

Hipofiz adenomları

Genel bilgiler

Hipofiz adenomları ön hipofiz bezi hücrelerinden köken alan hemen her zaman benign tümörlerdir. Genellikle köken aldığı hücre tipine göre hormon hipersekresyonu yaparlar. Laktotrof hücrelerden prolaktin, somatotrof hücrelerden büyüme hormonu, kortikotrof hücrelerden ACTH, tirotof hücrelerden TSH, gonadotrof hücrelerden FSH/LH hipersekresyonu görülür. Genellikle fazla salgılanan hormona bağlı klinik tablo oluşur. Prolaktin salınımına bağlı prolaktinoma, büyüme hormonu salgılanmasına bağlı akromegali, ACTH salgılanmasına bağlı Cushing sendromu kliniği oluşur. Glukoprotein yapısında olan TSH, FSH ve LH hormonlarının alt ünitelerinin tam olduğu hormon sekresyonu nadirdir. Genellikle sadece hormonların alt ünitelerinden birinin hipersekresyonuna neden olduğu için sıklıkla işlevsiz (non-fonksiyone) adenom şeklinde görülürler.

Hipofiz adenomları toplumda % 0.1 oranında görülür. Genellikle ya hiç büyümeyen ya da yıllar içerisinde çok yavaş büyürler. Benign lezyon olsa da büyüme potansiyel olan, çevre dokulara invazyon yapan, agresif özellik gösteren tipleri görülebilir. Birkaç mm olabildikleri gibi 5-10 cm boyuta ulaşabilirler. Hormon hipersekresyonuna bağlı semptomlar dışında adenomun kitle etkisi ile çevresindeki dokulara yaptığı baskı sonucu farklı semptomlara yol açabilirler.

Klinik bulgular

Kitle etkisine bağlı semptomlar tüm adenomlarda benzerdir. Adenom sella tursika içinde büyüdüğünde hipofizin normal parankimini kemik yapının bir köşesinde sıkıştırabilir. Bu durumda hipofiz bezi fonksiyon kaybına uğrar. Oluşan klinik tablonun adı hipopitüitarizmdir. İzole olarak tek bir hormonu ilgilendirebileceği gibi, birkaç hormon eksikliği ile mikst formda veya tüm ön hipofiz hormonlarının eksikliği anlamında panhipopitüitarizm şeklinde görülebilir. En sık gonadotropin ve büyüme hormonu eksikliği, daha nadir olarak sekonder hipotiroidi, sekonder adrenal yetmezlik görülür. Arka hipofiz hormonu olan ADH'unun sentez yeri hipotalamus olduğu için hipofiz adenomlarında ADH sentezinde eksiklik genellikle oluşmaz. Diyabetes insipidus nadirdir.

Kitle etkisine bağlı olarak en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Tipik bir baş ağrısı tanımlanamaz. Dönemler halinde veya sürekli, başın ön tarafında veya tamamında olabilir. Küçük adenomlarda rahatsız edici baş ağrısı olabileceği gibi çok büyük adenomlarda baş ağrısı görülmeyebilir. Çok büyük adenomlarda bulantı kusma, şuur buzukluğu, konvülsiyon, gibi kranial semptomlar görülebilir. Hipofiz adenomları için daha spesifik sayılabilecek semptom görme alanı daralmasıdır. Optik sinirin çaprazlaştığı liflerin adı olan optik kiazma pitüiter bezin hemen üzerindedir. Suprasellar yayılım gösteren hipofiz adenomları optik kiazmada baskıya yol açabilir. Bu lifler her iki gözün periferik görmesini sağlayan liflerdir. Sonuç olarak sağ gözde sağ dış tarafın görme kaybı, sol gözde ise sol dış tarafın görme kaybı oluşur. Santral ve iç kısımda görme normaldir. Bu nedenle her iki göz açık iken hasta görme alanı daralmasını fark edemeyebilir. Görme alanı muayenesi sırasında tek göz kapatıldığında periferdeki görme kaybı belirgin hale gelebilir.

