

16. Weetman AP. Determinants of autoimmune thyroid disease. Nature immuol, 2001, 2, pg 769-770

ADENOAMELE HIPOFIZARE HORMONAL-ACTIVE (SECRETANTE)

Ana Vîrtosu, Zinaida Alexa, Dumitru Harea

Catedra Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The hormonal-active pituitary adenoma

The pituitary adenoma are endocrinal benign tumors with the origin in the epithelial cells of adenohypophysis which evoluate, having functional manifestations, polimorphic endocrines (hypo- or hypersecretions symptoms) and tumoral syndrome of compression of adjacent tissues. We will present cases of two patients with secreted hypophyseal adenoma (somatotrophic tumor in the first case and ACTH-producing pituitary tumour in the second case). The purpose of these presentations consists in the evaluation of clinical consequences and other issues related to diagnosis and treatment of the secreting adenoma of the pituitary gland.

Rezumat

Adenoamele hipofizare sunt tumori endocrine benigne cu origine în celulele epiteliale ale adenohipofizei care evoluează cu manifestări funcționale, endocrine polimorfe (simptome de hipo- sau hipersecreție adenohipofizară) și sindrom tumoral de compresie a țesuturilor adiacente. Se prezintă cazurile clinice a 2 paciente cu adenoame hipofizare secretante (somatotropinom în primul caz și corticotropinom în cel de-al doilea). Scopul prezentării constă în evaluarea și diagnosticarea precoce a consecințelor clinice și a problemelor de diagnostic și tratament a adenoamelor hipofizare hormonal active.

Întroducere

Adenoamele hipofizare reprezintă tumori de origine epitelială și constituie aproximativ 15% din tumorile intracraniene. [6] De regulă sunt benigne. Incidența tumorilor hipofizare în SUA este de 0,2 – 2,8 cazuri la 100000 persoane. Distribuția pe sexe este egală, totuși corticotropinoamele fiind mai frecvente la femei. Afectează toate vârstele, totuși o incidență mai mare s-a remarcat la 30 – 60 ani. [5,7,9] Tumorile hipofizare au caracter sporadic, dar pot fi și genetic determinate, cum ar fi cazul sindromului MEN 1 – sindrom cu transmitere autosomal dominantă caracterizat prin asocierea tumorii adenohipofizei, tumorii sau hiperplaziei glandelor paratiroide și a insulelor pancreatice. [10]

Adenoamele hipofizare după criteriul funcțional se divizează în tumori secretante (hormonal active): somatotropinoame (20 – 25%) care clinic vor determina acromegalia sau gigantismul, prolactinoame (40%) cauzând galactoree și hipogonadism, corticotropinoame (7 – 10%) ce prin hipersecreție de ACTH determină exces de cortizol (boala Cushing) și tireotropinoame (3%) care sunt o cauză rară de hipertiroidie și tumori nesecretante (hormonal inactive). [3,7]

După dimensiuni adenoamele hipofizare au fost clasificate de Kovacs și Horvath în microadenoame (diametru maxim de 10 mm) și macroadenoame (cu diametru mai mare de 10 mm). Microadenoamele pot determina exces hormonal, dar nu determină hipopituitarism, invazia structurilor vecine sau mărirea șei turcești. Adenoamele intrahipofizare se găsesc în interiorul hipofizei; adenoamele intraselare se limitează la șaua turcească; adenoamele difuze pot umple șaua turcească și pot determina eroziuni regionale ale pereților acesteia; adenoamele invazive erodează pereții șei cu invadarea osului sfenoid, sinusurilor cavernoase, chiasmei optice. [5]

