

Σπάνιοι όγκοι της υποφυσιακής περιοχής

Βύρων Μαρκούσης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός αυτού του κειμένου είναι παρουσίαση των σημαντικότερων κλινικών πληροφοριών (κλινική εικόνα, διάγνωση, αντιμετώπιση) των σπάνιων όγκων της υποφυσιακής περιοχής και ειδικότερα της υποφυσίτιδας, του γερμινώματος και των μεταστάσεων στην υπόφυση (Πίνακας 1). Επίσης θα γίνει πιο περιληπτική αναφορά και στους υπόλοιπους σπάνιους όγκους της περιοχής. Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων MEDLINE και SCOPUS ελέγχθηκαν μέχρι 31 Δεκεμβρίου 2011. Οι λέξεις-κλειδιά ακολούθησαν το πρότυπο MeSH (Medical Subject Headings) της National Library of Medicine και περιελάμβαναν τους όρους hypophysitis, germinoma, pituitary metastasis, rare pituitary tumors, parasellar masses. Διερευνήθηκαν επίσης και οι βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που προέκυψαν από την αρχική αναζήτηση.

2. ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ

Η υποφυσίτιδα είναι μία διάγνωση αποκλεισμού. Αναφέρεται σαν αυτοάνοση υποφυσίτις ή λεμφοκυτταρική υποφυσίτις. Υπάρχουν πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς μορφές. Η πιο συχνή πρωτοπαθής μορφή είναι η λεμφοκυτταρική (αυτοάνοση), αλλά υπάρχουν ακόμα η κοκκιωματώδης, η ξανθωματώδης και η νεκρωτική μορφή. Οι δευτεροπαθείς μορφές οφείλονται είτε σε τοπικές βλάβες (γερμίνωμα, κύστη Rathke, κρανιοφαρυγγίωμα, αδενώματα υπόφυσης) είτε σε συστηματικά νοσήματα (σαρκοείδωση, κοκκιωματώση Wegener, ιστιοκυττάρωση Langerhans, σύφιλη, φυματίωση). Η αυτοάνοση μορφή μπορεί να προσβάλλει την αδενούπόφυση, τη νευροϋπόφυση ή και τα δύο.

Η κοκκιωματώδης υποφυσίτιδα αναφέρθηκε πρώτα από τον Simmonds το 1917, η ξανθωματώδης από τον Folkert το 1998, η αυτοάνοση της αδενούπόφυσης από τον Pinkerton το 1962, της νευροϋπόφυσης από τον Saito το 1970 και η μορφή που προσβάλλει και τα δύο από τον Nussbaum το 1991. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι αυτές οι μορφές συνιστούν διαφορετικές εικόνες της ίδιας πάθησης με τη λεμφοκυτταρική μορφή στο ένα άκρο και την κοκκιωματώδη και νεκρωτική μορφή στο άλλο άκρο, ενώ υπάρχουν και μεικτές μορφές. Ωστόσο εναντίον αυτής της άποψης είναι τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της κάθε μορφής και ειδικά η στενή

Πίνακας 1. Όγκοι της υποφυσιακής περιοχής.

Γενετικοί λόγοι	Κύστεις	Όγκοι	Δυσπλασίες και αμφοτρώματα	Διάφορες βλάβες
<ul style="list-style-type: none"> • Μεταλλάξεις μεταγραφικών παραγόντων (PROP-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Κύστη του Rathke • Αραχνοειδής • Επιδερμοειδής • Δερμοειδής • Κολλοειδής 	<ul style="list-style-type: none"> • Λειτουργικά ή μη-λειτουργικά αδενώματα της υπόφυσης • Κρανιοφαρυγγίωμα • Όγκος κοκκιδίων κυττάρων (Χωρίστωμα, Όγκος κυττάρων Schwann) • Χόρδωμα • Μηνιγγίωμα • Σάρκωμα • Οστεολίπωμα • Γλοίωμα • Γερμίνωμα • Αγγειακός όγκος • Μεταστάσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • Εκτοπος υποφυσιακός, νευρο-υποφυσιακός ή σιελόγόνος ιστός • Αμάρτωμα υποθαλάμου • Γαγγλιοκύττωμα 	<ul style="list-style-type: none"> • Ανευρύσματα • Υποφυσίτιδα • Λοιμώξεις • Σαρκοειδωση • Γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα • Ιστιοκυττάρωση X

συσχέτιση της λεμφοκυτταρικής μορφής με την κύηση και τη λοχεία.

Η κοκκιοματώδης υποφυσίτιδα είναι σπάνια και προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες. Παρουσιάζεται με ναυτία, εμετό, άποιο διαβήτη και αύξηση της PRL. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα και ιστοκύτταρα που περιβάλλονται από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Η ξανθωματώδης υποφυσίτιδα χαρακτηρίζεται από κυστικές περιοχές που διηθούνται από αφρώδη ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και θεωρείται αντίδραση στα συστατικά μιας κύστης που έχει ραγεί. Η παρουσία λεμφοκυττάρων στον ενδιάμεσο λοβό της υπόφυσης μπορεί να δικαιολογηθεί ως εμβρυϊκό υπόλειμμα του φαρυγγικού αδενοειδούς ιστού, αλλά στον πρόσθιο και τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης θεωρείται παθολογική.

