مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۳، صفحات ۱۷۲-۱۶۶ (پاییز ۱۳۷۸)

رهیافت بالینی به تومور رخدادنمای هیپوفیز*

دکتر فرخ آژیر
رئیس بخش جراحی اعصاب، برنامه مراقبت‌های بهداشتی کایزر، کالیفرنیا-آمریکا

پیش درآمد

در طی دو دهۀ گذشته، پیشرفت چشمگیری در روش‌های تصویربرداری تشخیصی حاصل شده است. کاربرد گستردۀ سی‌تی‌اسکن و ام‌آرای، پزشکان را در تشخیص و یافت توده‌های ارگان‌های مختلف توانمند نموده‌اند. این توده‌هایی که به‌صورت اتفاقی یافت می‌گردند، تومور رخدادنما (incidentaloma) نامیده شده‌اند (۱). از هنگامی که روش‌های تصویربرداری، معطوف به غدۀ هیپوفیز شده‌اند، کشف توده‌های غیرمنتظرۀ هیپوفیز که از لحاظ اندوکرینولوژی خاموش می‌باشند، افزایش یافته است. این توده‌های خاموش اتفاقی یافت شده در ناحیۀ هیپوفیز به تومور رخدادنمای هیپوفیز معروف هستند.

کاستلو (Costello) در سال ۱۹۳۶، در تحقیق خود تحت عنوان «آدنوم‌های تحت بالینی غده هیپوفیز» عنوان کرد که ۱۰۰۰ غدۀ هیپوفیز از اتوپسی‌های غیر انتخاب شده به‌دست آورده که در این سری، آدنوم‌های هیپوفیز، فراوانی ۲۲/۵ درصد داشته‌اند (۲ و ۳). در اکثر موارد، این آدنوم‌ها کوچک بوده و تنها با میکروسکوپ قابل کشف بوده‌اند. میزان شیوع آدنوم‌های تحت بالینی هیپوفیز، توسط دیگر پژوهشگران در اتوپسی‌های غیر انتخاب شده بررسی و میزان آن

* بخشی از این مقاله در پنجمین کنگرۀ بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز، ۱۸-۱۵ شهریور ۱۳۷۸، تهران ارائه شده است.

بین ۴/۸ درصد تا ۲۷ درصد گزارش گردیده‌اند (۴).

میکروآدنوم (با قطر کمتر از ۱۰ میلی‌متر) در ۱۰ تا ۲۰ درصد از افراد طبیعی در هنگام اتوپسی یا بررسی‌های تصویربرداری، دیده می‌شوند. ماکروآدنوم (با قطر بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر) کشف‌شدهٔ اتفاقی، در اتوپسی‌ها، نادر است. این کمیاب‌بودن نشانگر این حقیقت است که رشد از میکرو به ماکروآدنوم، بسیار به ندرت اتفاق می‌افتد، یا اینکه ماکرو آدنوم‌ها، زودتر توسط پزشکان تشخیص داده شده و در یافته‌های اتوپسی ذکر نمی‌گردند. ممکن است بیماری با تومور هیپوفیز که علامت‌دار نبوده و اتفاقی تشخیص داده شده است برای ارزیابی عمل جراحی به یک جراح مغز و اعصاب مراجعه کند (۵). از این رو برای یک رهیافت بالینی منطقی جهت درمان بیماران با رخدادنمای هیپوفیز، سیر طبیعی این بیماری می‌بایست مورد ارزیابی قرار گیرد.

