

Adenomy hypofýzy z pohledu internisty

Jana Ježková, Tomáš Brutvan

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hypofyzární adenomy jsou nejčastější tumory selární oblasti. Nejčastějším typem adenomu jsou prolaktinomy, následují klinicky afunkční adenomy, akromegalie (STH produkující adenomy) a Cushingova choroba (ACTH produkující adenomy). Výjimečně se vyskytují tyreotropinomy (TSH produkující adenomy) a funkční gonadotropinomy. Stanovení správné diagnózy je založeno na manifestaci klinických příznaků, zhodnocení výsledků laboratorních vyšetření včetně dynamických testů a nálezů zobrazovacích vyšetření – nejčastěji magnetické rezonance mozku. Léčba hypofyzárních adenomů je často komplexní a využívá kombinace více léčebných postupů: neurochirurgické, medikamentózní a radiační léčby. Ve většině případů je metodou volby neurochirurgická operace. Výjimkou jsou prolaktinomy, u kterých je primární léčbou medikamentózní léčba dopaminergními agonisty.

Klíčová slova: hypofyzární adenom, prolaktinom, akromegalie, Cushingova choroba, hypopituitarismus.

Pituitary adenomas from the internist's perspective

Pituitary adenomas are the most common tumours of the sellar region. Prolactinomas are the most common type, followed by clinically non-functioning pituitary adenomas, acromegaly (Growth-Hormone secreting pituitary adenoma) and Cushing's disease (ACTH-secreting pituitary adenoma). Thyrotropinomas (TSH-secreting pituitary adenoma) and functional gonadotropinomas are rare. The correct diagnosis is based on the manifestation of clinical symptoms, evaluation of laboratory test results including dynamic tests, and imaging findings – most commonly Magnetic Resonance Imaging. Treatment of pituitary adenomas is often complex and involves a combination of treatment modalities: neurosurgery, medical therapy and radiotherapy. In most cases, neurosurgery is the treatment of choice. The exception is prolactinomas, for which the primary treatment is medical therapy with dopaminergic agonists.

Key words: pituitary adenoma, prolactinoma, acromegaly, Cushing's disease, hypopituitarismus.

Jak časté jsou adenomy hypofýzy a jak se rozdělují?

Hypofyzární adenomy tvoří 10–15 % všech nádorů CNS, což je řadí na třetí místo (1). Na základě analýzy dat z autopsií a radiologických studií je prevalence hypofyzárních adenomů udávána 16,7 % (2). Většina zahrnutých hypofyzárních adenomů je bez klinické manifestace. V epidemiologických studiích hodnotících výskyt klinicky manifestních hypofyzárních adenomů je zjištěná prevalence výrazně nižší, a sice 78–94 případů/100 tis obyvatel (3, 4). Nejčastěji se jedná se o pomalu rostoucí tumory, agresivní chování je zjištěno maximálně v 15 %, karcinomy hypofýzy jsou vzácné.

Existuje více klasifikací hypofyzárních adenomů hodnotících různá hlediska. Při dělení podle velikosti se rozlišují na mikroadenomy

(< 1 cm) a makroadenomy (> 1 cm). Podle hormonální aktivity pak hormonálně funkční a hormonálně afunkční adenomy. Z endokrino-logického hlediska jsou při hodnocení hormonální aktivity u klinicky manifestních adenomů hypofýzy nejčastějším typem prolaktinomy, následují klinicky afunkční adenomy, méně časté jsou akromegalie (STH produkující adenomy) a Cushingova choroba (ACTH produkující adenomy), vzácné jsou tyreotropinomy (TSH produkující adenomy) a funkční gonadotropinomy (3, 4).

Jaké jsou klinické projevy hypofyzárních adenomů?

Hormonálně funkční hypofyzární adenomy se klinicky projevují příznaky souvisejícími s nadprodukcí příslušného hypofyzárního hormonu.

