



# Αδενώματα της υπόφυσης

Μ. Τζανέλα

Ενδοκρινολόγος

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Διαβητολογικό Κέντρο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων

Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»





ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ  
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

25<sup>ο</sup>

ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ  
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ  
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς  
Εταιρείες:





# Φυσιολογικό μέγεθος υπόφυσης

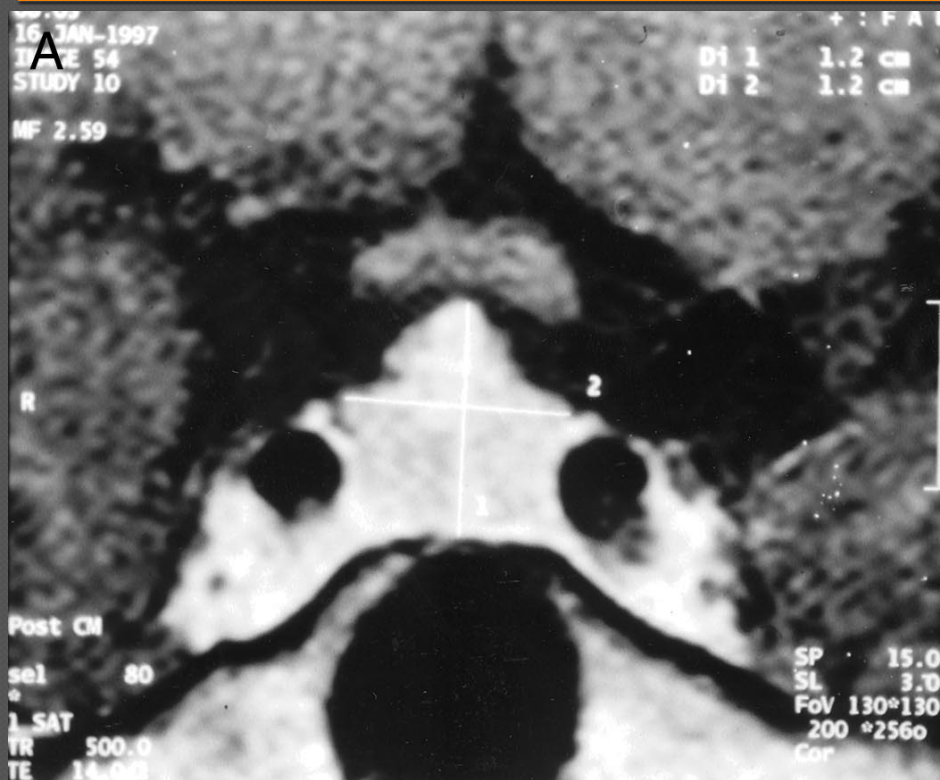
---

- Φυσιολογικό όριο τα 9 mm
- νεαρά άτομα εφηβικής ηλικίας
- εγκυμοσύνη
  - οριακά αυξημένο μέγεθος υπόφυσης





# «φυσιολογική υπερπλασία της υπόφυσης»



*Chanson P, et al. JCEM 2001*





# Επιδημιολογία

- μελέτες αυτοψίας : συχνότητα 10,6%
  - ίση κατανομή ανάμεσα στα δυο φύλα και τις διάφορες ηλικιακές ομάδες (16-86 χρ),
- η πλειοψηφία είναι μικροαδενώματα.
  - η αύξηση των μικρο- σε μακρο-αδενώματα είναι μάλλον σπάνια
  - τα μακροαδενώματα έδωσαν κλινική συμπτωματολογία και έτσι δεν περιελήφθησαν στις μελέτες
    - (Molitch, ME, Best Practice & Res Clin Endocr Metab (2009)
- σε ανοσοϊστοχημική μελέτη
  - 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 ορμόνες.





# Επιδημιολογία

## ○ Απεικονιστικές μελέτες :

- μικροαδενώματα 4-20% στην CT και 10-38% στην MRI εγκεφάλου
- μακροαδενώματα 0,2% σε CT και 0,16% σε MRI εγκεφάλου

## ○ Υποφυσιακοί όγκοι με κλινική σημειολογία:

- 78 ως 94 περιπτώσεις /100.000



# Διερεύνηση ασθενούς με αδένωμα στην υπόφυση

---

- Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;





# Tumors Metastatic to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review

JOHN KOMNINOS, VARVARA VLASSOPOULOU, DESPINA PROTOPAPA, STEFANOS KORFIAS, GEORGE KONTOGEORGOS, DAMIANOS E. SAKAS, AND NICOLAS C. THALASSINOS

