

ASPECTELE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE TUMORILOR HIPOFIZARE LA PACIENȚII INSTITUȚIILOR CURATIVE REPUBLICANE DIN 2008-2010

Lorina Vudu, Tatiana Ambros

Catedra Endocrinologie USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Clinical and paraclinical aspects of pituitary tumors in patients from the curative institutions of the Republic of Moldova during 2008-2010

Pituitary tumors are pathological processes located in the pituitary gland, structure of the entire endocrine system regulating activity. Pituitary damage causes systemic disorders manifested by specific clinical symptoms (private). The results of this study demonstrate frequency of symptoms depending of the type of secretion and correlation clinical features adenoma on tumor size, serum levels of hormones, histopathological type.

Rezumat

Tumorile hipofizare (TH) sunt procese patologice localizate la nivelul glandei hipofizare, structură cu activitate reglatoare a întregului sistem endocrin. Afectarea hipofizei provoacă un spectru larg de dereglări sistemice manifestate prin simptome clinice specifice (particulare). Rezultatele acestui studiu demonstrează frecvența simptomelor în dependență de tipul secretor al tumorii și corelația tabloului clinic cu dimensiunile adenomului, nivelul seric al hormonilor, tipul histopatologic.

Actualitatea

Tumorile hipofizare reprezintă aproximativ 15% din tumorile intracraniene[3]. Conform datelor publicate Health Wire News[9], tumorile hipofizare au o prevalență estimată de 200/1.000.000 și o incidență de 2/100.000 pe an.

Neoplaziile hipofizare sunt însoțite de o varietate de manifestări clinice care includ simptome a excesului de secreție hormonală de către tumoare, semne datorate deficitului de hormoni și sindromul de compresie cauzat de expansiunea masei tumorale în structurile supraiacente hipofizei (chiasma optică, nervii cranieni) [2].

Ultimele investigații au evidențiat riscul familial în TH. Studiul vast Swedish Family-Cancer Database, 1958-2002 efectuat pe baza a 3239 pacienți cu TH a demonstrat că există risc familial vădit în cazul TH. Au fost depistate 64 de familii în care erau câte 2 sau 3 persoane care aveau tumori hipofizare , rude de gradul I și II [6,8].

Este important pentru clinicieni de a fi familiarizați cu varietatea manifestărilor clinice în cazurile TH, întru formarea unui diagnostic precoce și luarea atitudinii terapeutice potrivite. Progresul metodelor paraclinice imagistice și instrumentale permit un diagnostic precis al tumorilor hipofizare.

Scopul

Evidențierea aspectelor clinice a tumorilor hipofizare în dependență de tipul tumorii și determinarea particularităților paraclinice la pacienții internați în secția de endocrinologie a SCR și secția de neurochirurgie cerebrală a INN în perioada anilor 2008-2010.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat în cadrul Clinicii de Endocrinologie cu sediul IMSP SCR și în IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, centre clinice cu calificare înaltă, dotate cu metode clinice și paraclinice de diagnostic suficiente pentru diagnosticul tumorilor hipofizare .

Cercetarea s-a efectuat prin analiza retrospectivă a 87 fișe de observație, dintre care 43 din IMSP INN, secția neurochirurgie cerebrală și vasculară , internați în perioada 2008-2010, alții 44 de pacienți au fost selectați de la IMSP SCR , secția endocrinologie.

În studiu au fost selectate fișe de observație ale pacienților cu diagnosticul clinic stabilit și confirmat în baza examenului clinic, radio-imagistic, hormonal.

La pacienții selectați s-a efectuat:

1. Estimarea nivelului seric al hormonilor (STH, PRL, FSH, LH, TSH, estradiol, progesteron, cortizol, testosteron, T-3, T-4, DHEAs) prin metoda radioimună.
2. Radiografia cavității craniene
3. Tomografia computerizată spiralată sau Rezonanța Magnetică (tehnica înregistrării T1, T2) - care au permis aprecierea dimensiunilor și extinderii tumorilor hipofizare.
4. Examenul histopatologic a materialului de operație (biopsie).
5. Metoda ultrasonografică de apreciere a dimensiunilor organelor abdominale.