Manifestările clinice sunt polimorfe și depind de tipul hormonului secretat în exces de țesutul tumoral, de localizarea și dimensiunile tumorii. Prolactinoamele determină amenoree, galactoree, infertilitate și osteoporoză la femei și hipogonadism la bărbați. Tumorile secretante

de STH cauzează la copil gigantism, iar la adult – acromegalie cu facies acromegaloid, mărirea mâinilor și a picioarelor, sindrom de tunel carpian, hipertensiune arterială, artrite. STH stimulează producția hepatică de IGF 1 care mediază unele efecte somatice. [6] Tumorile secretante de ACTH produc boala Cushing cu obezitate centripetă, modificări trofice cutanate, vergeturi, hipertensiune arterială, diabet zaharat steroidian, osteoporoză sistemică, astenie musculară. Adenoamele secretante de TSH produc hipertiroidie cu pierdere în greutate, tahicardie, tremor. Aproximativ 15% din pacienți au adenoame care secretă mai mulți hormoni hipofizari. Cea mai frecventă asociere este de GH și Prolactină. [5]

Simptomele de hipopituitarism parțial sau total apar prin compresie asupra hipofizei de către adenoamele mari, determinând nanism hipofizar, diabet insipid sau hipofuncții secundare ale glandelor endocrine periferice (hipotiroide, hipogonadism).

În unele cazuri se asociază simptome de hiper- și hipofuncție hipofizară. De exemplu: hipersecreție de STH (cu acromegalie) și insuficiență tireotropă.

Formațiunile de volum sunt în raport de vecinătate cu importante structuri cerebrale (arterele carotide interne, nervii cranieni III, IV, V, sinusurile cavernoase, chiasma optică, hipotalamusul, ventricolul III ș.a.) determinând modificări severe și progresive ale acestora prin compresie locală. Efectele mecanice ale adenoamelor hipofizare includ modificări ale câmpului vizual cu hemianopsie bitemporală sau chiar cecitate. Alteori pacienții pot avea scotoame bitemporale, în special când tumora crește rapid. Uneori se produce o pierdere monoculară a câmpului vizual. Adenoamele hipofizare care produc tulburări ale câmpului vizual sunt macroadenoame cu extensie supraselară.

Adenoamele se pot extinde lateral invadând sinusurile cavernoase și determinând paralizii ale nervului oculomotor, dureri și parestezii pe traiectul nervului V cranian, compresia arterei carotide.

Cefaleea este frecventă la pacienții cu tumori de dimensiuni mari și este prezentă la majoritatea pacienților cu acromegalie. Ea se datorează elongației selare, dar are și origine vasculară, fiind localizată retroorbital, frontooccipital sau frontotemporal.

Diagnosticul adenoamelor hipofizare include radiografia craniului cu centrarea șei turcești, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară pentru a preciza prezența tumorii, sediul și dimensiunile, gradul de invazie și distrucție locală. Pentru a evalua starea funcțională a tumorii și a glandelor endocrine periferice se vor determina valorile serice ale hormonilor hipofizari, tiroidieni, corticosuprarenalieni, se vor efectua teste de stimulare și inhibiție. Pentru precizarea gradului de extensie extrahipofizară se vor examina acuitatea vizuală, fundul de ochi, câmpul vizual. Angiografia cerebrală se va efectua atunci când există suspexție de invazie laterală în sinusurile cavernoase.

Scopul

Prezentarea are drept scop evaluarea consecințelor clinice directe și indirecte a excesului hormonal la pacienții cu adenoame hipofizare hormonal active și a problemelor de diagnostic, diagnostic diferențial și tratament la acești pacienți.

Material și metode

Au fost analizate cazurile a două paciente cu adenom hipofizar primar depistat, internate în SCR, secția Endocrinologie 2008. Pentru stabilirea diagnosticului au fost efectuate investigații clinico-paraclinice specifice (dozarea hormonilor plasmatici prin metode radioimunologice, măsurarea glicemiei, colesterolului) și imagistice (Radiografia regiunii selare, Rezonanța magnetică nucleară a hipofizei, Tomografia computerizată a suprarenalelor).

