

Javorka V.¹, Ružička L.¹, Jezberová M.², Páleník S.¹, Mižičková M.¹, Belan V.², Malchárková S.¹, Malík M.¹, Mikula P.¹

¹ Rádiologická klinika LFUK, SZU a UNB

² Dr. Magnet s.r.o., Limbová 5, Bratislava

Pituitárna apoplexia

Abstrakt

Pituitárna apoplexia (PA) je vzácny klinický syndróm podmienený ischemickým alebo hemoragickým infarktom hypofýzy, ktorý sa vyskytuje najčastejšie v teréne afunkčného makroadenómu hypofýzy. PA sa v mnohých prípadoch prejavuje ťažkou neurologickou, oftalmologickou a endokrinologickou symptomatológiou, ojedile s fatálnym priebehom, často vyžaduje okamžitú chirurgickú intervenciu. Cieľom nášho článku je podať prehľad súčasných poznatkov o možnostiach riešenia týchto obzvlášť závažných a bez adekvátnej liečby prognosticky nepriaznivých lézií.

KLúčové slová: pituitárna apoplexia, pituitárny adenóm

Abstract

Pituitary apoplexy (PA) is a rare clinical entity which is caused by haemorrhagic or ischemic infarction of pituitary gland, most commonly in cases of afunctional macroadenoma of pituitary gland. Serious neurological, ophthalmological or endocrinological symptoms consequences of pituitary apoplexy. The aim of our study is to present the main important diagnostic, clinical and therapeutical possibilities of pituitary apoplexy.

Key words: pituitary apoplexy, pituitary adenoma

Úvod, indiciencia

Pituitárna apoplexia (PA) bola prvý krát popísaná Pearce Baileym v roku 1898 u muža s akromegáliou, ktorému náhle vznikli bolesti hlavy, zvracanie, horúčka, paralýza a strata zraku. Ako klinický syndróm bola PA popísaná v roku 1950 Broughamom, Heusnerom a Adamsom, kedy bol zároveň aj prvý krát použitý pojem „pituitárna apoplexia“ (1,11).

PA je považovaná za relatívne vzácnu komplikáciu preexistujúceho, najčastejšie afunkčného tumoru hypofýzy. Prevalencia PA je podľa posledných epidemiologických štúdií 6,2 prípadov na 100 000 obyvateľov, incidencia 0,17 epizód na 100 000 osôb za rok (2,4). Výsledky čínskej štúdie Zhu X a kol. publikovanej v roku 2015 poukazujú na

to, že PA nie je tak zriedkavá, ako bola pôvodne prezentovaná (8). PA postihuje osoby všetkých vekových kategórií, najčastejšie v 5. a 6. dekáde, s predominciou mužského pohlavia voči ženskému v pomere 1,1 – 2,3:1 (2, 4, 8). PA sa vyskytuje u pacientov liečených na adenóm hypofýzy v 4,8 %, s mikroadenómom je to však iba v 0,36 %, s makroadenómom až v 10,1 %. Riziko PA u afunkčných adenómov hypofýzy sa odhaduje na 0,2 – 0,6 príhod na 100 osôb za rok (8). PA najčastejšie postihuje osoby s preexistujúcim afunkčným makroadenómom, z funkčných adenómov ide o prolaktinóm. PA bola popísaná aj u neadenómových lézií – pri autoimunitne podmienenom zápale hypofýzy, metastáze (RCC), kraniofaryngeóme, Rathkeho cyste a seklárnom tuberkulóme.