Rezultate și discuții

În studiu au fost selectați 87 de pacienți cu tumori hipofizare. Bărbați erau 34 (39 %) , iar femei 53 (61 %). Vârsta medie a bărbaților era de $43,45 \pm 2,54$ ani (de la 15-63 ani), iar la femei de $44,49 \pm 1,59$ ani cu limitele de vârstă cuprinse între 15 și 72 de ani.

La 84 de pacienți (96,6%) s-au depistat tumori benigne (adenom), la 2 persoane (2,3%) a fost stabilit diagnosticul de carcinom nediferențiat, la 1 persoană (1,1%) – craniofaringiom.

În dependență de criteriul funcțional pacienții au fost divizați în felul următor: 56 de persoane (64,3%) cu tumori secretante și 31 de persoane (35,6%) - cu tumori nesecretante. Potrivit hormonului hipersecretant pacienții cu adenoame funcționale au fost repartizați: 29 de persoane (51,7%) aveau somatotropinom, 19 de persoane (33,9%) - prolactinom, 5 persoane (8,9%) - adenom mixt(somatototropinom), 2 pacienți (3,6%) – corticotropinom, 1 persoană (1,8%) – tireotropinom secundar.

Printre cei 31 de pacienți cu tumori nefuncționale, 28 de pacienți (90,3%) au avut adenoame hipofizare nefuncționale (AHNF), 2 persoane (6,5%) - carcinoame nediferențiate și 1 pacient (3,2%)- craniofaringiom.

Pacienții cu somatotropinom au manifestat clinic următoarele sindroame:

- 1) sindromul tumoral: cefalee frontală sau occipitală, vomă, greață, somnolență, hemianopsie bitemporală;
- 2) sindromul de hipersecreție STH (acromegalie): prognatism, hipertrofia mâinilor, hipertrofia picioarelor, nasului, urechilor și buzelor, hipertricoza, hipersudorație, înăsprirea vocii, constipație, galactoree, oligo/amenoree, obezitate/supraponderabilitate, diabet zaharat.

A fost determinată frecvența simptomelor specifice ale somatotropinului, rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Din tabelul 1 reiese că cel mai des întâlnite simptome în somatotropinom sunt: cefaleea, hipertrofia mâinilor și picioarelor care constituie câte 100 %, fatigabilitatea - 94,5%, înăsprirea vocii - 89%, prognatism - 84,3%, macroglosie, artralgiile, hemianopsie bitemporală în jur de 60%.

Pacienții cu prolactinom au manifestat clinic următoarele sindroame:

- 1) sindromul tumoral: cefalee frontală sau occipitală, vomă, greață, somnolență, hemianopsie bitemporală,
- 2) sindromul de hipersecreție PRL (hiperprolactinemie) :galactoree, amenoree sau oligomenoree, infertilitate, ginecomastie, fatigabilitate, libidou scăzut.

Tabelul 1

Frecvența manifestărilor clinice în somatotropinom- 29 persoane

Simptomul	Nr. (%)	Femei	Bărbați
Cefalee	29(100%)	14	15
Hemianopsie bitemporală	18(56,25%)	7	11
Hipertrofia mâinilor	29 (100%)	14	15
Hipertrofia picioarelor	29 (100%)	14	15
Prognatism	25 (84,3%)	12	13
Macroglosie	19 (68,75%)	9	10
Înăsprirea vocii	26 (89%)	13	13
Artralгии	18 (62%)	8	10
Somnolență	11 (40,6%)	7	4
Fatigabilitate	27 (94,5%)	13	14
Galactoree	6 (21%)	5	1
Amenoree	5(17,2%)	5	-
IMC > 25 kg/m ²	11(37,9%)	6	5
Diabet zaharat	7(24,1%)	3	4

Frecvența simptomelor specifice ale prolactinomului sunt prezentate în tabelul 2:

Tabelul 2

Frecvența manifestărilor clinice în prolactinom - 19 persoane

Simptomul	Nr. (%)	Femei	Bărbați
Galactoreea	8(47,6%)	8	-
Amenoreea	14(73,6%)	14	-
Oligomenoreea	4(21%)	4	-
Infertilitate	6(31,5%)	6	-
Ginecomastie	1(5,2%)	-	1
Fatigabilitate	18(94,7%)	17	1
Libidoul scăzut	1(5,2%)	-	1
Cefalee	18(94,7%)	17	1
Hemianopsie bitemporală	1(5,2%)	1	-

Așadar, la pacienții cu prolactinom preponderent se manifestă simptomele: fatigabilitate, cefalee - 94,7%; la femei concomitent – amenoree (73,6%) și galactoree (47,6%); 6 femei (31,5%) aveau infertilitate.