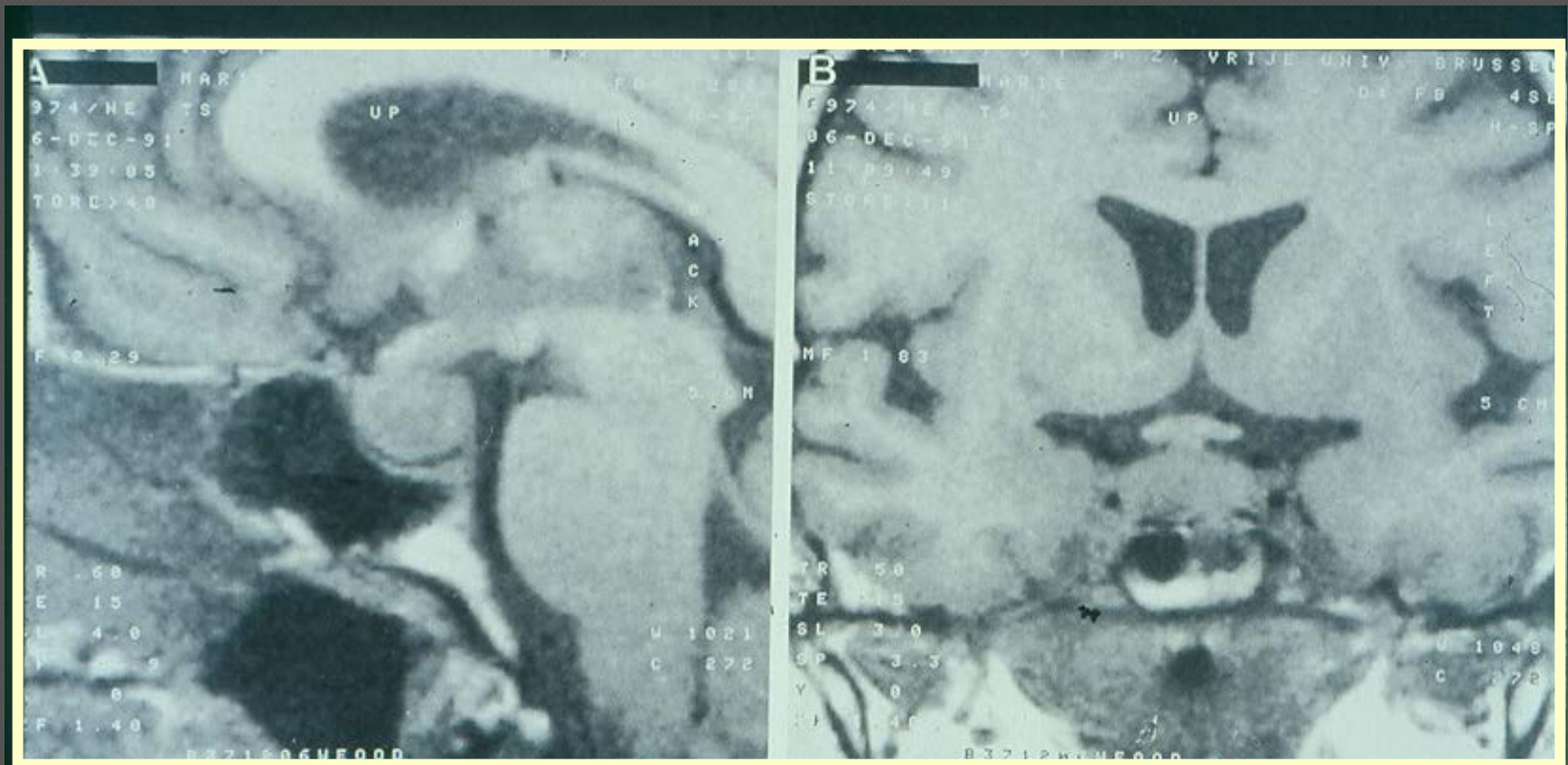
(*J Clin Endocrinol Metab* 89: 574–580, 2004)





