

Gonadotropinoma w okresie menopauzy – wskazówki praktyczne

Gonadotropinoma in the menopausal period: practical guidelines

Beata Matuszek¹, Andrzej Nowakowski¹, Tomasz Paszkowski², Wojciech Zgliczyński³

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski

²III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

³Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

Przeгляд Menopauzalny 2012; 3: 183–186

Streszczenie

Analiza obrazu klinicznego *gonadotropinoma* i okresu menopauzy wskazuje na to, że diagnostyka tego guza u kobiet w wieku menopauzalnym może nastręczać dużo trudności z uwagi na nakładające się objawy charakterystyczne dla tego okresu życia kobiety. Różnicując oba stany kliniczne, należy przyjąć, że za gruczolakiem gonadotropowym przysadki przemawia zwiększone wydzielanie folikulotropiny (*follicle-stimulating hormone* – FSH) przy nieproporcjonalnie małym wydzielaniu luteiny (*luteinizing hormone* – LH) wobec niezahamowanego wydzielania estradiolu oraz obecność zmian torbielowatych jajników. Wstępne rozpoznanie powinno być potwierdzone obrazowaniem układu podwzgórzowo-przysadkowego za pomocą rezonansu magnetycznego (RM), który charakteryzuje się największą mocą diagnostyczną. Leczeniem z wyboru *gonadotropinoma* jest operacyjne usunięcie guza z preferencyjnym dojściem przez zatokę klinową.

Słowa kluczowe: menopauza, gruczolaki przysadki, *gonadotropinoma*.

Summary

While analyzing the clinical picture of gonadotropinoma and menopause, many aspects indicate that the diagnosis of this tumor in menopausal women may be problematic because of the overlapping symptoms characteristic of this period. In differentiating these two clinical states, it should be assumed that pituitary adenomas are associated with a high secretion of FSH and disproportionally low LH as well as an uninhibited secretion of estradiol and cystic ovarian lesions. The initial diagnosis should be corroborated by the results of the magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis with the use of magnetic contrast agents, which has the best diagnostic power. The treatment of choice for gonadotropinoma is tumor removal accomplished by transsphenoidal approach.

Key words: menopause, pituitary adenoma, gonadotropinoma.

Guzy przysadki

Klinicznie jawne guzy przysadki występują z częstością 0,02–0,025% i stanowią 10% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych [1]. Mogą przebiegać jako guzy pierwotne bądź też jako guzy przerzutowe. Przerzuty nowotworowe do układu podwzgórzowo-przysadkowego nie są częste i stanowią do 1% wszystkich operowanych guzów tej okolicy [2]. Jednak w ostatnich latach

częstość ich wykrywania znacznie wzrosła w wyniku poprawy wskaźników przeżywalności u chorych z nowotworami oraz większej czułości metod obrazowania okolicy podwzgórzowo-przysadkowej [3]. Do najczęstszych nowotworów, które powodują przerzuty do przysadki, należą rak płuca, nerki i rak sutka [4, 5]. W piśmiennictwie pojawiają się też pojedyncze doniesienia opisujące przerzuty do tej okolicy w przebiegu raka pę-

Adres do korespondencji:

Beata Matuszek, Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

cherzykowego tarczycy [6, 7]. Przerzuty nowotworowe do przysadki najczęściej objawiają się moczówką prostą, rzadziej niedoczynnością przedniego płata przysadki i upośledzeniem pola widzenia.

Natomiast wśród najczęściej rozpoznawanych guzów pierwotnych przysadki dominują zdecydowanie gruczolaki hormonalnie czynne. Najczęściej stwierdza się gruczolaki wydzielające prolaktynę (*prolactin* – PRL), czyli *prolactinoma*, które stanowią 40% wszystkich guzów, rzadziej zaś hormon wzrostu (*growth hormone* – GH) czy hormon adrenokortykotropowy (*adrenocorticotrophic hormone* – ACTH), co szczegółowo przedstawia rycina 1.