Pacienții cu tumori mixte (somatomatotropinom) au manifestat clinic următoarele simptome:

1) sindromul tumoral: cefalee frontală sau occipitală, vomă, greață, somnolență, hemianopsie bitemporală,

2) sindromul de hipersecreție STH sau/și PRL: prognatism, hipertrofia mâinilor, picioarelor, nasului, urechilor și buzelor, hipertricoza, hipersudorație, înăsprirea vocii, constipație, oligo/amenoree, obezitate/supraponderabilitate, diabet zaharat, galactoree, ginecomastie.

Frecvența simptomelor este prezentată în tabelul 3:

Tabelul 3

Frecvența manifestărilor clinice la pacienții cu tumori mixte (somatomotropinom)
- 5 persoane

Simptomul	Nr. (%)
Cefalee	5(100%)
Hemianopsie bitemporală	4(80%)
Hipertrofia mâinilor	3(60%)
Hipertrofia picioarelor	3(60%)
Prognatism	2(40%)
Înăsprirea vocii	3(60%)
Artralгии	5(100%)
Fatigabilitate	5(100%)
IMC > 25 kg/m ²	3(60%)
DZ	2(40%)
Galacoree	2(40%)
Amenoree	2(40%)

Pacienții cu corticotropinom au manifestat clinic atât sindromul de hipersecreție a ACTH (hipercorticism): obezitate de tip centripet, facies în lună plină, vergeturi violacee, amenoree, edem al membrilor inferioare, hipertensiune arterială, fatigabilitate, dereglări de somn, cât și sindromul tumoral: cefalee frontală sau occipitală, somnolență.

S-a observat că simptomatologia clinică este bine exprimată, la ambele paciente fiind depistate obezitatea displastică, hipertensiunea arterială, hipotrofia musculară, vergeturi catabolice, amenoree.

Pacienții cu tumori nesecretante (NFPA, carcinoame, craniofaringioame) spre deosebire de pacienții cu adenoame funcționale, au manifestat doar sindromul de masă - cefalee frontală mai frecvent ca cea occipitală, vomă, greață, hemianopsie bitemporală.

Diagnosticul s-a stabilit după identificarea formațiunii hipofizare la investigațiile imagistice. Tabloul clinic de hipersecreție sau hiposecreție hormonală a fost absent la acești pacienți.

Valorile medii ale nivelului seric al hormonilor, calculate pentru fiecare tip de tumoare (somatotropinom, prolactinom, corticotropinom, TH mixtă) sunt redată în tabelul 4:

Tabelul 4

Valorile hormonilor în dependență de tipul tumorii

Tip secretor		Somato-	Prolactinom	Corticotro-	TH mixte
Hormonii		tropinom		pinom	
FSH	femei	11,03 ± 3,9	4,7 ± 1,78	-	-
	bărbați	5,4 ± 1,95	-	-	-
LH	femei	11,63 ± 6,9	4,1 ± 1,51	-	-
	bărbați	1,85 ± 0,61	-	-	-
PRL	femei	6,14±1,28	53,85± 27,85	8,76±0,75	29,2,5±1,3
	bărbați	5,58±1,25	19(1pers)	-	
TSH		1,57 ± 0,36	7,01 ± 3,05	0,55± 0,45	3,2±0,4
T-3		1,83 ± 0,15	1,77 ± 0,16	1,15 ± 0,15	1,6±0,4
T-4		106,6±7,2	69,9 ± 15,2	71,5 ± 2,5	3,0±13,0
STH		41,9 ± 9,3	5,65±5,35	-	34,5±2,07
Cortizol		304,5 ±33,1	567,5 ±21,61	790,5±12,5	326,5 ±3,5
DHEAs		4,35 ± 0,55	-	11,75 ± 0,35	4,35±0,5
Testosteron	femei	1,59±0,46	1,8±1,19 ;	2,2±0,6	
	bărbați	3,21±1,39	8,1	-	-