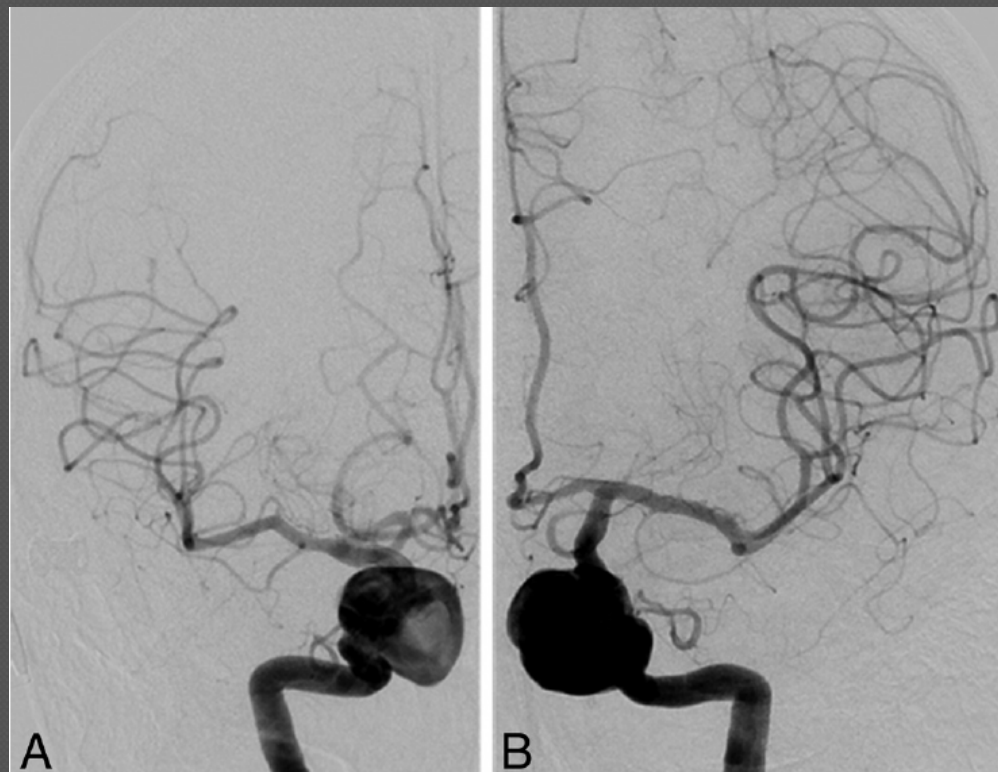


# Λεμφοκυτταρική υποφυσίτις





# Ανευρύσματα







# Διερεύνηση ασθενούς με αδένωμα στην υπόφυση

---

- Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;
- Μακροαδένωμα
  - Επάρκεια υποφυσιακών ορμονών;
  - Οπτικά πεδία, νευροπληγίες ....



# εκτίμηση για υπολειπουργία της υπόφυσης (σε μακροαδενώματα)

---

- ◉ Πρωΐνή κορτιζόλη,
- ◉ fT4
- ◉ Τεστοστερόνη στους άνδρες
- ◉ Γοναδοτροφίνες στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
  - Η γοναδική λειτουργία στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να εκτιμηθεί από το ιστορικό και την φυσική εξέταση.
- ◉ Σπανιότατη η ανεπάρκεια του οπίσθιου λοβού (άποιος διαβήτης)





άμεσα  
υποκατάσταση με κορτιζόλη  
και θυροξίνη

## ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΕΛΛΕΙΨΗ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ)



Ο/Η ΑΣΘΕΝΗΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ

**Σε καταστάσεις «έντασης» (stress):**

- Πυρετός  $>38^{\circ}$ , τραυματισμός, οδοντιατρική επέμβαση  
tab Hydrocortizone 20 mg X 3
- Σε εμέτους ή διάρροιες ή σε άλλες σοβαρές καταστάσεις (χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη, σοβαρό σπύχημα) άμεσα χορήγηση  $\frac{1}{2}$  amp SoluCortef 250 mg iv/im και iv χορήγηση N/S 0,9%. Παραμονή σε δόσεις stress (50mg i.m. x4) έως την ανάρρωση.
- Επικοινωνία άμεσα με το Ενδοκρινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» (213204-1827/5310/5311)

IMPORTANT

## MEDICAL INFO.



**THIS PATIENT NEEDS DAILY  
REPLACEMENT THERAPY WITH  
CORTISONE.**

In case of serious illness, vomiting or diarrhoea, hydrocortisone 100 mg iv/im and iv saline infusion should be administered without delay.