Hipofiz adenomlarında kitle etkisine bağlı semptomlar

- Başağrısı
- Görme alanı defekti
- Hipopitüitarizm
- Diyabetes insipidus
- Kranial semptomlar (konvülsiyon, Şuur bulanıklıkları, kişilik değişiklikleri, kafa içi basınç artışı semptomları)

Sınıflandırma

Hipofiz adenomlarında klinik tablo var olan hormon hipersekresyonuna göre oluşur. Prolaktin hipersekresyonu varsa prolaktinoma, büyüme hormonu salgılayanlarda akromegali, ACTH salgılayanlarda Cushing hastalığı, TSH salgılayanlarda sekonder hipertiroidi, FSH/LH hipersekresyonu durumunda ise gonadotropin salan adenom tanıları konur. Eėer hiçbir hormon hipersekresyonu saptanmayan hipofiz adenomları işlevsiz hipofiz adenomu olarak adlandırılır. Hipofiz adenomları hormon hipersekresyonuna göre sınıflandığı gibi sıklıkla adenom boyutuna göre de sınıflandırılmaktadır. Adenom boyutu 1 cm den küçük olanlara mikroadenom, büyük olanlara ise makroadenom adı verilir. Mikroadenomlarda büyüme olasılığı çok düşüktür. Makroadenomlarda ise yıllar içerisinde yavaş da olsa büyüme olasılığı vardır.

Hipofiz adenomlarının oluşturdukları klinik tablolar ve görülme oranları

• Prolaktin	Prolaktinoma	% 40-60
• Büyüme hormonu	Akromegali	% 10-15
• ACTH	Cushing hastalığı	% 5-10
• FSH-LH	Gonadotropin salan adenom	< % 1
• TSH	Sekonder hipertiroidi	< % 1
• Null	İşlevsiz hipofiz adenomu	% 30-35

Prolaktinoma genel bilgiler

Prolaktinomalar laktotrof hücrelerinde köken alan hipofiz adenomlarıdır. Hipofiz adenomları içerisinde en sık (% 40-60) görülen adenomlardır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 7-8 kat daha sık görülür. Hiperprolaktinemeye bağlı hipogonadal semptomlar ile karşımıza çıkar. Kadınlarda tipik olarak adet düzensizliği ve galaktore görülür. Hipogonadizme bağlı kadınlarda adet düzensizliği yanında ateş basması, aşırı terleme, vajinal kuruluk gibi semptomlar vardır. Erkeklerde hipogonadal semptomlar daha belirsizdir. Libido kaybı, halsizlik, kas gücünde azalma, kıl dağılımında azalma görülebilir. Prolaktinomada adenom boyutu kadınlarda genellikle mikroadenom düzeyinde erkeklerde ise makroadenom Şeklinde hatta dev adenomlar Őeklinindedir. Kadınlarda tanı sıklıkla hipogonadal semptomlar ile konulurken, erkeklerde kitle etkisine bağlı semptomlar daha ön plandadır.

Prolaktinomada görülebilen semptomlar

- Kitle etkisine bağlı semptomlar
- Hipogonadizme bağlı semptomlar
- Kadınlarda
 - Galaktore
 - Oligomenore / amenore
 - İnfertilite
 - Ateş basması
 - Vajinal kuruluk, ağrılı koitus
 - Libido azalması
 - Osteoporoz
- Erkeklerde
 - Libido azalması
 - Erektile disfonksiyon
 - İnfertilite
 - Kas kuvvetinin azalması/yağlanma
 - Halsizlik / gerginlik
 - Osteoporoz

Prolaktinomada tanı

Hiperprolaktinemin saptanması ve görüntülemeye sellar kitlenin gösterilmesi ile prolaktinoma tanısı konur. Ancak prolaktinoma tanısı konurken önce diğer olasılıklar mutlaka dışlanmalıdır. Çünkü prolaktinoma dışında çok sayıda sebep hiperprolaktinemiye yol açabilir. Ayrıca genel popülasyonda çok sayıda kişide pitüiter insidentaloma (rastlantısal adenom) ile karşılaşılabilir. Başka nedenle hiperprolaktinemi olan bir kişinin sellar görüntülemesinde adenomun gösterilmesi ile yanlış olarak prolaktinoma tanısı konmuş olabilir. Hiperprolaktinemi saptanan kişilerde öncelikle hiperprolaktinemi yapan durumların dışlanması gerekir.

Hiperprolaktinemi yapan durumlar fizyolojik, farmakolojik ve patolojik olmak üzere 3 başlıkta toplanabilir. Yeni doğan dönemi, gebelik veya emzirme dönemi, yoğun stres gibi çok sayıda fizyolojik durum hiperprolaktinemiye yol açabilir. Farmakolojik olarak özellikle antipsikotikler, metpamid, bazı antihipertansifler olmak üzere pek çok ilaç hiperprolaktinemiye yol açabilir. Patolojik nedenler olarak primer hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği çok sık karşılaşılan ve hiperprolaktinemiye yol açabilen hastalıklardır.

