

Αποπληξία μη εκκριτικού αδενώματος υπόφυσης σε έφηβο

Ε. Τζεμανάκης,¹ Σ.Π. Ντουράκης,¹
Β. Αθανασίου,² Γ. Τόλης²

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
²Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ, Αθήνα

Pituitary non-secreting macroadenoma apoplexy
in an adolescent

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αδένωμα υπόφυσης, Αποπληξία υπόφυσης, Έφηβος, Υποφυσιακή ανεπάρκεια

Η αποπληξία της υπόφυσης είναι ασύνθετος κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται κλασικά από κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης και οφθαλμοπληγία. Συνήθως οφείλεται σε έμφρακτο ή αιμορραγία μακροαδενώματος της υπόφυσης. Η αποπληξία επιπλέκει το 0,6–12,3% των αδενωμάτων και εκδηλώνεται συνήθως σε ενήλικες (37,7–52 ετών).¹ Η συμπτωματική αποπληξία μη εκκριτικού αδενώματος της υπόφυσης σε παιδιά και εφήβους είναι πολύ σπάνια.² Η καθυστέρηση της διάγνωσης μπορεί να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο τύφλωσης και φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Περιγράφεται έφηβος ασθενής με κεφαλαλγία, πυρετό και μερική υποφυσιακή ανεπάρκεια, που έπασχε από αποπληξία μη εκκριτικού αδενώματος της υπόφυσης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Έφηβος 15 ετών, μαθητής, από την Αθήνα, εισήχθη στην Κλινική λόγω πυρετού έως 39,5 °C χωρίς ρίγος, έντονης

οπισθοκογχικής και μετωπιαίας κεφαλαλγίας, αισθήματος ζάλης και φωτοφοβίας από 4ημέρου. Ελάμβανε αγωγή με αναλγητικά, χωρίς ύφεση των συμπτωμάτων. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν αναστολή της καθ' ύψος αύξησης από την ηλικία των 14,5 ετών. Δεν κάπνιζε και δεν έπινε.

Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν τα εξής: Όψη πάσχιος, ύψος 160 cm, σωματικό βάρος 60,2 kg, επιφάνεια σώματος 1,50 m², αρτηριακή πίεση 110/80 mmHg, σφύξεις 96/min, θερμοκρασία 39,2 °C, ελαφρά δυσκαμψία αυχένα, σημείο Kerning (+), τρίχωση εφηβαίου κατά Tanner II, όγκος όρχεων 1,5–2 cm³, απουσία τρίχωσης μασχαλών και προσώπου, θυρεοειδής κ.φ.

Εργαστηριακά, διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: Hct 35%, MCH 22,2 pg, MCHC 32,4 g/dL, MCV 68,4 fL, λευκά αιμοσφαίρια 8900/mm³ (πολυμορφοπύρρνα 55%, λεμφοκύτταρα 34%, μεγάλα μονοπύρρνα 8%, ηωσινόφιλα 3%), αιμοπετάλια 290.000/mm³, ΤΚΕ 71 mm, ουρία 22 mg/dL, κρεατινίνη 1,1 mg/dL, γλυκόζη 103 mg/dL, χοληστερόλη 219 mg/dL, τριγλυκερίδια 139 mg/dL, λευκώματα ορού 7,0 g/dL, λευκωματίνες 4,1 g/dL, AST 19 U/L, ALT 26 U/L, γGT 52 U/L, ALP 88 U/L, LDH 220 U/L, CPK 103 U/L, αμυλάση 48 U/L, χοληρυθρίνη ολική 0,8 mg/dL με άμεση 0,13 mg/dL, ουρικό οξύ 4,2 mg/dL, Na 144 mEq/L, K 5,4 mEq/L, ασβέστιο 10,1 mg/dL, φωσφόρος 4,1 mg/dL, χρόνος προθρομβίνης 14,1 sec (INR 1,23), APTT 30 sec, ινωδογόνο 530 μg/dL, DD <0,25 μg/dL, FS (-), σίδηρος 90 μg/dL, σιδηροφυλλίνη 220 mg/dL, φερρίνη 173 ng/mL. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης: Hb A₂ 5,4% (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ, έως 3,3%), Hb F 3,2% (ΦΤ <1%). Δοκιμασία δρεπανώσεως (-), G6PD: Αποχρωματισμός σε 15 min (ΦΤ 15–60 min). Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: λευκωματίνη 48,8%, α₁-σφαιρίνη 4,7%, α₂ 14,4%, β 13,5%, γ 18,6%. Οι ορολογικές εξετάσεις για την αναζήτηση ανοσοσφαιρινών κλάσεως IgM έναντι μεγαλοκυτταροϊού, ιού Epstein-Barr, ιών έρπητα, ήταν αρνητικές. Γενική ούρων φυσιολογική.

