

Mirjana Stojković,<sup>1</sup> Slavica Savić, Biljana Beleslin, Jasmina Ćirić,  
Miloš Žarković

## INVAZIVNI GONADOTROPNI ADENOM HIPOFIZE<sup>2</sup>

**Sažetak:** Pacijent star 57 godina prvi put se javio lekaru zbog pojave dvo-slika i ispada u vidnom polju. MR pregledom konstatovan tumor hipofize sa supra i retrosternalnom propagacijom posle čega je operisan transkranijalnim pristupom. PH nalaz pokazao je da se radi o hromofobnom adenomu, a posle kratkotrajnog poboljšanja vida, godinu i po dana od prve operacije zbog ponovnog slabljenja vida, operisan drugi put. Imunohistohemijsko ispitivanje tumorskog tkiva pokazalo da se radi o gonadotropnom adenomu, Ki-67 2%. Rezultati endokrinološkog testiranja su ukazali na hipopituitarizam. Posle druge operacije pacijentu je aplikovana i zračna terapija bez efekta na veličinu rest-tumora. Nakon godinu dana, operisan je treći put, transnazalnim pristupom. Kontrolni MR snimak učinjen 4 meseca od poslednje operacije opisuje tumor selarne regije i koštanih struktura srednje lobanjske jame sa propagacijom infratemporalno, retroselarno i delom supraselarno sa izraženim mas-efektom na pons.

Gonadotropni adenomi su benigni tumori koji nastaju iz gonadotropnih ćelija hipofize, najčešći su pituitarni makroadenomi i čine više od 90% klinički nefunkcijskih adenoma. Najčešće se javljaju kod muškaraca srednje životne dobi. U kliničkoj slici ne postoje znaci hormonske hipersekrecije te su ovi tumori obično makroadenomi u trenutku postavljanja dijagnoze i klinički se prezentuju znacima kompresivnog sindroma-oštećenjem vida, ispadima u vidnom polju, glavoboljom ili hipopituitarizmom. Mogu biti veoma agresivnog rasta. Pored kompresije optičke hijazme i zdravog tkiva hipofize, mogu se lokalno širiti na dole u paranazalne sinuse, lateralno u kavernoze sinuse i na gore u sam moždani parenhim. Lečenje ovih tumora je u prvom redu operativno sa velikim procentom rest/recidiva. Zračna terapija kao i medikamentna terapija su veoma ograničenih mogućnosti.

**Ključne reči:** gonadotropni adenom, makroadenom, hipopituitarizam, kompresivni sindrom.

<sup>1</sup> Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

<sup>2</sup> Mr Sc. Mirjana Stojković, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Dr Subotića 13, 11000 Beograd, Tel: +381-11-36-39-723, Fax: +381-11-36-39-776 Email: [mirjana.stojkovic@gmail.com](mailto:mirjana.stojkovic@gmail.com)

### ***Prikaz slučaja***

Pacijent star 57 godina, dvoje dece, prvi put je hospitalizovan u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, tokom septembra 2003. godine. Preveden sa Instituta za neurohirurgiju posle operativnog lečenja tumora hipofize sa supra i retroselarnom propagacijom. Tegobe su počele dva meseca pre operacije pojavom duplih slika i ispada u vidnom polju (bitemporalna hemianopsija). Kompjuterizovanom tomografijom, a zatim i magnetskom rezonancom, pregledom endokranijuma uočena je navedena tumorska promena. Operisan transkranijalnim pristupom avgusta 2003. godine kada je odstranjen supra i retroselarni deo tumora, do nivoa dorzalne sele, a za kasnije je planirana operacija transfenoidalnim putem. Patohistološki nalaz pokazao da se radi o hromofobnom adenomu hipofize koji pokazuje difuzni rast sa retkim pseudopapilarnim formacijama. Postoperativno dolazi do poboljšanja vida, a zaostaje parcijalni insipidni dijabetes, sekundarna hipotireoza i sekundarni hipokortizizam uz normalne vrednosti gondotropina i testosterona (tabele 1 i 2). Osećao se dobro do januara 2005. godine, kada se ponovo javlja slabljenje vida. Posle kontrolnog CT-a, koji ukazuje na veliki rest/recidiv tumora, ponovo operisan transkranijalnim pristupom početkom aprila 2005. kada je učinjena redukcija tumorske mase, a vid se ponovo poboljšava. Tokom maja i juna 2005. god sprovedena je konvencionalna zračna terapija bez postizanja efekta na veličinu tumora.