Patofyziológia

Vaskularizácia hypofýzy hrá dôležitú úlohu v patofyziológii PA. Fyziologická vaskularizácia hypofýzy je zabezpečená sieťou kapilár, cestou dlhých portálnych vén z hypothalamu a priamym zásobením cestou hornej a dolnej hypofýzárnej artérie. Na rozdiel od prirodzenej vaskularizácie hypofýzy, tumory sú prevažne zásobované cestou hypofýzárnych artérií, ktoré podliehajú nedostatočnej angiogenéze (4). Rýchlo rastúce tumory hypofýzy majú vysoké energetické nároky, ktoré presahujú možnosti cievného zásobenia. Nedostatočná angiogenéza vedie k zníženiu hustoty ciev, rastom tumoru dochádza ku kompresii infundibula a portálnych vén, čo vedie k nekróze a sekundárnemu zakrvácaniu. Zvýšená fragilita ciev tumorov hypofýzy je podmienená aj nadmernou expresiou vaskulárneho endotelialného rastového faktoru (VEGF), čo zvyšuje riziko epizód náhleho zakrvácania (3,11).

Medzi spúšťacie faktory PA patrí predchádzajúci rozsiahly chirurgický výkon (napr. koronárny bypass, ortopedická operácia), mozgová angiografia, antikoagulačná terapia, koagulopatie, dynamické testy hypofýzy (inzulín, TRH, GnRH alebo GHRH testy), rádioterapia, liečba dopamínovými antagonistami, tehotenstvo, úrazy hlavy

(4,6,7,12). Súčasné štúdie naznačujú, že diabetes melitus typ II ani arteriálna hypertenzia nepatria medzi vyvolávajúce faktory PA (3).

Hemorágia a nekróza spôsobia náhly nárast intraselárneho tlaku, čo vedie k viac či menej výraznej kompresii susediacich štruktúr a relatívne širokému klinickému spektru príznakov od "typickej" akútnej PA až k úplne asymptomatickému priebehu. Znamky asymptomatického priebehu PA môžu byť náhodne zistené zobrazovacou metódou, resp. pri pitvách (4).

PA sa môže prejaviť ako jednoduchý infarkt (so žiadnou alebo minimálnou zložkou hemorágie), hemoragický infarkt s tvorbou koagula alebo samotná hemorágia. Zobrazovacie metódy ojedinele zobrazia čistý ischemický infarkt, alebo čistú hemorágiu, najčastejšie ide o ich kombináciu (4).

Klinický obraz

Klinický obraz PA je variabilný, je určený rozsahom hemorágie, nekrózy a edému, celkovým zvýšením intraselárneho tlaku. Iniciálnym a najčastejším symptómom PA s incidenciou 80 – 100 % je náhla, silná bolesť hlavy, ktorá je popisovaná ako "blesk z jasného neba". Bolesť je najčastejšie lokalizovaná retroorbitálne, bifrontálne alebo difúzne, často je prítomná nauzea a zvracanie (4,5,12,13). Bolesť hlavy je podmienená trakciou okolitej dury alebo extravazáciou krvi a nekrotického materiálu do subarachnoidálneho priestoru, čo má za následok iritáciu okolitých meningov a napodobnenie iných a častejších neurologických diagnóz ako je subarachnoidálne krvácanie, meningitída, resp. migréna (4,7,12). Tlak na laterálne uložený kavernózný sínus vedie ku kompresii v ňom prebiehajúcich hlavových nervov (III., IV a VI.) a spôsobuje oftalmoplégiu u viac ako 70 % pacientov. Až v 50 % je najčastejšie postihnutým III. hlavový nerv. Pokles zrakovej ostroty a defekty v zrakovom poli sú podmienené supraselárnym tlakom na optickú chiazmu alebo na zrkový nerv, čo sa najčastejšie manifestuje bitemporálnou hemianopsiou, vzácne slepotou. Nie sú zriedkavé ani iné známky iritácie meningov ako fotofóbia (40 %), meningizmus (25 %), horúčka (15 %) (4,7,12). Prejavom závažnosti stavu je alterácia vedomia rôzneho stupňa, od letargie až po kómu.

Mozgová ischémia je zriedkavým následkom PA. Mozgová ischémia môže byť spôsobená vazospazmom alebo kompresiou kavernózneho segmentu a. carotis interna oproti processus clinoides anterior, čo vedie k fokálnemu neurologickému deficitu ako hemiparéza, dysfágia, resp. k pyramidálnym prejavom (10).

