

INCIDENTALOMY V ENDOKRINOLOGII - HYPOFÝZA

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.

III. interní klinika 1. LFUK a VFN, Praha

Náhodně objevené ložiskové procesy v oblasti hypofýzy (incidentalomy), tj. procesy, které jsou zachyceny pomocí počítačové tomografie (CT) či magnetické rezonance (MR) při vyšetřování jiné nemoci a nemají dosud vyjádřenou svou vlastní klinickou symptomatologii, se vyskytují podle různých sdělení ve 4–20 % všech vyšetřovaných. Nejčastěji je náhodný nález na CT nebo MR adenom, diferenciální diagnóza je však značně široká a může se jednat o jiné nádory hypofýzy, zánětlivá postižení, ale nejčastěji drobné cysty a krvácení do hypofýzy. Incidentalomy jsou z velké části afunkční a nebo produkují hormony, které se klinicky neprojeví (gonadotropinomy). Jen část jinak sekrečních adenomů je zachycena ve fázi, kdy ještě nepůsobí klinickou symptomatologií (v preklinické fázi). Přesto však vzhledem k těmto adenomům je nutno všechny náhodné nálezy v oblasti hypofýzy vyšetřit vyhledávacími vyšetřeními k vyloučení prolaktinomů (sérový prolaktin), akromegalie (sérové IGF I), Cushingovy choroby (plazmatický kortizol po supresi dexametazonem), TSH secernujícího adenomu (TSH, fT4) a gonadotropinomu (LH, FSH a pokud možno i α -podjednotku a β řetězce). Klíčová slova: incidentalom hypofýzy, hypofyzární adenom, afunkční adenom, prolaktinom, akromegalie, Cushingova choroba.

INCIDENTALOMAS IN ENDOCRINOLOGY - PITUITARY

Incidentally discovered pituitary masses (incidentalomas) represent masses, which are disclosed with imaging techniques (CT and MR) during examination of unrelated symptoms and signs and which are without their own symptomatology. Autopsy and radiological studies suggest that they may be present in 4 % to 20 % of the population. Not always the asymptomatic mass reveals an adenoma. Various lesions like other kind of tumours, inflammatory and granulomatous lesions, cysts and intrapituitary haemorrhages may be present within pituitary and in the sellar and parasellar region. Incidentally discovered mass are mostly asymptomatic even on laboratory examination. Only a part of secreting adenomas are disclosed in the pre-clinical stage. Nevertheless, all incidentally discovered masses should be screened to diagnose possible prolactinomas (serum prolactin levels), acromegaly (serum IGF I), Cushing's syndrome (short dexamethasone test), TSH secreting adenoma (TSH, fT4) and gonadotropinoma (LH, FSH and their subunits).

Key words: incidentaloma, pituitary adenoma, functionless pituitary mass, prolactinoma, acromegaly, Cushing's disease.

Definice „incidentalomu“

Nejčastějším onemocněním hypofýzy jsou nesporně hypofyzární adenomy. Podle 13 provedených patologicko-anatomických studií s celkovým počtem 9 737 pitvaných se vyskytují u 11 % všech zemřelých (9). Jednalo se však v naprosté většině (více než v 99 %) o mikroadenomy (tj. adenomy menší než 10 mm v průměru), které byly tak malé, že nezpůsobily svému nositeli žádné zřetelné obtíže a jejich nositel se o nich nikdy nedozvěděl. V současné době prudce narůstá počet vyšetřování mozku pomocí počítačové tomografie (CT) a magnetické rezonance (MR) z nejrůznějších především neurologických a traumatologických příčin. Při těchto vyšetřeních se pak zjišťují hypofyzární adenomy jako náhodný nález. Podobná situace je ostatně i s adenomy v oblasti nadledvin a štítné žlázy. Náhodným nálezem při pitvě však nemusí být adenom. V jedné patologicko-anatomické studii bylo u 100 pitvaných kromě 14 mikroadenomů zjištěno 20 cyst v pars intermedia hypofýzy (z toho 6 větších než 3 mm), u 4 nemocných nádorové metastázy a u 3 nemocných hypofyzárních infarktů (9). Takto náhodně zjištěná ložiska se nazývají „incidentalomy“. Tento název vzbudil určitou nevoli u některých našich lékařů jako název gramaticky špatně volený. Je to kombinace anglického slova latinského původu „incidental“ ve smyslu nahodilý, náhodný, a známé řecké přípony pro expanzivní procesy „oma“. Název je však nyní mezinárodně vžitý, že nezbyvá než se přizpůsobit, či najít vhodné české slovo.