Makroadenomy (hormonálně funkční a afunkční) se mohou manifestovat i příznaky z lokálního expanzivního růstu vedoucího k útlaku okolních struktur: bolest hlavy, hypopituitarismus různého stupně při poškození funkce zdravé hypofýzy, porucha zorného pole s charakteristickým nálezem bitemporální hemianopsie při útlaku zrakových nervů, porucha funkce okohybných nervů s rozvojem diplopie při paraselárním šíření do kavernózních splavů.

Apoplexie

Krvácení do adenomu může být prvním příznakem adenomu hypofýzy a vyskytuje se až u 12 % adenomů (5). Větší krvácení se projevují intenzivní bolestí hlavy a poruchou zraku. Při masivní pituitární apoplexii se v důsledku úniku krve do meningeálních prostor a rychlému vzniku hypopituitarismu může rozvinout i meningeální syndrom a porucha vědomí různého stupně.

Jak diagnostikujeme hypofyzární adenomy?

Ke stanovení správné diagnózy hypofyzárního adenomu je nezbytné provedení hormonálního vyšetření, vyšetření oblasti tureckého sedla pomocí zobrazovací metody, nejčastěji magnetickou rezonancí. Nedílnou součástí vyšetření pacientů s makroadenomy hypofýzy je i vyšetření neurooftalmologické.

Jaký je léčebný postup u adenomů hypofýzy?

Léčba hypofyzárních adenomů je často komplexní a využívá kombinace více léčebných postupů: neurochirurgické, farmakologické a radiační léčby. Jednotlivé metody jsou komplementární a vedou k dosažení optimálního léčebného výsledku. Volba léčebného postupu závisí na hormonální aktivitě adenomu hypofýzy, velikosti tumoru a jeho vztahu k okolním strukturám. V některých případech je u afunkčních hypofyzárních adenomů možným přístupem i sledování pacienta. U hormonálně aktivních adenomů hypofýzy je ve většině případů metodou volby léčba chirurgická. Výjimkou jsou prolaktinomy, u kterých je primární léčbou medikamentózní léčba dopaminergními agonisty.

Jaká jsou specifika jednotlivých typů adenomů hypofýzy?

Klinicky afunkční adenomy hypofýzy

Klinicky afunkční adenomy hypofýzy jsou často náhodným nálezem při vyšetření zobrazovacími metodami mozku (MR nebo CT), které byly indikovány z jiných důvodů než pro podezření na selární lézi.

Podle označení se jedná o adenomy bez klinických příznaků nadprodukce hypofyzárních hormonů. Z histopatologického hlediska jde pouze výjimečně o zcela nesekreční adenomy, tedy tzv. null cell adenomy (bez imunohistochemicky prokazatelné detekce hypofyzárních hormonů a transkripčních faktorů). U většiny klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů se při imunohistochemickém vyšetření prokáže pozitivita některého hypofyzárního hormonu, tyto adenomy tedy hormony tvoří, ale nesecernují, event. secernují ve velmi nízkých koncentracích bez klinických projevů.

Afunkční makroadenomy se mohou projevovat příznaky z útlaku okolních struktur. Významná část afunkčních adenomů hypofýzy je asymptomatická.

Růst afunkčních mikroadenomů lze pozorovat u cca 10 % pacientů. U makroadenomů je růst častější a je pozorován u cca 25 % pacientů (6).

Afunkční mikroadenomy, které nejeví dynamiku růstu, se pouze sledují. K chirurgické léčbě jsou indikováni symptomatictí pacienti s afunkčními adenomy hypofýzy: výpad na zorném poli, neurologický deficit (zejména okohybná porucha), hydrocefalus, rozvoj hypopituitarismu, pituitární apoplexie nebo růst tumoru v průběhu sledování. Radikální chirurgické resekce afunkčních adenomů hypofýzy bývá dosaženo u 60–71 % pacientů (7). Radioterapie, nejčastěji stereotaktická radiochirurgie, je indikována především jako léčba sekundární v případě parciální resekce tumoru anebo recidivy adenomu. U části pacientů s afunkčními adenomy vede farmakologická léčba dopaminergními agonisty (kabergolin) k zástavě růstu či zmenšení tumoru. Tato léčba je využívána především u rizikových pacientů vyššího věku neúnosných k operačnímu výkonu.