Znaczna część guzów jest pozornie nieczynna hormonalnie i dotyczy prawie 30% przypadków wszystkich guzów. Wśród nich są guzy wydzielające hormony gonadotropowe: folikulotropinę (*follicle-stimulating hormone* – FSH) i luteinę (*luteinizing hormone* – LH); tyreotropinę (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) lub podjednostkę α czy β hormonów glikoproteinowych, które mogą przebiegać bezobjawowo, skąpoobjawowo bądź też maskować obraz kliniczny innych patologii. Natomiast guzy rzeczywiście nieczynne hormonalnie stanowią ok. 3% wszystkich guzów przysadki [8, 9]. Dzięki zaawansowanym technikom immunocytochemicznym, mikroskopii elektronowej czy też hodowli komórkowej zdecydowana większość, bo aż 80–90% guzów pozornie nieczynnych hormonalnie to wywodzące się z komórek gonadotropowych guzy gonadotropowe, czyli *gonadotropinoma*. Guzy te stanowią połowę wszystkich makrogruczolaków przysadki [10]. W obrazie klinicznym dominują wówczas objawy związane z efektem masy, jak bóle głowy, ubytki w polu widzenia czy też rzadziej objawy hipogonadyzmu czy niedoczynności przysadki. Zazwyczaj guzy te są wykrywane przypadkowo, w czasie przeprowadzanej diagnostyki neurologicznej bądź ginekologicznej, stąd też określenie *incidentaloma*. Zdecydowanie rzadziej przebiegają z klinicznie jawną hiperstymulacją gonad [11].

Raki przysadki, definiowane jako guzy nowotworowe dające odległe przerzuty, występują stosunkowo rzadko. Powstają w wyniku transformacji nowotworowej gruczolaka po różnie długim okresie latencji – od wielu miesięcy do kilku lat. Klinicznie przebiegają jako makrogruczolaki, czynne hormonalnie, najczęściej wydzielające ACTH lub PRL, które nie odpowiadają adekwatnie na stosowane leczenie. Nie znaleziono zależności pomiędzy inwazyjnością tych guzów a pćcią, aktywnością mitotyczną czy też liczbą odległych przerzutów. Jedynie wysoki indeks Ki-67 w rakach przysadki oraz wczesna obecność przerzutów nowotworowych mogą przepowiadać szybką progresję choroby [12, 13].

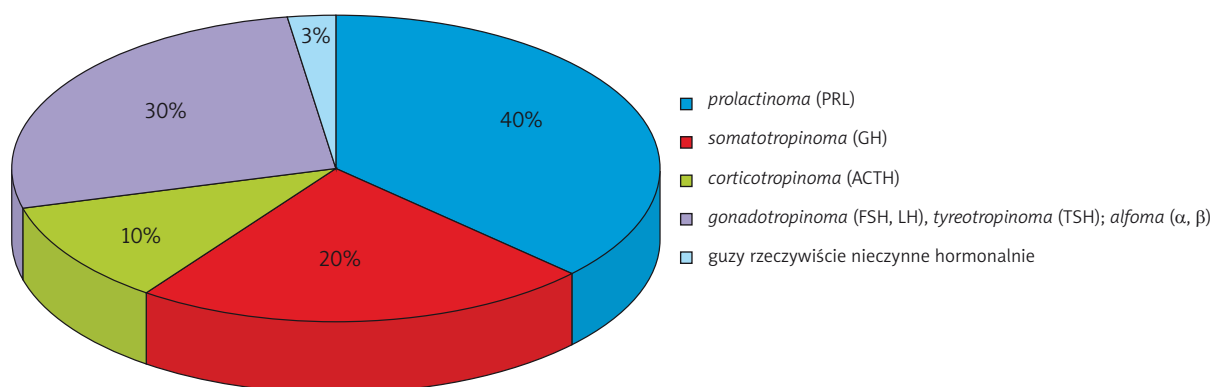
Gonadotropinoma

Patogeneza i epidemiologia

Gonadotropinoma to guz przysadki pochodzenia monoklonalnego wywodzący się z komórek gonadotropowych, ale jego szczegółowa patogeneza nie jest do końca poznana, a czynniki stymulujące proliferację nadal nieokreślone. Chociaż w większości guzów wykazano nadekspresję nowego, przysadkowego onkogenu, PTTG (*pituitary tumor transforming gene*), to jednak jest on także wykrywany zarówno w innych podtypach guzów przysadki, jak i w innych guzach endokrynnych, głównie tarczycy i jajników [14]. *Gonadotropinoma* występuje głównie u ludzi w wieku dojrzałym. Najczęściej jest rozpoznawany po 50. roku życia, częściej u mężczyzn niż u kobiet [10].

Obraz kliniczny i diagnostyka różnicowa – odrębności w obrazie klinicznym

Klinicznie *gonadotropinoma* może przebiegać w dwóch różnych postaciach: jako guz hormonalnie czynny z nadmierną sekrecją gonadotropin i w następstwie tego zespołem hiperstymulacji gonad, potwier-



Ryc. 1. Podział gruczolaków przysadki w zależności od ich czynności hormonalnej

dzony dodatnim badaniem immunohistochemicznym znakowanymi przeciwciałami [15–17], lub jako guz niemy hormonalnie z negatywnym barwieniem immunohistochemicznym w kierunku wszystkich hormonów tropowych, ale pozytywnym barwieniem w kierunku steroidowego czynnika 1 lub DAX-1, co jest charakterystyczne dla różnicowania komórek gonadotropowych [10].

