

Diferenciální diagnostika selárních expanzí

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

3. interní klinika-klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Tumory selární oblasti jsou poměrně častým nálezem při zobrazovacím vyšetření této oblasti. Mohou mít různou etiologii, výrazně však převažují hypofyzární adenomy. Jejich klinická prezentace se pohybuje od klinicky zcela nezávažných, asymptomatických, až po život ohrožující a může být dána endokrinologickou dysfunkcí, nebo příznaky z útlaku okolních struktur. Všechny uvedené aspekty a odlišnosti musí být pečlivě posouzeny a na základě podrobného vyšetření musí být určen další správný postup. Tento přehledný článek shrnuje současný pohled na problematiku tumorů selární oblasti se zřetelem na jejich diferenciální diagnostiku.

Klíčová slova: hypofýza, sella turcica, tumory, adenomy, diagnostika.

Differential diagnosis of sellar masses

Sellar tumours are quite frequently found during imaging examination of respective region. Their aetiology is very variable, the most prevailing tumours being pituitary adenomas. Their clinical spectrum differs from clinically non-significant asymptomatic masses to life threatening ones and it could be determined by endocrine dysfunction and/or compressive symptoms. All these aspects and differences have to be carefully assessed and based on detailed examination further management has to be determined. Present review article reviews current view on the issue of sellar tumours with respect on their differential diagnosis.

Key words: pituitary, sella turcica, tumours, adenomas, diagnosis.

Interní Med. 2015; 17(4): 169–172

Úvod

Expanzivní procesy v oblasti tureckého sedla jsou poměrně častými nálezy, které můžeme objevit buďto při vyšetřování výpočetní tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR), prováděnými cíleně při podezření na onemocnění hypotalamo-hypofyzární oblasti, nebo z jiných důvodů (tzv. incidentalomy hypofýzy). Frekvence náhodných nálezů tumorů hypofýzy při zobrazovacích vyšetřeních se podle různých studií pohybuje od 5 do 28 % (2–4). Jedná se tedy o častý nález, který vyžaduje další vyšetření nutná ke správnému určení dalšího postupu. Tento článek stručně shrnuje základní přístup k pacientům s nálezem selárního tumoru z hlediska klinické endokrinologie.

Etiologie selárních expanzí

V oblasti tureckého sedla se setkáváme s expanzivními procesy různorodé etiologie. Zdaleka nejčastějšími příčinami jsou adenomy hypofýzy (cca v 91 %). Adenomy hypofýzy rozdělujeme podle velikosti na tzv. mikroadenomy, které mají v největším rozměru velikost do 1 cm včetně, a makroadenomy s velikostí nad 1 cm. Mezi mikroadenomy někdy vyčleňujeme ještě pikoadenomy s velikostí pod 2 mm a mezi makroadenomy pak gigantické adenomy s velikostí nad 4 cm. Podle sekrece hormonů adenomy rozdělujeme na tzv. klinicky afunkční a hormonálně aktivní. Klinicky afunkčních adenomů je přibližně 50 %, ale pokud bychom tyto tumory vyšetřovali histochemicky, prokázali bychom u většiny

z nich rovněž produkci hormonů, avšak buďto inkompletních, nebo v množství nedostačujícím k rozvoji příslušného klinického obrazu.

Méně častými tumory selární oblasti jsou kraniofaryngeomy a meningiomy, mezi málo časté tumory patří chordomy, sarkomy, gliomy, choristomy, schwannomy, tumory z germinálních

buněk, vaskulární tumory a sekundární tumory. Kromě tumorů se v selární oblasti mohou vyskytovat cysty (Rathkeho, arachnoidální, epidermoidní, dermoidní), malformace a hamartomy a řada jiných expanzí. V diferenciální diagnostice selárních expanzí musíme počítat i s lymfocytární hypofyzitidou (5, 6). Přehled