Έγινε οσφυονωτιαία παρακέντηση. Το υγρό ήταν άχρουν και διαυγές. Κύτταρα: 145/mm³, καθ' υπεροχή λεμφοκύτταρα, γλυκόζη 66 mg/dL, LDH 27 U/L, λεύκωμα <20 mg/dL. Οι καλλιέργειες αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν στείρες.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα κ.φ. Ακτινογραφίες θώρακος και παραρρινίων κόλπων κ.φ. Η βυθοσκόπηση και ο έλεγχος των οπτικών πεδίων ήταν φυσιολογικός.

Σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου διαπιστώθηκε χωροκατακτητική εξεργασία στην υπόφυση (εικ. 1).

Σε ακτινογραφία του τουρκικού εφιπίου, η εγκάρσια διάμετρος του ήταν ελαφρώς διευρυσμένη, ενώ η απόσταση μεταξύ προσθίων και οπισθίων κλινοειδών αποφύσεων ήταν φυσιολογική, χωρίς οστική διάβρωση (εικ. 2).



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Χωροκατακτιπική εξεργασία υπόφυσης (βέλη).



Εικόνα 2. Ακτινογραφία τουρκικού επιπίου (βέλος).

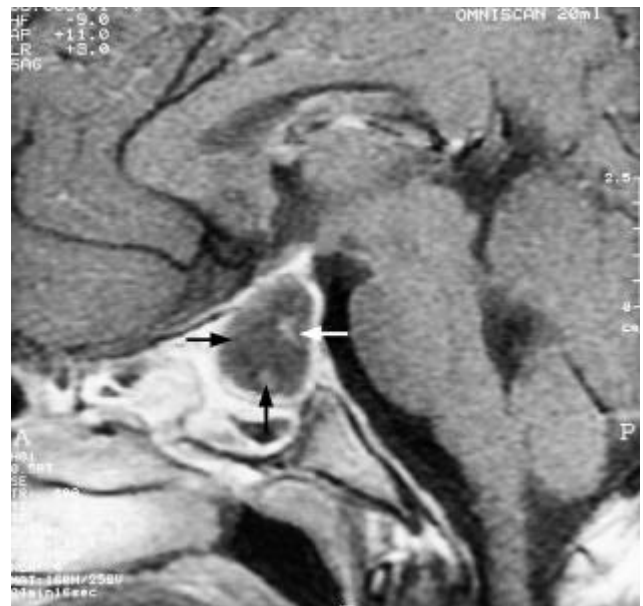
Σε μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης διαπιστώθηκε χωροκατακτιπική εξεργασία στο τουρκικό επιπίο, διαμέτρου 2x2,5 cm, η οποία προέβαλλε εντός του τουρκικού επιπίου, προκαλώντας εκβάθυνση του εδάφους αυτού, καθώς και στο σφηνοειδή κόλπο, χωρίς διάβρωση των οστών. Η εξεργασία απωθούσε το οπτικό χίασμα προς τα άνω και ιδιαίτερα το αριστερό οπτικό νεύρο. Εντός αυτής διακρίνονταν στοιχεία με υψηλό μαγνητικό σήμα, που μπορούσε να αντιστοιχεί σε

πρωτεϊνούχο ή αιμορραγικό υλικό. Η εικόνα συνηγορούσε περισσότερο για μακροαδένωμα της υπόφυσης, ενώ δεν ήταν δυνατό να αποκλείσει άλλους όγκους της περιοχής (π.χ. κρανιοφαρυγγίωμα ή μηνιγγίωμα) (εικ. 3).