Η επίπτωση της αυτοάνοσης υποφυσίτιδας (AY) αναφέρεται από τον Buxton¹ ως μια περίπτωση ανά 9 εκατομμύρια, αν και αυτό αποτελεί μάλλον υποεκτίμηση. Μέσα σε 43 χρόνια (1962-2004) έχουν δημοσιευθεί 379 περιπτώσεις αυτοάνοσης υποφυσίτιδας², με τις περισσότερες αναφορές να εντοπίζονται στα νεότερα χρόνια, μετά την ευρεία εφαρμογή του MRI της υπόφυσης. Στο 65% των περιπτώσεων προσβάλλεται η αδενούπόφυση και στο 25% όλη η υπόφυση. Η λεμφοκυτταρική αδeno-υποφυσίτιδα (LAY) είναι συχνότερη στις γυναίκες (6:1), η λεμφοκυτταρική νευρο-υποφυσίτιδα (LNY) παρουσιάζει ίση κατανομή, ενώ η λεμφοκυτταρική παν-υποφυσίτιδα (LPY) είναι ελαφρά

συχνότερη στις γυναίκες (1,9:1).

Μεταξύ των γυναικών, το 57% εμφανίζει λεμφοκυτταρική αδено-υποφυσίτιδα κατά την κύηση ή τη λοχεία. Η αύξηση του μεγέθους (30%) της υπόφυσης κατά την κύηση και η αυξημένη αιμάτωση από τη συστηματική κυκλοφορία μπορεί να παίζουν ρόλο, αλλά η ακριβής εξήγηση της στενής συσχέτισης της ΛΑΥ με την κύηση ή τη λοχεία δεν είναι ακόμα γνωστή. Θεωρείται ότι δεν προκαλεί επιπλοκές στο έμβρυο, ούτε επηρεάζει την έκβαση της κύησης και δεν προδικάζεται ότι θα εμφανισθεί και σε επόμενη κύηση.

Η κλινική εικόνα, όπως και σε άλλες βλάβες της υπόφυσης, καθορίζεται από ένα συνδυασμό από πιεστικά φαινόμενα, ανεπάρκεια ορμονών (προσθίου ή οπισθίου λοβού), και αύξηση άλλων ορμονών (PRL). Τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να είναι κεφαλαλγία (από πίεση των μηνίγγων) ή διαταραχές των οπτικών πεδίων (από πίεση του οπτικού χιάσματος). Στη συνέχεια μπορεί να παρουσιαστεί ανεπάρκεια του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Η σειρά έκπτωσης των ορμονών εδώ διαφέρει από άλλες παθήσεις της υπόφυσης με πρώτη της έκπτωσης της ACTH, ακολουθούμενη από τις TSH, FSH/LH και PRL². Αυτή η απώλεια των ορμονών θεωρείται ότι οφείλεται στην καταστροφή των κυττάρων του προσθίου λοβού της υπόφυσης από την αυτοάνοση διαδικασία. Αντίστοιχα μπορεί να καταστραφούν και τα κύτταρα του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυουρίας και πολιδιψίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο άποιος διαβήτης καθίσταται εμφανής μετά την διόρθωση της υποκορτιζολαιμίας. Τέλος, πιο σπάνια εμφανίζονται τα συμπτώματα από την υπερέκκριση PRL. Όπως είναι αναμενόμενο, σε περιπτώσεις ΛΝΥ είναι συχνότερος ο άποιος διαβήτης, ενώ σε περιπτώσεις ΛΑΥ επικρατούν οι διαταραχές των οπτικών πεδίων και οι ανεπάρκειες των ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης.

Η αυτοάνοση φύση της υποφυσίτιδας υποστηρίζεται από την απάντηση στα στεροειδή, την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της υπόφυσης, την παρουσία λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων στην ιστολογική και τη συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων σε 30% των ασθενών³. Νεότερες δημοσιεύσεις υπολογίζουν το ποσοστό στο 18%, κυρίως θυρεοειδίτιδα Hashimoto⁴. Ωστόσο η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της υπόφυσης δεν φαίνεται να υποβοηθά τη διάγνωση της ΑΥ, λόγω χαμηλής ειδικότητας.

Τη μεγαλύτερη δυσκολία στη διάγνωση παρουσιάζει ο διαχωρισμός της ΑΥ από τα μη εκκριτικά αδενώματα της υπόφυσης. Η στενή συσχέτιση με την κύηση ή τη λοχεία υποστηρίζουν τη διάγνωση της ΛΑΥ, όπως και η δυσανάλογη έκπτωση των ορμονών σε σχέση με το μέγεθος της βλάβης. Η σειρά έκπτωσης των ορμονών μπορεί να βοηθήσει και η απώλεια της ACTH στην αρχή είναι χαρακτηριστική. Η διάκριση από το σύνδρομο Sheehan είναι ακόμα πιο δύσκολη σε ορισμένες περιπτώσεις. Υποβοηθητική εδώ είναι η χρήση MRI όπου μια συμμετρική βλάβη, που δεν διαβρώνει το έδαφος του τουρκικού εφιπίου, ομοιογενής και με έντονη σκιαγράφηση μετά από γαδολίνιο συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης της υποφυσίτιδας.