Za vreme druge hospitalizacije u našem Institutu, novembra 2005. iz parafinskih kalupa tumora napravljeni preparati koji su obrađeni imunohistohemijski. Imunohistohemijski nalaz: fokalna, a u pojedinim fragmentima tumorskog tkiva difuzna FSH pozitivnost umerenog do jakog intenziteta bojenja; fokalna LH imunopozitivnost intenzivne reakcije bojenja; retke manje grupe ćelija pokazuju TSH pozitivnost umerenog intenziteta bojenja. Tumorske ćelije ne ekspimiraju ACTH. Ki-67 pokazuje heterogenu distribuciju, pri čemu Ki-67 indeks iznosi oko 2%. Zaključak: invazivni adenom hipofize sa plurihormonalnom ekspresijom. Neurooftalmolog: VOD-cc 0,4; VOS-cc 1,0; motilitet OU uredan. VP konfrontacijski OU: bitemporalna hemianopsija. FOU: atrophio n. optici desc. pp OD. Posle kontrolnog MR pregleda u januaru 2006. koji ponovo opisuje invazivni tumor sa supra, para, retroselarnom propagacijom uz kompresiju ponsa i potiskivanje/kompresiju desnog n. opticus, ponovo operisan, transnazalnim pristupom.

Treća hospitalizacija u našem Institutu usledila je 4 meseca posle ove operacije, tokom maja 2006. godine kada je učinjen i kontrolni MRI endokranijuma koji pokazuje u nivou destruisane selarne jame ekspanzivnu promenu koja infiltriše strukture oba kavernoza sinusa, sfenoidnog planuma i zadnjeg etmoida, ispunjava sfenoid sa destrukcijom koštanih struktura poda sinusa i medijalnih delova velikih krila sfenoidne kosti sa infratemporalnom propagacijom i infiltracijom poda epifarinksa, parafaringealnih struktura i pterigopalatinskih jama, izraženije desno. Destrukcija klivusa sa propagacijom tumora u prepontinsku cisternu sa izraženim mas-efektom na

pons. Znaci manje izražene supraselarne propagacije do nivoa hijazme bez znakova dislokacije i infiltracije. Znaci defekta u centralnim delovima tumora, verovatno kao sekvela transsfenoidalne operacije. Hormonska testiranja tokom ove hospitalizacije ukazuju na razvoj sekundarnog hipogonadizma.

Tokom četvrte hospitalizacije u našem Institutu (oktobar 2006) učinjen kontrolni MR endokranijuma koji pokazuje stacionaran nalaz, a u cilju evaluacije daljih mogućnosti za medikamentnu terapiju pacijent je upućen na octreoscan. **<sup>99m</sup>Tc Tektrotid:** na glavi intraorbitalno postoji ovalna neoštro ograničena, velika zona diskretno pojačanog nakupljanja radiofarmaka na koji se nastavlja slična zona u projekciji leve maksile. U medijastinumu postoji difuzno diskretno pojačano vezivanje radiofarmaka, a u ostalim delovima tela se ne uočava patološko nakupljanje. Opisane zone pojačanog vezivanja, iako upadljive na okolno tkivo, nisu ubedljive kao dokaz prisustva tumora sa izrazitom ekspresijom somatostatinskih receptora.

