

616.433-006.3-08

SOUČASNÝ STAV LÉČBY ADENOMŮ HYPOFÝZY

Doc. MUDr. Ing. Jaroslav PLAS
Neurochirurgická klinika Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(přednosta: pplk. doc. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.)

Adenomy hypofýzy - nádory předního laloku hypofýzy - jsou v naprosté většině benigní. Představují asi 10 % nitrolebních nádorů. Maximum jejich výskytu je ve 3. a 4. deceniu, postižení obou pohlaví je stejné. Klinicky se manifestují kompresí okolních struktur, hormonální hypersekreací, nebo naopak zánikem hypofyzárních funkcí (hypopituitarismem). K vzácným příznakům patří náhlé zvětšení objemu adenomu krvácením do nádoru (tzv. pituitární apoplexií) s dramatickou poruchou vizu nebo spontánní nazální likvorea.

Příčinou vzniku některých adenomů je pravděpodobně dysregulační porucha na úrovni hypotalamických releasing faktorů. Činnost adenohypofýzy je řízena z hypotalamu spouštěcími působky (releasing hormony polypeptidové povahy), které jsou pro jednotlivé hypofyzární hormony specifické. Z hypotalamu jsou transportovány hypofyzárním stonkem do adenohypofýzy portálním oběhem. Pouze sekrece prolaktinu je řízena negativním způsobem dopaminem (před identifikací byl označován jako prolaktin inhibiční faktor - PIF). Nadměrná sekrece

releasing faktoru vede hyperstimulaci k hyperplazii příslušných buněk adenohypofýzy a poté k vzniku již autonomního secernujícího adenomu.

Původní Cushingova klasifikace adenomů podle hematoxylin-eosinového barvení histologických preparátů zdaleka neurčuje endokrinní typ nádoru. Proto se dnes užívá klasifikace podle hormonální aktivity:

1. **Hormonálně inaktivní (afunkční, nesečernující) adenomy** (asi 40 % adenomů) - neprodukují hormony, ale mohou secernovat jejich neaktivní polypeptidové fragmenty. Při supraselárním růstu utlačují chiasma, vzniká typická bitemporální hemianopsie. Při další progresi se šíří proti spodině III. komory, intraventriculárně, mezi frontální laloky. Jindy se propagují paraselárně či intraselárně a dolů do klínové dutiny - intrasfenoidálně. Zánik hypofýzy i u nesečernujících adenomů vede k endokrinní dysfunkci - panhypopituitarismu.
2. **Hormonálně aktivní (funkční, secernující) adenomy** (četnější - asi 60 % adenomů). Hypersekrece jednotlivých hormonů vede k charakteristickým endokrinním syndromům. Četnost výskytu jednotlivých secernujících adenomů: PRL (prolaktin) 29 %, STH (somatotropin) 16 %, ACTH (korikotropin) 8 %, TSH (tyreotropin) 0,5 %, smíšená sekrece 8 %. Vzácné jsou LH (luteinizační hormon) a FSH (folikulostimulační) adenomy.

Také funkční adenomy mohou být rozměrné a způsobovat útlak okolních struktur analogicky jako adenomy afunkční.

Diagnóza adenomu hypofýzy se stanovuje podle klinického nálezu, endokrinologických testů, laboratorního stanovení hladin jednotlivých hypofyzárních hormonů radioimunologickými metodami, vyšetření vizu a perimetru a pomocí zobrazovacích metod.

Klinický nále hormonální stigmatizace způsobují endokrinně aktivní adenomy. Méně nápadný bývá nále u afunkčních adenomů, kde v popředí může být porucha perimetru a příznaky hypopituitarismu dlouho zůstanou minimální. K udržení eupituitarismu totiž stačí asi 10 % funkční hypofyzární tkáně. Proto všem nemocným s adenomem hypofýzy má být provedeno přesné **laboratorní stanovení hladin hypofyzárních i periferních hormonů** a další endokrinologické testy, které prokáží nádorovou hypersekreci hormonů nebo stupeň zániku hypofyzárních funkcí.