Incidence incidentalomů

Počet náhodně zjištěných nálezů v oblasti hypofýzy na CT a MR se udává mezi 4 až 20 % vyšetřených nemocných (6, 10). Opět se jedná především o malá patologická ložiska o průměru pod 10 mm. Náhodně zjištěných makroadenomů bylo pouze 0,14–0,30 % ze všech vyšetřovaných (12). Při zjišťování výskytu malých incidentalomů musíme vzít v úvahu několik okolností. Předně MR špatně zjišťuje nálezy, které jsou menší než 3 mm v průměru a citlivost CT je ještě menší, tedy adenomy pod 3 mm se nezachytí. Za druhé tyto metody nedovedou bezpečně odlišit adenomy od náhodných nálezů jiného než adenomového původu. Spektrum takových hypofyzárních postižení může být rozsáhlé (tabulka 1). Soudí se, že až 50 % náhodných nálezů v oblasti hypofýzy nejsou adenomy, ale jiné nálezy, především cysty a staré infarkty (9). A za třetí, byly zjištěny velké rozdíly mezi jednotlivými hodnotiteli MR snímků (6). Zejména u některých je snaha „vyhovět klinikovi“ a najít v oblasti hypofýzy patologický obraz. U malých lézí je skutečně často obtížné odlišit tzv. šum pozadí od patologického nálezu. Přesnost MR v diagnóze mikroadenomů se dá zvýšit tzv. dynamickou MR. Zde se provádí snímkování již v prvé minutě po aplikaci kontrastní látky (gadolinia) a získává obraz, kdy je kontrastem znázorněna zdravá hypofýza, ale ještě ne adenom. Ten se porovnává s pozdějšími snímky, kdy naopak kontrast ve zdravé hypofýze mizí, ale zůstává v oblasti adenomu.

Růst incidentalomů

Jak máme dále postupovat, zjistíme-li na MR hypofýzy náhodný patologický nález? Jedná-li se skutečně o adenom, pak se obáváme dvou věcí: růstu adenomu a škod, které by případně mohl způsobit svou nadbytečnou hormonální sekrecí. U afunkčních adenomů nám škodí pouze růst adenomu.

Jak často dochází k růstu mikroadenomů tak, že se zvětší do rozsahu makroadenomů? O tom máme poměrně kusé zprávy, někteří autoři mluví o 15 % (10, 14). Přibližně stejné procento mikroadenomů se naopak zmenšuje (9). Nalezeme-li makroadenom, pak je pravděpodobnost dalšího růstu již větší – asi 30 % (2). Pouze v malém procentu se pak jedná o agresivně rostoucí adenomy, které vyrůstají z tureckého sedla, infiltrují okolní tkáň a destruuji je. A zcela výjimečně tyto agresivně rostoucí adenomy metastazují a označujeme je jako hypofyzární karcinomy. Napadá nás otázka, proč každý hypofyzární adenom trvale neroste, ale většinou se v růstu zastaví bez další progresu. Je to způsobeno tím, že zdravá hypofyzární tkáň, která tvoří okolí adenomu a také ostrůvkovitě zůstává uvnitř adenomu, jak ji adenom obrůstá, tvoří řadu cytokinů, které mají inhibiční účinek na růst patologických buněk adenomu.