Tokom svih hospitalizacija i kod kuće sve vreme je dobrog opšteg stanja, bez tegoba. Objektivno, prekomerno uhranjen, TV 177 cm, TT 87 kg, BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, urednog opšteg statusa, muškog tipa kosmatosti. Vidno polje konfrontacijski lako suženo uz ograničenu pokretljivost bulbusa do krajnjih lateralnih položaja. Jezik lako devira u desno pri protruziji. TA 120/80 mmHg, fr 68/min. Rutinske biohemijske analize su bile uredne sem povišenih vrednosti holesterola, LDL i triglicerida. Na terapiji osmolalnost seruma i urina uredna pri vodenom bilansu oko 2000mL. Tiroidni hormonski status i dnevna hidrokortizonska kriva ukazuju na adekvatnu supstituciju (tabele 1 i 2).

Pacijent je i dalje u dobrom opštem stanju na supstitucionoj terapiji uz redovne endokrinološke kontrole. Poslednja vizualizacija, mart 2008 (MRI) pokazuje stacionaran nalaz.

## ***Diskusija***

Gonadotropni adenomi su benigni tumori koji nastaju iz gonadotropnih ćelija hipofize. Ovo su najčešći pituitarni makroadenomi (1, 2), ali i najteži za identifikaciju jer je njihova sekrecija varijabilna, a njihovi sekretorni produkti ne daju prepoznatljiv klinički sindrom. Sredinom sedamdesetih kada su se gonadotropni adenomi prikazivali kao pojedinačni slučajevi mislilo se da su ovi tumori hipofize retki (3). Danas se zna da gonadotropni adenomi spadaju u grupu glikoproteinskih hormon-sekretujućih pituitarnih adenoma koji predstavljaju 30-40% svih pituitarnih tumora. Pituitarni tumori koji ne dovode do ispoljavanja kliničkih sindroma nazivaju se klinički nefunkcionalnim. Pokazano je da više od 90% ovih klinički nefunkcionalnih tumora proizvode gonadotropine, LH, FSH ili njihove subjedinice, odnosno predstavljaju gonadotropne adenome (1,2). Uprkos in vitro nalazima da se gonadotropne subjedinice proizvode u najvećem broju gonadotropnih tumora, hipersekrecija ovih subjedinica ili intaktnih

hormona in vivo je manje česta. Razlog disproporciji između tumorske produkcije i sekrecije mogao bi biti biosintetski ili sekretorni defekt neoplastičnih ćelija (2).

Gonadotropni adenomi se najčešće javljaju kod muškaraca srednje životne dobi, bez ispada u gonadnoj funkciji. Kod žena u reproduktivnom periodu mogu dovesti do hiperstimulacionog sindroma, dok u menopauzi visoke vrednosti gonadotropina otežavaju postavljanje dijagnoze ovog tumora.

Prisustvo pituitarne tumorske mase bez kliničke slike akromegalije, Kušingove bolesti ili značajne hiperprolaktinemije sa velikom verovatnoćom ukazuje na gonadotropni adenom. I pošto najčešće u kliničkoj slici ne postoje znaci hormonske hipersekrecije ovi tumori su obično makroadenomi u trenutku postavljanja dijagnoze, koji se klinički prezentuju znacima kompresivnog sindroma odnosno oštećenjem vida, ispadima u vidnom polju, glavoboljom ili znacima pituitarnog hormonskog deficita. Ređe se razvijaju kranijalna neuropatija, sindrom kavernoznog sinusa ili pituitarna apopleksija.

U studiji Arafaha koji je pratio 26 pacijenata sa velikim nefunkcionalnim adenomima hipofize prvi simptom je bio progresivno oštećenje vida, a 73% pacijenata je imalo defekt u vidnom polju, što je ukazivalo na kompresiju optičke hijazme. Zbog lokane kompresije hipofize ili portalne cirkulacije, može doći do razvoja hipopituitarizma. U pomenutoj studiji svih 26 pacijenata je imalo deficit hormona rasta, 96% hipogonadizam, 81% sekundarni hipotiroidizam i 61% sekundarni hipokorticism (4). Budući da mnogi pacijenti sa gonadotropnim adenomom nemaju evidentnu hormonsku hipersekreciju, ove tumore je često teško razlikovati od drugih intraselarnih masa. Intaktni FSH je povišen u oko 15% slučajeva,  $\beta$ -FSH subjedinica u 37% (5,6), dok je izolovana LH hipersekrecija retka i može biti praćena povišenim vrednostima testosterona kod muškaraca (7).