انواع ضایعات توده‌ای هیپوفیز

آدنوم هیپوفیز، شایعترین ضایعه در درون سلاتورسیک می‌باشد (۱). آدنوم‌های هیپوفیز به روش‌های مختلف طبقه‌بندی شده‌اند، آدنوم‌های با قطر کمتر از ۱۰ میلی‌متر، میکروآدنوم و آدنوم‌های با قطر بیشتر از ۱۰ میلی‌متر به ماکروآدنوم معروف هستند. این آدنوم‌ها بر حسب چگونگی ترشح هورمونی خود، از هم جدا می‌گردند. شایعترین این تومورها، تومور تولیدکنندهٔ پرولاکتین یا پرولاکتینوما است و دومین عامل شایع، تومورهای غیر ترشح کننده (nonsecreting) می‌باشند. پرولاکتینوما و تومورهای غیرترشحی، هرکدام تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد از تومورها را شامل می‌شوند. آدنوم‌های سلول گونادوتروپ، ۱۰ تا ۲۰ درصد دیگر را شامل بوده و تومورهای ترشح‌کنندهٔ ACTH و تومورهای ترشح‌کنندهٔ هورمون رشد، هر کدام دو تا ده درصد و تومورهای ترشح کنندهٔ تیروتروپین، یک درصد را به خود اختصاص می‌دهند. ضایعات دیگری نیز هستند که ممکن است در ناحیهٔ سلا کشف شوند. بعضی از این ضایعات، مننژیوما، کرینیوفارنژیوما، گلیوما، آنوریسم‌ها، همارتوم‌ها، سارکوئیدوسیس، دیس‌ژرمینوما، متاستازها و ارتشاح لنفوسیتیک هستند (۱) (جدول ۱).

بررسی تشخیصی

الف) بررسی آندوکرینولوژی: تمام بیماران با ضایعهٔ هیپوفیز، بدون درنظر گرفتن اندازهٔ ضایعه، می‌بایست مورد بررسی آندوکرینولوژیک قرار گیرند. یک بررسی کامل شامل سطح پایهٔ هورمون‌های هیپوفیز، سوماتومدین سی، T_3 آزاد، T_4 آزاد، کورتیزول و یک تست تحریکی به کمک ترکیبی از GHRH، CRH، TRH و LHRH می‌باشد. هنگامی که هرکدام از آزمون‌های غربالگری مثبت باشند، تست‌های دقیق‌تر مربوطه جهت تشخیص قطعی مورد نیاز خواهند بود.

ب) بررسی رادیولوژیک: ام‌آرآی، روش انتخابی است. ام‌آرآی ممکن است به‌صورت روش تصویربرداری ثانویه، پس از کشف ضایعه توسط سی‌تی‌اسکن نیز به‌کار برده شود. اکنون، ام‌آرآی به‌عنوان روش تشخیصی رایج، نه تنها در کلینیک‌های سرپایی عادی، بلکه در مطالعه تشخیصی در ضایعات بدون علامت مغزی نیز کاربرد یافته است. تقریباً ۱۰ درصد از جمعیت عادی، دارای یافته‌های غیرطبیعی در ام‌آرآی هستند که با وجود آدنوم‌های بدون علامت هیپوفیز مطابقت دارند (۶). اگر توده بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر قطر داشته باشد، مهمترین تشخیص افتراقی،

جدول ۱) آسیب‌های سلاتورسیک و نواحی پاراسلار

۱) آدنوم‌های هیپوفیز

ترشح کنندهٔ پرولاکتین
ترشح کنندهٔ هورمون رشد
ترشح کنندهٔ آدرنوکورتیکوتروپین
ترشح کنندهٔ گونادوتروپین
ترشح کنندهٔ تیروتروپین
بدون ترشح nonsecreting

۲) تومورهای بقایای سلولی

کرانیوفارنجیوما
کیست شکاف راتکه Rathke
اپیدرموئید
کوردوما
لیپوما

۳) تومورهای با منشاء germ cell ابتدایی

ژرمینوما
درموئید
تراتوما
تراتومای آتیپیک (دیس ژرمینوما)

۴) گلایوماها

گلایومای کیاسمای اپتیک
الیگودندروگلایوما
اپندایموما
اینفاندیلوما
آستروسایتوما
میکروگلایوما

۵) تومورهای متاستاتیک

۶) گرانولوما، عفونی، التهابی

آبسه، باکتریال و قارچی
سارکوئیدوز
توبرکلوز
گرانولومای Giant cell
هیستیوسایتوز X
لنفوسیتیک هیپوفیز ایتیس
میوکوسل (اسفنوئید)
کیست هیداتید