Ο ορμονολογικός έλεγχος της υπόφυσης έδειξε τα εξής: Αυξητική ορμόνη (GH) 0,13 ng/mL (ΦΤ <2), σωματομεδίνη-1 (IGF-1) 114 ng/mL (ΦΤ 182–780), δεσμευτική πρωτεΐνη σωματομεδίνης (IGF-1BP3) 8,0 μg/L (ΦΤ 2–4), θυλακιοτρόπος (FSH) 0,4 mU/mL (ΦΤ 1–8), ωχρινοτρόπος (LH) 0,4 mU/mL (ΦΤ 0,6–12,0), 17OH-προγεστερόνη 0,1 ng/mL (ΦΤ 0,2–2), προλακτίνη (PROL) 4,1 ng/mL (ΦΤ <15), τεστοστερόνη (TESTO) 19 ng/100 mL (ΦΤ 350–1100), ελεύθερη τεστοστερόνη (F-TESTO) 1,0 pg/mL (ΦΤ 19–41), Δ4-ανδροστενδιόνη 0,2 ng/mL (ΦΤ 0,6–3,7), DHEA-S 110 ng/mL (ΦΤ 800–5600), φυλοσύνδετη σφαιρίνη (SHBG) 82 nmol/L (ΦΤ 10–70), κοριζόλη (πρωινή λήψη) 1,2 μg/100 mL (ΦΤ 5,5–23,5), ACTH (πρωί) 9,8 pg/mL (ΦΤ 10–100), θυροειδοτρόπος (TSH) 1,4 μU/mL (ΦΤ 0,2–5,0), ελεύθερη τριωδοθυρονίνη (FT3) 1,7 pg/mL (ΦΤ 1,9–5,8), ελεύθερη θυροξίνη (FT4) 0,5 ng/dL (ΦΤ 0,75–1,95), αντι-θυρεοσφαιρινικά αντισώματα (ΑΘΑ) 2 U/mL (ΦΤ 0–50), αντι-μικροσωματικά αντισώματα (ΑΤΡΟ) 3 U/mL (ΦΤ 0–50).

Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από λίγες ημέρες. Η διαφορική διάγνωση από άλλης φύσεως χωροκατακτιπική εξεργασία της περιοχής δεν ήταν περαιτέρω δυνατή και αποφασίστηκε η διασφηνοειδική αδενωμάτεκτομή. Έγινε προεγχειρητική προετοιμασία με χορήγηση υδροκορτιζόνης 30 mg/ημέρα και θυροξίνης 75 μg/ημέρα.

Στην ιστολογική εξέταση διαπιστώθηκε εκτεταμένη ισχαιμική νέκρωση χρωμόφου, κολλοειδούς τύπου, αδενώματος. Θεραπευτικά, χορηγήθηκε υδροκορτιζόνη 30 mg/ημέρα, θυροξίνη 100 μg/ημέρα και ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη 40 mg/ημέρα. Ο ασθενής εμφάνισε ήπιο παροδικό άπιο διαβήτη, για τον οποίο



Εικόνα 3. Μαγνητική τομογραφία υπόφυσης (βέλη).

δεν απαιτήθηκε αγωγή. Ο μετεγχειρητικός ορμονικός έλεγχος με βασικές τιμές και διεγερτικές δοκιμασίες (TRH, LH-RH κόπωση) έδειξε αδυναμία έκκρισης των TSH, FSH, LH, GH, PRL.