Tabulka 1. Etiologie expanzivních procesů selární oblasti

Hypofyzární adenomy	Prolaktinomy STH secernující adenomy ACTH secernující adenomy Glykopeptidové hormony secernující adenomy (LH, FSH, TSH, α podjednotka) Afunkční adenomy
Ostatní tumory	Kraniofaryngeomy Chordomy Meningeomy Sarkomy Gliomy Tumory ze zárodečných buněk (germinomy, dysgerminomy) Tumory z granulárních buněk (Schwannomy, choristomy) Metastázy solidních tumorů nebo hematologické
Cysty	Rathkeho cysty Arachnoidální cysty Epidermoidní cysty Dermoidní cysty
Zánětlivé procesy	Sarkoidóza Tuberkulóza Lymfocytární hypofyzitida Infekční procesy (abscesy)
Vaskulární léze	Tumory vycházející z cév Aneurysmata
Malformace a hamartomy	Ektopická hypofyzární tkáň Hypotalamické hamartomy Gangliocytozy
Ostatní léze	Histiocytóza X Granulomy z obrovských buněk

Obrázek 1. Normální MR obraz hypofýzy (z archivu prof. MUDr. J. Vymazala, D.Sc., Nemocnice Na Homolce, Praha 5)



Obrázek 2. MR obraz mikroadenomu v levé části hypofýzy (z archivu prof. MUDr. J. Vymazala, D.Sc., Nemocnice Na Homolce, Praha 5)



Obrázek 3. MR obraz gigantického adenomu hypofýzy (z archivu prof. MUDr. J. Vymazala, D.Sc., Nemocnice Na Homolce, Praha 5)



etiologie selárních expanzivních procesů je uveden v tabulce 1.

Klinický obraz a diagnostika selárních expanzí

Klinické příznaky selárních tumorů můžeme rozdělit na příznaky endokrinologické a příznaky neendokrinologické, které vesměs vyplývají z expanzivního chování tumoru. Endokrinologické příznaky dále rozdělujeme na příznaky z hormonální nadprodukce u adenomů s klinicky významnou sekrecí hormonů a příznaky z deficitu sekrece hypofyzárních hormonů, které vyplývají obvykle z útlaku zdravé hypofyzární tkáně tumorem.

Příznaky z hormonální nadprodukce a jejich diagnostika

Prolaktinomy nazýváme adenomy s nadprodukcí prolaktinu. Jedná se o nečastější hormonálně aktivní tumory hypofýzy. Prolaktin má řadu biologických účinků, z nichž je nejdůležitější antigonadotropní účinek, jehož důsledkem je hypogonadotropní hypogonadismus. Klinický obraz je poněkud odlišný u žen a u mužů. U žen je prolaktinom diagnostikován častěji již ve stadiu mikroadenomu a u žen ve fertilním věku se projevuje poruchami menstruačního cyklu (anovulace, oligomenorea, amenorea) a infertilitou a sekrecí z prsů (galaktorea). U mužů je prolaktinom častěji diagnostikován až ve stadiu makroadenomu a nejčastější klinickou manifestací jsou příznaky z jeho lokální expanze, cíleným pátráním často odhalíme i klinické

příznaky hypogonadizmu. Od prolaktinomů musíme odlišit tzv. **pseudoprolaktinomy**, které jsou afunkčními tumory, u nichž dochází jen k mírné hyperprolaktinemii, obvykle do 300 ng/ml, v důsledku tlaku tumoru na stopku hypofýzy, který zamezí transportu dopaminu do adenohypofýzy.

Základním laboratorním vyšetřením je vyšetření sérových koncentrací prolaktinu, které provádíme z odběru provedeného ráno nalačno, nejméně 2 hodiny po probuzení. U gigantických prolaktinomů s extrémní produkcí prolaktinu může být zjištěná koncentrace prolaktinu falešně nízká v důsledku tzv. „hook efektu“. Proto je nutné u takto velkých tumorů provést i vyšetření ve stonásobně naředěném séru (7).