Cazul I

Pacienta A. V. în vârstă de 43 ani se internează în Clinica Endocrinologie SCR Chișinău în martie 2008 pentru cefalee frontală, retroorbitală, persistentă, semne și simptome caracteristice pentru acromegalie (mărirea extremităților, edemațierea și îngroșarea tegumentelor, macroglosie, mărirea spațiilor interdentare), dureri pe traiectul ramurilor nervului facial, parestezii a mâinilor. Din istoricul bolii: de aproximativ 7 ani, după un traumatism cranio-cerebral pacienta susține apariția cefaleii cu tratamente repetate, dar fără dinamică pozitivă la medicul neurolog. Din 2005

remarcă modificarea aspectului fizic cu apariția prognatismului, diastemei, macroglosie și hipersalivație, îngroșarea buzelor, creșterea extremităților care în timp au progresat.

Tabloul clinic tipic pentru acromegalie impun consultația medicului endocrinolog cu confirmarea diagnosticului de adenom hipofizar cu hipersecreție de STH și hipotiroidie secundară prin radiografie craniană și dozarea hormonilor serici. Din 2006 - inițierea tratamentului cu Bromocriptină și L-thyroxin. În pofida dozelor mari de Bromocriptină persistă cefaleea și progresează modificările morfologice.

În martie 2008 pacienta se internează în Clinica de Endocrinologie SCR.

Dozarea hormonilor serici: T3 2,2 nmol/l; T4 105 nmol/l; STH 58,8 ng/ml; Prolactina 0,7 ng; Cortizol 296 nmol/l.

Radiografia craniului cu centrarea șei turcești evidențiază hiperostoza oaselor calotei craniene. Desen vascular accentuat. Șaua turcească de dimensiuni majorate. L – 20 mm. H – 11 mm. Planșeul selar are contur policiclic. Dorsul selar deflecat înapoi. Deviație de sept nazal. Voalarea celulelor etmoidale bilateral. Concluzie: Adenom hipofizar.

Examenul prin RMN evidențiază masă neoplazică masivă intraselară (2,5 × 2,0 × 2,5 cm) cu direcționare de creștere supra-infraselară și parțial anteroselară asociată cu dislocarea craniană și comprimarea chiasmei optice, invadarea parțială, bilaterală a sinusurilor cavernoase cu antrenarea intrastromală a segmentelor arterei carotide interne fără semne de comprimare.

Examenul oftalmologic: Acuitatea vizuală 1,0/1,0. Fund de ochi: Papila roz-pală, contururi clare, venele dilatate, congestionate moderat, artere îngustate. Vasele de sânge de calibru neuniform. Concluzie: Angiopatia retinei. Cîmpul vizual fără modificări.

Testul de toleranță la glucoza orală: 4,5 – 8,2 – 4,4 mmol/l.

Datele imagistice și bilanțul hormonal permit stabilirea diagnosticului de macroadenom hipofizar (somatotropinom) cu extensie supra-, infra- și anteroselară și concreștere în sinusurile cavernoase; acromegalie, hipotiroidie secundară.

S-a efectuat tratament chirurgical cu ablația adenomului hipofizar prin abord transsfenoidal.

Postoperator starea pacientei este cu ameliorare cu diminuarea pînă la dispariție a cefaleii, micșorarea dimensiunilor mâinilor. La internare repetată în mai 2008 STH – 22,6 ng/ml. Valoarea hormonilor hipofizari în limite normale. La RMN se evidențiază persistența de țesut tumoral la nivelul ½ drepte (1,5 × 1,1 cm) și cavitate restantă la nivelul ½ stîngi.

În prezent pentru a evita recidiva adenomului hipofizar pacienta efectuiază radioterapie, necesitînd monitorizare anuală în dinamică pentru aprecierea statusului funcțional endocrin (funcția reziduală hipofizară) și aprecierea prin RMN a evoluției țesutului tumoral restant.

