφέων και λιγότερο σε αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα^{4,14}. Η πιο σημαντική απόφαση για τον κλινικό ενδοκρινολόγο είναι αν μετά την ανεύρεση ενός τυχειώματος θα προχωρήσει ή όχι



Εικόνα 1. Διάγραμμα για την εκτίμηση και τη θεραπεία των τυχειωμάτων της υπόφυσης. ΟΠ: οπτικά πεδία, ΠΛΥ: πρόσθιος λοβός υπόφυσης.

σε κάποιο θεραπευτικό χειρισμό. Γνώμονας για τη λήψη της απόφασης αυτής είναι τα δεδομένα για τη φυσική πορεία των αδενωμάτων της υπόφυσης.

5.1. Εξέλιξη

Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία διάφορες μελέτες με κλινικά μη λειτουργικά αδενώματα υπόφυσης τα οποία δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ή φαρμακευτικά, προσφέροντας με αυτό τον τρόπο μια ένδειξη της φυσικής ιστορίας των αδενωμάτων αυτών^{1,23,24,26,29-33}. Οι μελέτες αυτές έχουν αξιολογηθεί σε ανασκόπηση από τον Molitch⁴ και σε πρόσφατη μετα-ανάλυση³. Από τους 513 ασθενείς που έχουν μελετηθεί στις δημοσιεύσεις αυτές, οι 353 είχαν μακροαδένωμα (68,8%) και οι 160 (31,2%) είχαν μικροαδένωμα. Ωστόσο τα αδενώματα αυτά δεν ήταν όλα πραγματικά τυχαιώματα. Κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς είχαν όγκους ≥ 2 cm και ήταν συμπτωματικοί με υποφουσισμό ή διαταραχές οπτικών πεδίων που για διάφορους λόγους δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Από τους 160 ασθενείς με μικροαδενώματα ποσοστό 10,6% παρουσίασε αύξηση μεγέθους του όγκου, 6,3% είχαν μείωση μεγέθους του όγκου ενώ στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (83,1%) το μέγεθος του αδενώματος παρέμεινε αμετάβλητο κατά τη διάρκεια 8 χρόνων παρακολούθησης με μαγνητική τομογραφία υπόφυσης. Από τους 353 ασθενείς με μακροαδενώματα, ποσοστό 24,1% εμφάνισε αύξηση μεγέθους του όγκου, 12,7% είχε σμίκρυνση του όγκου ενώ 63,2% των ασθενών δεν παρουσίασε καμία μεταβολή στο μέγεθος του αδενώματος στα 8 χρόνια παρακολούθησης. Διαταραχές από τα οπτικά πεδία αναπτύχθηκαν μόνο σε 28 (8%) από τους 353 ασθενείς με την πάροδο του χρόνου και αποπληξία της υπόφυσης παρουσιάστηκε σε ποσοστό 2% των ασθενών. Σε μετα-ανάλυση των μελετών αυτών φάνηκε ότι ποσοστό 8,2 % των μακροτυχαιωμάτων και 1,7% των μικροτυχαιωμάτων αυξήθηκαν σε μέγεθος ανά έτος³.

Πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από τον Ελληνικό χώρο² σε 61 ασθενείς με αμιγή τυχαιώματα υποφύσεως έδειξαν ότι σε εκείνους που δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά 78% δεν εμφάνισαν αύξηση του μεγέθους, ενώ σε εκείνους που χειρουργήθηκαν 48% εμφάνισαν υποτροπή, δεδομένα που υποδηλώνουν ότι τα πλέον επιθετικά τυχαιώματα αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά.

5.2. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία επιβάλλεται στα ορμονοεκκριτικά αδενώματα ανεξαρτήτως μεγέθους^{34,35}. Έτσι τα προλακτινώματα αντιμετωπίζονται γενικά με αγωνιστές ντοπαμίνης και τα αδενώματα που παράγουν GH ή ACTH θα αντιμετωπιστούν χειρουργικά. Στα υπόλοιπα τυχαιώματα, οι ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία βασίζονται αρχικά στις χωροκατακτητικές επιδράσεις του όγκου και στην τυχόν αύξηση του μεγέθους του^{4,14}.

■ Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας των τυχαιωμάτων

Για τους ασθενείς με μικροαδενώματα έχει φανεί ότι σημαντική αύξηση του μεγέθους θα συμβεί μόνο σε 10,6% των ασθενών⁴. Για τον λόγο αυτό η χειρουργική εξαίρεση γενικά δεν ενδείκνυται και ο έλεγχος με MRI υπόφυσης επαναλαμβάνεται

κάθε 1-2 χρόνια για πιθανή ανίχνευση επέκτασης του όγκου. Το χειρουργείο συστήνεται μόνο στην περίπτωση σημαντικής αύξησης του όγκου. Ωστόσο, ο ρυθμός αύξησης των τυχαιωμάτων είναι γενικά αρκετά αργός και η απόφαση για τη χρονική στιγμή της χειρουργικής παρέμβασης θα εξαρτηθεί από τον ρυθμό και τον βαθμό της αύξησης καθώς και από πιθανές κλινικές επιπτώσεις του όγκου όπως διαταραχές των οπτικών πεδίων.

Όγκοι μεγαλύτεροι από 1 cm έχουν ήδη δείξει την αυξητική τους τάση. Στους όγκους αυτούς ενδείκνυται προσεκτική εκτίμηση των χωροκατακτητικών επιδράσεων, μαζί με εκτίμηση της λειτουργίας της υπόφυσης και εξέταση των οπτικών πεδίων εάν ο όγκος εφάπτεται στο οπτικό χιάσμα. Εάν υπάρχουν διαταραχές των οπτικών πεδίων η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται άμεσα¹⁷. Εάν ένα μακροαδένωμα της υπόφυσης είναι εντελώς ασυμπτωματικό προτείνεται παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενους απεικονιστικούς ελέγχους κάθε χρόνο και αναβολή χειρουργείου μέχρι να υπάρξει ένδειξη αύξησης μεγέθους του όγκου που να προκαλεί κλινικές επιπτώσεις όπως πίεση επί του οπτικού χιάσματος ή ανάπτυξη ανεπάρκειας υποφυσιακών ορμονών.

Βεβαίως, η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση ως αρχική θεραπεία σε ασθενή με τυχαίωμα στην υπόφυση πρέπει να εξατομικεύεται. Η ηλικία είναι σημαντικό κριτήριο, αφού το χειρουργείο μπορεί να ευνοεί τους νεότερους ασθενείς δεδομένου της υψηλής πιθανότητας αύξησης του όγκου κατά τη διάρκεια της ζωής τους, σε σχέση με τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος από μια χειρουργική παρέμβαση είναι υψηλότερος. Επίσης στην απόφαση μας να προτείνουμε χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη την επιθυμία του ασθενούς για μελλοντική γονιμότητα.

Η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με αποπληξία της υπόφυσης και διαταραχές οράσεως. Σε μια ανασκόπηση 30 ασθενών με αποπληξία υποφύσεως φάνηκε ότι 20 από τους ασθενείς που είχαν απλή παρακολούθηση, εμφάνισαν παρόμοιο κίνδυνο μακροχρόνια για υποφυσιακή ανεπάρκεια με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά³⁶. Για τον λόγο αυτό, ασθενείς με αποπληξία υπόφυσης χωρίς οπτικές διαταραχές μπορούν να παρακολουθούνται συντηρητικά με επανειλημμένους απεικονιστικούς ελέγχους και ορμονικές εξετάσεις.

Τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία υπέρ ή κατά της χειρουργικής αντιμετώπισης ενός τυχαιώματος υπόφυσης λόγω αύξησης του μεγέθους είναι περιορισμένα. Το χειρουργείο συστήνεται για τυχαιώματα με κλινικά σημαντική αύξηση του μεγέθους, που θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την όραση του ασθενούς. Αν και δεν έχει καθιερωθεί συγκεκριμένο κατώτερο μέγεθος ή ρυθμός αύξησης τυχαιώματος που απαιτείται για χειρουργική αντιμετώπιση, αυτό που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο είναι η γρήγορη αυξητική τάση και/ή η επέκταση στο οπτικό χιάσμα που θα μπορούσε να είναι απειλητική για την όραση. Σε πρόσφατη συστηματική μετα-ανάλυση φάνηκε ότι μέσος όρος αύξησης του όγκου >3,5 mm, σχετίζεται με επιδείνωση των οπτικών πεδίων και υψηλότερη συχνότητα αποπληξίας³.

Επίσης περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά την απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση τυχαιωμάτων λόγω υποφυσιακής ανεπάρκειας. Αν και μερικές μελέτες σε χειρουργικές σειρές συμπτωματικών τυχαιωμάτων δείχνουν ότι η υποφυσιακή ανεπάρκεια μπορεί να βελτιωθεί μετά από το χειρουργείο¹⁷, τα δεδομένα αυτά δεν ισχύουν για τα τυχαιώματα, με αποτέλεσμα η υποφυσιακή ανεπάρκεια να

θεωρείται σχετική ένδειξη για χειρουργική θεραπεία. Κάποιες περιπτώσεις ασθενών που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη μπορούν να ωφεληθούν από το χειρουργείο ειδικά εάν ο όγκος είναι κοντά στο οπτικό χίασμα, λόγω του κινδύνου πιεστικών φαινομένων από την υπερπλασία των λακτοτρόφων κυττάρων της φυσιολογικής υπόφυσης που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης.