Somatotropinomy jsou druhými nejčastějšími hormonálně aktivními adenomy hypofýzy, které autonomně produkují nadbytek růstového hormonu (GH) a u dospělých vyvolávají klinický obraz akromegalie. Klinicky se akromegalie projevuje zvětšováním akrálních partií (hlava, nadočnicové oblouky, nos, boltce, dolní čelist, rty, jazyk, prsty), postižením kloubů (tvarové změny kloubních ploch, poruchy artikulace, proliferace chrupavek, synovie, předčasný rozvoj artrózy a spondylartrózy), kožními změnami (ztluštění kůže a podkoží, otoky, hyperhidróza, seborea, acanthosis nigricans, cutis verticis gyrata, častější výskyt kožních benigních tumorů), gastrointestinálními poruchami (organomegalie, častější cholecystolithiasa, polypy žlučníku, polypy tlustého střeva, zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu), metabolickými

poruchami (porucha glukózové tolerance až diabetes mellitus, dyslipidemie, hyperfosfatemie, retence natria a vody), poruchami respiračního systému (makroglosie, zbytnění laryngu, kyfaskolióza s poruchou ventilace, syndrom spánkové apnoe), neurologickými příznaky (syndromem karpálního tunelu, cefalgie), endokrinologickými příznaky (polynodózní struma), kardiovaskulárními příznaky, které jsou pro pacienty limitující a podílejí se nejvíce na zvýšené morbiditě a mortalitě (hypertenze, akromegaliická kardiomyopatie, dysrytmie, akcelerovaná ateroskleróza).

Základní laboratorní diagnostika spočívá ve vyšetření sérových koncentrací GH třikrát za sebou v jednohodinových intervalech (u akromegalie jsou nad 0,4 ng/ml, obvykle však nad 2,5 ng/ml) a v průběhu orálního glukózového tolerančního testu (oGTT), kdy po zátěži glukózou klesají u zdravých jedinců na hodnoty pod 0,4 ng/ml, a vyšetření sérových koncentrací inzulínu podobného růstového faktoru-I (IGF-I), které jsou u akromegalie zvýšené nad příslušnou normu stanovenou podle věku a pohlaví.

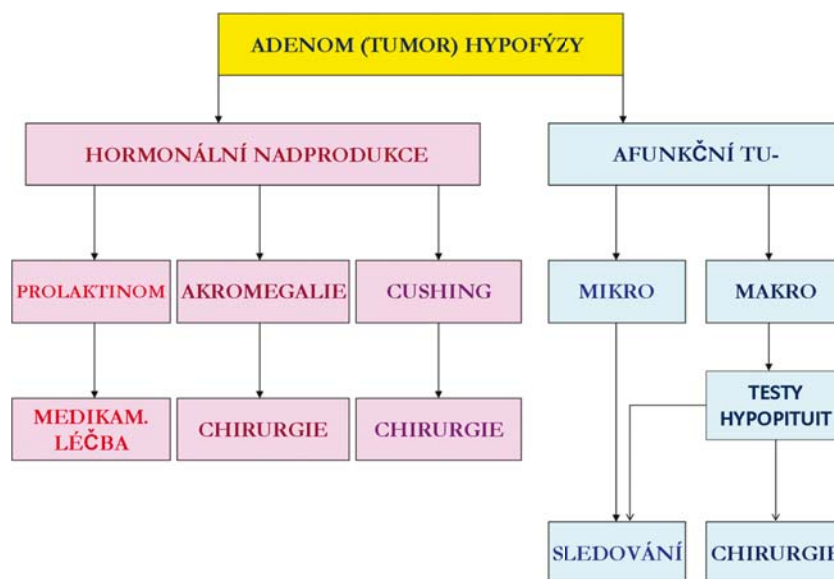
Kortikotropinomy nazýváme tumory hypofýzy s nadprodukcí adrenokortikotropního hormonu (ACTH), v jejímž důsledku dochází k autonomní nadprodukci kortizolu s klinickým obrazem Cushingovy choroby. Mezi základní klinické příznaky Cushingovy choroby patří vzestup hmotnosti, centrální obezita, ukládání tuku v oblasti obličeje (měsícovitý obličej), šije (býčí šije, buffalo hump), v supraklavikulární oblasti a na dalších místech (například spinální