Súčasťou klinického obrazu býva aj akútna endokrinná dysfunkcia, najčastejšie ide o adrenokortikotropínový deficit, ktorý je prítomný u 50 – 80 % pacientov s PA (4,12). Ide o život ohrozujúcu hormonálnu komplikáciu, ktorá spôsobuje sekundárnu adrenálnu insuficienciu s hyponatrémiou. Preto u pacienta so suspektnou PA je nutné

rychle zahájenie empirickej kortikosteroidovej suplementácie ešte pred verifikáciou samotnej diagnózy. Diabetes insipidus patrí medzi vzácne komplikácie, vyskytujúce sa u 5 % postihnutých (4). Častejší je pooperačný diabetes insipidus, ktorý môže byť tranzitný alebo permanentný.

Zobrazovacie metódy

Pre klinické príznaky PA (náhla, silná bolesť hlavy) je ako prvá indikovaná počítačová tomografia (CT) (2). CT vylúči SAH, v 80 % prípadov indentifikuje intraselárny tumor. Senzitivita CT v diagnostike hypofyzárneho tumoru s hemoragickou zložkou sa udáva v 21 – 46 % (4,12,13). Nativne CT dokáže odhaliť selárny tumor, s hyperdenznými zhlukmi reprezentujúcimi hemoragický infarkt alebo hemorágiu. Kontrastné CT zobrazí nehomogénne sýtenie selárneho tumoru, s typickým periférnym prstencovitým sýtením. CT angiografia môže dopomôcť k diferenciálnej diagnostike pri vylúčení aneurizmu v intraselárnej oblasti. S pribúdajúcimi dňami denzita hemorágie klesá, čo sťažuje jej detekciu na CT. CT diferenciácia cystických alebo degeneratívnych zmien od subakútnej hemorágie v hypofyzárnom tumore je obtiažna. CT nález pri PA môže byť normálny, nepatognomický, resp. podhodnotený, hlavne u pacientov s nehemoragickým typom PA.

Za zlatý štandard v diagnostike PA sa považuje magnetická rezonancia (MR), ktorá identifikuje čerstvú krv, s pribúdajúcim časom od vzniku sypptomov aj štádiá degradácie krvi. Preto význam MR narastá v subakútnom a chronickom období. Senzitivita MR v diagnostike PA je udávaná v 88 – 90 % (13). MR pomáha určiť rozsah hemorágie, nekroz, vzťah tumoru k jeho susedným štruktúram ako je optická chiazma, kavernózný sínus a hypothalamus (4). Okrem štandardných T1/T2 vážených sekvencií, na posúdenie ischémie, resp. nekroz bez hemoragickej zložky pomáhajú aj DWI/ADC mapy, ktoré sa prejavujú zvýšením intenzity signálu v porovnaní s normálnou bielou a šedou mozgovou hmotou (9).

Terapia

Terapia PA sa začína intravenóznou suplementáciou kortikosteroidov. Konzervatívny prístup je vhodný u vybraných pacientov so stredne závažným neuro-oftalmologickým deficitom. Operačná dekompresia tumoru hypofýzy transsfenoidálnym prístupom je zvyčajne metódou voľby pri ťažkom priebehu, pričom operácia má nízku pooperačnú morbitu a mortalitu (4). Samotné načasovanie operačného zákroku je dodnes diskutované a nie jednoznačne presne zafinované (11).