Η θεραπεία της ΑΥ συνίσταται στην αντιμετώπιση των πιεστικών φαινομένων και στην υποκατάσταση των υποφυσιακών ορμονών. Τα πιεστικά φαινόμενα συνήθως απαντούν σε μεγάλες δόσεις στεροειδών, γεγονός που επιβεβαιώνει και τη διάγνωση. Ασθενείς που δεν απαντούν στα στεροειδή μπορεί να απαντήσουν στην αζαθειοπρίμη ή τη μεθοτρεξάτη. Το χειρουργείο διασφηνοειδικά προτείνεται εξαρχής μόνο

στις περιπτώσεις που απαιτούν επείγουσα αποσυμπίεση του οπτικού χιάσματος ή δεν μπορούν να λάβουν κορτικοειδή. Ακόμα και έτσι όμως οι ορμονικές ανεπάρκειες παραμένουν. Ο σκοπός του χειρουργείου είναι η αποσυμπίεση του τουρκικού επιπέδου και όχι η πλήρης αφαίρεση της βλάβης. Τέλος μικρή εμπειρία υπάρχει και με τη χρήση ακτινοθεραπείας (συμβατικής ή γ-knife). Σε ορισμένες περιπτώσεις η νόσος υποχωρεί από μόνη της.

Συμπερασματικά, η ΑΥ είναι μια διάγνωση αποκλεισμού, όπου ο συνδυασμός της χρονικής συσχέτισης με την κύηση, τα ενδοκρινικά ευρήματα και η MRI μελέτη οδηγούν στη σωστή αναγνώριση και αντιμετώπιση η οποία, στην αρχή, είναι συνήθως φαρμακευτική.

3. ΓΕΡΜΙΝΩΜΑΤΑ

Ο όρος γερμίνωμα χρησιμοποιείται συνήθως για έναν όγκο του εγκεφάλου που μοιάζει ιστολογικά με το δυσγεμίνωμα της ωθήκης και το σεμίνωμα του όρχεως. Το γερμίνωμα είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα του βλαστικού ιστού και εντοπίζεται στις γονάδες, το μεσοθωράκιο και το ΚΝΣ.

Τα γερμινώματα δημιουργούνται από την αποτυχία των πρωτόγονων βλαστικών κυττάρων να μεταναστεύσουν κανονικά. Τα γερμινώματα δεν παρουσιάζουν ιστολογική διαφοροποίηση, ενώ οι υπόλοιποι τύποι όγκων εκ βλαστικών κυττάρων παρουσιάζουν διαφορετικούς βαθμούς διαφοροποίησης. Τα γερμινώματα υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή και μπορεί να εμφανίσουν μεταστάσεις.

Οι δείκτες β-hCG και α-FP συνήθως δεν είναι ανεβασμένοι. Μόνο το 15% των γερμινωμάτων παρουσιάζει μια μικρή αύξηση της β-hCG, που ίσως υποδηλώνει πιο επιθετική συμπεριφορά. Αντίθετα η β-hCG είναι πολύ ανεβασμένη στο χοριοκαρκίνωμα και η α-FP στο εμβρυονικό καρκίνωμα. Μερικά γερμινώματα παράγουν CEA. Ιστολογικά τα γερμινώματα χαρακτηρίζονται από κύτταρα με κεντρικό πυρήνα, διαυγές κυτταρόπλασμα και σαφή όρια που προσομοιάζουν με τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα, ενώ συνυπάρχει και διήθηση από λεμφοκύτταρα. Τα γερμινώματα προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση στο ΚΝΣ και χρειάζεται προσοχή για να μη χαρακτηριστούν ως υποφυσίτιδα.

Στο ΚΝΣ η επίπτωση των γερμινωμάτων είναι 0,7/εκατομμύριο παιδιών. Η συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή της υπόφυσης/υποθαλάμου, ενώ μπορεί να εντοπιστούν και στην επίφυση. Και στις δυο θέσεις εντοπίζονται στο 10%. Είναι πιο συχνά στην ηλικία 10-21 και πιο συχνά στους άνδρες (2:1) όταν εντοπίζονται στην επίφυση ενώ στην περιοχή της υπόφυσης η κατανομή είναι ίση μεταξύ των δύο φύλων.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει διαταραχές της όρασης, άποιο διαβήτη και δυσλειτουργία της αδενούπόφυσης (ανεπάρκεια ορμονών, καθυστέρηση ανάπτυξης, καθυστέρηση εφηβείας). Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν κεφαλαλγία, πάρεση νεύρων, οίδημα θηλής, αταξία ενώ έχει αναφερθεί συσχέτιση και με νευρογενή ανορεξία. Πρώιμη ήβη έχει αναφερθεί σε γερμινώματα που εκκρίνουν β-hCG⁵ και σε αυτή την περίπτωση είναι χρήσιμος διαγνωστικά ο λόγος β-hCG ορού και ENY.