lipomatóza). Na kůži se v typických případech vyskytují široké purpurové strie, a to nejen na břiše, ale často i na hýždích, stehnech, axilách, prsou. Především u žen se v závislosti na aktivitě onemocnění a výši nadprodukce androgenů můžeme setkat s hirsutizmem, akné, alopecií. Kůže je snadno zranitelná, rány se hůře hojí, častá je snadná tvorba hematomů a kožní infekce. Svaly v důsledku nadprodukce kortizolu atrofují, je přítomna svalová slabost, končetiny jsou tenké. Dochází k úbytku kostní hmoty, osteopenii a osteoporóze. Komplexním účinkem dochází k retenci sodíku, vody a arteriální hypertenzi. U většiny pacientů nacházíme poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus. Dalším metabolickým příznakem je dyslipidemie. U pacientů dochází ke kumulaci rizikových faktorů vzniku aterosklerózy a ischemické choroby srdeční, které jsou spolu s hyperkoagulačním stavem důvodem významně zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality.

Biochemická diagnostika Cushingovy choroby spočívá v průkazu autonomní nadprodukce kortizolu. Vyšetřujeme vylučování volného močového kortizolu za 24 hodin, vyšetření provádíme z nejméně 3 sběrů moči, a hodnoty jsou obvykle více než dvakrát zvýšené nad horní hranici normy. Dalším vyšetřením je vyšetření nočního sérového kortizolu ve spánku, diagnostické jsou hodnoty nad 148 nmol/l. Autonomii sekrece kortizolu potvrdíme dexametazonovým supresním testem s nízkou dávkou dexametazonu, hodnoty sérového kortizolu po dexametazonové supresi pod 50 nmol/l Cushingův syndrom vylučují, hodnoty nad 148 nmol/l pro něj naopak svědčí. V poslední době je do diagnostického algoritmu zařazováno vyšetření koncentrace kortizolu ve slinách ve 23:00 hod. Pokud prokážeme autonomní sekreci kortizolu, vyšetřujeme nejméně dvakrát ranní koncentrace ACTH. Hodnoty nesuprimované, tedy nad 10 pg/ml, svědčí pro tzv. ACTH dependentní etiologii, ke které patří i Cushingova choroba (9).

Tyreotropinomy nazýváme tumory s nadprodukcí tyreotropního hormonu (TSH). Jedná se o vzácné tumory, které se projevují klinickým obrazem hypertyreózy různé intenzity. Jsou velmi vzácné. Diagnostikujeme je podle klinického obrazu a laboratorně potvrdíme pomocí zvýšených sérových koncentrací volného tyroxinu (free-T4), eventuálně i volného trijodotyroninu (free-T3) a nesuprimovanými (normálními nebo zvýšenými koncentracemi TSH).

Obrázek 4. Zjednodušený algoritmus diferenciální diagnostiky a léčby adenomů hypofýzy Molitch ME, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995; 80: 3–6. Freda PU, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011; 96: 894–904



Gonadotropinomy nazýváme tumory s klinickou nadprodukcí gonadotropinů (luteinizačního hormonu – LH a folikulostimulačního hormonu – FSH). Jsou velmi vzácné, jejich klinické rozpoznání je obtížné a u většiny pacientů se projevují jako klinicky afunkční tumory.