Prolaktinomy

Prolaktinomy jsou nejčastější hypofyzární adenomy. Prevalence prolaktinomů je 44–62 případů/100 000 obyvatel (3, 4). V České republice by mělo být až 6 000 pacientů s prolaktinomy. Záchyt je častější u žen, u kterých se v 80 % jedná o mikroadenomy. U mužů jsou prolaktinomy většinou zachyceny ve stadiu makroadenomu.

Hyperprolaktinémie je charakteristickým laboratorním nálezem prolaktinomu, ale může mít i jiné příčiny. Vyskytuje se i za fyziologických stavů, může být indukována farmakologicky nebo je patologická hyperprolaktinémie způsobena jinou příčinou než prolaktinomem (Tab. 1).

Vyšetření prolaktinu není standardizováno a sérové hladiny prolaktinu se stanovují různými kity a diagnostickými laboratorními systémy. Výsledky jsou udávány buď v $\mu\text{g/l}$ nebo v mIU/l . Poměr $\mu\text{g/l}$ k mIU/l je 1 : 20.

Klinický obraz hyperprolaktinémie může být různý od asymptomatického průběhu až po klinicky typicky vyjádřený projevující se u žen infertilitou, poruchami menstruačního cyklu a galaktoreou, u mužů poklesem libida a potence a infertilitou, výjimečně gynekomastií a vzácně galaktoreou. Hypogonadismus vede k rozvoji osteoporózy. Makroprolaktinomy se manifestují i příznaky z lokální expanze.

Diagnostika prolaktinomu spočívá v průkazu zvýšených koncentrací prolaktinu a zobrazení prolaktinomu nejčastěji pomocí magnetické rezonance. Diferenciálně diagnosticky je důležité odlišit prolaktinom od afunkčního tumoru selární oblasti tzv. pseudoprolaktinomu. Principem vzniku hyperprolaktinémie u pseudoprolaktinomu je útlak hypofyzární stopky tumorem vedoucí k omezení inhibičního vlivu dopaminu na produkci prolaktinu ve zdravé hypofyzární tkáni. Rozlišení je důležité pro léčebnou strategii.

Léčbou volby u prolaktinomů je medikamentózní léčba dopaminergními agonisty (DA). Působí na dopaminergní D2 receptory laktotropních buněk hypofýzy a prolaktinomů stejně jako dopamin, tedy brzdí sekreci prolaktinu. V České republice jsou k dispozici 3 přípravky v tabletové formě: bromokriptin (Medocriptine) s dobou trvání účinku

Tab. 1. Příčiny hyperprolaktinémie

Fyziologická hyperprolaktinémie	Farmakologicky vyvolaná hyperprolaktinémie	Patologická hyperprolaktinémie
Noční vzestup prolaktinu	Estrogeny (HRT, kontraceptiva)	Prolaktinom
Gravidita	Psychofarmaka	Adenomy se smíšenou sekrecí (nejčastěji růstový hormon a prolaktin)
Laktace	Antidepresiva (tricyklická antidepresiva, tetracyklická antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI, inhibitory zpětného vychytávání monoaminů – MAOI)	Organické procesy hypotalamo-hypofyzární oblasti (nádory, infiltrativní onemocnění, lymfocytární hypofyzitidy, empty sella a jiné)
Dráždění prsních bradavek mimo laktaci	Antipsychotika	Periferní hypotyreóza
Pohlavní styk	Prokinetika (metoklopramid, domperidon)	Syndrom polycystických ovarií
Reaktivní hyperprolaktinémie: stres, úzkost	Blokátory H ₂ receptorů	Chronické renální selhání
Hypoglykemie	Antihypertenziva (α-methylidopa, reserpin, blokátory kalciových kanálů – verapamil)	Cirhóza jater
Hypertermie	Opioidy (kodein, morfin)	Postižení hrudní stěny
Cvičení	Narkotika	Addisonova choroba
	Prostaglandiny	Epileptické paroxysmy
	Antiepileptika (valproát)	Idiopatická hyperprolaktinémie