۷) ضایعات خوش خیم

مننژیوما
انکوندرما
همارتومای هیپوتالامیک
گانگلیوسیتوما
کیست کلوئید

۸) متفرقه

کیست آرکنوئید
سندرم سلای خالی
آرکنوئیدیت ناحیهٔ سوپراسلار ـ کیاسماتیک

آدنوم‌های هیپوفیز و دیگر ضایعات توده‌ای می‌باشند. مننژیوم‌ها با هیپراستئوز (Hyperostosis) استخوان مجاور، در ۵۰ درصد از موارد همراه هستند. کلسیفیکاسیون، ممکن است در ۵۰ درصد از کرینیوفارنژیوم‌ها وجود داشته باشد و این یافتهٔ رادیولوژیک نیز ممکن است در آدنوم‌های هیپوفیز نیز یافت شود. تشخیص افتراقی مابین آدنوم‌های هیپوفیز با متاستاز، از راه رادیولوژی، دشوار است. درنتیجه در بسیاری از موارد، روش دیگر برای تشخیص قطعی، بیوپسی بافتی است.

ج) بررسی چشم پزشکی: بررسی چشم پزشکی شامل بررسی تیزبینی (Visual acuity) دوطرفه، میدان بینایی با استفاده از پریمتری گلدمن (Goldman) و بررسی حرکات ماهیچه‌های خارجی چشم با معاینهٔ فیزیکی می‌باشد.

مروری بر متون

رینکه (Reincke) و همکاران یک سری ۱۸ نفری از بیماران با توده‌های درون سلار که به‌صورت اتفاقی با سی‌تی‌اسکن یا ام‌آرآی، کشف شده بودند را توصیف کردند (۷). اندازهٔ میانگین توده‌ها ۱۳ میلی‌متر بود (با دامنهٔ ۵ تا ۲۵ میلی‌متر). در دو بیمار، معاینات چشم‌پزشکی، همی‌انوپسی بای تمپورال را نشان داد. نتایج آزمون‌های اندوکرین روتین نیز بر نارسائی هیپوفیز ناکامل در ۵ بیمار و ترشح فراوان هورمون رشد، بدون ایجاد علائم و نشانه‌های آکرومگالی، در یک بیمار دلالت داشت. چهار بیمار جراحی شدند، از لحاظ بافت‌شناسی یک کندروئید کندروما و سه آدنوم هیپوفیز گزارش گردید. در مابقی ۱۴ بیماری که به‌صورت حمایتی درمان شدند، تکرار تصویربرداری با سی‌تی‌اسکن و ام‌آرآی، تغییر عمده‌ای در اندازهٔ تومور را نشان ندادند. نتایج این مطالعه بیانگر آن است که تومور رخدادنمای هیپوفیز، خوش‌خیم بوده و لزوماً نیازی به اقدام جراحی ندارند.

دنووان و کورنبلوم (Donovan & Corenblum) تعداد ۳۱ فرد بالغ با تومور رخدادنما را که برای ۶/۴ سال به‌صورت حمایتی تحت پیگیری قرار داده‌بودند را گزارش نمودند (۸). عوارض و / یا افزایش رشد تومور، تنها در بیماران با تومور رخدادنمای هیپوفیزی با اندازهٔ بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر قطر روی داد. تنها ۲ بیمار از ۱۶ بیمار با رخدادنمای هیپوفیز بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر، دچار عوارض شدند. در سه بیمار، افزایش رشد تومور، بدون ایجاد علامت، روی داد و در چهار بیمار نیز تومورها، کاهش در اندازه را یافتند.

یک بیمار نیز نیاز به عمل جراحی داشت، که تنها اختلال دائم که بعد از عمل جراحی در این بیمار روی داد، نارسایی کامل هیپوفیز بود. آنان نتیجه گرفتند که بیماران با تومور رخدادنمای هیپوفیز که عامل آن مشخص نشده است، سیر بالینی خوش خیمی را تا ۶ سال پس از کشف دارد. از این رو، عمل جراحی به‌عنوان اولین اقدام در درمان تومور رخدادنمای هیپوفیز، مادامی که بیمار تحت مراقبت بالینی است، الزامی نیست.

نیشی‌زاوا (Nishizawa) و همکاران، نتایج یافته‌های ام‌آرآی و بررسی‌های آندوکرینولوژیک و افتالمولوژیک را در ۲۸ مورد، تحت پیگیری طولانی مدت قرار دادند [براساس طبقه‌بندی هاردی (Hardy): درجه A، ۲۴ مورد؛ درجهٔ B، ۴ مورد] (۹ و ۱۰). زمان پیگیری این بیماران از ۶ ماه تا یکسال (میانگین ۵/۶ سال) بوده است. ام‌آرآی و بررسی‌های آندوکرین و چشم پزشکی شامل تست‌های تحریکی، سالیانه انجام گردید. هیچگونه درمان جراحی برای افراد درجهٔ A این تومورها و همچنین در دو مورد درجهٔ B تومورها که با بررسی‌های انجام شده تغییری نشان ندادند، انجام نشد. جراحی ترانس اسفنوئید برای مابقی دو مورد درجهٔ B تومورها، به دلیل آپوپلکسی (apoplexy) هیپوفیز انجام شد. یکی از این موارد، مربوط به اپوپلکسی پس از ضربهٔ به سر بود. آنان نتیجه

گرفتند که در صورت عدم بروز اختلالات چشم پزشکی یا آندوکرینولوژیک، جراحی برای درجهٔ A تومور رخدادنمای هیپوفیز، لازم نیست.

بیماری که یک تومور بزرگتر از درجهٔ A داشته باشد نیز می‌تواند به‌صورت حمایتی تحت مراقبت قرار بگیرد، البته این بیماران را باید در مورد خطر بروز آپوپلکسی هیپوفیز مطلع نمود؛ در صورت بروز آپوپلکسی، جراحی اورژانس توصیه می‌گردد.

رهنمودها

هنگامی که یک تومور رخدادنما یافت می‌گردد، چگونگی الگوی درمانی را می‌بایست به بیمار توضیح داده و درمان نهایی را براساس آگاهی‌های کافی انتخاب نمود و با یک تجزیه و تحلیل بالینی منطقی، می‌بایست بیمارانی را که به بررسی‌های بیشتری نیاز دارند را انتخاب کرد. براساس گزارش‌هایی که از این تومورها در نوشتارهای پزشکی مندرج گردیده است، می‌توان این بیماران را در دو گروه جای داد:

۱) بیماران با میدان بینایی غیرطبیعی، نارسایی هیپوفیز، یا پرترشحی هورمون‌های هیپوفیزی
۲) بیماران با آزمون‌های عملکرد هیپوفیز طبیعی و همچنین میدان دید طبیعی

برای اولین گروه از بیماران، اگونیست‌های دوپامین درمان انتخابی توموری است که در بررسی‌های انجام شده مشخص گردیده که پرولاکتینوما می‌باشد و جراحی نیز باید در مورد آنهایی که فاقد تومور پرولاکتینوما هستند درنظر گرفت. برای بیمارانی که در گروه دوم هستند، اگر اندازهٔ قطر توده کمتر از ۱۰ میلی‌متر است، رهیافت مناسب درمانی آن است که بررسی‌های ام‌آرآی، معاینات چشم پزشکی و آزمون‌های عملکرد هیپوفیز را در فواصل ۱، ۲ و ۵ سال تکرار کرد. اما اگر توده بزرگتر از ۱۰ میلی‌متر است، بیمار باید بررسی‌های فوق‌الذکر را در فواصل ۶ ماه، ۱، ۲ و ۵ سال انجام دهد. در هر زمان که بررسی‌های رادیولوژی، نشانگر رشد تومور است یا اختلال در میدان بینایی و / یا نارسایی هیپوفیز بروز کند، اقدام جراحی توصیه می‌گردد. اطلاعات معدود کنونی، دلالت بر رشد تومور تنها در کمتر از ۱۵ درصد از بیماران با میکروآدنوم می‌باشند. حقیقت مهم دیگر که می‌بایست در مد نظر قرار گیرد، احتمال آپوپلکسی هیپوفیز است (۱۱). بدیهی است که هرچه اندازهٔ تومور بزرگتر باشد، شانس آپوپلکسی هیپوفیز نیز بیشتر است. بیماران با ماکروآدنوم را باید از احتمال بروز آپوپلکسی هیپوفیز آگاه نمود. هرگونه تغییر ناگهانی در یافته‌های چشم پزشکی، نیاز به بررسی‌های فوری و شاید اقدام جراحی اورژانس را دارد. جدول (۲)، چکیده‌ای از چگونگی رهیافت بالینی را برای تومورهای هیپوفیز که اتفاقی یافت شده‌اند را نشان می‌دهد (۱۲، ۱۳ و ۱۴).

نتیجه گیری

براساس تعریف، تومور رخدادنمای هیپوفیز، تومور هیپوفیزی است که به‌صورت اتفاقی در فقدان هرگونه علائم و نشانه‌های نورولوژیک، یافت می‌گردد. درنتیجه در دسترس بودن روش‌های تصویربرداری تشخیصی پیشرفته، این تومورها به‌صورت شایع گزارش می‌شوند. نتایج پیگیری این بیماران در طولانی مدت هنوز نامشخص بوده ولی با این وجود، تومور رخدادنمای هیپوفیز، خوش خیم بوده و همیشه نیازمند اقدام جراحی نمی‌باشد.

اقدام جراحی برای درمان این بیماران، در مرحلهٔ نخست برخورد با آنان لازم نیست؛ بخصوص آنهایی که میکروآدنوم داشته و به خوبی تحت مراقبت دائم قرار دارند. بیمارانی که به درمان پزشکی پاسخ نمی‌دهند و یا افزایش در اندازهٔ تومور را نشان می‌دهند را بایست برای اقدام جراحی در نظر گرفت. روش‌های درمانی را می‌بایست به‌دقت انتخاب نموده و جزئیات الگوی درمانی را به خوبی با بیماران درمیان گذاشت.

جدول ۲) راهنمای درمانی در تومور رخدادنمای هیپوفیز

تومور رخدادنما
⇓
معاینهٔ چشم پزشکی
آزمون عملکرد غدهٔ هیپوفیز
⇓

میدان دید غیرطبیعی و / یا نارسایی هیپوفیز و / یا افزایش هورمون‌های هیپوفیز		میدان دید طبیعی آزمون طبیعی عملکرد هیپوفیز
⇓	⇓	⇓
		ام ار ای را بررسی کنید.
		⇓
		⇓
پرولاکتینوما	غیرپرولاکتینوما	توده < ۱cm	توده > ۱cm
⇓	⇓	⇓	⇓
درمان با اگونیست دوپامین	جراحی	تکرار ام ار ای معاینهٔ چشم پزشکی و آزمون عملکرد هیپوفیز بعد از ۱، ۲ و ۵ سال	تکرار ام آر ای معاینهٔ چشم پزشکی آزمون عملکرد هیپوفیز بعد از ۰/۵، ۱، ۲ و ۵ سال
		⇓	⇓
		بدون تغییر	رشد تومور میدان دید غیرطبیعی نارسایی هیپوفیز
		⇓	⇓
		درمان حمایتی	جراحی

منابع

1) Molitch ME, Russell EJ. The pituitary incidentaloma. Ann Intern Med 1990; 112: 925-31.

2) Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. Am J Pathol 1936; 12: 205-16.

3) Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A. Clinical review 45: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1089-94.

4) Auer RN, Alakija P, Sutherland GR. Asymptomotic large pituitary adenomas discovered at autopsy. Surg Neurol 1996; 46: 28-31.

5) Parent AD, Bebin J, Smith RR. Incidental pituitary adenomas. J Neurosurgery 1981; 54: 228-310.

6) Hall WA, Luciano MG, Dappman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers; Occult adenomas in the general population. Ann Intern Med 1994; 120: 817-20.

7) Reincke M, Allolio B, Saeger W, et al. The incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required? JAMA 1996; 263: 2772-6.

8) Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. Arch Intern Med 1995; 155: 181-3.

9) Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H. Surgical management of giant pituitary adenomas. Can J Neurol Sci 1990; 17: 62-6.

10) Nishizawa S, Yokoyama T, Ohta S, Uemura K. Surgical indications for and limitations of staged transsphenoidal surgery for large pituitary tumors. Neurol Med Chir Tokyo 1998; 38: 213-9.

11) Symon L, Mohanty S. Haemorrhage In pituitary tumors. Acta Neurochir Wein 1982; 65: 41-9.

12) McComb DJ, Rayan N, Horvath E, et al. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. Arch Pathol Lab Med 1983; 107: 488-910.

13) Molitch ME. Clinical review 65. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3-6.

14) Soule SG, Jacobs HS. The evaluation and mangement of subclinical pituitary disease. Postgrad Med J 1996; 72: 287-62.