**ΟΝΟΜΑ:**

**ΑΜΚΑ:**



# Διερεύνηση ασθενούς με αδένωμα στην υπόφυση

---

- ◉ Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;
- ◉ Μακροαδένωμα
  - Επάρκεια υποφυσιακών ορμονών;
  - Οπτικά πεδία, νευροπληγίες ....
- ◉ Ορμονική έκκριση;





# Ορμονική υπερέκκριση σε αδενώματα της υπόφυσης

---

- μη λειτουργικά
  - προλακτινώματα,
  - αδενώματα σωματοτρόφων
  - αδενώματα κορτικοτρόφων
- 
- Υποκλινική συμπτωματολογία
  - θετική χρώση στην ανοσοϊστοχημεία για υποφυσιακές ορμόνες (silent)



# εκτίμηση για υπερλειτουργία της υπόφυσης

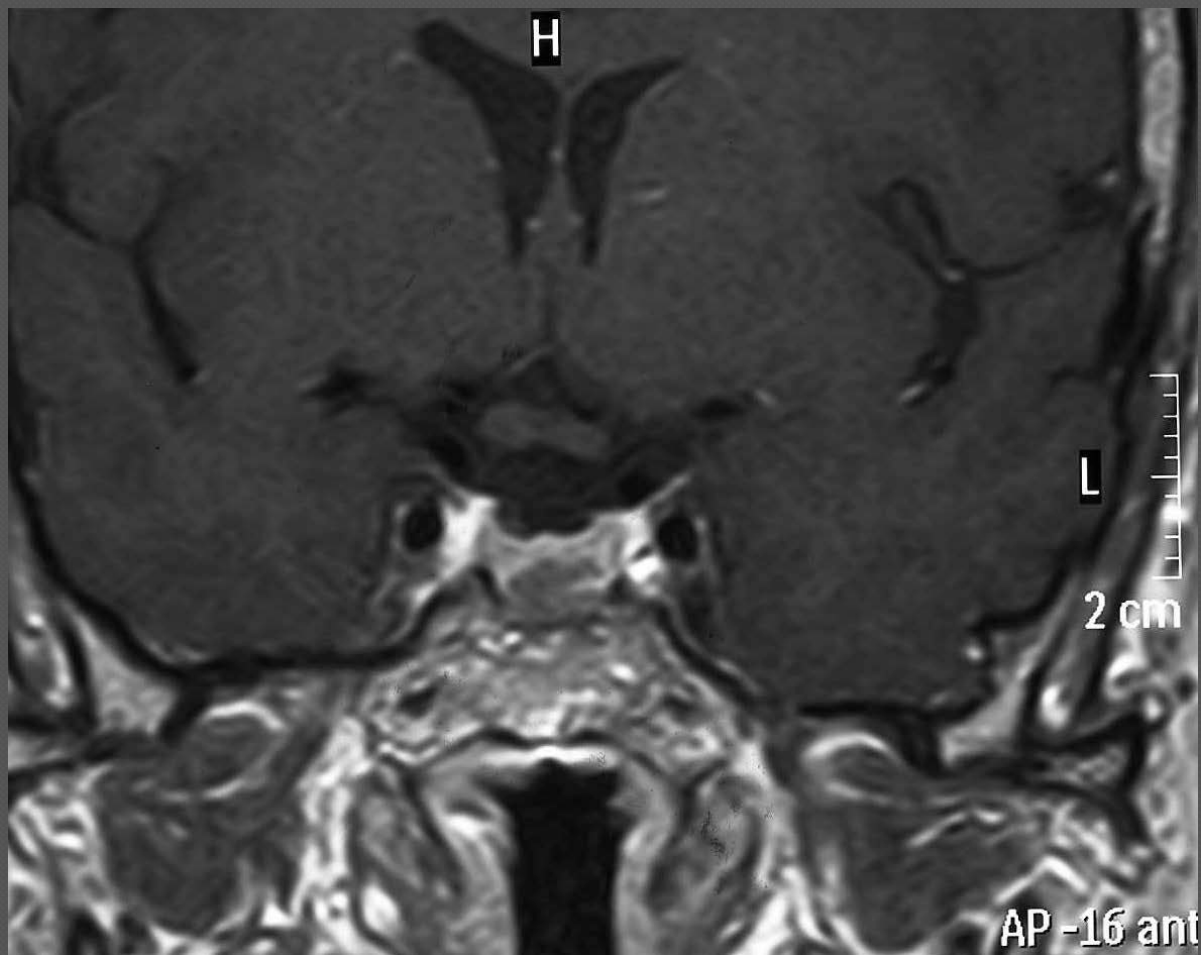
---

- Προσδιορισμός προλακτίνης
  - Μακροπρολακτίνης
  - Σε μακροαδενώματα και σε αραίωση 1/100
- IGF-I
- Overnight αναστολή της κορτιζόλης με 1 mg δεξαμεθαζόνη