Kazuistika

Uvádame prípad 46-ročného pacienta, bez závažného predchorobia a chronickej medikácie, ktorý bol prijatý

s takmer 24-hodinovou anamnézou náhle vzniknutej difúznej cefaley, ktorá sa zhoršovala pri svetle a hluku. Prítomná bola nauzea, opakované zvracanie, zhoršené videnie. Pre vylúčenie subarachnoidálneho krvácania, resp. inej intrakraniálnej patológie bolo vykonané akútne CT vyšetrenie. V natívnom CT vyšetrení bolo v selárnej oblasti identifikované nehomogénne tumorózne ložisko veľkosti 26 x 16 mm miestami s hyperdenznými okrskami (obr. 1). Bolo prítomné rozšírenie tureckého sedla s propagáciou tumoru supraselárne. V kontrastnom CT vyšetrení dochádzalo k nehomogénnemu vysycovaniu hypofyzárneho tumoru, s výraznejším depom kontrastnej látky v jeho laterálnej časti, v tesnej blízkosti prilahlého kavernózneho sínusu (obr. 2). Rádiologom bolo odporúčané doplnenie CT angiografie intracerebrálneho riečiska, za účelom bližšej diferenciácie depa kontrastnej látky v tumore. Na vykonanom multifázickom CT angiografickom vyšetrení sa popisované depo kontrastnej látky zobrazuje až v oneskorených fázach vyšetrenia, CT nález je hodnotený ako pituitárna apoplexia so susp. aróziou hypofyzárnej cievy v teréne tumoru (obr. 3). Oftalmologické vyšetrenie potvrdilo nález zúženia zorného poľa zhora a temporálne obojstranne, neboli prítomné známky intrakraniálnej hypertenzie.

Pacient bol hospitalizovaný na neurochirurgickom pracovisku. Bolo vykonané MR vyšetrenie, neuronavigačná MR, MR angiografia so záverom, že ide o makroadenóm hypofýzy so zakvácaním, s tlakom na optickú chiazmu (obr. 4, 5). Pacient podstúpil 8. deň hospitalizácie transfenoidálnym prístupom mikrochirurgickú resekciu adenómu hypofýzy s neuronavigáciou. Tumor bol odstránený celý, ponechaný bol zvyšok hypofýzy. Operačný zákrok prebehol bez komplikácií, bola odporúčaná substitučná terapia. Pacient sa po operácii cítil dobre, postoperačne dochádza k rozvoju diabetes insipidus. Pacient absolvuje endokrinologické vyšetrenie s odporúčaním substitučnej terapie hydrokortizónom. Na MR vyšetrení v 5. postoperačný deň v selárnej oblasti sa nezobrazovali zrejme známky expanzie (obr. 6). Pacient bol na 14. deň hospitalizácie a zároveň 6. postoperačný deň v zlepšenom stave prepustený do ambulantnej starostlivosti.

Záver

V diagnostike pituitárnej apoplexie majú zobrazovacie metódy dôležitú úlohu. CT vyšetrenie môže vysloviť podozrenie na pituitárnu apoplexiu hlavne u procesov podmienených makroadenómom hypofýzy, zlatým štandardom v diagnostike pituitárnej apoplexie je MR vyšetrenie.