Analiza datelor prezentate în tabelul 4 mărturisește :

1. La pacienții cu somatotropinom valorile medii ale STH-ului ($41,94 \pm 9,3$ mU/L) au fost crescute de 4 ori în comparație cu valorile normale, iar în somatomotropinom - de 3 ori;
2. Valorile prolactinei în prolactinom la femei au fost de 3 ori mai înalte decât în normă ($53,85 \pm 27,85$ ng/ml), pe când la bărbați de 1,5 ori; în somatomotropinom concentrația prolactinei a fost de 2 ori mai mare decât la persoanele sănătoase;
3. Concentrația medie a FSH-ului în somatotropinom a fost în limitele normei ($11,03 \pm 3,98$ mU/L), în prolactinom valoarea medie la femei a fost mai mică de 2 ori ca cea din acromegalie ($4,7 \pm 1,78$ mU/L);
4. Valorile medii ale LH-ului în prolactinom ($4,1 \pm 1,51$ mU/L) de asemenea au fost mai scăzute ca în somatotropinom ($11,63 \pm 6,91$ mU/L);
5. TSH-ul în prolactinom - cu valorile medii crescute ($7,01 \pm 3,05$ mU/l) a depășit de aproape 2 ori limitele normei.
6. Valorile T-3 sunt în limitele normei în toate cele 4 tipuri de tumori;
7. Valorile medii ale T-4 de asemenea corespund limitelor normei în cele 4 tipuri de TH;
8. Concentrația cortizolului și DHEAs depășeau limitele normei în corticotropinom și constituia respectiv $790,5 \pm 12,5$ nmol/l și $11,75 \pm 0,35$ μ mol/l;
9. Valorile medii ale testosteronului la femei și la bărbați în cele 4 tipuri de TH au fost în limitele normei.

Din 87 de pacienți investigați, 47 au fost supuși tratamentului chirurgical și a fost efectuat **examenul histopatologic**. Celule cromofobe s-au depistat la 19 persoane (40,4%), celule eozinofile – la 16 pacienți (34%), celule cromofobe+eozinofile au fost determinate la 9 persoane (19,1%), celule bazofile - la 1 pacient (2,1%), la 1 pacient (2,1%) s-a depistat carcinom nediferențiat, la 1 persoană (2,1%) s-a evidențiat craniofaringiom.

În baza rezultatelor obținute la examenul histopatologic s-a examinat posibila corelație a sindromului clinic cu analiza histologică a tumorii, în rezultat s-a stabilit că:

- în acromegalie la 4 pacienți s-au depistat celule cromofobe, la 11 pacienți – celule eozinofile, la 4 pacienți - atât celule cromofobe cât și eozinofile;
- în hiperprolactinemie - la 6 pacienți au fost determinate celule cromofobe, la 1 pacient - celule cromofobe și eozinofile;
- în sindromul clinic mixt (adenoame mixte) la 4 pacienți au fost depistate celule eozinofile;
- în boala Cushing la 1 persoană - celule bazofile;
- în TH nefuncționale (adenom non-funcțional, carcinom) : la 9 pacienți s-au depistat celule cromofobe, la 1 pacient - celule eozinofile și la 4 pacienți celule cromofobe+eozinofile, la 1 pacient cu carcinom s-au depistat celule maligne nediferențiate, la 1 pacient - craniofaringiom.

La 72 pacienți din tot lotul, pentru precizarea **dimensiunilor tumorilor hipofizare**, au fost efectuate investigații radio-imagistică (CT; RMN), în rezultat s-a stabilit că:

- pacienții cu microadenom în număr de 17, alcătuiau 23,6%. Valorile medii ale dimensiunilor adenoamelor au constituit $0,9 \pm 0,05/1 \pm 0,1/0,9 \pm 0,08$ cm;
- pacienții cu macroadenom în număr de 55, au constituit 73,6%. Dimensiunile adenomului erau $3,05 \pm 0,19/2,3 \pm 0,5/2,0 \pm 0,3$ cm.