8–12 hodin, kabergolin (Dostinex) s dobou trvání účinku delší než 168 hodin a kvinagolid (Norprolac) s dobou trvání účinku 24 hodin. Dávky používané k léčbě prolaktinomu jsou individuální.

V současné době je nejčastěji užívaným DA kabergolin (Dostinex), který je možné s ohledem na dlouhý biologický poločas užívat většinou pouze 1–2× týdně. S ohledem na dosažení dobré tolerance medikamentózní léčby je nutné podávání léku ve vzestupných dávkách, po jídle, zpravidla na noc. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují nauzea až zvracení, nechutenství, ortostatická hypotenze, pocity slabosti, méně často bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, zácpa, psychické změny (úzkost, deprese), manifestace psychotických příznaků a poruchy spánku. Léčba DA je velmi účinná a ve většině případů dobře tolerovaná. Léčba neúčinnějším kabergolinem vede k normalizaci prolaktinémie u 95 % mikroprolaktinomu a 80 % makroprolaktinomu (8, 9). U většiny prolaktinomu dochází i k výraznému zmenšení velikosti adenomu a u mikroprolaktinomu může dojít i k jejich vymizení.

Cílem léčby je normalizace prolaktinémie vedoucí k úpravě hypogonadismu, fertility a vymizení galaktorey. U makroprolaktinomu je nezbytná zástava růstu a zmenšení velikosti adenomu.

Medikamentózní léčba prolaktinomu bývá často dlouhodobá, i celoživotní.

Při rezistenci nebo intoleranci medikamentózní léčby nebo při některých komplikacích volíme léčbu neurochirurgickou, event. radioterapii, nejčastěji stereotaktickou radiochirurgii.

Akromegalie

Prevalence akromegalie je 8,5–13,7 případů/ 100 000 obyvatel (3). V 99 % je příčinou akromegalie adenom hypofýzy.

Pro akromegalii je typické, že diagnóza bývá stanovena až několik let od začátku onemocnění. Klinické příznaky akromegalie jsou pestré a postihují prakticky celý organismus. Nápadné bývají typické akralní změny (zvětšení čelisti, především dolní, rozestup zubů, makroglosie, zvětšení nosu a nadočnicových oblouků), rukou (tzv. kolíkovité prsty) a nohou. Při delším trvání onemocnění se často rozvíjí velmi obtěžující artrotické změny, především velkých kloubů. Při akromegalii vzniká kardiomegalie na podkladě koncentrické biventrikulární hypertrofie myokardu.

Arteriální hypertenze se vyskytuje až u 50 % pacientů s akromegálií, častější je výskyt arytmií a předčasná manifestace aterosklerotického postižení. Porucha glukózové tolerance nebo diabetes mellitus jsou zjištěny v 18–40 %. Častým nálezem je uzlová struma, zvýšený výskyt polypů tlustého střeva a kolorektálního karcinomu. K dalším příznakům patří syndrom spánkové apnoe (40–50 %), nadměrné pocení (50 %), syndrom karpálního tunelu (20 %) (10). U makroadenomů se mohou vyskytovat i místní příznaky vyvolané tumorem.

Neléčená hormonálně aktivní akromegalie je spojena s významným snížením kvality života a se zvýšenou morbiditou a mortalitou, způsobenou dominantně kardiovaskulárními komplikacemi. Po potlačení aktivity onemocnění se mortalita upravuje na úroveň běžné populace (10, 11).