Léčba afunkčních incidentalomů

Postoj k afunkčním (tedy bez zvýšené hormonální sekrece) ložiskům v oblasti hypofýzy máme nyní vysloveně konzervativní – vyčkávací. Především počítáme s tím, že velká část těchto náhodných ložisek vůbec nebudou nádory a dále z těch, které nádory skutečně jsou, poroste jen velmi malá část (méně než 1/6). Nicméně i malé procento nádorů, které mohou růst, nás nutí k tomu, abychom nemocné s náhodným patologickým nálezem v oblasti hypofýzy trvale sledovali. Sledujeme pochopitelně pomocí MR. Na frekvenci jak často MR opakovat, jsou různé názory. Sami neprovádíme u nálezů menších než 10 mm kontrolu dříve než za 1 rok a pokud k růstu nedochází, pak za 2 roky a následně 1× za 5 let.

Léčíme ty expanzivní procesy, které se prokazatelně zvětšují. V úvahu přichází jednak neurochirurgický výkon, jednak ozáření. Neurochirurgickému řešení dáváme přednost i z diagnostických důvodů: zmínili jsme se o tom, jak je obtížné pouze z CT nebo MR určit etiologii afunkčního expanzivního procesu. Bojíme se konvenčního frakcionovaného ozáření, které pokryje nejen adenom, ale celou hypofýzu a postihuje poměrně velkou energií i mozkovou tkáň, kudy ve dvou či třech svazcích prochází. Výsledkem

Tabulka 1. Nálezy v oblasti hypofýzy a tureckého sedla, které je nutno vzít v úvahu v diferenciální diagnóze adenomů

Fyziologické nálezy	fyziologické zvětšení hypofýzy u dospívajících dívek
Nádory	nádory z buněčných pozůstatků z embryonálního vývoje: kraniofaryngom, epidermoid (cholesteatom), chordom
	nádory ze zárodečných buněk: germinom, dermoid, teratom, dysgerminom
	gliomy: gliom optiku, oligodendrogliom, ependymom, astrocytom, mikrogliom, infundibulom
	chondrom
	meningeom
	gangliocytom
	ependymom
	maligní onemocnění krevní řady: lymfom, plazmocytom
	metastázy do hypofýzy
Vývojové odchylky	hamartomy
Cysty	cysta z Rathkeho výchlípky (cysta pars intermedia)
	koloidní cysta
	arachnoidální cysta
	epidermoidní a dermoidní cysta
Zánětlivá, infekční a granulomatózní postižení	lymfocytární hypofyzitida
	lymfocytární infundibulo-hypofyzitida
	idiopatická velkobuněčná hypofyzitida
	granulomatózní hypofyzitida: tuberkulózní, srakoidóza, syfilis, histiocytóza X (eozinofilní granulom), sekundární (ruptura cysty s mucinózním obsahem)
	mukokéla
	mykotické infekce
	xantomatózní hypofyzitida
	hypofyzární absces
Vaskulární postižení	krvácení do hypofýzy
	aneuryzma a. carotis
	poporodní vaskulární nekróza (Sheehanův syndrom)
	sekundární syndrom prázdné sely

jsou nežádoucí účinky: nesporně vysoké procento hypopituitarizmu po 10 a více letech od ozáření, poněkud zvýšená incidence malignit v oblasti ozařování a možné změny v mozkové tkáni. Očekáváme, že menší procento nežádoucích účinků by mohla mít tzv. radiochirurgie, jakou je u nás kupř. Leksellův gama nůž. Zde je zdroj radiační energie rozdělen na malé svazky paprsků (až 201) a pak soustředěn pouze na ozařovaný patologický proces.

Diagnostika a léčba náhodně zjištěných dekrecních adenomů

Hormonální hypersekrece vede obvykle ke klinické symptomatologii a tím i k pátrání po jejím zdroji a k časnému odkrytí sekrečních adenomů. Je to zvláště nápadné u nemocných s hyperkortisolizmem (Cushingovou chorobou). Zde asi u 30 % nemocných s klinicky a laboratorně potvrzenou diagnózou nejsme schopni na MR adenom ozřejmit, protože je příliš malý. Nicméně existují sekreční adenomy s relativně nízkou sekrecí, kde klinická symptomatologie není nápadná. Mluvíme o subklinických formách hormonální hyperfunkce. Jsou ovšem také situace, kdy se ani výrazně zvýšená hormonální tvorba nemůže klinicky projevit: kupř. hyperprolaktinémie u žen po klimakteriu, hypersekrece gonadotropinů u mužů a u žen po me-