Analiza manifestărilor clinice ale tumorilor hipofizare a arătat că sindromul tumoral este întâlnit în medie în peste 70% de cazuri, el fiind de multe ori unicul și primul motiv de adresare a pacientului la medic. Observăm totuși că sindromul tumoral este mai evident la pacienții cu somatotropinom, la care și rata macroadenoamelor este de 92,3%, în majoritatea cazurilor expansiunea fiind supraselară. Pe lângă sindromul tumoral pacienții cu diagnosticul de

somatotropinom aveau hipertrofia membrelor la 90-100% pacienți, prognatismul – 84,3%, înăsprirea vocii 89%, artralgiile. Aceste modificări în aspectul fizic la adult se explică prin acțiunea stimulatorie IGF1-dependentă a STH-ului asupra condrogenezei subperiostului. Ca rezultat are loc îngroșarea oaselor lungi și dezvoltarea oaselor late. [1,4]

La 24% de pacienți cu somatotropinom a fost depistat diabet zaharat. Cauza diabetului zaharat la această categorie de pacienți este efectul IGF1- independent al STH-ului de a produce rezistență periferică la insulină, hiperinsulinism, lipoliză, hiperglicemie, retenție de sodiu-apă și ca rezultat apariția DZ secundar. DZ de obicei la persoanele cu somatotropinom se instalează după un istoric al bolii de 5-10 ani, fiind o complicație tardivă și care semnalizează excesul cronic al STH-ului [2].

La 21 % pacienți cu somatotropinom era prezentă galactoreea și la 17,2% amenoreea (5 femei). Aceste manifestări au la bază hiperprolactinemia. În publicații se menționează că în 30 % de cazuri la pacienții cu somatotropinoame este prezent sindromul hiperprolactinic care poate fi datorat atât co-secreției de prolactina cât și compresiei tijei hipofizare cu stoparea acțiunii Prolactine Inhibiting Hormone [1,2,4].

În cazul prolactinoamelor sindromul tumoral a fost însoțit de rata înaltă a simptomelor din sindromul de hipersecreție, astfel amenoreea a fost determinată în 73,6% cazuri, iar galactoreea în 47,6 % cazuri, infertilitatea în 31,5%. Amenoreea și infertilitatea este provocată de acțiunea inhibitorie a PRL crescute asupra secreției gonadoliberinei. Ca efect, alterarea ritmului secretor al gonadotropilor (FSH și LH) induce dereglarea fazelor de proliferare și luteinică a endometrului cu oligo/amenoree paralel anulând procesul de selectare, creștere și maturare a foliculului de Graaf cu anovulație. De asemenea, lipsa peak-ului preovulator al LH-ului cauzează anovulația și respectiv infertilitate [2,5,7].

În cazul AH mixte manifestările clinice erau prezentate de alternarea sindromului de secreție a STH-ului cu sindromul de hiperprolactinemie. Au fost depistate semne de modificări acromegalice în aproximativ 60% cazuri, care erau combinate cu manifestări ale hiperprolactinemiei în 40 % cazuri.

În ce privește rezultatele investigațiilor de laborator, dozajul hormonilor a permis aprecierea hipersecreției în cazul tumorilor secretante. Acest moment este foarte important de utilizat ca screening pentru diagnosticul precoce al instalării sindromului de hipersecreție și a complicațiilor acestuia, cum ar fi infertilitatea în 31 % cazuri la lotul de paciente cu prolactinom sau instalarea insuficienței cardiace, a diabetului zaharat insulinorezistent (24%) la pacienții cu somatotropinom.

Concluziile histopatologice a 47 de pacienți operați au permis de a evidenția corelația dintre sindromul clinic și tipul celulelor tumorale. În acromegalie s-au depistat preponderent celule eozinofile (57,31%), în hiperprolactinemie 85,7% cazuri au fost celule cromofobe, pacienții operați cu tumori mixte au avut în biopsatul histologic doar celule eozinofile, iar în Boala Cushing tumoarea operată provenea din celule bazofile.