U pacientů s podezřením na akromegalii musíme diagnózu potvrdit laboratorně stanovením STH (růstový hormon) a IGF-I (inzulinu podobný růstový faktor I). Růstový hormon odráží sekreční aktivitu adenomu, IGF – I metabolickou odpověď organismu. Sérové koncentrace IGF-I jsou během dne stabilní a odrážejí integrovanou sekreci STH. Koncentrace IGF-I musíme porovnávat s příslušnými koncentracemi pro dané pohlaví, věk a použitou metodu stanovení, je nezbytné mít k dispozici spolehlivé normy laboratoře, kde bylo vyšetření provedeno. Koncentrace IGF-I může být ovlivněna za některých stavů – nižší koncentrace IGF-I se vyskytuje při hypotyreóze, malnutrici, dekompenzaci diabetu mellitus, jaterním a renálním selháním nebo podáváním orálních estrogenů.

Růstový hormon má pulzní sekreci, proto má jednorázový odběr omezenou výpovědní hodnotu a doporučuje se provedení opakovaných stanovení STH (obvykle 3) v průběhu 1 hodiny (12). K potvrzení diagnózy akromegalie je možné využít stanovení sérových koncentrací růstového hormonu v orálním glukózovém tolerančním testu. U zdravého jedince dochází po podání 75 g glukózy k poklesu GH pod 1 µg/l (u senzitivních metod pod 0,4 µg/l), u pacientů s akromegálií k supresi nedochází (13).

Po biochemickém potvrzení diagnózy akromegalie následuje zobrazovací vyšetření hypofýzy k průkazu adenomu hypofýzy a jeho vztahu k okolním strukturám. Metodou první volby je vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí.

Neurochirurgická léčba je metodou volby v léčbě akromegalie. V centrech specializovaných na operace hypofýzy je dosaženo vyléčení u asi 85 % mikroadenomů a 40–50 % makroadenomů (14, 15).

Pokud nedojde k úplné resekci tumoru a normalizaci hormonální aktivity, pak je našim pracovišti obvykle v závislosti na lokalizaci a velikosti rezidua indikována reoperace nebo radiační léčba.

Na našem pracovišti indikujeme radioterapii, nejčastěji stereotaktickou radiochirurgii, při pooperačním reziduu tumoru hypofýzy, vzácně jako léčbu primární. Do uplatnění efektu radioterapie (medián doby normalizace je cca 4,5 roku) je nutné podávat k normalizaci hormonální aktivity medikamentózní léčbu.

Medikamentózní léčba je obvykle indikována u pacientů s přetrvávající hormonální aktivitou po chirurgické léčbě. K dispozici jsou tři skupiny léků: dopaminergní agonisté, analogy somatostatinu a blokátory receptorů pro růstový hormon.

Z dopaminergních agonistů se v léčbě akromegalie využívá kabergolin, který je dostatečně účinný jen u pacientů s mírnou aktivitou akromegalie.

V léčbě hormonálně aktivní akromegalie se používají somatostatinová analogy 1. generace – depotní formy oktreotidu (Sandostatin LAR) a lanreotidu (Somatulin Autogel), které se váží a působí především prostřednictvím somatostatinového receptoru typu 2 a 5. Mezi nežádoucí účinky patří břišní dyskomfort a průjem v prvních dnech po aplikaci, nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vznik cholecystolitiázy (až u 30 % léčených pacientů). Normalizace koncentrací IGF-I je dosaženo u 17–35 %, podstatného snížení velikosti tumoru u cca 75 % pacientů (16). U části pacientů rezistentních na léčbu somatostatinovými analogy 1. generace je možné zvážit podávání somatostatinového analogu 2. generace pasireotidu, který má výrazně vyšší afinitu k somatostatinovým receptorům typu 5, 1 a 3. Jeho nevýhodou je častý vznik poruchy glukózové tolerance až diabetu mellitu (16–18).