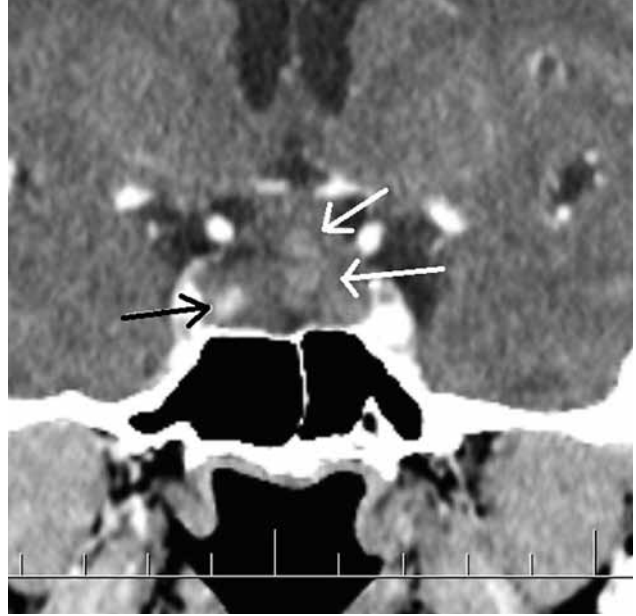
Literatúra

1. PEARCE, J.M.S.: On the Origins of Pituitary Apoplexy. *Eur Neurol*, 2015, 74, 18-21, <https://doi.org/10.1159/000431090>
2. GLEZER A., BRONSTEIN M.D.: Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.*, 2015, 59(3), 259-64, <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000047>
3. ALBANI, A., FERRAÚ, F., ANGILERI, F.F., et al.: Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *International Journal of Endocrinology.*, 2016 (2016), 7951536. <https://doi.org/10.1155/2016/7951536>
4. BRIET, C., SALENAVE, S., BONNEVILLE, J.F., et al.: Pituitary Apoplexy. *Endocrine Reviews*, December 2015, 36(6), 622-645, <https://doi.org/10.1210/er.2015-1042>
5. YAMADA, D., FUJIKAWA, T.: *CMAJ.*, 2018, December 3, 190, E1419, DOI: 10.1503/cmaj.180658
6. BIOUSSE, V., NEWMAN, N.J., OYESIKU, N.M.: Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2001, 71, 542-45.
7. BALDEWEG, S.E., VANDERPUMP, M., DRAKE W., et al.: SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect.* 2016, 5(5), G12-G15, DOI: 10.1530/EC-16-0057
8. ZHU, X., WANG, Y., JIANG C., et al.: Incidence of Pituitary Apoplexy and Its Risk Factors in Chinese People: A Database Study of Patients with Pituitary Adenoma. *PloS ONE.* 2015, 10(9), e0139088. DOI:10.1371/journal.pone.0139088
9. ROGG, J.M., TUNG, G.A., ANDERSON G., et al.: Pituitary Apoplexy: Early Detection with Diffusion-Weighted MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002, 23(7), 1240-5.
10. CHOKYU, I., TSUYUGUGHI, N., GOTO, T., et al.: Pituitary Apoplexy Causing Internal Carotid Artery Occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011, 51 (1), 48-51. DOI:10.2176/nmc.51.48
11. ABDULBAKI, A., KANAAN, I.: The impact of surgical timing on visual outcome in pituitary apoplexy: Literature review and case illustration. *Surg Neurol Int.* 2017, 8, 16. DOI:10.4103/2152-7806.199557
12. RAJASEKARANT, S., VANDERPUMP, M., BALDEWEG, S., et al.: UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. Pituitary Apoplexy Guidelines Development Group: May 2010. *Clinical Endocrinology.* 2011,74, 9–20. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03913.x
13. BOELLIS, A., DI NAPOLI, A., ROMANO, A., et al.: Pituitary apoplexy: an update on clinical and imaging features. *Insights Imaging.* 2014, 5(6), 753-62. DOI 10.1007/s13244-014-0362-0

Obrazová príloha



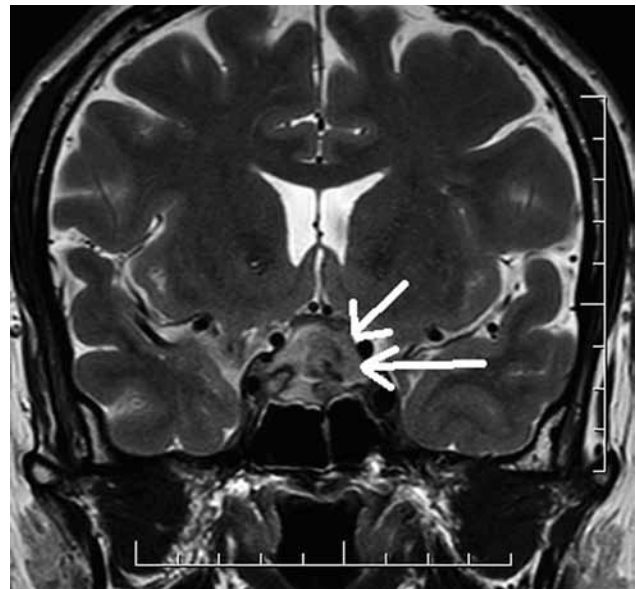
Obr. 1. Natívne CT. Hyperdenzná, zakrvácaná časť makroadenómu hypofýzy (šípky)