Hiperprolaktinemiye yol açan durumlar

- Fizyolojik
 - Hamilelik, lohusalık, göğüs ucunun uyarılması, egzersiz, uyku, hipoglisemi, yeni doğan dönemi
- Farmakolojik
 - Östrojen, fenothiazinler, risperidone, metoklopropamide, reserpine, metildopa, MAO inhibitörleri, simetidine, verapamil
- Patolojik
 - Prolaktinomalar, pitüiter sap basısı, hipotiroidi, KRY, göğüs duvarı lezyonları

Prolaktinomada tedavi

Prolaktinoma tedavisinde çok etkili medikal ajanlar vardır. Bu hastalarda cerrahi tedavi veya radyoterapi nadiren gerekli olur. Dopamin agonistleri prolaktinomalı hastalarda etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ajanlardır. Bu ilaçlar prolaktinomalı hastalarda galaktoreyi ortadan kaldırırlar, hipogonadizm bulgularını ortadan kaldırırlar, fertilitiyeyi büyük oranda sağlarlar. Hormonal olumlu etkileri yanında kitle boyutu üzerine de olumlu etkileri yüksek oranda görülür. Kitle boyutunda yaptıkları küçülme ile hipogonadizm bulgularında iyileşme, görme alanında açılma, baş ağrısı gibi semptomlarda düzelme sağlarlar. Prolaktinoma tanısı konulan ilaç tedavisi öncelikle tercih edilmelidir. Dopamin agonistleri içerisinde etkinliğinin daha fazla olması, yan etki olasılığının daha az olması nedeni ile kabergolin ve bromokriptin daha fazla tercih edilen ajandır.

Prolaktinoma hastalarında tedavi seçeneklerinin özellikleri

- Dopamin agonistlerinin avantajları ve dezavantajları
 - Galaktoreyi ortadan kaldırırlar
 - Hipogonadizmi düzeltirler
 - Fertilitiyeyi sağlarlar
 - Tümör boyutunu küçültürler
 - Bası bulgularının ortadan kalkmasını sağlarlar
 - Genellikle kür değil remisyon sağlarlar
 - Yıllarca kullanılması gerekir
- Cerrahi tedavinin kullanıldığı durumlar
 - Dopamin agonisti intoleransı
 - Dopamin agonisti direnci
 - Pitüiter apopleksi (acil durum, çok nadir)
 - Hamilelik beklentisi olan makroadenomlu hastalar
 - Hasta isteği
- Radyoterapinin kullanıldığı durumlar
 - Diğer tedavi yöntemlerine rağmen büyümeye devam eden agresif adenomlar

Dopamin agonistlerinin yan etkileri

Dopamin agonistlerinin olumlu yönleri yanında kullanırken dikkat edilmesi gereken bazı durumlar da vardır. En sık karşılaşılan yan etkileri olan gastrointestinal sistem ve vazovagal yan etkileri nadir değildir. Bazı serilerde bu yan etkilerin % 30 oranında hastada görüldüğü bildirilmiştir. Ancak tolerabl yan etkilerdir. Başlangıçta düşük doz kullanıldığında ve hastaya göre titre edilerek doz arttırıldığında nadiren görülür. Bu nedenle çok düşük dozlarda başlanmalı, hasta klinik olarak yakın izlenerek toleransına ve hastanın ihtiyacına göre doz artışı yapılmalıdır. Dikkatli olarak verildiğinde dopamin agonisti intoleransının % 3'ler civarında olduğu gösterilmiştir. Yakın izlem yapılmadan yüksek doz verildiğinde görülen yan etki durumunda ilaç intoleransı kararı ile hasta için operasyon seçeneği düşünülebilir.

Prolaktinoma tedavisinde dopamin agonistlerinin diğer önemli eksiği dopamin agonisti direnci adı verilen durum ile karşılaşılabilmesidir. Yapılan araştırmalar bazı laktotrof adenom hücre membranlarında yeterli dopamin reseptörü olmadığını göstermiştir. Yeterli dopamin reseptörü olmayan adenomlarda dopamin agonistlerinin etkinliği düşüktür. Dopamin agonistinin maksimum doza çıkarılmasına rağmen serum prolaktin seviyesinin kontrol altına alınamaması ve/veya adenom

boyutunda küçülme sağlanamaması durumu dopamin agonisti direnci olarak adlandırılır. Kabergolin kullanımı ile dopamin agonisti direnci prolaktinomalı olgularda % 10 kadardır.