Η διάγνωση βασίζεται στη βιοψία, αφού τα γερμινώματα δεν δίνουν κάποια χαρακτηριστική εικόνα στο MRI. Η κυτταρολογική εξέταση του ENY χρησιμεύει στην ανίχνευση μεταστάσεων στο νωτιαίο μυελό και τη σταδιοποίηση. Σε ενδοκρανιακή

εντόπιση μόνο, η πρόγνωση είναι καλή (επιβίωση 90% στα 5 χρόνια).

Η αντιμετώπιση βασίζεται σε ένα συνδυασμό χειρουργικής προσέγγισης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Η πλήρης αφαίρεση του όγκου δεν βελτιώνει την πρόγνωση, ενώ αυξάνει και τις επιπλοκές. Επομένως στοχεύουμε σε ένα λιγότερο ριζικό χειρουργείο που θα ακολουθείται από χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη, ετοποσίδη, μπλεομυκίνη) και ακτινοθεραπεία. Ευτυχώς τα γερμινώματα είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία στο μεγαλύτερο ποσοστό τους. Ο συνδυασμός με χημειοθεραπεία μειώνει τη χορηγούμενη ακτινοβολία⁶. Τα γερμινώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους υπολοίπους όγκους εκ βλαστικών κυττάρων (επιβίωση 88% έναντι 50%).

4. ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η υπόφυση αιματώνεται από τη συστηματική κυκλοφορία, αφού βρίσκεται έξω από τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Η έσω καρωτίδα τροφοδοτεί την άνω και κάτω υποφυσιακή αρτηρία που με τη σειρά τους αιματώνουν την υπόφυση. Η άνω υποφυσιακή αρτηρία τροφοδοτεί το μίσχο της υπόφυσης και, μέσω του πυλαίου συστήματος αγγείων, κυρίως τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η απευθείας επαφή της υπόφυσης με τη συστηματική κυκλοφορία γίνεται με την κάτω υποφυσιακή αρτηρία η οποία τροφοδοτεί κυρίως τον οπίσθιο και τον ενδιάμεσο λοβό της υπόφυσης. Η αιματική απορροή γίνεται με το σηραγγώδη, το λιθοειδή κόλπο και τη σφαγιτίδα.

Οι μεταστάσεις στην υπόφυση ανευρίσκονται στο 3,5% των ασθενών με καρκίνο. Οι αιματογενείς μεταστάσεις εμφανίζονται συχνότερα στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, λόγω της απευθείας αιμάτωσης από τη συστηματική κυκλοφορία. Προέρχονται κυρίως από καρκίνο του μαστού (έως το 25% των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο μαστού), πνεύμονα και γαστρεντερικού. Στις γυναίκες η σειρά συχνότητας είναι μαστός, πνεύμονας στομάχι, μήτρα και στους άνδρες πνεύμονας, προστάτης, ουροδόχος κύστη, στομάχι, πάγκρεας⁷.

Η συμπτωματολογία μιμείται συνήθως άποιο διαβήτη και σπανιότερα ανεπάρκεια του προσθίου λοβού επί μεταστάσεων στο μίσχο της υπόφυσης. Η διάγνωση γίνεται με τη βιοψία ή από την ταχύτητα εξέλιξης της βλάβης και διάβρωσης των οστών στις απεικονιστικές μεθόδους.

Η αντιμετώπιση αφορά κυρίως στο χειρισμό της αρχικής εστίας του καρκίνου, με τη βλάβη της υπόφυσης να απαντά συνήθως σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας.

Πρωτογενή λεμφώματα στην περιοχή της υπόφυσης είναι εξαιρετικά σπάνια και είναι τύπου μη-Hodgkin B-κυττάρων. Παρουσιάζονται με κεφαλαλγία, διαταραχές κρανιακών νεύρων και υποφυσιακή ανεπάρκεια. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία. Παρά τη συστηματική ή ενδοθηκική θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η επιβίωση δεν υπερβαίνει τους 9 μήνες⁸. Οξεία λεμφογενής λευχαιμία μπορεί να προκαλέσει περι-αδενική διήθηση της υπόφυσης, χωρίς όμως σοβαρή λειτουργική επίπτωση.

5. ΑΛΛΟΙ ΣΠΑΝΙΟΙ ΟΓΚΟΙ

Οι όγκοι της περιοχής δεν εξαντλούνται στις περιπτώσεις που ήδη αναφέρθηκαν. Στην πραγματικότητα υπάρχει μεγάλη λίστα τέτοιων όγκων, άλλοι περισσότερο και άλλοι λιγότερο σπάνιοι, με πολύ διαφορετική αιτιολογία αλλά και πρόγνωση (Πίνακας 1).