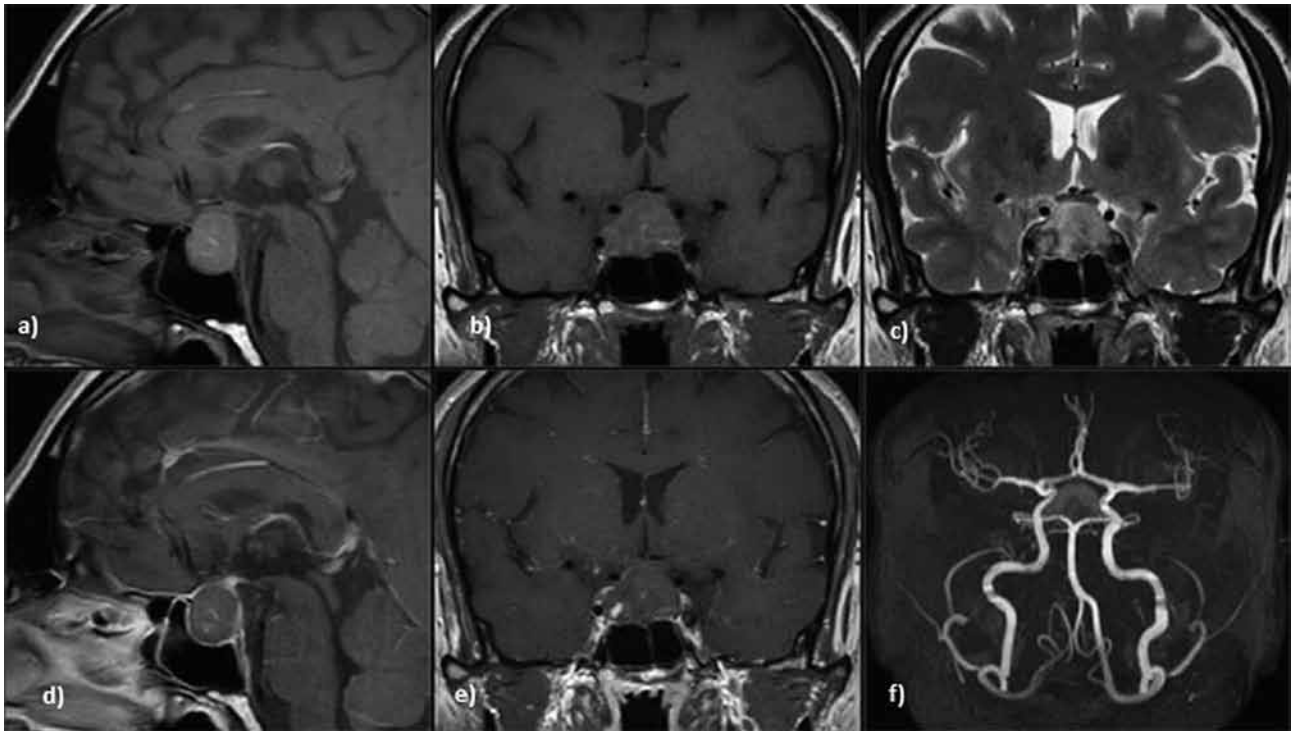
Obr. 3. Koronárne rekonštrukcie multifázickej CT angiografie. Hyperdenzné zóny zakrvácania (biele šípky) a depo k.l. v makroadenóme (čierna šípka)