U pacientů rezistentních k léčbě somatostatinovými analogy, resp. kombinované léčbě somatostatinovými analogy a dopaminergními agonisty je indikována léčba blokátorem receptorů pro růstový hormon – pegvisomantem (Somavert). Pegvisomant je podáván nejčastěji v kombinaci se somatostatinovými analogy, vzácněji samostatně. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hepatopatie s elevací jaterních enzymů, ve většině případů pouze tranzitorní (19).

Cushingova choroba

Cushingova choroba je označení pro centrální ACTH – dependentní formu Cushingova syndromu, který vzniká v důsledku nadprodukce ACTH hypofýzou (hypofyzárním adenomem). Jedná se o nejčastější příčinu endogenního Cushingova syndromu. Cushingova choroba se vyskytuje častěji u žen oproti mužům, přibližně v poměru 4 : 1.

Pro klinický obraz Cushingovy choroby je charakteristické komplexní postižení celého organismu projevující se vzestupem hmotnosti a případně vznikem obezity. Obezita má typický charakter, jedná se o tzv. centripetální či viscerální obezitu, dále dochází k akumulaci tuku v obličeji (tzv. měsícovitý obličej) a na zadní straně krku (tzv. býčí šíje). Naproti tomu končetiny jsou tenké, což je kromě odlišné distribuce tukové tkáně způsobené i atrofií svalů. Dalším rysem je tenká, snadno

zranitelná kůže se sklonem k snadné tvorbě modřin. U cca 50 % pacientů se vyskytují široké, tmavě fialové strie, nejčastěji na břiše. Do klinického obrazu patří i porucha menstruačního cyklu až amenorea a infertilita u žen, pokles libida u mužů, časté jsou psychické změny ve smyslu emoční lability, afektivní poruchy nebo deprese. U pacientů je zvýšené riziko infekčních onemocnění a jejich komplikací. Častým nálezem je úbytek kostní hmoty – osteopenie až osteoporóza. Pacienti s aktivní Cushingovou chorobou mají oproti běžné populaci výrazně zvýšenou morbiditou a mortalitou, a to především v důsledku kardiovaskulárního postižení. U většiny pacientů je přítomna arteriální hypertenze, porucha glukózové tolerance či diabetes mellitus a dyslipidemie. Kromě uvedených faktorů se na zvýšeném kardiovaskulárním riziku podílí i hyperkoagulační stav se zvýšenými hladinami faktoru VIII, faktoru IX, von-Willebrandova faktoru a zvýšením tvorby trombinu (20).

Diagnostika Cushingovy choroby – ACTH produkujícího adenomu hypofýzy se opírá o potvrzení přítomnosti autonomní nadprodukce kortizolu a průkazu zdroje nadprodukce ACTH v hypofyzárním adenomu. Při laboratorním vyšetření je pro autonomní nadprodukcí kortizolu charakteristická nedostatečná suprese ranního sérového kortizolu v dexamethasonovém testu s nízkou dávkou dexamethasonu (hodnota ranního kortizolu > 50 nmol/l), porušení cirkadiánní variability sérového kortizolu, respektive chybění nočního poklesu (noční sérový kortizol ve 24 hod > 150 nmol/l), alternativou je stanovení koncentrace kortizolu ve slinách (noční kortizol ve slinách > 9 nmol/l) anebo zvýšené vylučování volného močového kortizolu. Vzhledem k variabilitě sekrece a vylučování kortizolu se doporučuje vycházet nejméně ze dvou nezávislých stanovení.

Pro ACTH dependentní formu Cushingova syndromu svědčí normální nebo zvýšená koncentrace ACTH (ACTH > 10 pg/ml).