64 ♀,









| IGF1<br>ng/ml | 630 |    |      |      |      |      |  |
|---------------|-----|----|------|------|------|------|--|
| OGTT,<br>GH   | >30 | 23 | 20,8 | 23,2 | 24,5 | 24,1 |  |
|               |     |    |      |      |      |      |  |



46 ετών ♀









|                        | 08 <sup>00</sup> | 16 <sup>00</sup> | 24 <sup>00</sup> | Μετά 2mg<br>DEX |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| <b>F</b><br>(μg/ml)    | 17,8             | 15,9             | 18,1             | 19,7            |
| <b>ACTH</b><br>(pg/ml) | 96,1             | 67,0             | 82,9             |                 |
|                        |                  |                  |                  |                 |





42, ♀





- Οπτικά πεδία: σκοτώματα άμφω
- **synacthen** F 10,6/22,8/31,4/33,5 μg/dl,
- **FT4** 16,9 pmol/l,
- Δοκιμασία γλυκαγόνης **GH max** 1,4 ng/ml
- επάρκεια του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης





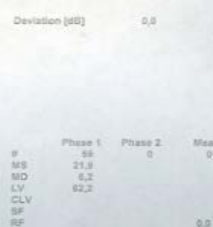
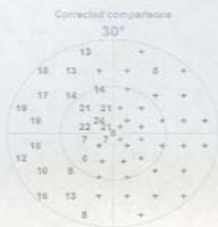
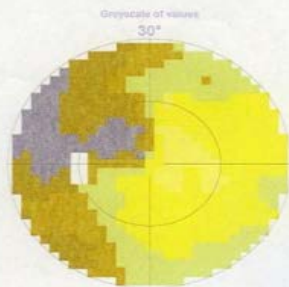
# υποβλήθηκε σε διασφηνοειδική επέμβαση

## ● Η ιστολογική εξέταση

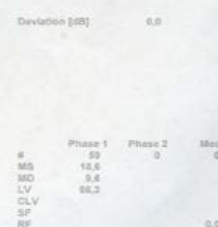
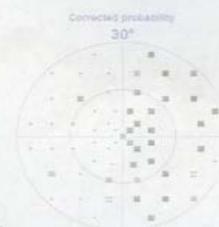
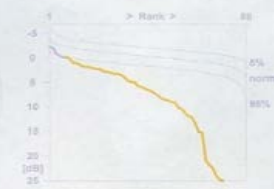
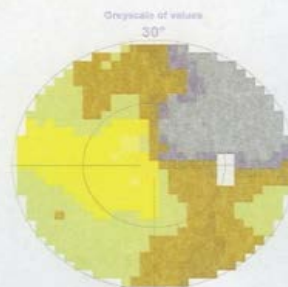
- *εν μέσω της ινικής τεμαχίδια ιστού με ανοσομορφολογικούς χαρακτήρες συμβατούς με παρεγχυματικό ιστό αδενουπόφυσης. Ανοσοέκφραση κυτοκερατίνης 8,18 και εστιακή έκφραση ACTH»*







- P=5  
 : P=5  
 : P=2  
 : P=1  
 : P=0.5



- P=5  
 : P=5  
 : P=2  
 : P=1  
 : P=0.5



♂ 45 ετών

---

- κορτιζόλη 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$
- Τεστοστερόνη 103  $\text{ng}/\text{dl}$
- PRL > 2000  $\text{ng}/\text{ml}$





♂ 45 ετών

- → αγωγή με καμπεργολίδη 0,5 mg ημερησίως
- 2/2016 (1 μήνα: υπό αγωγή με καμπεργολίδη):  
Τεστοστερόνη 290ng/dl, PRL 38 ng/ml
- 8/2016 (6 μήνες υπό αγωγή με καμπεργολίδη):  
Τεστοστερόνη 480 ng/dl, PRL 7 ng/ml