ΣΧΟΛΙΟ

Τα αδενώματα της υπόφυσης (χρωμόφοβα μη εκκριτικά και εκκρίνοντα GH, PRL, FSH, LH, TSH και ACTH) είναι ασυνήθη σε παιδιά και εφήβους (2% όλων των ενδοκρνιακών όγκων).^{3,4} Σε άλλη μελέτη, το 6% των ασθενών με αδένωμα της υπόφυσης που χειρουργήθηκαν ήταν κάτω των 20 ετών και, από αυτούς, το 65% ήταν έφηβοι.⁵ Σε αντίθεση με τους ενήλικες (30%), στα παιδιά και στους εφήβους τα μη εκκριτικά αδενώματα είναι σπάνια (3%). Στην ίδια μελέτη, αποπληξία της υπόφυσης είχε το 16% (22/136) των ασθενών κάτω των 20 ετών, που χειρουργήθηκαν λόγω αδενώματος της υπόφυσης. Από αυτούς, μόνο ένας είχε συμπτωματική αποπληξία, ενώ τα 2/3 των ασθενών με σιωπηλή αποπληξία έπασχαν από προλακτίνωμα.⁵ Συνεπώς, η συμπτωματική αποπληξία μη εκκριτικού αδενώματος της υπόφυσης σε έφηβο είναι πολύ σπάνια.

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε αποπληξία είναι η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, ο τραυματισμός στο κεφάλι, η ακτινοβολία της υπόφυσης, η λήψη βρωμοκρπίνης, κλωροπρομαζίνης, οιστρογόνων, αντιπηκτικών ή θρομβολυτικών, η διαβητική κετοξέωση, η αιμοκάθαρση, η αγγειογραφία εγκεφάλου ή καρωτίδων, η πνευμοεγκεφαλογραφία, οι δυναμικές δοκιμασίες της υπόφυσης, ο εργώδης τοκετός (σύνδρομο Sheehan), η κύηση και ο σακχαρώδης διαβήτης.⁶⁻¹²

Η κλινική εικόνα της αποπληξίας της υπόφυσης χαρακτηρίζεται από ξαφνική έντονη μετωπιαία κεφαλαλγία (75,8-95%), διαταραχές της όρασης με μείωση της οπτικής οξύτητας, ημιανοψία μέχρι και πλήρη απώλεια της όρασης (52-62,1%), πάρεση των εγκεφαλικών νεύρων III, IV, V (1ος κλάδος), VI, με αποκλίνοντα ή συγκλίνοντα στραβισμό, μυδρίαση, κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού και διαταραχές των οπτικών πεδίων (40,4-78%), ερεθισμό των μηνίγγων με ναυτία και εμέτους (21,1-69%), διαταραχές της συνείδησης με λήθαργο, διανοητική θόλωση, σύγχυση μέχρι και κωματώδη κατάσταση (89-19,3%), μνηγιγισμό (16,8%), ημιπάρεση (4,3%), πυρετό (2-3%) και διαταραχές του συμπαθητικού συστήματος. Επιπλέον, αρκετές παροδικές ή μόνιμες ενδοκρινολογικές παθήσεις προκύπτουν από την αποπληξία της υπόφυσης, όπως υπογοναδισμός (58-76%), έλλειψη της GH (88%), οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια (66%), δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός (42-53%) και άποιος διαβήτης (3%).^{1,6-8,12} Πολλές φορές, η κλινική εικόνα της αποπληξίας αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του αδενώματος.

Η διάγνωση της αποπληξίας γίνεται με βάση το ιστορικό και την κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Τα ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό δεν είναι διαγνωστικά και μπορεί να συγχέουν την αποπληξία της υπόφυσης με άλλα νοσήματα. Αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών και του λευκώματος είναι δυνατό να παρατηρηθεί.^{6-8,12}

Η ακτινογραφία του τουρκικού εφιπίου δείχνει διεύρυνση του με λέπτυνση ή διάθρωση των τοιχωμάτων του ή ακόμη και πλήρη εξαφάνιση του περιγράμματός του.^{6,7}

Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της αιμορραγίας στην οξεία φάση (24-48 ώρες). Αναδεικνύει υπέρπυκνη ενδοϋποφυσιακή μάζα, που αντιστοιχεί στο θρόμβο ή στην αιμορραγία, ενώ αργότερα γίνεται υπόπυκνη με υπέρπυκνο δακτύλιο μετά από χορήγηση σκιαγραφικού.^{6,7,13}

Η μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης βοηθά στην ανίχνευση της αιμορραγίας στην υποξεία φάση (4η ημέρα-1 μήνας). Η αιμορραγία πριν από την 7η ημέρα φαίνεται υπόπυκνη στις ακολουθίες T1 και T2, αλλά η ένταση του σήματος αυξάνει στην περιφέρεια του αδενώματος μετά την 7η ημέρα στην ακολουθία T1.^{7,13,14}

Η αγγειογραφία μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αποπληξίας και ανευρύσματος με υπαρακνοειδή αιμορραγία.⁷

Η διαφορική διάγνωση της αποπληξίας της υπόφυσης περιλαμβάνει άλλα νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος που εμφανίζονται οξείως, όπως τη ρήξη εγκεφαλικού ανευρύσματος, την αυτόματη υπαρακνοειδή αιμορραγία, την οξεία οπτική νευρίτιδα, την κροταφική αρτηρίτιδα, την οφθαλμοπληγική ημικρανία, την ανεπάρκεια της σπονδυλοβασικής αρτηρίας και τη μνηγιγίτιδα.^{5,6}

Η αποπληξία της υπόφυσης αποτελεί επείγον ενδοκρινολογικό και νευροχειρουργικό πρόβλημα. Η αντιμετώπιση της οξείας φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας και των οφθαλμονευρολογικών σημείων γίνεται με γλυκοκορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη 2 mg κάθε 6 ώρες ή υδροκορτιζόνη 100 mg κάθε 6 ώρες), τα οποία δρουν αποιδηματικά και ως θεραπεία υποκατάστασης. Διασφηνοειδική εκλεκτική αδενωμάτεκτομή είναι αναγκαία, όταν η θεραπεία με στεροειδή αποτύχει να βελτιώσει τις διαταραχές της όρασης και της συνείδησης.^{7,14}

Ο έφηβος ασθενής μας έπασχε από χρωμόφοβο μη εκκριτικό μακροαδένωμα της υπόφυσης, το οποίο, μέσω χωροκατάκτησης, είχε προκαλέσει πολύ ήπιες κλινικές εκδηλώσεις ανεπάρκειας του προσθίου λοβού της υπόφυσης (έλλειψη τρίχωσης, περιορισμένη σωματική

ανάπτυξη, μικροί όρχεις), που δεν είχαν γίνει αντιληπτές από τους οικείους του. Η έλλειψη ορμονικής παραγωγής δεν επέτρεψε την έγκαιρη κλινική αναγνώριση του αδενώματος. Η κλινική εικόνα έθεσε αρχικώς προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από μηνιγγίτιδα ή υπαραχνοειδή αιμορραγία, ενώ τα ευρήματα του εγκεφαλονωπιαίου υγρού θεωρήθηκαν συμβατά με ιογενή μηνιγγίτιδα. Η διάγνωση της αποπληξίας του αδενώματος πιθανολογήθηκε απεικονιστικά και τέθηκε ιστολογικά, χωρίς να διαπιστωθεί εκλυτικός παράγοντας της αποπληξίας.

Συμπερασματικά, η αποπληξία αδενώματος της υπόφυσης θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη μηνιγγίτιδα σε έφηβους ασθενείς με εμπύρετη κεφαλαλγία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε το Διευθυντή της Νευροχειρουργικής Κλινικής του ΠΓΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» κ. Θ. Λεβέντη και το Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του ίδιου Νοσοκομείου κ. Γ. Κοντογεώργο, για τη συνεργασία τους στη διάγνωση της νόσου.