Cazul II

Cel de-al doilea caz este al pacientei P. P. în vîrstă de 42 ani care se internează în Clinica Endocrinologie cu istoric de aproximativ 6 ani de diabet zaharat, hipertensiune arterială, obezitate, amenoree, frecvente episoade de acutizare a pielonefritei, dureri difuze osoase, cefalee, dureri abdominale.

Greutatea pacientei este de 98 kg, înălțimea – 167 cm (indicele de masă corporală - 35). Tensiunea arterială 160/90 mmHg. Examenul fizic pune în evidență modificări tipice pentru hipercorticism cu facies în „lună plină”, obezitate tronculară, tegumente uscate, cu strii violacei pe abdomen, coapse, brațe.

Examenul de laborator relevă anemie (hemoglobina 68 g/l), hiperglicemie (9,7 – 13,3 – 8,5 mmol/l), hipercolesterolemie (6,6 mmol/l), leucociturie (45 – 50/c.v.). Examenul biochimic endocrinologic evidențiază majorarea cortizolului plasmatic (1078 nmol/l), a ACTH-lui (52,7 pmol/l), scăderea nivelului T3 (1,0 nmol/l), T4 (49 nmol/l), dar cu TSH normal (0,1 mU/l), prolactina, LH, FSH, testosteronul fiind normale.

La radiografia craniului se observă deformarea și mărirea șei turcești (lungimea 12 – 13 mm, înălțimea 10 – 20 mm), cu prolabarea planșeului selar în lumenul sinusului sfenoidal), suspectîndu-se adenom hipofizar. Tomografia computerizată a suprarenalelor evidențiază hiperplazia suprarenalei stîngi.

Examenul oftalmologic stabilește angiopatia hipertensivă. La irigoscopie – colită spastică. Examenul endoscopic gastro-duodenal evidențiază bulbită erozivă, gastrită superficială. Astfel s-au exclus posibilele surse ectopice de hipersecreție de ACTH.

Prin dozarea ACTH-lui (valoarea căruia a fost majorată) s-au exclus alte cauze de sindrom Cushing.

Tabloul clinic caracteristic pentru hipercorticism, valoarea înaltă a ACTH plasmatic, datele clinice și de laborator caracteristice hipotiroidiei de origine centrală, prezența la radiografie a adenomului hipofizar au condus la diagnosticul de Adenom hipofizar (Corticotropinom), boala Cushing, care necesită confirmare cu evidențierea sursei de exces hormonal (tumorii) prin RMN hipofizar.

Pînă la concretizarea sursei de exces hormonal pacienta urmează tratament cu agoniști de dopamină (Bromocriptină), tratament de substituție a hipotiroidiei și tratamentul diabetului zaharat cu preparate din grupa biguanidelor, necesitînd dozarea lunară a cortisolului plasmatic pentru a stabili efectul terapeutic, dar și monitorizarea dimensiunilor tumorii prin RMN. Suplimentar este necesară efectuarea osteodensitometriei pentru a identifica prezența și gradul osteoporozei, cu inițierea tratamentului specific.

Discuții

Adenoamele hipofizare sunt însoțite de un spectru larg de manifestări endocrine, la care se asociază sindromul compresiv – tumoral. Adenoamele se dezvoltă insidios, cu simptomatologie nespecifică, uneori trivială, întîrziind diagnosticul cu 7 – 10 ani de la apariția manifestărilor clinice. Conform datelor înregistrate de Drange, Fram și Melmed aproximativ 40% din cazuri sunt inițial diagnosticate de interniști, restul – de oftalmologi (prin modificarea acuității vizuale), de ginecologi (tulburări menstruale, infertilitate), de reumatologi (osteoartrite). [2]

Peste 90% din pacienții cu acromegalie și 85% din pacienții cu manifestări de hipercorticism prezintă adenom hipofizar. [6,8] Chanson P. și Young J. remarcă apariția sindromului tumoral cu cefalee, modificarea acuității vizuale anterior modificărilor morfologice, similar cazurilor descrise. [1]