nopauze, hypersekrece TSH po strumektomii apod. I mírně zvýšená tvorba některých hormonů může být však pro organismus škodlivá dříve, než způsobí zřetelnou klinickou symptomatologii. I mírně zvýšené krevní hladiny prolaktinu mohou u žen způsobit sterilitu, i když menstruační krvácení je pravidelné a nejsou známky galaktorey. I mírně zvýšené hladiny růstového hormonu, které ještě nezpůsobily klinicky nápadnou dysmorfii, mohou postihovat myokard a při dlouhodobém trvání onemocnění přivodit dokonce srdeční selhání či arytmiickou srdeční zástavu, dále stimulovat artrotické kloubní změny, působit degeneraci neuronálních myelinových pochv a přispívat ke vzniku hypertenze či diabetu mellitu. Velmi nebezpečný je nepoznaný hyperkortizolizmus, který urychluje aterosklerotické děje a přispívá k vývoji cévních onemocnění srdce, mozku i periferních cév. Kromě toho může vyvolávat výraznou únavnost, gonadální dysfunkci, osteoporózu, depresivní symptomatologii a přispívat k hypertenzi a obezitě dříve, než se vyvine klasický obraz s centripetální obezitou, striemi a kožními změnami.

Vzhledem k tomu provádíme u incidentalomů vyhledávací vyšetření k vyloučení možné hormonální sekrece. Na prvním místě je ovšem pečlivá anamnéza a vyšetření nemocného. Mezi laboratorní vyšetření patří stanovení sérových koncentrací prolaktinu k vyloučení podezření na prolaktinom, stanovení IGF I k vyloučení adenomu s akromegalií, vyhledávací vyšetření k vyloučení centrálního hyperkortizolizmu: krátký dexametazonový test či stanovení volného močového kortizolu v celodenním sběru, případně stanovení půlnoční hladiny plazmatického kortizolu, vyhledávací vyšetření k vyloučení TSH secernujícího adenomu (TSH a fT4) a stanovení FSH a LH k diagnostice gonadotropinů.

Náhodně zjištěný prolaktinom

U žen působí prolaktinomy hypersekrecí prolaktinu obvykle výraznou klinickou symptomatologií: poruchy menstruačního cyklu, sterilitu a galaktoreu. Kdy se setkáme s prolaktinomem u žen jako incidentalomem? Je to především po klimakteriu. Prolaktinomy vzniklé až po přechodu však bývají u žen již velmi vzácné: obvykle se jedná o tumor, který postihuje dívky a ženy od puberty do 40 let věku. Dále to je prolaktinom pouze s mírně zvýšenou sekrecí prolaktinu. Ta sice může již interferovat s otěhotněním, ale neovlivňuje ještě pravidelné menstruační krvácení. Galaktorea se pak vyskytuje u prolaktinomů jen asi v 60 %. Žena, která nechce otěhotnět, si pak přítomnost prolaktinomu nemusí uvědomit. A konečně je to syndrom tzv. makroprolaktinémie. Kromě funkčně účinné molekuly prolaktinu v séru o molekulové hmotnosti 23 000 (tzv. „malé“) existuje ještě tzv. velká (m. hm. 50 000) a velmi velká (m. hm. nad 100 000) molekulární forma. Ty vznikají různým způsobem: jako polymery, které se na sebe naváží disulfidickými můstky, jako nonkovalentně asociované agregáty „malého“ prolaktinu, jako komplexy „malého“ prolaktinu a protilátek proti prolaktinu a konečně jako komplexy „malého“ prolaktinu s imunoglobulinem G. Ty-

to velké molekuly interferují s imunoesejí při stanovení prolaktinu a dávají vysoké laboratorní hodnoty. Funkčně jsou však zcela neúčinné. Makroprolaktinémie může být přítomna u zdravé populace, u nemocných s prolaktinomem, relativně častá je v graviditě (asi u 3 % těhotných).