5.1. Μεταλλάξεις του μεταγραφικού παράγοντα PROP-1

Σε μεταλλάξεις των μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. διαγραφή γονιδίου PROP-1), μερικές φορές παρατηρείται η ανάπτυξη ψευδο-όγκου στην περιοχή της υπόφυσης, ο οποίος όμως υποχωρεί αυτόματα⁹.

5.2. Κύστη του Rathke

Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης εμβρυολογικά προέρχεται από το θύλακο του Rathke. Ο θύλακος δημιουργείται από προεξοχή του στομοδαίου (εκτόδερμα) και συνδέεται μαζί του με το φαρυγγόυποφυσιακό μίσχο τον οποίο αποκόπτει το σφηνοειδές οστού. Με αυτό τον τρόπο απομονώνεται η αδενούπόφυση και η νευροϋπόφυση μέσα στο τουρκικό εφίππιο. Υπολείμματα από το θύλακο του Rathke δημιουργούν κυστικές βλάβες στα όρια προσθίου-οπισθίου λοβού ή και εντός αδενωμάτων της υπόφυσης που μπορεί να ανιχνευτούν σε 12-33% των νεκροτομικών ευρημάτων¹⁰. Οι κύστες του Rathke αποτελούν το 3% των όγκων της υπόφυσης και περιέχουν βλεννώδες υγρό. Ανάλογα με το μέγεθος μπορεί να προκαλούν κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, υποφυσιακή ανεπάρκεια και σε ορισμένες περιπτώσεις άποιο διαβήτη. Δίνουν ομοιογενή υπόπυκνη εικόνα στο MRI (T2 ακολουθία) και ξεχωρίζουν από τα αδενώματα. Ο διαχωρισμός από τις επιδερμοειδείς κύστες γίνεται ιστολογικά από το πλακώδες επιθήλιο που καλύπτει τις τελευταίες, το οποίο σπάνια μπορεί και να εξαλλαγεί. Θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της υποφυσιακής λειτουργίας και οι ασθενείς να παραπέμπονται για χειρουργική αφαίρεση ή αναρρόφηση του περιεχομένου. Η κεφαλαλγία (40-100%) και οι διαταραχές όρασης (33-100%) υποχωρούν μετά την επέμβαση, όχι όμως και η υποφυσιακή ανεπάρκεια (14-50%). Στη συνέχεια θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για πιθανή υποτροπή, με τα ποσοστά να κυμαίνονται 0-33%¹⁰. Η επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση με πλήρη αφαίρεση της κύστης προσφέρει καλά αποτελέσματα με χαμηλά ποσοστά επιπλοκών και υποτροπών¹¹. Ωστόσο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με κύστη του Rathke αρκεί η απλή παρακολούθηση¹².

5.3. Άλλες κυστικές βλάβες

Οι δερμοειδείς και επιδερμοειδείς κύστες είναι σπάνιες καλοήθεις βλάβες που προέρχονται από το εκτόδερμα. Προκύπτουν από διαταραχές κατά τη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα και περιέχουν στοιχεία από το δέρμα και την επιδερμίδα. Αν και είναι συγγενείς βλάβες, είναι ασυμπτωματικές μέχρι την ενήλικη ζωή, όπου μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές όρασης αλλά και ενδοκρινικές όπως άποιος διαβήτης¹³.

Οι κολλοειδείς κύστες είναι βλάβες που αναπτύσσονται αργά. Προέρχονται από το ενδόδερμα και εντοπίζονται κοντά στη βάση της 3^{ης} κοιλίας. Περιέχουν ένα πυκνό βλενώδες υγρό ποικίλης σύστασης. Εμφανίζουν συμπτώματα μετά την ηλικία των 50 όπως κεφαλαλγία, υπογοναδισμό, γαλακτόρροια⁷. Αντιμετωπίζονται χειρουργικά με μικροχειρουργική ή νευρο-ενδοσκοπική προσέγγιση¹⁴. Οι αραχνοειδείς κύστες είναι συχνές κύστες του ΚΝΣ που περιέχουν ΕΝΥ. Προκαλούν κεφαλαλγία, συμπίεση οπτικού χιάσματος, υδροκέφαλο και πιθανόν και ενδοκρινικές διαταραχές. Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική με την τεχνική fenestration να προτιμάται από την τοποθέτηση παροχέτευσης (Shunt)¹⁵.