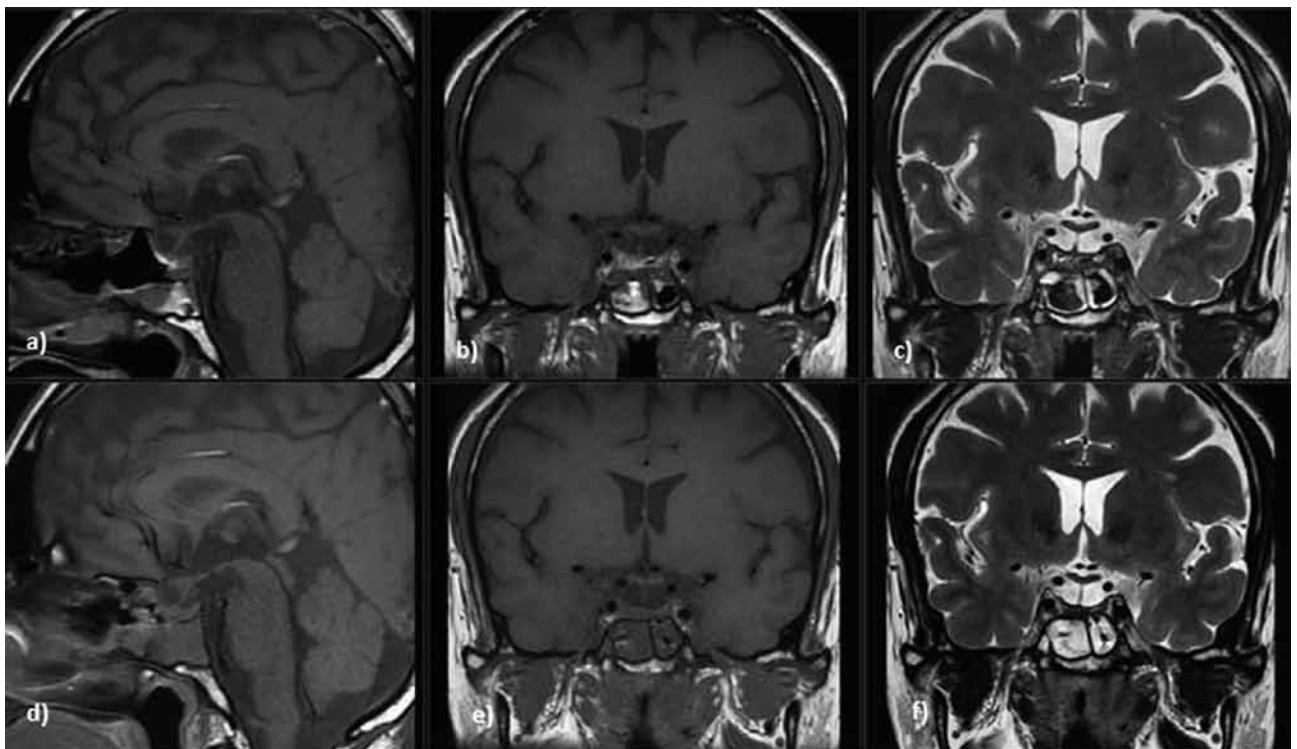
Obr. 2. Kontrastné CT. Depo k.l. v makroadenóme (šípka)



Obr. 4. Koronárne rezy v T2 váženom MR obraze, zóny zakrvácania sú označené bielymi šípkami. Rezy sú zhodné s koronárnymi rekonštrukciami multifázickej CT angiografie na obr. 3.



Obr. 5a-f. MR vyšetrenie vykonané v deň prijatia, a) SAG T1VO b) COR T1VO c) COR T2VO šírka rezu 2mm, d) SAG T1VO postkontrastne e) COR T1VO postkontrastne f) MR angiografia 3D TOF natívne – MIP



Obr. 6a-f. MR vyšetrenie, skorá pooperačná kontrola a) b) c). Kontrola 2 mesiace po operácii d) e) f). Pooperačne sa zobrazuje tenký lem tkaniva na dne tureckého sedla s depozitmi po zakrvácaní a regresiou expanzívnych zmien intraselárne. Vyšetrenie po 2 mesiacoch ukázalo vstrebanie zakrvácania s reziduálnym tkanivom na dne tureckého sedla, zachovanú kontinuitu stopky a tkaniva hypofýzy.