U mužů je situace poněkud odlišná než u žen. Hyperprolaktinémie zde také působí klinickou symptomatologií, ale ta je mnohem méně nápadná než u žen. Hyperprolaktinémie vede ke snížení hladin plazmatického testosteronu. Důsledkem je snížení libida i potence, erektilní dysfunkce a změny ve spermioqramu. Potíže nastupují pozvolna a obvykle se jedná o snížení pohlavní funkce, nikoliv její kompletní vymizení. Postižení muži si vysvětlují své minus většinou, zátěží apod. a lékaře nevyhledávají. Gynekomastie a galaktorea je u prolaktinomů u mužů dosti vzácná (asi jen v 10 %). Nález prolaktinomu pak u mužů bývá až ve stadiu, kdy utlačuje okolní struktury (především zrakovou dráhu) – prolaktinomy u mužů jsou totiž na rozdíl od žen ve vysokém procentu adenomy agresivně rostoucí, a nebo se jedná o náhodný nález. Incidentalomy se sekrecí prolaktinu u mužů bývají dokonce většinou již makroadenomy.

Diagnóza prolaktin secernujícího adenomu a jeho odlišení od afunkčních adenomů nebývá vždy jednoduché. Jednoznačná diagnóza prolaktinu je tehdy, když je hladina prolaktinu vyšší než 6 000 mIU/l, tj. přibližně 200 µg/l. U mikroprolaktinomu a málo granulovaných makroprolaktinomů mohou být hladiny prolaktinu nižší. Stejně vysoké hladiny mohou být podmíněny fyziologicky (tabulka 2), farmakologicky (tabulka 3) nebo se mohou vyskytnout i při jiných onemocněních (tabulka 4). Zejména důležitá je diagnóza pseudoprolaktinomu. Syndrom pseudoprolaktinomu může vytvářet každý expanzivní proces (nemusí se jednat o tumor), který interferuje s průnikem dopaminu z hypotalamu do portálního oběhu hypofýzy. Jsou to obvykle větší expanze, které jsou lokalizovány v oblasti stopky hypofýzy. Dopamin je prolaktin inhibičním faktorem. Pokud jeho sekrece odpadne, dochází v laktotropních buň-

Tabulka 2. Příčiny fyziologické hyperprolaktinémie

Noční vzestup prolaktinu
Gravidita
Laktace
Reaktivní hyperprolaktinémie: stres, úzkost
Hypoglykémie
Hypertermie
Dráždění prsních bradavek (mimo laktaci)
Pohlavní styk

Tabulka 3: Skupiny léků a léky způsobující farmakologickou hyperprolaktinémii

Estrogeny a léky je obsahující (hormonální substituční terapie, antikonceptiva)
psychofarmaka
metoklopramid
cimetidin
verapamil
alfa-metyldopa
narkotika
opiáty
prostaglandiny

kách zdravé hypofýzy k „odbrzdění“ sekrece prolaktinu a sérové koncentrace prolaktinu se zvyšují. Klinickou symptomatologií má tumorózní i netumorózní hyperprolaktinémie stejnou. Důležitá je tedy anamnéza a pečlivé vyloučení jiných možných příčin hyperprolaktinémie.

Kdy a jak náhodně zjištěný prolaktinom léčíme? Vždy je indikována léčba makroprolaktinomu, pochopitelně zejména tam, kdy již působí příznaky z tlaku na okolí. Ale i pokud je makroprolaktinom omezený jen na turecké sedlo, je u něj vždy poměrně vysoké nebezpečí, že dále poroste. Léčba mikroprolaktinomu je dále indikovaná tehdy, když působí klinickou symptomatologií. To se ovšem nejedná o incidentalom v pravém slova smyslu. Asymptomatické mikroprolaktinomy – kupř. mikroprolaktinomy v menopauze či mikroadenomy s makroprolaktinemií obvykle neléčíme a pouze sledujeme.