5.4. Όγκος κοκκιωδών κυττάρων

Οι όγκοι αυτοί (χωριστώματα της υπόφυσης και όγκοι κυττάρων Schwann) χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη άφθονων κυτταροπλασματικών κοκκίων, τα οποία όμως δεν περιέχουν ορμόνες. Ως χωριστώμα ορίζεται μια μάζα ιστολογικά φυσιολογικού ιστού, σε ανώμαλη όμως θέση (ετεροτοπία). Τα χωριστώματα προέρχονται συνήθως από τα υποφυσιοκύτταρα, τροποποιημένα αστροκύτταρα του οπισθίου λοβού της υπόφυσης. Εμφανίζονται μετά την ηλικία των 20 και μπορεί να προκαλέσουν άποιο διαβήτη. Τα χωριστώματα είναι καλοήγη, μεγαλώνουν αργά και δεν έχουν τάση για διήθηση ή υποτροπή. Τα χωριστώματα συνυπάρχουν με αδενώματα υπόφυσης θετικά για GH-Pituitary Adenoma with Neuronal Choristoma (PANCH)- αλλά η συσχέτιση δεν είναι αιτιολογική¹⁶. Σύμφωνα με την κατάταξη WHO 2007 τα υποφυσιοκυττώματα (Pituicytoma) είναι ενδο-επιπιακά, οι όγκοι κοκκιωδών κυττάρων (Granular Cell Tumor) εξω-επιπιακοί και τα ογκοκυττώματα από ατρακτοειδή κύτταρα (Spindle Cell Oncocytoma) μεικτά. Σε όλες τις περιπτώσεις ο άποιος διαβήτης σπανίζει¹⁷. Οι όγκοι κυττάρων Schwann αποτελούν το 8% των όγκων του ΚΝΣ και στην περιοχή της υπόφυσης εντοπίζονται κυρίως στο τρίδυμο. Προκαλούν απώλεια όρασης.

5.5. Χόνδρωμα

Αυτοί οι όγκοι τύπου χόνδρου αναπτύσσονται από υπολείμματα της νωτιαίας χορδής. Διηθούν τοπικά και μπορούν να κάνουν μεταστάσεις. Προκαλούν κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών. Η οστική διάβρωση και οι ασβεστώσεις δίνουν χαρακτηριστική εικόνα στο MRI. Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική, αλλά οι υποτροπές συχνές και η μέση επιβίωση είναι 5 έτη. Ο συνδυασμός με ακτινοθεραπεία οδηγεί σε επιβίωση χωρίς υποτροπή 60-70% στην πενταετία¹⁸. Η εξαλλαγή τους σε σαρκώματα οδηγεί σε επιθετικότερη συμπεριφορά και χειρότερη πρόγνωση.

5.6. Μηνιγγίωμα

Τα μηνιγγιώματα της περιοχής αποτελούν το 20% του συνόλου των μηνιγγιωμάτων. Εμφανίζονται με κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης και υπερπρολακτιναιμία από πίεση του μίσχου. Στο MRI (T1 και T2 ακολουθίες) εμφανίζονται ισόπυκνα και αυτό βοηθά στο διαχωρισμό τους, αν και η διαφοροδιάγνωση από αδενώματα της υπόφυσης δεν είναι πάντα εύκολη. Παρουσιάζουν πλούσια αιμάτωση και χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χειρουργική επέμβαση¹⁹.

5.7. Γλοίωμα

Τα οπτικά γλοιώματα και αστροκυττώματα ξεκινούν συχνά από το οπτικό χίασμα. Το ένα τρίτο των ασθενών πάσχει από την νόσο του von Recklinghausen. Προκαλούν κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, άποιο διαβήτη και υδροκέφαλο. Υπάρχει καθυστέρηση ανάπτυξης και διαταραχές εμφάνισης της ήβης. Μπορεί να προκληθεί υπερπρολακτιναιμία και διαχωρίζονται από το νεαρό της ηλικίας, τη μεγάλη διαταραχή

της όρασης σε σχέση με την υποφυσιακή λειτουργία και την έντονη πρόσληψη του σκιαγραφικού στο MRI²⁰.

5.8. Οστεολίπωμα

Πολύ σπάνιοι όγκοι στη βάση του υποθαλάμου και το ανώτερο τμήμα του μίσχου (έχουν περιγραφεί 30). Είναι τυχαίο εύρημα ή προκαλούν νευρολογικά συμπτώματα αλλά και πρῶιμη ήβη²¹. Δίνουν χαρακτηριστική εικόνα MRI με ακολουθία fat suppression.

5.9. Αμάρτωμα υποθαλάμου

Ως αμάρτωμα ορίζεται μια εστιακή δυσπλασία που αποτελείται από στοιχεία που φυσιολογικά ανευρίσκονται σε έναν ιστό, αλλά αναπτύσσονται ως μια αποδιοργανωμένη μάζα και πολύ σπάνια προκαλούν πιεστικά φαινόμενα. Τα παρα-υποθαλαμικά αμαρτώματα εντοπίζονται στη βάση του υποθαλάμου (tuber cinereum) και προκαλούν συχνότερα πρῶιμη ήβη παρά γελαστικές επιληπτικές κρίσεις, σε σχέση με τα ενδο-υποθαλαμικά. Η ανατομική εντόπιση συσχετίζεται καλύτερα με την εμφάνιση κεντρικής πρῶιμης ήβης από την έκφραση GnRH, TGF, Kiss1²². Τα αμαρτώματα δεν προσλαμβάνουν συνήθως έντονα το σκιαγραφικό του MRI και ομοιάζουν με την παρακείμενη φαιά ουσία. Η έλλειψη αλλαγής στο μέγεθος, το σχήμα και το MRI σήμα με τη πάροδο του χρόνου βοηθούν τη διάγνωση. Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική, ενώ η πρῶιμη ήβη απαντά στη χορήγηση GnRH αναλόγων²³.