P00: 113714203230153

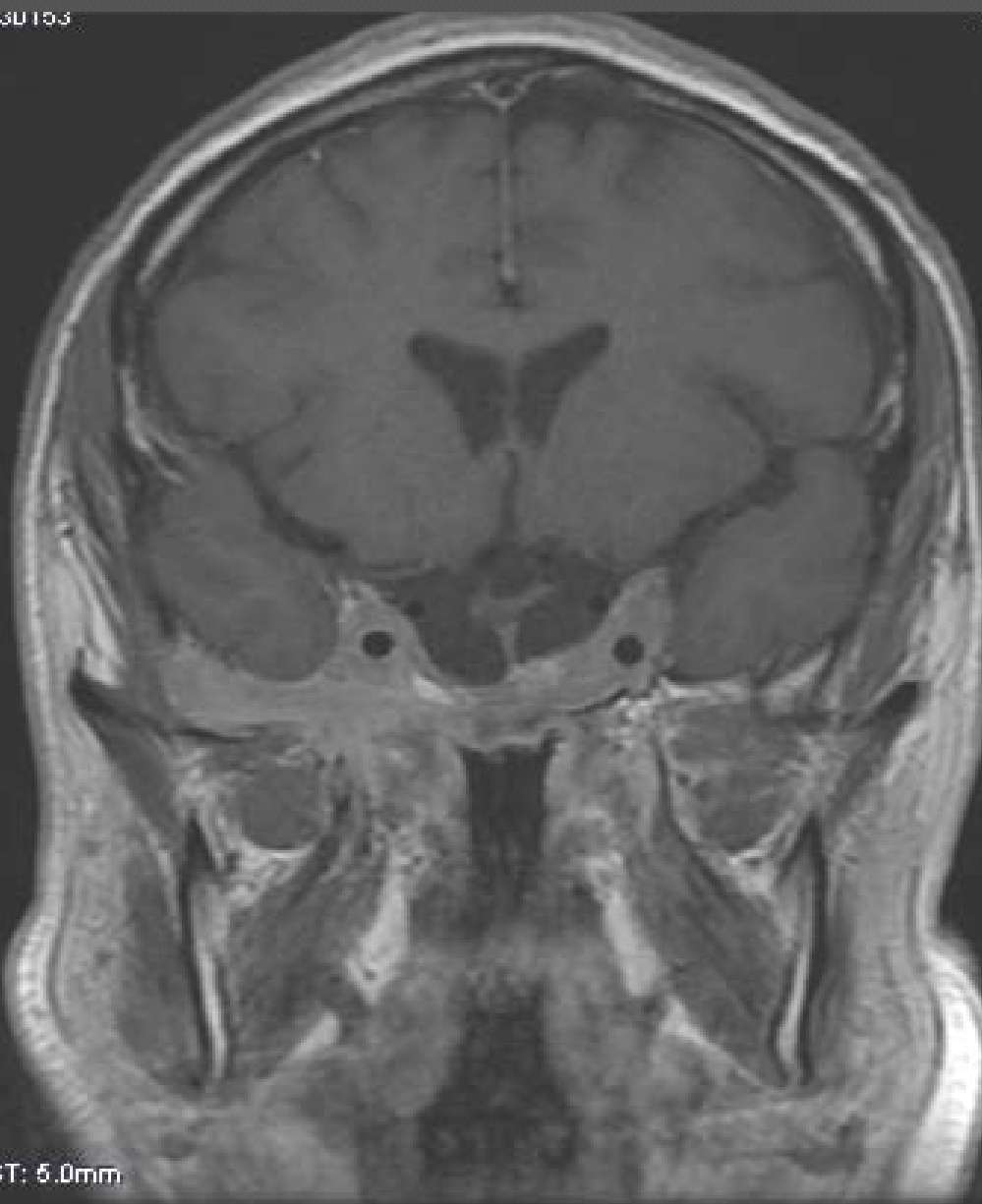
Study time: 10:53:15

RFP



W4838 / C2419  
TE: 14  
TR: 550  
Slice pos: 41.9 ST: 5.0mm

Position: HFS  
16 IMA 16  
Zoom factor: x0.99







# Αντιμετώπιση αδενωμάτων της υπόφυσης

Εκκριτικά

Μη εκκριτικά

Προλακτίνωμα

Αλλα

Μικρο-

Μακρο-

Αγωνιστές  
ντοπαμίνης

Χειρουργείο  
Φαρμακευτική  
θεραπεία

Ελέγχος ΟΠ  
Ελεγχος ΠΛΥ

Χειρουργείο



# ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας των αδενωμάτων

---

## ○ Απόλυτες ενδείξεις:

- Έλλειμμα στα οπτικά πεδία
- Άλλες οπτικές διαταραχές, όπως οφθαλμοπληγία ή νευρολογικά συμπτώματα λόγω συμπιεστικών φαινομένων από την βλάβη
- Πίεση του οπτικού νεύρου από την βλάβη σε απεικόνιση με MRI
- Αποπληξία υπόφυσης με διαταραχές όρασης
- Ορμονοεκκριτικοί όγκοι εκτός από προλακτινώματα





# ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας των αδενωμάτων

---

## ● Σχετικές ενδείξεις:

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



# Διερεύνηση ασθενούς με αδένωμα στην υπόφυση

---

- ◉ Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;
- ◉ Μακροαδένωμα
  - Επάρκεια υποφυσιακών ορμονών;
  - Οπτικά πεδία, νευροπληγίες ....
- ◉ Ορμονική έκκριση;
- ◉ Μακροχρόνια παρακολούθηση