Léčba první volby je vždy medikamentózní – dopaminergními agonisty (8). Ty mají schopnost normalizovat hladiny prolaktinu u 90 % mikroprolaktinomů a 70 % makroprolaktinomů a u většiny ostatních hladiny prolaktinu alespoň snížit – kompletní rezistence na dopaminergní agonisty je vzácná. Navíc téměř u všech prolaktinomů dojde k zástavě růstu adenomu a u většiny makroprolaktinomů též k jejich zmenšení a (většinou částečnému) rozpadu. Mikroprolaktinomy se zmenšují léčbou daleko méně často, ale jejich velikost nebývá na překážku. Z léků, které máme k léčbě hyperprolaktinémie k dispozici, používáme především tři: na začátku léčby se pokoušíme podat domácí přípravek tergurid – Mysalfon®. Je cenově velmi přístupný a většinu adenomů je možno s ním léčit. Pokud však není dobrá snášenlivost léku (většinou se projeví nevolností, zvracením, malátností) již po prvních dávkách léku, zaměníme jej za přípravky bromokriptinu (Medocriptine®, Serocryptin® či originální, ale nákladný Parlodel®). Pokud ani zde není dobrá snášenlivost či dostatečný účinek, přecházíme na kabergolin (Dostinex®). Ten má tři nesporné výhody a jednu nevýhodu. Výhody jsou: nejlepší tolerance, největší účinek na hladiny prolaktinu a nejvhodnější užívání: lék stačí brát v jedné, maximálně ve dvou dávkách týdně. Nevýhodou je jeho vysoká cena. U všech přípravků nutno dodržovat pravidlo, že lék se bere při nebo po jídle.

Tabulka 4. Příčiny patologické hyperprolaktinémie

Prolaktinom
Adenomy hypofýzy se smíšenou sekrecí (nejčastěji růstový hormon a prolaktin)
Pseudoprolaktinom
Lymfocytární hypofyzitida
Organické procesy v hypotalamu
Hypotyreóza
Hypertyreóza
Renální insuficience (chronický dialyzační program)
Jaterní cirhóza
Postižení přední stěny hrudní (herpes zoster, <i>ca mammae</i> , poranění, popálení, torakotomie, dermatitida apod.)
Addisonova choroba
Syndrom polycystických ovarií
Idiopatická hyperprolaktinémie

Akromegalie

Akromegalie může dlouho unikat klinickému rozpoznání. Její hlavní příznak – akromegalicke rysy ve smyslu zvětšení akrálních částí těla – nastupují pozvolna. Jsou zpočátku velmi nenápadné (snadno se zamění za „hrubé rysy“) a nepozorovaně pro postiženého i jeho nejbližší okolí progredují. Přesto platí, že čím dříve se adenom s hypersekrecí odstraní, tím pro postiženého lépe. Je velký rozdíl mezi operačními výsledky u mikroadenomů se sekrecí STH, kde operaci se jich podaří definitivně odstranit 70 % a makroadenomů, kde na dobrých neurochirurgických pracovištích je efekt pouze ve 40 %. Zpočátku je také klinická symptomatologie akromegalie včetně dysmorfie reverzibilní, později však jak kostní a kloubní změny, tak postižení myokardu i kosterních svalů bývá nezvratné.