Dopamin agonistleri kullanımında görülebilen sorunlar

- Yan etkiler
 - Bulantı / kusma,
 - Karın ağrısı / şişlik hissi
 - Baş dönmesi
 - Ortostatik hipotansiyon
 - Senkop
- İlaç intoleransı
 - Kabergolin ile daha az (< % 5)
- İlaç rezistansı
 - Maksimum doza yanıtızsızlık
 - Kabergoline 3 mg/hafta, bromokriptine 15 mg/gün,
 - Kabergolin ile olasılık daha az (< % 10)

Prolaktinomada cerrahi tedavi

Dopamin agonisti tedavisi ile istenilen sonuç alınamayan durumlarda cerrahi tedavi önerilir. Adenomun total rezeksiyonu ile küratif bir sonuç elde edilmesi amaçlanır. Cerrahi küratif sonuç elde edilebilen bir tedavi olmakla birlikte bazı sorunları olan bir tedavi yöntemidir. Öncelikle küratif sonuç elde etme olasılığı mutlak değildir. Küratif sonuç adenomun büyüklüğüne ve operasyonu yapan cerrahın tecrübesine bağlı olarak çok değişkenlik gösterir. Tecrübeli merkezlerde mikroadenomlarda küratif sonuç olasılığı % 90 civarında iken makroadenomlarda aynı merkezlerde % 40'ın altına iner. Ayrıca küratif sonuç elde edilen hastaların yaklaşık % 25'inde 5 yıl içerisinde relaps gelişebildiği saptanmıştır. Cerrahi tedavinin diğer riski cerrahi komplikasyon olasılığıdır. Trans-sfenoidal girişim olması nedeni ile nadir görülse de % 0.05-0.1 oranında mortalite bildirilmektedir. Hipopitüitarizm, serebrospinal sıvı kaçağı, menenjit, konvülsiyon, görme kaybı rastlanılabilecek cerrahi komplikasyonlardır.

Bu nedenlerle cerrahi genellikle medikal tedavi sonrasında istenilen sonuç alınmayan hastalarda önerilen ikinci basamak tedavidir. Çok düşük doz başlanmasına rağmen hasta tolere edemiyorsa, maksimum dozda kullanılmasına rağmen yeterli sonuç alınamıyorsa cerrahi tedavi düşünülebilir. Bunların dışında gebelik döneminde prolaktinomalarda büyüme gözlemlenebilir. Görme sinirine yakın gebelik planı olan makroadenomlu kadınlarda öncesinde cerrahi planlanabilir.

Prolaktinomada cerrahi tedavinin sorunları

- Kür olasılığı çok yüksek değil
 - Mikroadenomlarda başarı % 70-90
 - Makroadenomlarda başarı çok düşük < % 40
 - Relaps 5 yılda % 25
- Cerrahi komplikasyon olasılığı var
 - Mortalite çok düşük (~ % 1)
 - Hipopitüitarizm
 - Serebrospinal sıvı kaçağı
 - Menenjit
 - Konvülsiyon
 - Görme kaybı

Büyüme hormonu salgılayan adenomlar

Büyüme hormonu sekresyonu yapan hipofiz adenomları akromegali adı verilen klinik tabloyu oluştururlar. Büyüme hormonu hipersekresyonu epifizler kapanmadan önce çocukluk döneminde başlar ise boy uzaması çok artar devlik (gigantizm) oluşur. Büyüme hormonu sekresyonu yapan hipofiz adenomu genellikle 40-60 yaşları arasında görülür. Bu nedenle büyüme ekstremitelerde uzama şeklinde değil akral büyüme şeklinde olur. Ayakkabı numarası büyür, el kemikleri irileşir, çene ileri doğru büyür (prognatizm), alın öne doğru genişler. Yumuşak doku hipertrofisine bağlı eller ve ayaklarda kabalaşma, yüz hatlarında kabalaşma, yüz oluklarının derinleştiği görülür. Hastalar aşırı terlemeden yakınır. Genel görünümdeki bu değişiklikler yıllar içerisinde belirginleşir. Eklemlerde artroza bağlı yakınmalar çok siktir. Bu hastalarda kan basıncı yüksekliği, kardiyomegali, diyabetes mellitus gibi metabolik komplikasyonlar daha sık görülür.

Akromegali hastalarında görülen semptom ve komplikasyonlar

- Akral büyüme
- Ayakkabı numarasının büyümesi
- Yumuşak doku hipertrofisi
- Prognatizm
- Burunda büyüme
- Yüzde cilt oluklarının belirginleşmesi
- Hiperhidroz
- Akne, sebace kistler
- Osteoartrit
- Hipertansiyon
- Kardiyomegali
- Glukoz intoleransı-DM
- Mens düzensizlikleri
- Libido kaybı
- Karpal tünel sendromu
- Guatr
- Kolon polipleri / kolon ca

Akromegali tanısı büyüme hormonunun kontrolsüz, aşırı salgılandığının gösterilmesi ile konur. Serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyinin yüksek olması ve oral glukoz yükleme sonucunda serum büyüme hormonu seviyesinin baskılanamaması ile akromegali tanısı konur. Manyetik rezonans (MR) görüntülemesi ile sellar bölgede adenomun görüntülenmesi akromegali tanısı için yeterlidir. Akromegali hastalarında tanı genellikle semptomlar başladıktan yıllar sonra konduğu için hipofiz adenomu genellikle makroadenom şeklindedir.