# Εξέλιξη των αδενωμάτων της υπόφυσης

- Τα μακροαδενώματα και οι συμπαγείς όγκοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αύξησης του μεγέθους
- Ο κίνδυνος αποπληξίας είναι χαμηλός
- Σπάνια
  - επιδείνωση των οπτικών πεδίων
  - εγκατάσταση νέων ορμονικών ανεπαρκειών
    - Εκτός αν υπάρχει αύξηση του μεγέθους



# Παρακολούθηση μη χειρουργημένων ασθενών

## ◉ MRI υπόφυσης

- 6 μήνες μετά τον αρχικό έλεγχο σε μακροαδένωμα
- 1 χρόνο μετά τον αρχικό έλεγχο σε μικροαδένωμα.

## ◉ Χωρίς μεταβολή

- για τα επόμενα 3 χρόνια
  - κάθε χρόνο για τα μακροαδενώματα
  - κάθε 1-2 χρόνια σε μικροαδενώματα
- λιγότερο συχνά με την πάροδο του χρόνου





# Παρακολούθηση μη χειρουργημένων ασθενών (μακροαδένωμα)

- εξέταση των οπτικών πεδίων
  - Μόνο σε αύξηση του μεγέθους και γειτνίαση με το οπτικό χίασμα
- κλινική και βιοχημική εκτίμηση υποφυσιακής λειτουργίας
  - 6 μήνες μετά τον αρχικό έλεγχο και στη συνέχεια μια φορά το χρόνο



# Αντιμετώπιση αδενωμάτων της υπόφυσης

Εκκριτικά

Μη εκκριτικά

Προλακτίνωμα

Αλλα

Αγωνιστες  
ντοπαμίνης

Χειρουργείο  
Φαρμακευτική  
θεραπεία

Μικρο-

Μακρο-

Ελέγχος ΟΠ  
Ελεγχος ΠΛΥ

Χειρουργείο

Επανάληψη MRI

Επανάληψη MRI  
Ελέγχος ΟΠ  
Ελεγχος ΠΛΥ

Αύξηση μεγέθους, διαταραχές ΟΠ

Χειρουργείο





## **ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ / ΚΩΔΙΚΟΙ**

**1. 19-1949**

Υλικό : ΑΔΕΝΩΜΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

### **ΕΚΘΕΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ**

#### **ΕΚΘΕΣΗ ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗΣ**

Είκοσι (20) καστανόφαια -λευκόφαια μαλθακοελαστικά ιστοτεμάχια μ.δ. 0,2 έως 0,5εκ.  
Κύβοι παραφίνης: 2 (τομές Α, Β), όλο το υλικό)

#### **ΕΚΘΕΣΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗΣ**

Τα ιστοτεμάχια αφορούν στο σύνολό τους τμήματα νεοπλάσματος.

Αυτό αποτελείται από μικρού και μεσαίου μεγέθους κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, κυρίως, και ενίοτε βασίφιλο ή διαυγές και μικρούς βαθυχρωματικούς πυρήνες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσονται σε μικρές συμπαγείς αθροίσεις, ψευδοαδενικούς και ροζετοειδείς σχηματισμούς. Το στρωματικό στοιχείο είναι δυσδιάκριτο, ενώ αναγνωρίζεται πλούσιο αγγειακό δίκτυο.

Σημειώνεται η παρουσία θέσεων με αλλοιώσεις σύνθλιψης.

Στην βιοψία συμπεριλαμβάνονται μικρά οστικά θραύσματα.

Η ιστοχημική χρώση Reticulin αναδεικνύει το αγγειακό δίκτυο και την απώλεια του δικτύου των δικτυωτών ινών στο νεόπλασμα.

Στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο αναδεικνύονται:

**-ACTH, GH, LH, TSH, PROLACTIN: αρνητικοί**

**-FSH: θετική** έκφραση στο 30% περίπου των νεοπλασματικών κυττάρων

**Ker 8-18: λίγα θετικά** κύτταρα σε ποσοστό 10%

**-e-cadherin:** ασθενής, κυρίως και εστιακά έντονα **θετική** έκφραση στο 60% περίπου των κυττάρων

**-p53: θετικό** σε ποσοστό ~1%

**-Ki67:** έως 10%

Φυσιολογική αδενοϋπόφυση δεν αναγνωρίζεται.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

**Αδένωμα υπόφυσης.**

ΟΡΘΟΓΝΑΘΟΣ  
ΟΡΘΟΓΝΑΘΟΣ  
ΟΡΘΟΓΝΑΘΟΣ

ΠΕΤΡΟΥ  
ΔΕΛΕΓΟΥ  
ΑΝΤΩΝΙΟΥ

## ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

**ΥΛΙΚΟ:** Δύο κύβοι παραφίνης

### ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Δύο κύβοι παραφίνης με αρ πρωτοκόλλου 1949 A και B / 19

### ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

*Αδένωμα υποφύσεως του τύπου του γοναδοτρόφου αδενώματος (gonadotroph adenoma, ICDO-code 8272/0) κατά WHO/2017.*

Η πλειονότητα του αποσταλέντος υλικού αφορά σε αδένωμα υπόφυσης το οποίο αποτελείται από κύτταρα με ομοιόμορφους υποστρόγγυλους πυρήνες και λιγοστό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα που διατάσσονται σε περιαγγειακές ψευδορζέτες

Προτεινόμενη ταξινόμηση κατά Rindi et al 2018: Υποφυσιακός νευροενδοκρινικός όγκος (PitNET) με έκφραση FSH.

Μεταγραφικοί παράγοντες κυτταρικής αρχής (lineage): SF-1: έντονη πυρηνική έκφραση στην πλειονότητα των νεοπλασματικών κυττάρων, PIT1: πλήρης απουσία έκφρασης

Ιστοχημικός έλεγχος (reticulin): πλήρης απουσία δικτύου δικτυωτών ινών.

Κερατίνη 8.18: έντονη κυτταροπλασματική έκφραση κερατίνης σε μικρό ποσοστό κυττάρων κατά αθροίσεις

Μόρια προσκόλλησης με προγνωστική και προβλεπτική σημασία: 1. E-cadherin: εξαιρετικά ασθενής κυτταροπλασματική έκφραση σε μικρό (<10%) ποσοστό των νεοπλασματικών κυττάρων, 2. p120-catenin: έντονης έντασης συνεχής μεμβρανική έκφραση στην πλειονότητα των κυττάρων, 3. β-catenin: ικανής έντασης μεμβρανική ανοσοχρώση στο σύνολο των νεοπλασματικών κυττάρων.

Προγνωστικοί δείκτες: Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki-67 7.2% (μέτρηση με τη μέθοδο της εκτύπωσης της εικόνας στην περιοχή των *hot spots*), p53 φυσιολογικά επίπεδα.

Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος: Παρατηρήθηκε έκφραση της β-FSH στην πλειονότητα των νεοπλασματικών κυττάρων χωρίς έκφραση της β-LH. Πλήρης απουσία έκφρασης των ορμονών GH, PRL ACTH και TSH.

Προβλεπτικοί δείκτες (Υποδοχείς σωματοστατίνης): SSTR2a: έντονη συνεχής μεμβρανική έκφραση του υποδοχέα σωματοστατίνης SSTR2a στην πλειονότητα των κυττάρων (score 3 κατά Volante)

Λοιποί προγνωστικοί δείκτες: Cyclin D1: μέτριας προς ικανής έντασης υπερέκφραση της κυκλίνης στο σύνολο των νεοπλασματικών κυττάρων

Σχόλιο: Τα ανοσομορφολογικά χαρακτηριστικά του αδενώματος (μέτρια υψηλό ki-67, απώλεια E-cadherin, ικανή υπερέκφραση κυκλίνης D1, με φυσιολογική p53 και διατήρηση έκφρασης της β-catenin) είναι τα συνήθως παρατηρούμενα σε αδένωμα υπόφυσης με επιθετική βιολογική συμπεριφορά (locally invasive or recurrent adenoma). Σε πρόσφατο consensus προτείνεται μετονομασία των όγκων αυτών σε «Υποφυσιακός Νευροενδοκρινικός Όγκος (PitNET)» έναντι του όρου αδένωμα, για να καλύπτονται οι περιπτώσεις που αντιπροσωπεύουν <5% των αδενωμάτων που συμπεριφέρονται επιθετικά τοπικά και ιδίως στους πέριξ ιστούς. Ως γνωστόν, η διάγνωση του εξαιρετικά σπάνιου υποφυσιακού καρκινώματος τίθεται μόνο από την τεκμηριωμένη κρανιοσπονδυλική ή συστηματική μετάσταση του υποφυσιακού νεοπλασματος και συνήθως χαρακτηρίζεται από υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης p53 [Rindi G et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol. 2018 Aug 23]