K vyhledávání subklinické formy akromegalie použijeme stanovení inzulínu podobného růstového faktoru I – IGF I v séru (3, 5, 13). Je to velmi spolehlivé vyšetření, i když není zcela specifické. Zvýšené hladiny IGF I mimo akromegálii se nacházejí prakticky jen u nedobře kompenzovaného diabetu mellitu a snížené hladiny u malnutričních stavů. Musíme ovšem pečlivě přihlížet k normálním hodnotám. Ty se výrazně mění od puberty, kdy jsou nejvyšší, až do stáří, kdy jsou poloviční až čtvrtinové. Každá laboratoř, která stanovuje IGF I, by měla mít svoje vlastní hodnoty a udávat je podle věkových pásem – jinak hodnocení není spolehlivé. V žádném případě nestačí stanovení růstového hormonu, zejména ne jednorázové, pokud hodnoty růstového hormonu nejsou značně vysoké (nad 25 µg/l či 50 mIU/l). Pulzatilní zvyšování růstového hormonu u zdravých dosahuje hodnot, které nalézáme u většiny nemocných s akromegálií. Ta se liší od zdravých pouze tím, že u ní hladiny růstového hormonu neklesají nikdy na tzv. bazální hladiny. Za bazální hladiny jsou považovány hladiny pod 0,4 µg/l (3, 13). Přitom tento údaj platí pro ženy – pro muže bude ještě nižší. K přesnému stanovení bazálních hladin však potřebujeme tzv. supersenzitivní vyšetření růstového hormonu se speciálními kity, jinak při běžném vyšetření dostáváme „výsledek pod dolní hranici citlivosti kitu“. K tomu, abychom bazální hladinu zachytili, jsou obvykle nutná vyšetření opakovaná. Vyšetřovaný s akromegálií, zejména subklinickou, může mít při opakovaném vyšetřování kupř. trvalé hodnoty 1,0 µg/l (2 mIU/l) (13). Za spolehlivé odlišení akromegalie se dříve uváděl test s glukózou. Dnes však již o jeho spolehlivosti přesvědčení nejsme: kritérium 1,0 µg/l, pod které se u nemocných s hormonálně aktivní akromegálií nemá podařit suprimovat glukózou růstový hormon, je podle našich i literárních (5) zkušeností neudržitelné.

Léčba volby u incidentalomu, kde jsme prokázali sekreci růstového hormonu, je u nás chirurgická. V některých průmyslově rozvinutých zemích stavějí mnozí lékaři na prvé místo v léčbě akromegalie léčbu medikamentózní. Ta však, pokud je účinná, musí být aplikována celoživotně, a to vzhledem k jejím vysokým nákladům je často ekonomicky velmi zatěžující. Jen velmi málo nemocných s akromegálií reaguje dostatečně příznivě na dopaminergní agonisty: na tergurid a bromokriptin asi 10 %, na kabergolin asi 30 %. U většího počtu, asi 50 % nemocných, dosáhneme normalizace

při aplikaci analogů somatostatinu: i.m. depotních přípravků oktreotidu (Sandostatin LAR®) či lanreotidu (Somatulin PR®). Měsíční léčba těmito přípravky stojí přibližně 50 000 Kč (8). Ještě účinnější bude antagonist receptorů pro růstový hormon pegvisomant (Somavert™), který normalizuje hladiny IGF I u 90 % nemocných (dosud ve fázi klinického zkoušení). Pokud není operace hypofyzárního adenomu účinná či pokud je operace kontraindikována, doporučujeme ozáření adenomu Leksellovým gama-nožem.

Cushingova choroba

Cushingova choroba je často klinicky manifestní již v době, kdy adenom ještě na MR není patrný. Nicméně i zde je možnost výskytu subklinických forem. Za vyhledávací vyšetření se považuje stanovení plazmatického kortizolu mezi 7 a 8 hod. ranní po předchozí aplikaci 2 tablet 0,5 mg dexametazonu mezi 23.–24. hodinou. V hodnocení testu však není dostatečná jednota. Většinou se za hraniční hodnotu považuje plazmatický kortizol 100 nmol/l. Někteří autoři však upozorňují, že je lépe brát za hranici 50 nmol/l, i když zde zachytíme falešně pozitivní případy. Všichni nemocní nad hraniční hodnoty jsou pak vyšetřováni dalšími testy. Alternativním vyhledávacím testem je volný močový kortizol ve sběru moči za 24 hod či půlnoční hodnota plazmatického kortizolu.

Léčba adenomů se zvýšenou sekrecí kortizolu je operační, případná operační rezidua necháváme ozářit Leksellovým gama nožem. Do účinku gama nože léčíme medikamentózně (ketokonazol, metyrapon).