Praktyka pokazuje, że diagnostyka tego typu guza przysadki u kobiet w okresie okołomenopauzalnym może nastęrczać trudności w związku z nakładającymi się objawami klinicznymi i zbliżonymi stężeniami gonadotropin występującymi w tym okresie życia kobiety. Zaburzenia miesiączkowania wraz ze zwiększonym stężeniem FSH i LH to charakterystyczne dla tego okresu objawy, które mogą maskować rozwój guza o typie *gonadotropinoma* [18]. Różnice mogą dotyczyć obrazu ultrasonograficznego (USG) narządu rodowego, który w menopauzie ulega atrofii. Zgliczyński i wsp. wykazali u wszystkich badanych kobiet z *gonadotropinoma* nieprawidłowości w zakresie narządów płciowych – były to zmiany torbielowate jajników, mięśniaki macicy i przerost endometrium, zaś u prawie 30% z nich usunięto narządy płciowe przed rozpoznaniem *gonadotropinoma*. Można przypuszczać, że usunięcie jajników – głównego źródła estrogenów – mogło przyczynić się do szybszego rozrostu gruczolaka przysadki w wyniku braku działania ujemnego sprzężenia zwrotnego i progresji objawów klinicznych [9]. Różnorodność objawów klinicznych okresu okołomenopauzalnego może maskować objawy *gonadotropinoma*, co utrudnia właściwe rozpoznanie i stwarza problemy medyczne wymagające interdyscyplinarnej współpracy wielu specjalistów.

Zarówno w tym zestawieniu, jak i w innych doniesieniach na temat *gonadotropinoma* wykazano zwiększone wydzielanie FSH wobec niskich wartości LH, zwiększone stężenie podjednostki α hormonów gonadotropinowych.

Na podstawie tych danych, różnicując oba stany kliniczne, należy przyjąć, że za gruczolakiem przysadki wydzielającym hormony gonadotropowe przemawiać będzie wykazanie zwiększonego wydzielania FSH przy nieproporcjonalnie małym wydzielaniu LH, wobec niezahamowanego wydzielania estradiolu oraz obecności zmian torbielowatych jajników. Wstępne rozpoznanie powinno być potwierdzone obrazowaniem za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) układu podwzgórzowo-przysadkowego z zastosowaniem środka kontrastowego, co charakteryzuje się największą mocą diagnostyczną [9, 19]. Należy także podkreślić rolę testu stymulującego z zastosowaniem tyreoliberyny (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH), ponieważ komórki *gonadotropinoma* wykazują ekspresję receptorów dla TRH w ponad 50% przypadków. W związku z tym wykazanie zwiększenia wydzielania gonadotropin i podjednostki α hormonów glikoproteinowych w odpowiedzi na dożylnie podanie TRH stanowi dodatkowe potwierdzenie wstępnej diagnozy [20].

Leczenie

Leczeniem z wyboru *gonadotropinoma* jest operacyjne wycięcie guza z preferencyjnym dojściem przez zatokę klinową [9, 21]. Jedynie u pacjentów z przypadkowo wykrytym mikrogruczolakiem, który nie wykazuje zaburzeń pola widzenia, niewydolności przysadki ani jawnej klinicznie hipersekcji hormonalnej, można ograniczyć się do wnikliwej obserwacji klinicznej opartej o regularnie wykonywane badania obrazowe za pomocą RM [8]. W przypadku niedoszczętnie przeprowadzonego zabiegu operacyjnego (co dotyczy ok. 1/3 pacjentów) zaleca się zastosowanie różnych dodatkowych opcji terapeutycznych.

Pierwszą z nich jest konwencjonalna radioterapia, która może być stosowana zarówno jako terapia pomocnicza po zabiegu operacyjnym, jak i tylko w przypadku nawrotu choroby. Jednakże decydując się na tę formę leczenia, należy liczyć się z określonymi powikłaniami. Najczęściej jest to trwała niedoczynność przysadki wymagająca przewlekłej substytucji hormonalnej bądź też nieodwracalne uszkodzenie tkanki mózgowej. W pojedynczych przypadkach obserwowano indukcję nowotworzenia w postaci guzów neuroektodermalnych [22]. Jednak Becker i wsp. rekomendują konwencjonalną radioterapię w dawce do 50 Gy jako metodę skuteczną w leczeniu makrogruczolaków przysadki w ośrodkach wysokospecjalistycznych, co zdecydowanie zmniejsza częstość powikłań [23].