Vyšetření perimetru ve vysokém procentu prokáže bitemporální hemianopii; je přesnější na počítačových přístrojích. Při asymetrickém tlaku nádoru na zrakové struktury vznikají jiné typy poruch perimetru.

Zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) je v diagnostice hypofyzárního adenomu prioritní. Vyšetření se provádějí v různých režimech, po podání Gd kontrastní látky lze odlišit mikroadenomy od hypofyzární tkáně. Pro neurochirurga je nezbytná také přesná topografická diagnóza (vyšetření ve všech třech základních rovinách), pouhý průkaz existence adenomu nestačí.



Obr. 1 Intraselární adenom hypofýzy s cystickou složkou

CT vyšetření dnes považujeme spíše za základní screening. Oboustranná karotická angiografie je jen někdy doplňujícím vyšetřením u supraselárních nádorů pro objasnění vztahu k velkým cévám (dislokace a. cerebri anterior a a. communicans ant.) nebo k vyloučení aneuryzmatu na přední komunikantě, které někdy imituje symptomatologii supraselárního expanzivního procesu. Angiografii může nahradit kvalitní MRI nebo rezonanční angiografie (MRA). Zcela bez významu dosud není ani boční nativní snímek lbi, který může jako první a nejjednodušší vyšetření ukázat zvětšení a usuraci struktur tureckého sedla. Navíc dobře zobrazí velikost frontálních sinů a sfenoidální dutiny - informace důležité pro chirurgické přístupové cesty.

Léčba adenomů hypofýzy

Původně byla léčba adenomů hypofýzy výhradně doménou neurochirurgie, a je tak spojena se slavnými jmény světové i domácí neurochirurgie (Horsley, Cushing, Kunc, Fusek, Petr). S postupujícím pokrokem endokrinologie se léčba adenomů stala mezioborovým problémem, kde má hlavní slovo v diagnostice, plánování terapie a substituční léčbě endokrinolog. Neurochirurgický výkon je součástí komplexní léčby, kterou případně doplňuje ozáření.

Metody léčby dnes zahrnují postupy konzervativní (léčba některých funkčních adenomů) a chi-

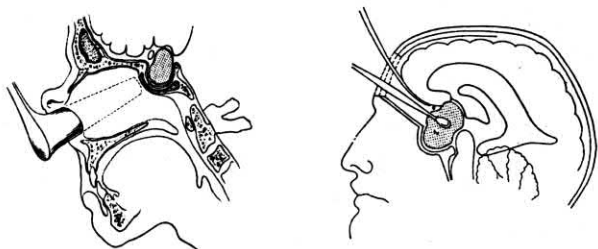
rurgické (možné u všech typů adenomů). Ozáření gama nožem (radiční neurochirurgie) může být doplňujícím výkonem, ale ve stadiu klinického ověřování možností se již uplatňuje i jako primární metoda.

Cílem všech léčebných metod je:

1. potlačení nádorové hypersekrece hormonů,
2. u rozměrných adenomů uvolnění komprimovaných struktur (zrakových, spodiny III. mozkové komory aj.),
3. pokud možno obnovení eupituitarismu.

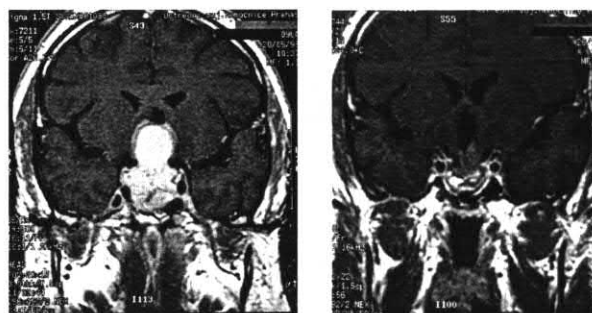
Neurochirurgická léčba adenomů hypofýzy používá pro mikrochirurgické výkony v oblasti tureckého sedla dvě rozdílné přístupové cesty.