Incidentalomy s hypersekrecí TSH

Adenomy s hypersekrecí TSH jsou velmi vzácné a proto je také asi jen vzácně zachytíme jako incidentalomy. Při

vyšetření incidentalomu běžně vyšetřujeme sérové koncentrace TSH a volného tyroxinu (fT4). Na TSH produkující incidentalom by upozornily zvýšené hladiny fT4 při zvýšených (či alespoň nesuprimovaných) hladinách TSH (1). Léčba je operační, obvykle nutno kombinovat s radiací a medikamentózní (somatostatinová analoga). Zejména u dětí či dospívajících se náhodně setkáme s TSH secernujícím expanzivním procesem hypofýzy, který je tvořen buněčnou hyperplazií a způsoben delší dobou trvající hypotyreózou a je doprovázen hyperprolaktinemií (Grumbachův syndrom). Tento adenom opět vymizí pouze při běžné substituci tyreoidálními hormony.

Incidentalomy z gonadotropních buněk

Incidentalomy z gonadotropních buněk se vyskytují často, ale obvykle unikají i laboratornímu rozpoznání (4, 7). Gonadotropinomy mají jen velmi zřídka vlastní symptomatologii z nadprodukce LH a FSH. Většinou se projevují až hypofyzárními výpadečnými příznaky a tlakem nádoru na okolní struktury. Při vyšetřování incidentalomu stanovíme běžně LH a FSH, ale jen část nemocných má zvýšenou sekreci těchto kompletních hormonů. Některé z adenomů tvoří pouze jejich jednotlivé řetězce – β FSH, β LH a α -podjednotku a ty se běžně v laboratoři nestanovují. Někde je toto zvýšení patrné dokonce teprve při testu s TRH. Udává se dokonce, že u 73 % náhodně zjištěných afunkčních mikroadenomů lze prokázat jejich původ z gonadotropních buněk zvýšením β -řetězců při testu s TRH (4). Zjištění zvýšených hodnot gonadotropinů je sice užitečné z hlediska sledování vývoje nádoru a reakce na léčbu, ale v terapeutických postupech není rozdíl oproti afunkčním adenomům.

Literatura

- Bertholon-Grégoire, M., Trouillas, J., Gulard, M. P., Loras B., Touniaire J. (1999): Mono- and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas: pathological, hormonal and clinical studies in 12 patients. *Europ. J. Endocrinol.*, 140: 519–527.
- Donovan, L. E., Corenblum, B. (1995): The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch. intern. Med.*, 155: 181–183.
- Freda, P. U. (2000): Advances in the diagnosis of acromegaly. *Endocrinologist*, 10: 237–244.
- Greenman, Y., Trostanetsky, Y., Sömjén, D., Trodman, K., Kohen, F., Stern, N. (1999): Effect of TRH on β -gonadotropin subunits in patients with pituitary microincidentalomas. *Europ. J. Endocrinol.*, 141: 17–21.
- Kaltsas, G. A., Isidori, A. M., Florakis, D. et al. (2001): Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1645–1652.
- King, J. T., Justice, A. C., Aron, D. C. (1997): Management of incidental pituitary microadenomas: A cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 3625–3632.
- Kreisman, S. H.: Gonadotroph adenomas (1999): *Endocrinologist* 9: 431–437.
- Marek J. (1998): Farmakoterapie endokrinních onemocnění a léčba kortikoidy a anabolickými steroidy. In: Marek J. (ed): Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada Publishing 357–421.
- Molitch, M. E., Russell, E. J. (1990): The pituitary „incidentaloma“. *Ann. intern. Med.* 112: 925–931.
- Molitch, M. E. (1993): Incidental pituitary adenomas. *Amer. J. med. Sci.*, 306: 262–264.
- Molitch, M. E. (1995): Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 80: 3–6.
- Nammour, G. M., Ybarra, J., Naheedy, M. H., Romea, J. H., Aron, D. C. (1997): Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *Amer. J. med. Sci.*, 314: 287–291.
- Peacey, S. R., Toogood, A. A., Veldhuis, J. D., Thorner, M. O., Shalet, S. S. (2001): The relationship between 24-h growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: Impact of surgery or radiotherapy. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 259–266.
- von Werder, K. (1996): Pituitary enlargement. *Clin. Endocrinol.*, 44: 299–303.