Neki tumori hipofize mogu biti veoma agresivnog rasta. Pored kompresije optičke hijazme i zdravog tkiva hipofize, mogu se lokalno širiti na dole u paranazalne sinuse, lateralno u kavernoze sinuse i na gore u sam moždani parenhim. Ovako agresivni tumori mogu biti hormonski aktivni ili klinički nefunkcionalni. Marker koji bi ukazao na proliferativni potencijal pituitarnih tumora mogao bi biti od koristi u planiranju terapijskog pristupa i daljeg praćenja (8). Pituitarna tumorogeneza je povezana sa poremećajem regulacije ćelijskog ciklusa, ćelijske diferencijacije i angiogeneze. Novija istraživanja ukazuju na centralnu ulogu pituitarnog tumor-transformišućeg gena (pttg) u pituitarnoj tumorogenezi. Pttg je novootkriveni estrogenom-regulisan aktivirajući onkogen čija ekspresija ima ulogu u kontroli mitoze, ćelijske transformacije, DNK popravke i regulacije gena. Poremećaj pttg ekspresije dovodi do hromozomske nestabilnosti i aneuploidije. Filippella i saradnici u svom radu nalaze da su jedra ćelija pituitarnih adenoma pozitivna na pttg u 89% i na Ki-67 u 98% slučajeva dok u normalnom pituitarnom tkivu nije detektovana ekspresija ni pttg ni Ki-67 (8). Najveći broj radova ukazuje da je Ki-67 indeks povezan i sa agresivnošću i invazivnim potencijalom pituitarnih adenoma, a neki radovi sugerišu da bi njegova vrednost

mogla da pomogne u diferencijaciji neinvazivnog od invazivnog adenoma hipofize (9,10). U radu Filippelle i saradnika cut-off vrednost Ki-67 indeksa za razlikovanje invazivnih od neinvazivnih tumora je bila 2,9% (8).

Terapijski pristup gonadotropnim adenomima određen je veličinom tumora, njegovim mass efektom i hormonskim statusom. U velikom broju slučajeva transsfenoidalna operacija je dovoljna, a u slučaju kompresije optičke hijazme popravak ili normalizacija defekta u vidnom polju se viđa i do 90% slučajeva. U slučajevima supraselarne propagacije neophodan je transsfenoidalni pristup sa uspehom uklanjanja tumora u celosti u oko 40% slučajeva (11), dok u oko 30% pacijenata dolazi do relapsa u periodu 5-10 godina (12).

Zračna terapija može biti od koristi u slučajevima kada je operacija nemoguća i u slučajevima velikog postoperativnog rest-tumora, mada je često udružena sa hipopituitarizmom (12). Pored konvencionalne radioterapije, danas se može koristiti i «gamma-knife» terapija koja predstavlja stereotaksičku administraciju gamma zračenja ( $Co^{60}$ ) u adenom u jednoj, velikoj dozi. Mana ove intervencije kod tumora koji imaju vanselarnu propagaciju je da je potrebna velika doza zračenja koja može oštetiti okolno nepituitarno tkivo (13).

Budući da su somatostatinski receptori nađeni u nefunkcionalnim tumorima hipofize pokušana je terapija ovih tumora somatostatinskim analogima. Iako je pokazano da terapija oktreotidom može dovesti do redukcije hormonske hipersekrecije i smanjenja gonadotropnog adenoma, ovakav efekat se viđa u malom broju pacijenata, a smanjenje tumora je veoma retko. Korist od ove terapije mogu imati eventualno pacijenti sa agresivnim tumorima kod kojih operacija i radioterapija nisu doveli do kontrolisanja bolesti (12, 13.) Dopaminski agonisti su takođe pokazali malu efikasnost u tretmanu pacijenata sa gonadotropnim adenomom. Iako dovode do smanjenja gonadotropina i alfa-subjedinice i in vitro i in vivo uslovima, u kliničkim studijama su pokazali slab efekat na redukciju povišenih vrednosti gonadotropina i slobodnih subjedinica, a retko su uzrokovali minimalno smanjenje tumorske mase (12). GnRH agonisti nisu pokazali uspešnost ni u smanjenju veličine tumora, niti u redukciji hormonske hipersekrecije, dok je GnRH antagonist (Nal-Glu GnRH) doveo do normalizacije FSH sekrecije u gonadotropnom adenomu, ali nije imao efekat na veličinu tumora. Iz ovih razloga, za sada, ne postoji adekvatna farmakoterapija ovih tumora. (12, 13).