Subfrontální přístup: Z pravostranné frontální osteoplastické trepanace se po bázi přední jámy lební pronikne k chiasmatické krajině. Touto cestou se operují supraselárně rostoucí nádory s útlakem zrakových struktur, protože poskytuje dobrý přehled o zrakových nervech, chiasmatu a velkých cévách a umožňuje jejich uvolnění za přímé vizuální kontroly. Obsah tureckého sedla však touto cestou lze evakuovat pouze radikálně, většinou bez možnosti selektivního odstranění adenomu a ponechání hypofýzy.



Obr. 2 Schéma transsfenoidálního a subfrontálního přístupu k adenomu hypofýzy

Transsfenoidální přístup (také transnazální) je cesta ke spodině tureckého sedla přes sinus sphenoidal. Z incize ve vestibulu oris se odstraní spina nasalis anterior, odstranění nosní přepážky se proniká k rostrum sphenoidale a otevřením sinus sphenoidalis se odhalí spodina sedla. Obsah tureckého sedla je touto cestou přehledný, takže je možné selektivně odstranit adenom a zachovat hypofýzu. Je to výhodné u secernujících mikroadenomů i makroadenomů, např. u Cushingovy choroby nebo STH adenomů. V současné době však tento přístup převažuje i u nefunkčních adenomů. Je pro nemocného šetrnější a lze jím odstranit také velké adenomy zasahující supraselárně, protože většina z nich je měkké, kašovité konzistence.



Obr. 3 Supraselární adenom hypofýzy před operací a 6 měsíců po transsfenoidální exstirpaci

Bezprostředně po operaci v hypofyzární krajině je třeba zajistit substituční léčbu:

1. Hormony kůry nadledvin (hydrokortizon). Po každém výkonu v selární krajině musíme předpokládat nedostatečnou sekreci ACTH.
2. Antidiuretickým hormonem (ADH), pokud se rozvine manifestní diabetes insipidus (polyurie, polydipsie, hypostenurie < 1005 g/l.) Adiuretin SD kapky se aplikuje na nosní sliznici nebo v injekční formě.

Dlouhodobě se podle potřeby provádí substituce dalšími hormony (léčba hypotyreoidismu a hypogonadismu), medikaci řídí endokrinolog podle laboratorního nálezu individuálně.

Průběh po operacích adenomů hypofýzy bývá někdy velmi složitý. Odstranění velkého supraselárního nádoru může vést k zánikovému hypotalamickému syndromu s hypernatrémii, hyperosmolaritou plazmy, poruchou vědomí.

Na druhé straně - i po selektivním odstranění mikroadenomů se zachováním hypofýzy mohou s odstupem několika dnů nastat problémy způsobené přechodným iritačním hypotalamickým syndromem: dojde k hypersekreci ADH, těžké hyponatrémii, epileptickým záchvatům způsobeným hypoosmolárním edémem mozku. Tyto stavy vyžadují terapii na neurochirurgické jednotce intenzivní péče.

Příznaky a léčení různých typů adenomů

A. Afunkční adenomy

Léčí se chirurgicky, indikací k operaci je porucha perimetru. Hypopituitarismus, pokud je již před operací, se výkonem spíše prohloubí, po výkonu pak vyžaduje trvalou substituci. Nejnapadnějším příznakem hypopituitarismu je adynamie (svalová slabost, únavnost, somnolence) způsobená nedostatkem hormonů kůry nadledvin při nízké sekreci ACTH. Bývají také příznaky nedostatečné činnosti štítné žlázy. Podaří-li se při operaci rozlišit hypo-

fýzu od adenomu a zachovat ji, může dojít i k restituci jejich funkcí a substituce není po čase třeba. Porucha perimetru se po výkonu většinou zmírní nebo alespoň stabilizuje, pokud nebyla příliš pokročilá.