În prezența unui caz cu modificări tipice de acromegalie, cu semne de compresie tumorală este obligatorie aprecierea nivelului plasmatic de STH și ulterior stabilirea sursei de exces hormonal prin radiografie craniană de profil și Rezonanța magnetică nucleară (pentru a aprecia dimensiunile, gradul de invazie, starea chiasmei optice). Teste active de screening (prin dozarea STH-lui bazal, dar și măsurarea STH-lui timp de 2 ore după administrarea a 75 gr glucoză) la pacienții cu manifestări suspecte de adenom hipofizar pot pune un diagnostic timpuriu, cînd dimensiunile tumorii sunt încă reduse și ușor curabile.

Sindromul Cushing rămîne un diagnostic dificil în endocrinologie, majoritatea simptomelor fiind necaracteristice, iar testele de depistare – nespecifice. Pentru a minimaliza erorile de diagnostic și cheltuielile este importantă realizarea testelor hormonale doar în prezența elementelor clinice specifice; efectuarea testelor într-o succesiune logică (teste de depistare/diagnostic, preferabilă fiind cortizoluria, urmate de teste hormonale pentru defînirea originii hipercorticismului). Imagistica hipofizară, suprarenaliană este indicată doar după dozarea hormonilor. O anamneză atentă și un examen clinic detaliat sunt esențiale, subliniind o dată în plus că testele de depistare sunt rezervate pacienților cu manifestări specifice bolii Cushing.

Pacienții cu adenoame hipofizare, indiferent de metoda de tratament stabilită, necesită monitorizare anuală pentru aprecierea funcției endocrine (dozarea hormonilor), dar și a țesutului tumoral prin RMN. Aproximativ 10% din tumori recidivează probabil prin creșterea țesutului tumoral nerezecat, necesitînd asocierea radioterapiei postoperatorie. [4]

Concluzii

1. Adenoamele hipofizare hormonal active se manifestă clinic printr-o gamă largă de sindroame: tumoral, endocrin, dismorfic, neuro-muscular, visceral și umoral.
2. Prezența manifestărilor sindromului tumoral (cefaleea, greața, tulburări de vedere) crește suspiciunea diagnostică de adenom hipofizar.

3. Rezonanța magnetică nucleară este metoda imagistică de elecție pentru diagnosticul adenoamelor hipofizare, evidențiind imagini detaliate ale chiasmei optice, hipofizei, sinusurilor cavernoase.
4. Diferențierea adenoamelor hipofizare hormonal active se efectuează pe baza datelor clinice, care necesită confirmare prin dozarea hormonilor.
5. Deoarece consecințele fizice și psihice ale adenoamelor hipofizare sunt severe, dar reversibile sub tratament instituit la timp, diagnosticul și terapia precoce sunt esențiale pentru acești pacienți.

Bibliografie

1. Chanson P., Young J. Endocrinologie. Doin editeurs. Paris. 2002.
2. Drange M., Fram N., Herman-Bonert V., Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. J Clin Endocrinol Metab. 2000.
3. Endocrinologie clinica. Curs de prelegeri. Medicina. Chisinau 2004.
4. Gittoes N., Sheppard M., Johnson A., Stewart P., Outcome of surgery for acromegaly-the experience of a dedicated pituitary surgeon. QJM. 1999.
5. Harrison. Principiile medicinei interne. Teora 2003
6. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med. 2006.
7. Simard M. Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation. Neurosurg Clin N Am. Jan 2003;
8. Simon S., Meier C. Diagnostic du syndrome de Cushing. Revue medicale Suisse. 2000.
9. Балаболкин М., Клебанова Е., Креминская В. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). Москва «Медицина» 2002.
10. Маровой Е. Нейроэндокринология. Клинические очерки. Ярославль. 1999.