5.10. Γαγγλιοκύττωμα

Αυτοί οι όγκοι είναι αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι των νευρώνων και ανιχνεύονται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Η εντόπιση στην περιοχή της υπόφυσης είναι εξαιρετικά σπάνια, αλλά στο 65% συνυπάρχει αδένωμα υπόφυσης (collision sellar lesions) - όπου στο 74% υπερεκκρίνεται κάποια ορμόνη, συνήθως GH. Ο αντίστοιχος υποθαλαμικός εκλυτικός παράγοντας ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά στο γαγγλιοκύττωμα. Το εύρημα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί για εξω-υποφυσιακούς όγκους²⁴. Τελευταία υποστηρίζεται η κοινή προέλευση των κυττάρων του όγκου και του αδενώματος²⁵.

5.11. Ανευρύσματα

Τα ανευρύσματα της περιοχής (από τη σηραγγώδη ή υπερκλινοειδή μοίρα της έσω καρωτίδας) πρέπει να διαχωριστούν από τα αδενώματα λόγω του χειρουργικού κινδύνου που συνεπάγονται. Προκαλούν κεφαλαλγία αγγειακού τύπου, πόνο στο μάτι και παραλύσεις κρανιακών νευρών. Ο διαχωρισμός τους από ένα αγγειοβριθές μηνιγγίωμα δεν είναι πάντοτε εύκολος. Η αιμορραγία εντός αδενώματος της υπόφυσης δίνει έντονο σήμα στις εικόνες T1 του MRI. Παρατηρείται στο 17% των αδενωμάτων και είναι πιο συχνή στα μακρο-αδενώματα. Η αιμορραγία δεν συνοδεύεται πάντοτε από εικόνα υποφυσιακής αποπληξίας¹⁹.

5.12. Λοιμώξεις

Απόστημα της υπόφυσης ή αραχνοειδίτιδα της περιοχής μπορεί να γίνει μετά από χειρουργική επέμβαση ή αιματογενώς²⁶. Έχουν αναφερθεί στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, ιστολυτική αμοιβάδα, πνευμοκύστη carinii. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς επίσης μεγαλοκυτταροϊός, τοξοπλάσμωση, ασπεργίλωση, ιστοπλάσμωση. Τέλος σύφιλη, φυματίωση και ιοί όπως γρίπη, ιλαρά, παρωτίτις, έρπης. Η εικόνα στο MRI είναι χαρακτηριστική στο απόστημα με κεντρική ισόπυκνη κοιλότητα που περιβάλλεται από περιοχή με έντονη πρόσληψη. Μπορεί να παρατηρηθούν πιεστικά φαινόμενα με ανεπάρκειες ορμονών και διαταραχές όρασης.

5.13. Σαρκοείδωση

Στους ασθενείς με σαρκοείδωση του ΚΝΣ προσβάλλεται συνήθως και η περιοχή του υποθαλάμου και της υπόφυσης. Παρουσιάζονται ανεπάρκειες ορμονών προσθίου λοβού και άποιοι διαβήτη. Η έναρξη άποιοι διαβήτη χωρίς άλλη βλάβη της περιοχής εκτός από πάχυνση του μίσχου θα πρέπει να οδηγεί στη διερεύνηση της σαρκοείδωσης⁷. Χωρίς αγωγή καταλήγει σε υποφυσιακή ανεπάρκεια ή και σε κενό τουρκικό εφίππιο. Ιστολογικά οι κοκκιωματώδεις βλάβες περιλαμβάνουν γιγαντοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα.

5.14. Γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα

Πρόκειται για κοκκιωματώδη βλάβη της υπόφυσης. Πρέπει να αποκλεισθεί σαρκοείδωση, φυματίωση, σύφιλη ή Takayasu. Παρουσιάζεται με κεφαλαλγία, ναυτία, εμετό και πάρεση οφθαλμοκινητικών μυών, αλλά χωρίς βλάβη των οπτικών πεδίων. Αντιμετωπίζεται χειρουργικά, αν και με τα στεροειδή μπορεί να υπάρξει απάντηση ως προς το μέγεθος²⁷.