B. Prolaktinom

Prolaktinom může být malý (intraselární mikro-adenom) i rozměrný s kompresí zrakové dráhy. Hladina PRL je většinou úměrná rozměru adenomu. Hyperprolaktinémie vede u žen k syndromu amenorea-galaktorea (Forbesová-Albright): sekundární amenorea spolu s (obvykle málo nápadnou) sekrecí z mléčných žláz. Stav se podobá laktaci po porodu, žena nemůže otěhotnět. U mužů vede nadprodukce PRL k oligospermii, klesá libido a potence.

U prolaktinomu je konzervativní léčba prvořadá. Používají se ergolinové deriváty (z námelových alkaloidů). Bromokriptin (preparát Parlodel) nebo lisurid (Lysenyl) jsou agonisté dopaminu a účinně potlačí sekreci PRL. V adenomu dochází k regresivním změnám, fibróze, nádor se zmenší, takže někdy je možné konzervativně léčit i při lehkých poruchách zorného pole. Při léčbě se může obnovit menstruační cyklus a fertilita. V graviditě léčba pokračuje (hlavně u větších adenomů), plod tím není ohrožen.

Chirurgická léčba se indikuje při špatné toleranci ergolinových preparátů, jejich selhání nebo rychlé progresi poruch perimetru. Přístup se řídí velikostí adenomu a eventuálním požadavkem na zachování hypofýzy: u mladých žen je cílem obnovení fertility, proto se volí transsfenoidální cesta. Fertilitu se podaří obnovit asi u 50 % operovaných. U rozměrných makroadenomů se výkon provede radikálně, možnost zachování hypofýzy je problematická. Sama operace u makroadenomů většinou hladinu PRL nesníží, po operaci je třeba nově zavedení medikamentózní léčby nebo iradiace.

Zvýšení hladiny PRL se může vyskytnout u všech objemných tumorů v selární oblasti. Příčinou je komprese hypofyzární stopky tlakem nádoru, která zhorší transport prolaktin inhibičního faktoru do hypofýzy (stalk syndrom). Tento tzv. pseudo-prolaktinom lze od skutečného prolaktinomu laboratorně odlišit podle hodnot sérového PRL.

C. STH (GH) produkující adenomy

Vedou ke gigantismu nebo akromegalii podle věku, v němž nositele postihly. Nápadný klinický obraz zhrubých rysů obličeje, zvětšování aker končetin, makroglosie, zhrubnutí kůže, prohloubení hlasu zvětšením hrtanu atd. jsou všeobecně známé. Akromegalie je však závažným celkovým onemocněním, které významně nemocného oslabuje a zkracuje jeho život (50 % neléčených akromegaliků umírá do 50 let věku). Periostální novotvorba vede k zesílení kostí, vznikají artrózy mnoha kloubů. Srd-

ce je postiženo kardiomegalií, zvětšují se ledviny a játra. Vysoká hladina STH zhoršuje periferní utilizaci glukózy, následná hyperglykémie klade zvýšené nároky na sekreci inzulínu a nakonec vede k vyčerpání β -buněk Langerhansových ostrůvků, vznikne inzulín rezistentní diabetes.

Za příčinu vzniku STH adenomu se považuje hypotalamická porucha s nadprodukcí GH releasing faktoru.

Diagnózu potvrdí zvýšené hladiny STH. Zobrazovacími metodami se prokáže většinou makroadenom. Při supraselární propagaci může dojít i ke kompresi zrakové dráhy. Hladina STH není úměrná velikosti nádoru.