V diferenciální diagnostice ACTH dependentních forem Cushingova syndromu, tedy v odlišení hypofyzární a paraneoplastické (ektopické) nadprodukce ACTH se uplatňují dynamické testy (dexamethasonový test s vysokou dávkou dexamethasonu (8 mg)), desmopresinový test, kortikoliberinový (CRH) test. Nejspolehlivější metodou je katetrizace obou sinus petrosi inferiores (SPI). Při simultánních odběrech krve z SPI a periferních žil svědčí pro Cushingovu chorobu poměr mezi hodnotami ACTH z periferie a SPI > 2 basálně a > 3 po stimulaci CRH (kortikoliberinem) či při nedostupnosti desmopresinem.

Součástí vyšetřovacího postupu je provedení magnetické rezonance se zaměřením na hypofýzu. ACTH produkující adenomy hypofýzy jsou většinou mikroadenomy a na MR jsou prokazatelné asi u 60 % pacientů. Je nutné vést v patrnosti, že ložiskové léze < 6 mm jsou na MR hypofýzy náhodně zjišťovány u 10 % dospělé populace. Stanovení správné diagnózy Cushingovy choroby může být obtížné a často vyžaduje vyšetření na specializovaném pracovišti.

Neurochirurgická léčba je metodou první volby v léčbě Cushingovy choroby. Ve specializovaných centrech je po operačním výkonu dosaženo hormonální normalizace u 80–90 % pacientů s mikroadenomy a přibližně 50 % pacientů s makroadenomy (21). Radiační léčba je obvykle metodou druhé volby léčby u ACTH produkujících adenomů hypofýzy, nejčastěji bývá používána stereotaktická radiochirurgie. U Cushingovy choroby je medián dosažení hormonální normalizace

30 měsíců (22). Hormonální aktivitu Cushingovy choroby je možné tlumit medikamentózní léčbou. Medikamentózní léčba je indikována u pacientů s přetrvávající hormonální aktivitou po neúspěšném neurochirurgickém výkonu nebo po radioterapii, kdy čekáme na nástup jejího účinku. Zvláštní indikací je léčba před chirurgickým řešením – předoperační příprava pacientů s těžkou floridní formou Cushingovy choroby k ovlivnění metabolických odchylek a zlepšení klinického stavu. V medikamentózní léčbě se využívají centrálně působící léky, blokátory steroidogeneze nebo léčba kombinovaná. Centrálně působící léky ovlivňují na úrovni neuroendokrinní sekreci ACTH. Do této skupiny patří dopaminergní agonisté, využíván je nejúčinnější kabergolin, a somatostatinová analoga, v léčbě Cushingovy choroby je nejúčinnější pasireotid. Blokátory steroidogeneze působí na buňky kůry nadledvin, ve kterých inhibují aktivitu enzymů adrenální steroidogeneze. Do této skupiny patří ketokonazol, metyrapon, mitotan, osilodrostat. Z nežádoucích účinků se při podávání metyraponu může vyskytovat nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, arteriální hypertenze, hepatopatie, u žen v důsledku vzestupu hladin androgenů hirsutismus a akné. U ketokonazolu je nejzávažnějším nežádoucím účinkem hepatotoxicita.

V medikamentózní léčbě Cushingovy choroby se často využívá kombinační léčba, která umožňuje snížení dávek jednotlivých preparátů a tím snížení rozvoje nežádoucích účinků a zároveň zvýšení účinnosti medikamentózní léčby.

Výjimečně se u pacientů s refrakterní Cushingovou chorobou s přetrvávající hormonální aktivitou neřešitelnou jinými léčebnými postupy uplatňuje bilaterální adrenaektomie.

Je nutné zdůraznit, že u pacientů s Cushingovou chorobou přetrvává zvýšené kardiovaskulární riziko i po normalizaci hyperkortizolismu. Péče o tyto pacienty musí komplexní a celoživotní (20).

Jak přistupovat k hypopituitarismu?

Hypopituitarismus je porucha sekrece hormonů předního laloku hypofýzy – adenohypofýzy. Příčinou může být útlak stopky hypofýzy vedoucí k poruše zásobení předního laloku stimulačními hormony z hypothalamu anebo ischemie a útlak samotné adenohypofýzy.