Akromegalili hastalarda öncelikle tercih edilen tedavi yaklaşımı cerrahi olarak adenomun rezeksiyonudur. Büyüme hormonu hipersekresyonunun kontrol altına alınması, baskı bulgularının ortadan kaldırılması hedeflenir. Ancak sıklıkla adenom boyutları büyük ve kavernoöz sinüslere invaze olduğu için küratif sonuç elde etme olasılığı düşüktür. Operasyon ile küratif sonuç alınamayan hastalarda somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanır. Somatostatin analogları büyüme hormonu hipersekresyonu baskırlar. Böylelikle akromegalide gördüğümüz uzun dönem komplikasyonlar engellenmeye çalışılır. Yapılan araştırmalar somatostatin analogları ile yapılan medikal tedavi ile % 70-80 oranında hastada remisyon elde edildiğini göstermiştir. Medikal tedavi ile yeterli sonuç alınmayan hastalarda diğeri bir seçenek konvansiyonel veya odaklanmış radyoterapidir.

ACTH salan adenomlar

ACTH hipersekresyonu yapan hipofiz adenomları adrenal bezlerin sürekli uyararak hiperkortizolizm yol açarlar. Hiperkortizolizm durumunda oluşan klinik tablonun adı Cushing sendromudur. Cushing sendromu hipofiz adenomlarına bağılı olabildiği gibi adrenal adenomlara bağılı, ektopik ACTH sekresyonu yapan neoplazilere bağılı veya dışardan yüksek dozda glukokortikoid ilaç kullanılmasına bağılı gelişebilir. Harvey Cushing adlı araştırmanın klinik tabloyu ilk olarak hipofizdeki adenoma bağılı olduğunu göstermesi nedeni ile hipofiz adenomlarına bağılı Cushing sendromu durumları Cushing hastalığı olarak adlandırılmaktadır.

Hiperkortizolizm çeşitli klinik bulgular oluşturması yanında ciddi metabolik komplikasyonlara yol açan bir durumdur. Klinik olarak sentr-pedal obezite, ciltte kolay morarma, akne, hirsutizm gibi zengin bir klinik tabloya yol açar. Yol açtığı kan basıncı yüksekliği, kan şekeri yüksekliği, kan yağlarında yükseklik ilaç tedavileri ile kontrol edilmesi güç olabilir. Oluşturduğu metabolik komplikasyonlar erken yaşta kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir.

Cushing sendromunda görülebilen klinik bulgular

- Sentr-pedal (turunkal) obezite
- Aydede yüzü
- Plethora
- Supraklaviküler yağ yastıkcıkları
- Karın cildinde pembe mor çatlaklar (stria)
- Kolay morarma
- Kas güçsüzlüğü
- Hirsutizm
- Akne
- Oligo/Amenore
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Osteoporoz
- Yüzeysel mantar enfeksiyonları
- Psikiyatrik problemler
- Femurun avasküler nekrozu

Hiperkortizolizm tanısı esas olarak egzogen verilen sentetik glukokortikoid dexametazonun endojen salgılanan kortizolü baskılamamasının gösterilmesi ile konur. Farklı dozlarda ve sürelerde uygulanan dexametazon baskılama testleri vardır. Farklı dexametazon testlerinin olmasının sebebi bu testlerin tanı koymadaki hassasiyetlerinin çok yüksek olmamasından kaynaklanmaktadır. En sık kullanılanı 1 mg overnight dexametazon testidir. Dexametazon baskılama testleri dışında günlük kortizol diüurnal ritminin tayini, 24 saatlik idrarda kortizol atılımının tayini, tükürükte kortizol seviyesinin tayini gibi yöntemler Cushing sendromu tanısında kullanılabilir. Sellar MR görüntüleme ile adenom tespit edildiğinde cerrahi olarak rezeksiyonu hedeflenir. Cushing hastalığında saptanan hipofiz adenomları genellikle mikroadenom olduğu için cerrahi ile total rezeksiyon başarısı daha yüksektir. Buna karşın Cushing hastalığında cerrahi ile küratif sonuç alınamayan hastalarda medikal tedavi seçeneklerinin etkinlikleri çok yüksek değildir.