5.15. Ιστιοκυττάρωση Χ

Η πάθηση αυτή μπορεί να προσβάλει και την υπόφυση με αποτέλεσμα ανεπάρκεια ορμονών ή άποιο διαβήτη. Η διάγνωση θα πρέπει να διερευνάται ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα με άποιο διαβήτη και τα υπόλοιπα γνωρίσματα της νόσου. Ιστολογικά παρατηρούνται κύτταρα τύπου Langerhans. Το MRI δείχνει διόγκωση του μίσχου ή εξασθένιση του σήματος της νευροϋπόφυσης⁷.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι όγκοι της υποφυσιακής περιοχής (πλην των αδενωμάτων της υπόφυσης) συνιστούν μια ετερογενή ομάδα παθήσεων με διαφορετική αιτιολογία (γενετική, εξελικτική, νεοπλασματική, συστηματικά νοσήματα), διαφορετική κλινική εικόνα, διαφορετική πρόγνωση και διαφορετική αντιμετώπιση. Στην παθολογία αυτής της περιοχής η Ενδοκρινολογία άπτεται της Νευρολογίας, της Νευροχειρουργικής και της Ογκολογίας. Λόγω της φύσης αυτών των όγκων, αλλά και της σπανιότητάς τους, η αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται με τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Buxton N, Robertson I. Lymphocytic and granulocytic hypophysitis: a single centre experience. *Br J Neurosurg.* 2001;15:242-5.
2. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper M, Burger P, Rose N. Autoimmune Hypophysitis. *Endocrine Reviews* 2005;26:599-614.
3. Muir A, Maclaren NK. Autoimmune diseases of the adrenal glands, parathyroid glands, gonads, and hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20:619-44.
4. Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):18-21
5. Marshall GA, McMahon SK, Nicholls W, Pretorius CJ, Ungerer JP. Gonadotrophin-independent precocious puberty in an eight-year-old boy due to ectopic human chorionic gonadotrophin from the central nervous system. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:271-4.
6. Douglas JG, Rockhill JK, Olson JM, Ellenbogen RG, Geyer JR. Cisplatin-based chemotherapy followed by focal, reduced-dose irradiation for pediatric primary central nervous system germinomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:36-9.
7. Saleem SN, Said AH, Lee DH. Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. *Radiographics.* 2007;27:1087-108.
8. Krypciak S, Alonso E, Berle M, Ajzenberg C, Combes C, Caillet P, Taillandier-Heriche E, Paillaud E. [Lymphoma of the pituitary stalk]. *Rev Med Interne.* 2010;31:140-5.
9. Teinturier C, Vallette S, Adamsbaum C, Bendaoud M, Brue T, Bougnères PF. Pseudotumor of the pituitary due to PROP-1 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(1):95-101
10. Trifanescu R, Ansoorge O, Wass J, Grossman A, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04235.x. [Epub ahead of print].
11. Koutourousiou M, Grotenhuis A, Kontogeorgos G, Seretis A. Treatment of Rathke's cleft cysts: experience at a single centre. *J Clin Neurosci.* 2009;16:900-3.
12. Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management. *Neurosurg Focus.* 2011;31:E1.
13. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus.* 2010;28:E4.
14. Boogaarts HD, Decq P, Grotenhuis JA, Le Guérinel C, Nseir R, Jarraya B, et al. Long-term results of the neuroendoscopic management of colloid cysts of the third ventricle: a series of 90 cases. *Neurosurgery.* 2011;68:179-87.
15. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2007;22:E7.
16. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Smyth HS. Pituitary adenoma with neuronal choristoma (PANCH): composite lesion or lineage infidelity? *Ultrastruct Pathol.* 1994;18:565-74.
17. Covington MF, Chin SS, Osborn AG. Pituicytoma, Spindle Cell Oncocytoma, and Granular Cell Tumor: Clarification and Meta-Analysis of the World Literature since 1893. *AJNR Am J Neuro-radiol.* 2011;32:2067-72.
18. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS, Al-Mefty O. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics.* 2003;23:995-1009.
19. Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, Cera PJ, Funkhouser GR, Coleman LL. MR imaging of the sellar and juxtaseilar regions. *Radiographics.* 1991;11:727-58.
20. Steinbok P, Hentschel S, Almqvist P, Cochrane DD, Poskitt K. Management of optic chiasmatic/hypothalamic astrocytomas in children. *Can J Neurol Sci.* 2002;29:132-8.
21. Bognár L, Bálint K, Bárdóczy Z. Symptomatic osteolipoma of the tuber cinereum. Case report. *J Neurosurg.* 2002;96:361-3.

22. Chan YM, Fenoglio-Simeone KA, Paraschos S, Muhammad L, Troester MM, Ng YT, et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGFalpha, or KISS1. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:312-9.
23. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. Outcome of gonadotropin-releasing analog treatment for children with central precocious puberty: 15-year experience in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:519-23.
24. Puchner MJ, Lüdecke DK, Saeger W, Riedel M, Asa SL. Gangliocytomas of the sellar region--a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103:129-49.
25. Koutourousiou M, Kontogeorgos G, Wesseling P, Grotenhuis AJ, Seretis A. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature. *Pituitary*. 2010;13:8-17.
26. Liu F, Li G, Yao Y, Yang Y, Ma W, Li Y, Chen G, Wang R. Diagnosis and management of pituitary abscess: experiences from 33 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:79-88.
27. Fujiwara T, Ota K, Kakudo N, Rikimaru S, Sugawara T, Yamada K, et al. Idiopathic giant cell granulomatous hypophysitis with hypopituitarism, right abducens nerve paresis and masked diabetes insipidus. *Intern Med*. 2001;40:915-9.