Hypopituitarismus se většinou rozvíjí postupně a pomalu. Klinické příznaky jsou často nenápadné, dominuje slabost, únava, nevykonnost,

zhoršení paměti a koncentrace, u mužů snížení libida, u žen ve fertilním věku rozvoj sekundární amenorey.

Po stránce laboratorní se hypopituitarismus často projevuje hyponatremií.

Základem diagnostiky deficitu ACTH (centrální adrenokortikální insuficience, hypokortikalismus), TSH (centrální hypotyreóza), LH a FSH (centrální hypogonadismus) je vyšetření hormonů příslušné periferní žlázy.

K posouzení funkce osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny se stanovují ranní koncentrace kortizolu. Při hodnotě bazálního ranního kortizolu pod 100 nmol/l je adrenokortikotropní insuficience prakticky jistá, bazální koncentrace kortizolu vyšší než 450 nmol/l AI vylučují (23, 24). Při hodnotách mezi uvedenými limity se provádí stimulační dynamický test. Nízká koncentrace volného tyroxinu při nízkých nebo nezvýšených koncentracích TSH svědčí pro centrální hypotyreózu. Obdobně nízké koncentrace sexagenů (estradiolu u žen, testosteronu u mužů) a nízké nebo nezvýšené koncentrace LH a FSH prokazují centrální hypogonadismus. Pro diagnostiku deficitu růstového hormonu v dospělosti se používají dynamické testy. IGF – 1 není v dospělosti spolehlivým ukazatelem nedostatku růstového hormonu, je normální u 60 % jedinců s prokázaným deficitem růstového hormonu.

Léčba hypopituitarismu spočívá v substituci chybějících hormonů periferních žláz. Pokud je současně přítomný centrální hypokortikalismus a hypotyreóza, pak substituční léčba hypokortikalismu musí vždy předcházet zahájení substituční léčby hypotyreózy (CAVE: riziko rozvoje hypokortikální krize). Při centrálním hypokortikalismu podáváme glukokortikoidy – hydrocortison obvykle v dávce 15–20 mg denně ve dvou až třech dávkách s maximem ráno. Pacient musí být dobře a opakovaně poučen o zvyšování dávky a způsobu aplikace glukokortikoidů v záležitých situacích (fyzický a psychický stres, interkurentní onemocnění, zvracení a průjem, operační výkon), aby se předcházelo riziku rozvoje život ohrožující hypokortikální krize.

Jak koordinovat péči o pacienty s adenomy hypofýzy?

Pro stanovení správné diagnózy a léčby adenomů hypofýzy je nezbytná mezioborová spolupráce, tedy dobře fungující multidisciplinární tým zahrnující endokrinologický a neurochirurgický tým, neuroradiologa, neuropatologa, radiačního onkologa a neurooftalmologa.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(suppl3):1-105.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;10 (3):613-9.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study on the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-75.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol.* 2010;72(3):377-82.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev.* 2015;36(6):622-45.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):667-75.
- Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, et al. Gross Total Resection of Pituitary Adenomas after Endoscopic vs. Microscopic Transsphenoidal Surgery: A meta analysis. *Acta Neurochir.* 2018;160(5):1005-21.
- Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:747-752.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. *N Engl J Med.* 1994;331(14):904-909.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-152.

11. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(2):89-95.
12. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561.
13. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; Jul;95(7):3141-8.
14. Jane jr. JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2732-2740.
15. Starke RM, Raper DM, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3190-3198.
16. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282-1290.
17. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7(5):e36411.
18. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):331-338.
19. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1): 75-82.
20. Ferrau F, and Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M133-157. doi: 10.1530/EJE-15-0354.
21. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486.
22. Marek M, Jezkova J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary*. 2015;18 (3)376-384
23. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al. Corticotropin test for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4245-4253.
24. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal gland disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4193-8.