Με βάση τα παραπάνω οι ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας των τυχαιωμάτων διαμορφώνονται ως εξής¹⁴:

Απόλυτες ενδείξεις

- Έλλειμμα στα οπτικά πεδία λόγω του τυχαιώματος στην υπόφυση
- Άλλες οπτικές διαταραχές, όπως οφθαλμοπληγία ή νευρολογικά συμπτώματα λόγω συμπιεστικών φαινομένων από τη βλάβη
- Πίεση ή παρεκτόπιση του μίσχου της υπόφυσης ή του οπτικού νεύρου από τη βλάβη σε απεικόνιση με MRI
- Αποπληξία υπόφυσης με διαταραχές όρασης
- Ορμονοεκκριτικοί όγκοι εκτός από προλακτινώματα.

Σχετικές ενδείξεις

- Κλινικά σημαντική αύξηση του τυχαιώματος
- Απώλεια της ορμονικής λειτουργίας της υπόφυσης
- Βλάβη κοντά στο οπτικό χίασμα και προοπτική κύησης
- Κεφαλαλγία που δεν υποχωρεί.

■ Φαρμακευτική θεραπεία των τυχαιωμάτων της υπόφυσης

Η φαρμακευτική θεραπεία των κλινικά μη λειτουργικών τυχαιωμάτων της υπόφυσης δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Η αποτελεσματικότητα των αγωνιστών ντοπαμίνης σε μη λειτουργικά αδενώματα της υπόφυσης ποικίλλει ευρέως. Η θεραπεία ασθενών με καβεργολίνη ή βρωμοκρυπτίνη για υπολειπόμενο όγκο μετά από χειρουργική επέμβαση, έχει δείξει σμίκρυνση του όγκου σε ποσοστό 8-45%³⁷. Τα ανάλογα σωματοστατίνης έχουν επίσης δοκιμασθεί με αναφερόμενη μείωση του όγκου σε ποσοστό 5-25% για λιγότερο από ένα χρόνο θεραπείας με οκρεοτίδη, αύξηση σε ποσοστό 12% και σταθεροποίηση σε 83% των όγκων³⁸. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στη βιβλιογραφία για να προτείνουμε την επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας για τα τυχαιώματα της υπόφυσης.

5.3. Παρακολούθηση μη χειρουργημένων ασθενών

Οι ασθενείς με τυχαιώματα υπόφυσης που δεν πληρούν τα κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης, θα πρέπει να έχουν παρακολούθηση με κλινική εκτίμηση και τον ακόλουθο έλεγχο¹⁴:

MRI υπόφυσης 6 μήνες μετά τον αρχικό έλεγχο εάν το τυχαίωμα είναι μακροαδένωμα και 1 χρόνο μετά τον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο εάν το τυχαίωμα είναι μικροαδένωμα. Σε ασθενείς με τυχαιώματα που δεν μεταβάλλονται σε μέγεθος προτείνεται επανέλεγχος με MRI κάθε χρόνο για τα μακροαδενώματα και κάθε 1-2 χρόνια σε περίπτωση μικροαδενωμάτων για τα επόμενα 3 χρόνια και λιγότερο συχνά με την πάροδο του χρόνου. Στους περισσότερους ασθενείς με μικροαδενώματα

είναι πιο πιθανό να παρατηρηθεί επέκταση του όγκου μέσα στα πρώτα 2 ή 3 χρόνια παρακολούθησης ενώ στα μακροαδενώματα μέχρι τα 5 χρόνια συνήθως³². Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα ή σημεία που πιθανόν σχετίζονται με το τυχαίωμα ή παρουσιάζουν αύξηση του μεγέθους του τυχαιώματος στην MRI, θα πρέπει να υποβάλλονται πιο συχνά σε έλεγχο. Δεν υπάρχει ομοφωνία για τη συνολική διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών με τυχαιώματα και θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή ανάλογα με την εκτίμηση του κινδύνου που ενέχει η υποκείμενη βλάβη. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες που έχουν δείξει διπλασιασμό του μεγέθους του όγκου ακόμα και 22 χρόνια μετά³⁹.

Προτείνεται εξέταση των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με τυχαίωμα υπόφυσης που μεγαλώνει και πιέζει το οπτικό χίασμα σε απεικονιστικούς ελέγχους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Δεν συστήνεται ο έλεγχος των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με τυχαιώματα που δεν βρίσκονται κοντά στο οπτικό χίασμα και δεν προκαλούν νέα συμπτώματα οι οποίοι παρακολουθούνται στενά με MRI.

Κλινική και βιοχημική εκτίμηση υποφυσιακής ανεπάρκειας 6 μήνες μετά τον αρχικό έλεγχο και στη συνέχεια μια φορά το χρόνο σε ασθενείς με μακροτυχαίωμα της υπόφυσης, αν και συνήθως υποφυσισμός αναπτύσσεται όταν παρητηρηθεί αύξηση του μεγέθους του τυχαιώματος. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επιδείνωση της υποφυσιακής λειτουργίας σχετίζεται με γρήγορη αύξηση του μεγέθους του τυχαιώματος^{26,33}. Δεν απαιτείται παρακολούθηση με ορμονικό έλεγχο για τα μικροτυχαιώματα γιατί ο κίνδυνος ανάπτυξης υποφυσιακής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά χαμηλός. Προηγούμενες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα μικροτυχαιώματα δεν σχετίζονται με διαταραχές στη λειτουργία της υπόφυσης^{1,23,24,26,31}. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά αναπτύσσεται υποφυσιακή ανεπάρκεια όταν δεν υπάρχει αύξηση του όγκου. Σε μετα-ανάλυση νέα εμφάνιση ορμονικής δυσλειτουργίας σε τυχαιώματα της υπόφυσης αναπτύχθηκε συνολικά σε 2,4% των ασθενών ανά έτος³.

6. ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Ασθενείς με τυχαιώματα της υπόφυσης θα πρέπει να ελέγχονται για ορμονική υπερέκκριση.
- Αυτοί με μακροαδενώματα θα πρέπει να ελέγχονται για υποφυσιακή ανεπάρκεια και άλλες χωροκατακτητικές συνέπειες.
- Η υποφυσιακή ανεπάρκεια, οι διαταραχές των οπτικών πεδίων και η αύξηση του όγκου αποτελούν ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης.
- Αύξηση του μεγέθους αναμένεται σε ποσοστό 10,6% των μικροαδενωμάτων και 24% των μακροαδενωμάτων.
- Για τους ασθενείς χωρίς ειδικές ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία, συστήνεται παρακολούθηση με MRI υπόφυσης μέχρι και 20 χρόνια μετά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:109-13.

2. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. *Int J Clin Pract.* 2011;65:172-7.
3. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:905-12.
4. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:667-75.
5. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1633-41.
6. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Malagari K, Kontogeorgos G, Thalassinos N. Lymphocytic hypophysitis: late recurrence following successful transsphenoidal surgery. *Endocrine.* 2004;25:85-90.
7. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:574-80.
8. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3455-9.
9. Karavitaki N, Wass JA. Non-adenomatous pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:651-65.
10. Doraiswamy PM, Potts JM, Axelson DA, Husain MM, Lurie SN, Na C, et al. MR assessment of pituitary gland morphology in healthy volunteers: age- and gender-related differences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13:1295-9.
11. Tsunoda A, Okuda O, Sato K. MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:551-4.
12. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3009-15.
13. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:45-79, vi.
14. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:894-904.
15. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:81-117, vi.
16. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol.* 2006;111:1-7.
17. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:151-71, xi.
18. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:753-8.
19. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape, and appearance of the normal female pituitary gland. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143:377-81.
20. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994;120:817-20.
21. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *Am J Med Sci.* 1997;314:287-91.
22. Yue NC, Longstreth WT, Jr., Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, Poirier VC. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular

- Health Study. *Radiology*. 1997;202:41-6.
23. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med*. 1995;155:181-3.
 24. Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale NM, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2004;7:145-8.
 25. Cho HY, Cho SW, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SY. Silent corticotroph adenomas have unique recurrence characteristics compared with other nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:648-53.
 26. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *Jama*. 1990;263:2772-6.
 27. Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, Patel P, Ghods DE, Shahinian HK, et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:292-8.
 28. Newell-Price J. Whither pituitary incidentaloma? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:939-41.
 29. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Uemura K. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery*. 1998;43:1344-8.
 30. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:123-7.
 31. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg*. 2006;104:884-91.
 32. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:938-43.
 33. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:217-24.
 34. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40.
 35. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:265-73.
 36. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett TA, Mansell P. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients--is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg*. 2006;20:379-85.
 37. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, Prothmann S, Guenzel S, Schober R, et al. Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary*. 2001;4:173-8.
 38. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5:89-98.
 39. Honegger J, Zimmermann S, Psaras T, Petrick M, Mittelbronn M, Ernemann U, et al. Growth modelling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:287-94.