Concluzii

1. La pacienții cu tumori hipofizare funcțional active tabloul clinic este prezentat de simptomele excesului hormonal, în somatotropinom – hipertrofia membrelor, prognatismul, înăsprirea vocii, fatigabilitatea ș.a., în prolactinom – galactoreea, amenoreea; în corticotropinom – obezitatea displastică, hipotrofia musculară, HTA, vergeturile catabolice, disfuncțiile ciclului menstrual.

2. La bolnavii cu TH nefuncționale manifestările clinice sunt slab pronunțate, la ei predomină cefaleea.

3. În cazul tumorilor hipofizare hormonal active s-au depistat următoarele dereglări hormonale: în somatotropinom nivelul STH-ului depășește de 3 ori nivelul normal, în prolactinom- nivelul prolactinei de 3 ori; în tumorile mixte (somatomatotropinom) STH-ul era crescut de 3 ori, iar PRL de 2 ori. În corticotropinom nivelul cortizolului depășea limitele normei de 1,5 ori.

4. Microadenoamele nu au manifestări clinice vădite, pe cînd macroadenoamele sunt însoțite de o simptomatică expresivă atât clinică cît și paraclinică.

5. Diagnosticul paraclinic al tumorilor hipofizare se bazează pe RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare cu contrastare și analiza hormonală.

Bibliografie

1. ANESTIADI Z.G., Zota L., Alexeev L., Caradja Gh., Rusnac V., Vudu L., Darciuc L., Alexa Z. Endocrinologie clinică. Curs de Prelegeri . Chișinău, Editura – Poligrafie Medicină 2004, p.47-70
2. ARAFAH B.M. , Nasrallah M.P. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. Endocrine-Related Cancer (2001) **8** 287–305
3. CAWICH I. ,Crandon H.et al.:Clinical Presentations of Pituitary Adenomas at a University Hospital in Jamaica . The internet journal of family practice 2009.Vol.7, Nr.2.
4. COCOLESCU M. note de curs. Endocrinologie clinica. Editia II-A 1995
5. College des Enseignants d`endocrinologie, Diabete et Maladies Metaboliques. 2002 Item 220 : Adenome Hypophysaire.[http:// www. Endocrino.net](http://www.Endocrino.net)
6. DALY AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarella A, et al. 2006b Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91, 3316–3323.
7. DUMITRACHE C. et al., Elemente de diagnostic și tratament în endocrinologie. Editura Național, 1998.European Journal of Endocrinology 2007, Vol 156, issue 2, 203-216 .
8. HEMMINKI K., Forsti A., et al. Incidence and familial risks in pituitary adenoma and associated tumors. Endocrine-Related Cancer (2007) 14 103–109.
9. VON WERDER K. , Clayton R. Evaluation of patients with pituitary-hypothalamic space occupying lesions, Chapter 11b.Pituitary-Hypothalamic Tumor Syndromes: Adults, updated august 10, 2006.

MODIFICĂRILE SPECTRULUI LIPIDIC LA PACIENȚII CU DISFUNCȚII TIROIDIENE

Valentina Condru

(Conducător științific – Zinaida Alexa , dr., asistent universitar)

Catedra Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The change of lipid spectrum in patients with thyroid dysfunctions

The study included 230 patients cards (117 patients with thyrotoxicosis and 113 with hypothyroidism), patients in whom lipid metabolism indices were determined. Lipid spectrum shows significant changes in patients with thyroid dysfunctions. The cholesterol, triglycerides and LDL-chol values are decreased in thyrotoxicosis. In hypothyroidism there is an evident increase of cholesterol, triglycerides, and LDL- chol values. HDL-cholesterol remains unchanged.

Rezumat

Studiul efectuat a inclus 230 fișe de observație, (117 pacienți cu tireotoxicoză și 113 cu hipotiroidie), la care au fost determinați indicii metabolismului lipidic. Spectrul lipidic prezintă modificări semnificative în cadrul disfuncțiilor tiroidiene. În tireotoxicoză se evidențiază o tendință de diminuare a colesterolului, trigliceridelor și LDL- colesterolului. În hipotiroidie se determină o tendință de creștere a colesterolului, trigliceridelor și LDL- colesterolului. HDL- colesterol a rămas nemodificat.