W leczeniu farmakologicznym zaleca się stosowanie agonistów receptorów dopaminergicznych, które zmniejszają stężenie gonadotropin i podjednostki α – zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro*. Zdecydowanie większą efektywność, obejmującą także zmniejszenie wielkości guza, mają selektywni agoniści receptorów D2-dopaminergicznych, jak kabergolina czy quinagolid, co jednoznacznie wskazuje na fakt, że komórki *gonadotropinoma* często wykazują ekspresję receptorów D2-dopaminergicznych [10, 21, 24].

Kolejną opcją terapeutyczną, zupełnie nową we współczesnym postępowaniu leczniczym tych gruczolaków, jest zastosowanie analogów somatostatyny. Natomiast nowe analogi somatostatyny, jak SOM 230, który wykazuje duże powinowactwo z podtypem 5 receptora dla somatostatyny, są wciąż w trakcie badań [25]. Z kolei terapia łączona z zastosowaniem selektywnego D2 agonisty i analogu somatostatyny (kabergolina z oktreatydem) wykazała wyraźne zmniejszenie wielkości gruczolaka gonadotropowego przysadki w granicach 30–50%, co może wskazywać na ich synergistyczne działanie [9, 26]. Leczenie agonistami gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) okazało się nieefektywne w zakresie zmian wielkości *gonadotropinoma*. Długotrwałe podawanie antagonistów GnRH w *gonadotropinoma* wiązało się, co prawda, ze zmniejszeniem stężenia gonadotropin, ale nie wpływało na zmianę wielkości guza [21].

Piśmiennictwo

1. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 205-21.
2. Kramer CK, Ferreira N, Silveiro SP, et al. Pituitary gland metastasis from renal cell carcinoma presented as a non-functioning macroadenoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 498-501.
3. Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998; 89: 69-73.
4. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 574-80.
5. Liu H, Yamaki T, Oka S, et al. Metastatic renal cell carcinoma mimicking pituitary adenoma: case report. *Neurol Med Chir* 2005; 45: 418-22.
6. Prodam F, Pagano L, Belcastro S, et al. Pituitary metastases from follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20: 823-30.
7. Yilmazlar S, Kocaeli H, Cordan T. Sella turcica metastasis from follicular carcinoma of thyroid. *Neurol Res* 2004; 26: 74-8.
8. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 241-75.
9. Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób podwzgórza i przysadki. *Narodowa Fundacja Endokrynologii im. W. Hartwiga, Warszawa* 2003; 163-80.
10. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 339-48.
11. Pentz-Vidović I, Skorić T, Grubišić G, et al. Evolution of clinical symptoms in a young woman with a recurrent gonadotroph adenoma causing ovarian hyperstimulation. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 607-14.
12. Dudziak K, Honegger J, Bornemann A, et al. Pituitary carcinoma with malignant growth from first presentation and fulminant clinical course – case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2665-9.
13. Colao A, Ochoa AS, Auriemma RS, et al. Pituitary carcinomas. *Front Horm Res* 2010; 38: 94-108.
14. Smith VE, Franklyn JA, McCabe CJ. Pituitary tumor-transforming gene and its binding factor in endocrine cancer. *Expert Rev Mol Med* 2010; 3: 12-e38.
15. Christin-Maitre S, Rongières-Bertrand C, Kottler ML, et al. A spontaneous and severe hyperstimulation of the ovaries revealing a gonadotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3450-3.
16. Kihara M, Sugita T, Nagai Y, et al. Ovarian hyperstimulation caused by gonadotroph cell adenoma: a case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 110-3.
17. Shimon I, Rubinek T, Bar-Hava I, et al. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3635-40.
18. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4567-75.
19. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1633-41.
20. Gruszka A, Kunert-Radek J, Pawlikowski M. Serum alpha-subunit elevation after TRH administration: a valuable test in presurgical diagnosis of gonadotropinoma? *Endokrynol Pol* 2005; 56: 14-8.
21. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (11 Suppl International): 93-9.
22. Bhansali A, Banerjee AK, Chanda A, et al. Radiation-induced brain disorders in patients with pituitary tumours. *Australas Radiol* 2004; 48: 339-46.
23. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 173-86.
24. de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, et al. Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D2 receptor imaging? *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 717-23.
25. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, et al. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 111-23.
26. Andersen M, Bjerre P, Schrøder HD, et al. In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 23-30.