Prikazan je pacijent sa invazivnim gonadotropnim adenomom rezistentnim na do sada primenjenu operativnu terapiju i terapiju zračenjem sa Ki-67 indeksom oko 2%. Oštećenje pituitarne hormonske rezerve detektovano je još pri prvoj hospitalizaciji, kao i značajno oštećenje vizusa. U skladu sa dosadašnjim saznanjima o maloj efikasnosti medikamentne terapije, terapija dopaminskim agonistima i GHRH analogima nije pokušana. Obzirom da octreoscan nije pokazao značajno prisustvo somatostatinskih receptora, takođe se odustalo od pokušaja lečenja somatostatinskim analogima. Razmarta se mogućnost upućivanja pacijenta u ustanovu gde je moguća aplikacija stereotaksične radioterapije («gamma-knife»).

Tabela 1

	<b>FSH</b>	<b>LH</b>	<b>test</b>	<b>LTH</b>	<b>STH</b>	<b>ACTH</b>	<b>kort</b>	<b>ft4/T4</b>	<b>TSH</b>	<b>βHCG</b>
<b>I hosp</b>	1.2	1.8	8.9	<73.0	0.01	3.3	19.3	8.5		
<b>II hosp</b>	2.5	2.4	17.5	<40	0.03	7.7	6.5	119.3	0.9	0.49
<b>III hosp</b>	2.2	1.5	4.3	11.3	<0.29	12.5	17.3	138.6	0.94	

Tabela 2

<b>ACTH test- I hosp</b>	kortizol	19.3	101.7	130.5	194.4
<b>ACTH test- II hosp</b>	kortizol	7.8	29.7	50.5	71.9
<b>Hidrocort. kriva</b>	kortizol	17.3	849.16	364.5	124.3
<b>LHRH test</b> I hospitalizacija	FSH	1.0		1.7	1.1
	LH	2.1		4.4	3.3
<b>LHRH test</b> III hospitalizacija	FSH	3.0		2.9	3.2
	LH	2.3		2.3	3.0

## Literatura

1. Snyder PJ. Extensive personal experience: Gonadotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1059-61.
2. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy for gonadotroph and thyrotroph tumors in: Molitch ME ed. *Advances in the management of pituitary tumors, Endocrinology and metabolism clinics of North America*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1999; 28(1):223-40.
3. Snyder PJ. Gonadotroph-cell adenomas of the pituitary. *Endor Rev*, 1985; 6:552-63.
4. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1173-79
5. Beckers A, Stevenaert A, Mashiter K et al. Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61:525-28.
6. Borges JL, Ridgway EC, Kovacs K et al. Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary tumor with concomitant elevation of serum alpha-subunit levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984;58:937-41.
7. Klibanski A, Deutch PJ, Jameson JL, et al. Luteinizing –hormone secreting pituitary tumor: byosinthetic characterization and clinical studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64:536-42.
8. Filippella M, Galland F Kujas M, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol*, 2006; 65(4):536-43.

9. Honegger J, Prettin C, Feuerhake F et al. Expression of Ki 67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. *Journal of Neurosurgery*, 2003; 99:674-79.
10. Zhao D, Tomono Y and Nose T. Expression of p27Kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness. *Acta Neurochirurgica*, 1999; 141:187-92.
11. Black PM, Zervas NT, Candia G. Management of large pituitary adenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1998; 29:443-47.
12. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11 suppl International): 93-99.
13. Snyder PJ. Gonadotroph adenomas in: Bardin CW ed. *Current therapy in endocrinology and metabolism*. Mosby-Year Book Inc, New York 1997; 56-58.