Léčba je v první řadě chirurgická, většinou transsfenoidální cestou. Subfrontálně se operuje při kompresi zrakové dráhy. V obou případech se provádí co nejradikálnější neselektivní evakuace tureckého sedla. Cílem je potlačit sekreci STH, operací se to však podaří jen u části nemocných (asi 1/3). Pokud hladina STH neklesne, následuje léčba bromocriptinem. Dávkování je vyšší než u prolaktinomu, léčba je účinná asi v 70 %. Nově se používají k potlačení sekrece STH syntetické analogy somatostatinu, které se podávají parenterálně. Další možnosti následné terapie je iradiace na gama noži. Pokles STH po ozáření přichází s dlouhou latencí řady měsíců.

D. Cushingova choroba - ACTH produkující adenom hypofýzy

Projevuje se dysproporční obezitou, hypertenzí, osteoporózou, striemi, poruchou glukózové tolerance až „steroidním“ diabetem, hirsutismem, u žen amenoreou. Ženy postihuje 3krát až 4krát častěji.

Příznaky Cushingovy choroby jsou důsledkem chronické hyperkortizolémie. Ta má několik možných příčin, které je pro správný (kauzální) léčebný postup třeba rozlišovat:

1. Adenom hypofýzy produkuje ACTH a nadměrně stimuluje jinak zdravé nadledviny: vznikne Cushingova choroba neboli centrální Cushingův syndrom. Pravděpodobnost této příčiny hyperkortizolismu je asi 75%.
2. Hypofýza je v pořádku, ale nádor nadledvin (adenom nebo karcinom kůry) produkuje kortizol autonomně, nezávisle na hladině ACTH (která je nízká): vznikne periferní Cushingův syndrom. Pravděpodobnost je asi 25%.
3. ACTH nebo jemu nadřazený CRF (corticotropin releasing factor) je produkován některými nádory (ca plic; pankreatu). Vznikne paraneoplastický Cushingův syndrom. Pravděpodobnost je asi 1%.

Původ hyperkortikalismu upřesní laboratorní vyšetření hladin ACTH, endokrinologické testy (dexametazonový, metyraponový atd.), případně stanovení ACTH ve vzorcích krve selektivně odebrané ze sinus petrosus inferior.

Léčba centrální formy Cushingovy choroby je chirurgická. ACTH mikroadenom hypofýzy je indikován k selektivnímu odstranění transsfenoidálním přístupem s ponecháním alespoň části hypofyzární tkáně. Výsledky této léčby jsou dobré, daří se potlačit sekreci a zachovat eupituitarismus. Nyní se jako primární léčba zkouší iradiace ACTH adenomů gama nožem. S odstupem asi 1 roku dochází k poklesu ACTH.

Za vysloveně nesprávnou lze dnes označit léčbu centrálního hyperkortizolismu oboustrannou adrenalectomií. Nemocného sice zbavíme kortikoidních hormonů, ale adenom hypofýzy dále zvýší produkci ACTH. Vznikne Nelsonův syndrom: objeví se výrazná melaninová hyperpigmentace (společný prekurzor MSH + ACTH je v nadbytku), adenom proliferuje a často se začne chovat invazivně. Až ve 25 % může malignizovat! Proto po exstirpaci adenomu při Nelsonově syndromu má následovat aktinoterapie.

Souhrn

V práci je uveden stručný přehled současného stavu diagnostiky a metod léčby adenomů hypofýzy: konzervativní, chirurgické, radiační.

Literatura

1. FUSEK, I.: Chirurgická léčba nádorů tureckého sedla transsfenoidálním přístupem. Albertova sbírka. 1. vyd. Praha, Avicenum, 1986. 164 s.
2. KUNC, Z.: Neurochirurgie. 2. vyd. Praha, Avicenum, 1983. 250 s.
3. WILKINS, R. - RENGACHARY, SS.: Neurosurgery. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994. 4300 p.
4. GREENBERG, MS.: Handbook of Neurosurgery. 3rd ed. Lakeland, Florida, Greenberg Graphics, 1994. 855 p.

Klíčová slova: Adenomy hypofýzy; Diagnostika; Chirurgická léčba; Konzervativní léčba.

Do redakce došlo 23. 11. 1998