Příznaky z deficitu sekrece hypofyzárních hormonů

U selárních expanzí se můžeme setkat s výskytem nedostatečnosti sekrece hypofyzárních hormonů (hypopituitarizmem) různého rozsahu. Při organickém postižení hypofýzy obvykle zaniká sekrece hypofyzárních hormonů v následujícím pořadí: GH, LH a FSH, TSH, ACTH a prolaktin s příslušnými klinickými obrazy, jejichž popis přesahuje rozsah tohoto článku. V rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky však musíme sekrece ostatních hypofyzárních hormonů vždy vyšetřit. Nepoznání zejména deficitní sekrece ACTH (centrální hypokortikalismus) a TSH (centrální hypotyreóza) by mohly mít pro pacienty fatální důsledky. Při lymfocytární hypofyzitidě dochází naopak často k výpadu ACTH již na začátku onemocnění, a často jde o jediný deficit.

Selární expanze se méně často mohou projevovat i nedostatečnou sekrecí antidiuretického hormonu (ADH), tedy diabetes insipidus (DI) centralis. DI není zcela typický pro adenomy hypofýzy, zde se spíše vyskytuje u menšiny pacientů jako komplikace chirurgického výkonu (přechodná, vzácně trvalá), relativně často se však vyskytuje

u kraniofaryngeomů, infiltrativních lézí a u lymfocytární hypofyzitidy (10).

Neendokrinologické příznaky selárních expanzí

S neendokrinologickými příznaky selárních expanzí vyplývajícími z útlaku okolních struktur se setkáváme především u makroadenomů respektive obdobně velkých selárních expanzí jiné etiologie. Při supraselární expanzi tumorů hypofýzy se nejčastěji setkáváme s tlakem na chiasma opticum, jehož důsledkem je porucha zorného pole, která má typicky bitemporální charakter. Všichni pacienti se supraselárním šířením expanzí, zejména v případě, že jsou v dotyku se zrakovou dráhou, musí být vyšetřeni oftalmologicky včetně vyšetření perimetru, nejlépe na specializovaném pracovišti. Výpad zrakového pole je většinou indikací k urychlenému neurochirurgickému řešení. Výjimkou jsou ve většině případů makroprolaktinomy, které jsou indikovány primárně k medikamentózní léčbě. Při paraselárním šíření se nejčastěji setkáváme s parézami okohybných nervů. Příznaků z lokální expanze však může být daleko více a jsou uvedeny v tabulce 2 (11).

Morfologická diagnostika

Magnetická rezonance (MR) je metodou první volby při zobrazení hypotalamo-hypofyzární oblasti. Má oproti CT vyšší senzitivitu, je bezpečnější z hlediska podání i.v. kontrastní látky, je schopna zobrazit i malé mikroadenomy, rozlišit přední a zadní lalok hypofýzy, odlišit karotické aneuryzma. **Výpočetní tomografie**

Tabulka 2. Přehled příznaků z lokálního útlaku okolních struktur (upraveno dle Melmed, S.: Evaluation of pituitary masses. In: DeGroot, L.J., Jameson, J.L. (eds.) Endocrinology, 4th Edition, 2001, Saunders, Philadelphia, USA, s. 283

Utláčovaná struktura	Klinické příznaky
Tractus opticus	Bitemporální hemianopsie Horní kvadrantové nebo bitemporální defekty zorného pole Slepota Skotomy
Hypothalamus	Poruchy termoregulace Poruchy příjmu potravy Poruchy příjmu tekutin a pocitu žízně Diabetes insipidus Poruchy spánku Poruchy chování Dysfunkce vegetativního nervového systému
Sinus cavernosus	Ptoza, diplopie, ophthalmoplegie Poruchy čítí v obličeji
Frontální lalok	Poruchy osobnosti Poruchy čichu
Temporální lalok	Temporální epilepsie
Útlak centrálních partií	Bolesti hlavy Hydrocefalus Psychózy Demence

(CT) používáme jen při nemožnosti použití magnetické resonance, zejména při její absolutní kontraindikaci.

Ve vzácných případech, zejména u selárních expanzí nejasné etiologie, především při podezření na nádorovu infiltraci, může být indikované **bioptické vyšetření**. Podle velikosti a lokalizace je možno využít některého z klasických neurochirurgických přístupů, nebo stereotaktické biopsie.

Léčba selárních expanzí

Léčba, respektive další postup po vyšetření pacientů se selární expanzí, záleží na velikosti, etiologii a klinickém obrazu. Pokud se týká postupu u nejčastějších adenomů hypofýzy, je založen jednak na sekreci hormonů a jednak na velikosti a příznacích z útlaku okolních struktur. Z hormonálně aktivních adenomů je třeba vždy správně diagnostikovat prolaktinom, který je jako jediný indikovaný v naprosté většině případů k primárně medikamentózní léčbě. U adenomů s nadprodukcí STH, ACTH a TSH je metodou první volby neurochirurgická léčba. U klinicky afunkčních tumorů postupujeme individuálně, hlavními rozhodovacími faktory jsou velikost tumoru a příznaky z útlaku okolních struktur. U afunkčních mikroadenomů většinou volíme pouze sledování pomocí MR. U makroadenomů je ve většině případů indikováno primárně chirurgické vyšetření, u menších makroadenomů bez přítomnosti příznaků z útlaku okolních

struktur může být indikováno pouhé sledování (3, 6, 12). Endokrinologická specifická léčba hormonálně aktivních tumorů přesahuje rozsah tohoto článku. V případě přítomnosti hypopituitarizmu musíme deficit substituovat dle příslušných pravidel (13).

Obdobně jako u adenomů hypofýzy postupujeme i u ostatních lézí. U infiltrativních procesů a maligních tumorů (většinou sekundárních) postupujeme individuálně, zpravidla ve spolupráci s onkologem.

Závěr

Expanzivní procesy v oblasti tureckého sedla jsou poměrně častým nálezem, ať již náhodným, či při cíleném vyšetření této oblasti. Mohou mít různou etiologii a projevoval se pestrým spektrem příznaků. Může jít o nález nezávažný, ale i ohrožující zdraví či život pacientů (14). Většina tumorů selární oblasti se projevuje endokrinologickými příznaky, které musí být pečlivě vyšetřeny a na endokrinologickém vyšetření závisí do velké míry další postup. Nadbytečná sekrece hormonů musí být příslušným specifickým způsobem korigována, deficity naopak správně substituovány. Péče o pacienty s tumory selární oblasti by měla být centralizována na specializovanou endokrinologická pracoviště zabývající se touto problematikou, která mají návaznost a spolupracují s celou řadou dalších odborností, především neurochirurgy, radiology,

oftalmology, onkology, případně dalšími odbornostmi.

Literatura

1. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, Migita K, Kurisu K. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg* 2006; 104: 884–891.
2. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817–820.
3. Molitch ME. Clinical review 65. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3–6.
4. Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, Hoover ED, Skarzynski J. CT of the normal pituitary gland. *Neuroradiology* 1986; 28: 161–165.
5. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 109–113.
6. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML. Endocrine Society. et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 894–904.
7. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA, Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–288.
8. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013; 16: 294–302.
9. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(Suppl 1): S5–14.
10. Hunn BH, Martin WG, Simpson S Jr, Mclean CA. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary* 2014; 17: 357–365.
11. Melmed S. Evaluation of pituitary masses. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*, 4th Edition, Philadelphia USA: Saunders 2001: s. 283.
12. Molitch M. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2008; 37: 151–171.
13. Hána V. Hypopituitarismus a diabetes insipidus centralis. Praha: Maxdorf 2011: 102s.
14. Marek J. Pituitary adenomas--where is the treatment heading at the beginning of the 21st century? *Vnitř Lek.*, 2010; 56: 690–694.

Článek přijat redakcí: 11. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 16. 8. 2015

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

1. lékařská fakulta UK

a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

michal.krsek@lf1.cuni.cz