ABSTRACT

Pituitary non-secreting macroadenoma apoplexy in an adolescent

E. TZEMANAKIS,¹ S.P. DOURAKIS,¹

B. ATHANASIOU,² G. TOLIS²

¹Academic Department of Medicine

²Department of Endocrinology

Hippokraton General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):395-398

Pituitary macroadenoma is rare in pediatric and adolescent populations and is usually hormonally functional. Symptomatic pituitary non-secreting macroadenoma apoplexy in an adolescent is a rare life-threatening event. The case is described of an adolescent with a four-day history of headache, fever and photophobia. A meningeal syndrome was postulated on clinical grounds and examination of the cerebrospinal fluid. Following clinical examination and hormone tests, a partial failure of the anterior pituitary was detected. The brain CT scan revealed a space-occupying lesion of the pituitary and on magnetic resonance imaging, a pituitary macroadenoma was suggested. Hypophysectomy was performed and histological examination showed an infarct of a non-functioning

macroadenoma. Hormonal substitution with thyroxine and steroids was prescribed. In conclusion, pituitary non-secreting macroadenoma apoplexy may be the diagnosis in an adolescent with headache and fever. A high index of clinical suspicion is necessary for its differentiation from acute meningitis.

Key words: Adolescent, Pituitary adenoma, Pituitary apoplexy, Pituitary deficiency

Βιβλιογραφία

1. BILLS DC, MEYER FB, LAWS ER, DAVIS DH, EBERSOLD MJ, SCHEITHAUER BW ET AL. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 1993, 33:602-609
2. MIZUTANI T, TERAMOTO A, ARUGA T, TAKAKURA K, SANNO N. Prepubescent pituitary null cell macroadenoma with silent macroscopic apoplexy. *Neurosurgery* 1993, 33:907-910
3. PARTINGTON MD, DAVIS DH, LAWS ER, SCHEITHAUER BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994, 80:209-216
4. PINTO G, ZERAH M, TRIVIN C, BRAUNER R. Pituitary apoplexy in an adolescent with prolactin-secreting adenoma. *Horm Res* 1998, 50:38-41
5. MINDERMANN T, WILSON CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995, 36:259-269
6. ΣΑΡΙΔΑΚΗ Α, ΤΑΣΟΠΟΥΛΟΣ ΧΝ, ΤΟΛΗΣ Γ. Υποφυσιακή αποπληξία. Στο: Αβραμίδης Α (Συντ.) *Επείγουσες Ενδοκρινολογικές Καταστάσεις*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1983:29-36
7. ΡΟΛΗ CA, ΟΒΕΡ KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993, 22:291-302
8. DE LA TORRE M, ALCAZAR R, AGUIRRE M, FERRERAS I. The dialysis patient with headache and sudden hypotension: consider pituitary apoplexy. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:787-788
9. VASSALO M, RANA Z, ALLEN S. Pituitary apoplexy after stimulation tests. *Postgrad Med J* 1994, 70:444-445
10. FUCHS S, BEERI R, HASIN Y, WEISS T, GOTSMAN M, ZAHGER D. Pituitary apoplexy as a first manifestation of pituitary adenomas following intensive thrombolytic and antithrombotic therapy. *Am J Cardiol* 1998, 81:110-111
11. LOUWERENS M, DE HENDER WW, POSTEMA PT, TANGHE HJ, LAMBERTS SWJ. Pituitary insufficiency and regression of acromegaly caused by pituitary apoplexy following cerebral angiography. *Eur J Endocrinol* 1996, 134:737-740
12. VIDAL E, CEVALLOS R, VIDAL J, RAVON R, MOREAU JJ, ROGUES AM ET AL. Twelve cases of pituitary apoplexy. *Arch Intern Med* 1992, 152:1893-1899
13. OSTROV S, QUENCER RM, HOFFMAN JC, DAVIES PC, HASSO ANM, DAVID NJ. Hemorrhage within pituitary adenomas: How often associated with pituitary apoplexy syndrome? *Am J Roentgenol* 1989, 153:153-160
14. MACCAGNAN P, MACEDO CLD, KAYATH MJ, NOGUEIRA RG, ABUCHAM J. Conservative management of pituitary apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:2190-2197

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece