

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Župan

**Prikaz serije bolesnika s apopleksijom tumora
hipofize**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Župan

**Prikaz serije bolesnika s apopleksijom tumora
hipofize**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti KBC Rebro, Zavod za endokrinologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

Popis i objašnjenje kratica

ACTH, adrenokortikotropni hormon

LH, luteinizirajući hormon

FSH, folikulostimulirajući hormon

TSH, tireoidni stimulirajući hormon

MR, magnetna rezonanca

CT, kompjutorizirana tomografija

PAS, pituitary apoplexy score

GH, hormon rasta

PRL, prolaktin

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Hipofiza	1
1.2. Apopleksija tumora hipofize: od definicije i patogeneze do dijagnoze	3
1.3. Epidemiologija i liječenje	4
1.4. Klinička prezentacija - što kažu dosadašnje studije.....	6
2. CILJ	8
3. REZULTATI	9
4. MATERIJALI I METODE.....	17
4.1. Dizajn studije i ispitanici	17
4.2. Metode	17
4.3. Statistička analiza podataka.....	17
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK.....	20
7. ZAHVALA	21
8. LITERATURA	22
9. ŽIVOTOPIS	24

Popis slika:

Slika 1. Glasgow coma scale (GCS)	5
--	---

Popis tablica:

Tablica 1. Prikaz demografskih karakteristika pacijenata	9
Tablica 2. Prikaz pojedinačnih simptoma pri hospitalizaciji.....	10
Tablica 3. Imunohistokemijske karakteristike tumora.....	11
Tablica 4. Nalaz MR - veličine tumora prije operacije i nakon operacije kod pacijenata	12
Tablica 5. Funkcija hipofize prije i poslije operacije	13
Tablica 6. Antiagregacijska terapija kao predisponirajući čimbenik razvoja apopleksije tumora hipofize	14

SAŽETAK

Prikaz serije bolesnika s apopleksijom tumora hipofize

Josipa Župan

Apopleksija tumora hipofize je klinički sindrom koji je karakteriziran iznenadnim napadajem glavobolje, ispadima vidnog polja, diplopijama, parezama, poremećenim mentalnim statusom i hormonskom disfunkcijom ili potpunom afunkcijom. Karakteristično je da se klinička slika razvija jako brzo, a simptomi zbog kojih su bolesnici prvotno hospitalizirani su glavobolja (95%), mučnina, povraćanje (69%), omaglice i dezorijentiranost. U ovoj studiji analizirani su bolesnici s apopleksijom tumora hipofize kojima je učinjena transsfenoidna resekcija tumora. Svi bolesnici su bili liječeni u razdoblju od 2008. do 2016. godine. Svi pacijenti su bili muškog spola prosječne dobi 55 godina (raspon od 44-78 godina). Kod svih pacijenata (100%) glavobolja se javila kao vodeći simptom, dok se glavobolja sa povraćanjem javila u 4 od 6 pacijenata (66%). Sveukupno, poremećaji vida u obliku ispada vidnog polja, pareze n. okulomotoriusa, dvoslika, ptoze kapka ili potpune sljepoće bili su prisutni u 5 od 6 pacijenata (83%). Tri bolesnika prezentirala su se kliničkom slikom meningitisa. Kod 4/6 pacijenata nađen je panhipopituitarizam dok su kod ostala 2/6 vrijednosti kortikotropne i tireotropne funkcije hipofize bile djelomično očuvane. Samo u jednog pacijenta došlo je do oporavka funkcije hipofize. Hiponatrijemijom su se prezentirala 2 od 6 pacijenata. Predisponirajući čimbenici kao što su hipertenzija su nađeni u 3/6 (50%) pacijenata dok je šećernu bolest imao samo jedan pacijent. Dvoje od šestero pacijenata bili su na trajnoj antiagregacijskoj terapiji. Rezultati ove studije upućuju da je diferencijalno dijagnostički potrebno razmotriti pituitarnu apopleksiju kod svih bolesnika s kliničkom slikom meningitisa praćenog negativnim bakteriološkim nalazom likvora, napose ako se radi o bolesnicima koji su na antiagregacijskoj terapiji. Limitacije ove studije čine mali broj ispitanika i retrospektivni dizajn.

Ključne riječi: apopleksija, glavobolja, meningitis, antikoagulantna terapija

SUMMARY

Report on a series of patients with pituitary apoplexy

Josipa Župan

Pituitary apoplexy is a clinical syndrome characterized by sudden onset of the headache, visual field disturbances, diplopias, paresis, altered mental status and hormone dysfunction or complete a function. Typically, the clinical picture develops very quickly. The patients are originally hospitalized for the symptoms like headache (95%), nausea, vomiting (69%), dizziness, and disorientation. The medical histories of patients with apoplexy pituitary tumor who underwent transphenoidal resection of the tumor were analyzed. All the patients were hospitalized and treated in the period from 2008 to 2016. All the patients were male and the average age was 55. The youngest patient was 44 and the oldest 78 years old. In all the patients headache (100%) appeared as the main symptom while vomiting occurred in 4 out of 6 patients (66%). Overall, visual disturbances in the form of visual field defects, paresis oculomotorius, double visions, eyelid ptosis or complete blindness were present in 83% (5/6). Three patients presented the clinical picture of meningitis. Panhypopituitarism was found in 4 patients while in other 2 values of ACTH and TSH were measured in low levels. Only one patient recovered the pituitary function 100%. Hyponatremia was present only in 2 patients. Predisposing factors such as hypertension were found in 50%, while only one patient had diabetes mellitus. Two of the six patients were on a permanent anticoagulation therapy. The study revealed that the differentially pituitary apoplexy should be considered in any patient with a clinical picture of meningitis accompanied by negative bacteriology fluid, especially in the case of patients who are on anticoagulation therapy. The flaw of our study is that it was done on a very small sample and it was made retrospectively.

Keywords: apoplexy, headache, meningitis, anticoagulation therapy

1. UVOD

1.1. Hipofiza

Hipofiza je glavna endokrina žlijezda. Nalazi se s donje strane mozga u koštanoj udubini po nazivu tursko sedlo (sella turcica). Sastoji se od dva dijela: prednjeg - adenohipofize i stražnjeg - neurohipofize. Veličine je zrna graška. Prednji dio adenohipofiza luči TSH, FSH, GH, LH, PRL, ACTH hormone, dok neurohipofiza luči ADH i oksitocin. Bolesti hipofize su relativno rijetke, ali i vrlo složene (1). U relativno malom prostoru smještene su brojne vaskularne, neuralne, endotelne, menigealne strukture. Ako dođe do patološkog procesa bilo koje od struktura, u kratkom vremenu budu zahvaćene i ostale strukture upravo zbog njihovog bliskog odnosa. Najčešća bolest hipofize je dobroćudni tumor – adenom, koji ovisno veličini može biti makroadenom (>10mm) i mikroadenom (<10mm). Adenomi mogu bit sekretorni, kada luče hormone hipofize u krv, te nesekretorni. Najčešće su nesekretorni, ali zbog svoje veličine pritiskom mogu ugroziti lučenje drugih hormona. Kao posljedica takvog stanja javlja se izostanak stimulacije i disfunkcija ostalih endokrinih žlijezda. Prvi simptom rastućeg adenoma hipofize najčešće je glavobolja, a ovisno o veličini rastućeg adenom može dovesti do pritiska na nervus opticus i posljedično tome do ispada vidnog polja ili do potpune sljepoće (2). Zahvaljujući uporabi visoko rezolucijskih metoda, osobito MR, moguće je otkriti adenom i kod bolesnika bez kliničkih simptoma bolesti. Tako su u 20% normalnih hipofiza otkriveni adenomi od 3mm i više u promjeru. U djece se adenomi rijetko javljaju. Karcinom hipofize se rijetko javlja i dosad je opisano svega 100 slučajeva, dok je učestalost atipičnog adenoma veća. Prema SZO definirani su proliferacijskim indeksom Ki67 >3%, ekscesivnom imunoreaktivnošću i povećanom mitotičnom aktivnošću. Skloni su recidivima i metastaziranju. Karcinomi se najčešće liječe kirurškim putem, osobito transsfenoidnim pristupom, ali u nekim slučajevima i zračenjem. Nakon operacije pacijenti su praćeni od strane svoga endokrinologa kroz dulje vrijeme (3). Detaljna prognoza nakon operacije ovisi o veličini adenoma, uspješnosti resekcije i tipu adenoma o kojemu se radi - funkcionalnom ili nefunkcionalnom. Što je tumor bio veći, to je sklonost recidivima veća, pa se osobe sa makroadenomima većim od dva cm kontroliraju češće, osobito prvih 5 godina, kad je vjerojatnost recidiva veća (4). Kada

se radi imunohistokemija kod tumora hipofize, gleda se je li riječ o funkcionalnom ili nefunkcionalnom adenomu. Ako su prilikom bojenja ACTH, FSH, LH, PRL negativni kažemo da se radi o nefunkcionalnom adenomu, točnije adenomu bez mogućnosti sinteze hormona hipofize. Također se gleda da li u tumorsku tkivu postoje diobe te se ispituje bojenje na kromogranin A. Kromogranin A je polipeptid iz skupine granina koji se specifično proizvodi u neuroendokrinim tkivima, zbog čega se vrlo uspješno koristi kao tumorski biljeg u dijagnostici neuroendokrinih tumora i tumora hipofize (5). Kod tumora hipofize za razliku od drugih neuroendokrinih tumora ne mjerimo razinu kromogranina u krvi, već gledamo da li će tumor pri imunohistokemiji biti pozitivan, pa se u tom slučaju kod njih radi o histološkom markeru.

Istraživanja i proučavanja hipofize svakodnevno donose nove spoznaje, pa se tek nedavno otkrilo da tumori hipofize luče još dva hormona, beta-endorfin i kolecistokinin, pa mjerenje njihove razine također može biti od pomoći u dijagnosticiranju ili čak otkrivanju novih sindroma. Adenomi hipofize praćeni su složenom kliničkom slikom, dugotrajnim liječenjem i zahtjevaju multidisciplinarni tim stručnjaka. Percepcija u općoj populaciji, kako u cijelom svijetu, tako i kod nas, da su adenomi jako rijetki nažalost nije točna. Brojni članci navode podatak da je prevalencija adenoma rijetka i da čine svega 10% intrakranijskih tumora. Taj podatak je dugo vremena netočan i nije aktualan. Današnji podaci upućuju da je prevalencija adenoma 3-5 puta veća, nego što se prije mislilo.

Prognoza tumora je dobra ako se pravovremeno otkrije, dok se tumor još uvijek može ukloniti, ali zahtjeva dugotrajan nadzor bolesnika i po nekoliko godina jer su ovi tumori skloni recidivima. Uklanjanje tumora značajno pridonosi poboljšanju kliničke slike te simptomi bolesti regrediraju. Očekuje se, od tri do pet mjeseci nakon operacije, normalizacija hormonskog statusa, kako bi pacijenti izbjegli doživotnu nadomjesnu terapiju. Naravno ono najvažnije jest produženje i povećanje kvalitete života bolesnika.

1.2. Apopleksija tumora hipofize: od definicije i patogeneze do dijagnoze

Riječ apopleksija definira se kao iznenadno neurološko pogoršanje povezano s vaskularnim procesom. Prvi slučaj fatalnog krvarenja adenoma hipofize, opisao je Bailey 1898. godine, a 50 godina kasnije Brougham je "skovao" termin „apopleksija“ (6). Apopleksija tumora hipofize je klinički sindrom, koji je karakteriziran iznenadnim napadajem glavobolje, ispadima vidnog polja, diplopijama, parezama, poremećenim mentalnim statusom i hormonskom disfunkcijom ili potpunom afunkcijom. Zahvaljujući svojoj bogatoj vaskularnoj mreži, adenom hipofize ima 5.4 puta veću mogućnost da iskrvari, od bilo kojeg drugog intrakranijalnog tumora. Stoga je i etiološki najčešći uzrok apopleksije akutno krvarenje adenoma hipofize ili sam infarkt hipofize. Iznenadan rast tumora može dovesti do kompresije optičkog živca ili živca koji kontroliraju očne pokrete, pa se pojedini pacijenti prvo žale na ispade vidnog polja, dvoslike, ptozu kapka ili čak potpunu sljepoću. Karakteristično je da se klinička slika razvija jako brzo i simptomi zbog kojih prvotno budu hospitalizirani jesu: glavobolja (95%), mučnina, povraćanje (69%), omaglice, dezorijentiranost i somnolencija. Zbog sumnjena meningitis, većina pacijenata prvotno bude zaprimljena na odjel infektologije (7). Još uvijek nije sasvim jasno što dovodi do apopleksije adenoma te patofiziološki postoje dvije teorije. Prva kaže da zbog postupnog povećanja tumora dolazi do pritiska na krvne žile koje ga opskrbljuju i tako nastaje ishemija i posljedična nekroza. Druga teorija govori da se adenomi brzo šire i time nadmašuju svoju vaskularnu potrebu, a posljedično se razvije ishemija i nekroza. Druga teorija je prema brojnoj literaturi upitna, jer se zna da se svi adenomi koji su podložni apopleksiji razvijaju polagano (8). Dijagnoza se postavlja pomoću slikovnih pretraga CT ili MR te endokrinološkom obradom pomoću koje se preoperativno najčešće nalazi insuficijencija gonadotropnih, tireotropnih i adenokortikotropnih stanica. Zbog nedostatka svih ili pojedinih hormona pacijenti se prezentiraju ovisno o insuficijenciji stanica i imaju različitu kliničku sliku. Zbog insuficijencije ACTH, podložniji su infekcijama respiratornog i urinarnog trakta te slabijem odgovoru organizma na stres. Kako je u organizmu niska razina kortikosteroida, tijelo gubi natrij i dolazi do razvoja hiponatrijemije i prolaznog dijabetesa insipidusa, zbog kojeg osoba puno žeda i pije jer bubrezi ne mogu

koncentrirati mokraću (1). Diferencijalno dijagnostički u obzir, osim meningitisa, dolaze optički neuritis i ruptura aneurizme (8). Statistički gledano apopleksija tumora hipofize ne ovisi o spolu, niti histološkom obliku tumora, niti o tome je li riječ o funkcionalnom ili nefunkcionalnom adenomu, stoga svaki pacijent za kojega se zna da od prije ima dijagnosticiran tumor mora bit pod nadzorom liječnika. Ako se kod pacijenta sa dijagnosticiranim adenomom uoči naglo povećanje tumora, treba pomisliti na apopleksiju (7).

1.3. Epidemiologija i liječenje

Procjenjuje se da je učestalost apopleksije tumora hipofize oko 10%. Učestalost intratumorske hemoragije se povećava i do 27%, ako se koristi MR bez kliničkih znakova bolesti. Javlja se češće u muškaraca, 2:1 u korist muškaraca, a prosječna dob je od 37 do 57 godina (8). Uočeno je da se apopleksija češće javlja kod osoba s velikim adenom hipofize koji su preboljeli infekciju gornjih dišnih puteva praćenih kašljem, dijabetičara, hipertoničara i kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.

Liječenje se može provesti konzervativno i kirurški(transsfenoidnom resekcijom tumora) ovisno o PAS-u. Ako je PAS veći ili jednak 4, preporučeno je učiniti resekciju tumora. Parametri koji se gledaju jesu razina svijesti, vidna oštrina, defekti vidnog polja i prisutnost očnih pareza. Svaki parametar se boduje u rasponu od 0-2 i maksimalno je moguće skupiti 10 bodova. Što je veći zbroj bodova, to je indikacija za kirurški pristup nužnija i hitnija.

1. Level of consciousness: Glasgow coma scale (GCS)	
GCS: 15	0
GCS: 8–14	2
GCS: <8	4
2. Visual acuity:	
Normal (6/6):	0
Low: Unilateral	1
Low: Bilateral	2
3. Visual field defects	
Normal	0
Unilateral defect	1
Bilateral defect	2
4. Ocular paresis:	
Absent	0
Present (Unilateral)	1
Bilateral	2

Slika 1. Glasgow coma scale (GCS) (9)

Na slici 1. (9) su navedene sve komponente koje se gledaju i način njihovog zbrajanja. Kod pacijenta sa PAS-om većim od 4 poželjno je učiniti hitnu kiruršku intervenciju. Skala nam može služiti kao alat kojim možemo kontinuirano pratiti pacijente koji se liječe medikamentozno te na taj način pratiiti njihovo stanje i u slučaju progredirajućeg pogoršanja može nam biti od pomoći pri donošenju odluke o kirurškom zahvatu u pacijenata. Naravno skala nam ne smije biti osnovno mjerilo, ali zajedno s drugim pretragama može nam olakšati situaciju (9).

1.4. Klinička prezentacija - što kažu dosadašnje studije

Dosadašnje studije pokazuju da su najčešći simptomi kojima se pacijenti prezentiraju glavobolja (97%), vidni ispadi (82%), bilo da se odnose na gubitak vidne oštine ili ispade vidnog polja, mučnina i povraćanje (78%) (10). Najčešće se radi o retrospektivnim studijama, gdje su analizirane skupine bolesnika i praćen njihov postoperativni oporavak. Najviše se naglask stavlja na oporavak funkcije hipofize poslije operacije i to da li će pacijentima biti potrebna doživotna nadomjesna terapija. Svima su prije i poslije operacije mjerene razine ACTH, FSH, LH, TSH te praćena njihova vrijednost. Uspoređujući studije iz cijelog svijeta zaključilo se da se kod više od 80% pacijenata bila je prisutna endokrina disfunkcija adenohipofize točnije GH, dok je nedostatak ACTH uočen u 66% pacijenata koji su zbog toga bili životno ugrožavajući. Što se tiče endokrinih poremećaja kod apopleksije tumora hipofize istaknuti su hipopituitarizam (45-80%), adrenalna disfunkcija (60-75%), hipotireoidizam (40-80%), hipogonadizam (50-80%), manjak hormona rasta (90%) te prolazan diabetes insipidus (5-20%) (6). Pri dijagnosticiranju apopleksije koristeći neinvazivnu kompjutersku dijagnostiku, pokazalo se da MR (88%) ima puno veću osjetljivost od CT-a (21%), što znači da će MR prepoznati 4 puta više oboljelih (11). Ako se pacijenti operiraju transsfenoidnim putem unutar 8 dana od dijagnoze, u velikom postotku dolazi do oporavka vidne funkcije. Nakon operacije, u bolesnika u kojih se javio recidiv tumora, provedeno je zračenje kako bi se spriječila ponovna apopleksija (11). Jedna studija je podijelila pacijente u dvije skupine ovisno o PAS-u i liječila ih konzervativno (PAS <2) i kirurški (PAS >2) te su promatrali oporavak vidnih funkcija, kao i endokrinu funkciju. Zaključilo se da je oporavak vidnih funkcija prisutan u velikom postotku, dok se endokrina funkcija u potpunosti nije oporavila u nijednog bolesnika (12). Kod jedne bolesnice uočeno je da je nakon intravitrealne aplikacije antiVEGF-a, točnije ranibizumaba, došlo do apopleksije tumora hipofize, što je dosada jedini opisani slučaj. Dokazano je da je kod hemoragijskih tumora hipofize povišena ekspresija VEGF-a, što potiče anგიოgenenezu, ali i održava endotel vaskularnih stanica stabilnijim (13). Apopleksija može oponašati meningoencefalitis, subarahnoidalnokrvarenje te meningitis, te ih stoga treba uzeti u obzir kao dio diferencijalne dijagnoze, u bilo kojeg pacijenta koji je primljen na

hitni prijem zbog naglih neuroloških i oftamoloških propadanja povezanih s glavoboljom i mučninom (14). Uzimanje antikoagulantne i antitrombotske terapije kod starijih pacijenata s adenomom hipofize treba oprezno, jer su zabilježeni brojni slučajevi povezanosti između tih dvaju čimbenika i zaključilo se da je to važniji predisponirajući čimbenik, u odnosu na hipertenziju ili dijabetes mellitus (15). Što se tiče PHD nalaza tumora pokazalo se da MR može u velikom postotku dobro predvidjeti histopatologiju tumora i pomoći u daljnjem liječenju, kao i u samom trajanju terapije. Na MR se vidi je li je došlo do infarkta ili do krvarenja sa ili bez infarkta. Pacijenti s krvarenjem imaju lošiju kliničku prezentaciju i ishod im je lošiji od pacijenata s infarktom (16). Jedna studija iz Baltimorea provela je jednogodišnju studiju gdje je prikupljala podatke o pacijentima koji su se prezentirali apopleksijom. Zaključili su da se hitnom operacijom sprječava daljnja progresija neurooftamološkog deficita i da se mogu spriječiti trajne posljedice, ali ne i da se može spriječiti razvoj trajne pituitarne insuficijencije (17). Kako je prevalencija apopleksije veća kod muškaraca, jedna studija je prikazala slučaj pacijenta koji je zbog seksualne impotencije liječen Tadalafilom. Povezanost između PDE5 inhibitora i pituitarne apopleksije još nije uočena, niti je opisana. Naime pacijent ima dugogodišnju hipertenziju i moguće je pretpostaviti da je Tadalafil imao sinergističku ulogu u posljedičnom razvoju apopleksije (15).

2. CILJ

Cilj rada je opisati simptome pacijenata liječenih u tercijarnom centru KBC Zagreb zbog pituitarne apopleksije, usporediti tijek bolesti s dosadašnjim istraživanjima, analizirati uspjeh liječenja te trajne posljedice pituitrane apopleksije.

3. REZULTATI

Tablica 1. Prikaz demografskih karakteristika pacijenata

DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE	
DOB	55 (44-78)
SPOL	M (6/6)
BMI	<30 godina (28-34)

Tablica 2. Prikaz pojedinačnih simptoma pri hospitalizaciji

KLINIČKI SIMPTOMI PRI PREZENTACIJI

PACIJENT 1.	Glavobolja, ispad lijevog vidnog polja, dvoslike, ptoza desnog oka, omaglice, zubobolje, povraćanje
PACIJENT 2.	Ispad vidnog polja na oba oka, glavobolja, povraćanje
PACIJENT 3.	Obastrano temporalno stežuća glavobolja, povraćanje
PACIJENT 4.	Dezorijentiranost, somnolencija, pareza okulomotorijusa desno, glavobolja, ptoza kapka
PACIJENT 5.	Nagli progresivni gubitak vida na lijevo oko do potpune sljepoće, glavobolja, povraćanje
PACIJENT 6.	Opća slabost i učestale glavobolje

Tablica 3. Imunohistokemijske karakteristike tumora

	Imunohistokemija	Ki 67 %
	Karakteristike tumora	
Pacijent 1.	Kromogranin vidljiv u manje od 5% stanica; ACTH, GH, LH, FSH, TSH, PRL - negativni	2%
Pacijent 2.	Kromogranin pozitivan u svim stanicama; ACTH, FSH, LH, PRL, TSH - negativni	2%
Pacijent 3.	Kromogranin negativan; ACTH, FSH, LH, PRL, TSH - negativni	Negativan
Pacijent 4.	Kromogranin negativan; GH-pozitivan; ACTH, FSH, LH - negativni	Negativan
Pacijent 5.	Kromogranin - negativan	Negativan
Pacijent 6.	Kromogranin pozitivan u svim stanicama; LH - pozitivan 10% stanica; ACTH, FSH, GH, TSH, PRL - negativni	5%

Tablica 4. Nalaz MR - veličine tumora prije operacije i nakon operacije kod pacijenata

	Preoperativna veličina tumora u cm	Postoperativna veličina tumora u cm
Pacijent 1.	4.5 x 3 x 3.5	prisutna manja rezidua tumora
Pacijent 2.	2 x 1 x 0.5	na MR se ne vidi rezidua
Pacijent 3.	1.9 x 1.3 x 1.8	naMR se ne vidi rezidua
Pacijent 4.	2 x 1.8 x 2.5	Na MR se ne vidi rezidua
Pacijent 5.	1.5 x 1 x 1.1	na MR se vidi rezidua 0.6 x 0.5
Pacijent 6.	2.7 x 3 x 1.9	povećanje tumora 2.3 x 1 x 1.8

Tablica 5. Funkcija hipofize prije i poslije operacije

	PRIJE OPERACIJE				POSLIJE OPERACIJE			
	ACTH	TSH	LH	FSH	ACTH	TSH	LH	FSH
Pacijent 1.	+	-	-	-	+	-	-	-
Pacijent 2.	-	-	-	-	-	-	-	-
Pacijent 3	-	-	-	-	-	-	-	-
Pacijent 4.	-	-	-	-	-	-	-	-
Pacijent 5.	-	-	-	-	+	+	-	-
Pacijent 6.	-	+	-	-	+	+	+	+

Tablica 6. Antiagregacijska terapija kao predisponirajući čimbenik razvoja apopleksije tumora hipofize

	Uzima antiagregacijsku terapiju – DA/NE
Pacijent 1.	NE
Pacijent 2.	NE
Pacijent 3.	DA
Pacijent 4.	DA
Pacijent 5.	NE
Pacijent 6.	NE

3.1. Rezultati

Tijekom 2015. godine u KBC Zagreb, zbog tumora hipofize, operirano je 56 bolesnika, od kojih se 5 bolesnika prezentiralo apopleksijom tumora hipofize.

Svi pacijenti su bili muškog spola i prosječne dobi 55 godina (raspon od 44 do 78 godina). Tri pacijenta bila su u petoj dekadi kada im je dijagnosticirana bolest. Svi su imali BMI iznad 25 kg/m^2 (raspon od 28 do 34 kg/m^2).

Zbog sumnje na meningitis, tri pacijenta su najprije bila hospitalizirana u Klinici za Infektivne bolesti „Fran Mihaljević“. Tamo su obrađeni te nisu adekvatno reagirali na antimikrobnu terapiju i nalaz analize cerebrospinalnog likvora bio je negativan. Stoga je učinjena neuroradiološka obrada i nađen tumorski proces u selarnoj regiji. Preseljeni su na daljnje liječenje na Zavod za endokrinologiju, KBC Zagreb. Kod svih pacijenata (100%), glavobolja se javila kao vodeći simptom, dok se glavobolja s povraćanjem javila u 4 od 6 pacijenata (66%). Sveukupno, poremećaji vida u obliku ispada vidnog polja, pareze okulomotorijusa, dvoslika, ptoze kapka ili potpune sljepoće su bili prisutni u 5/6 pacijenata (83%). Samo u jednog pacijenta je došlo do potpune sljepoće, dok su ispadi vidnog polja bili prisutni kod dva pacijenta. Ptozom kapka prezentirala su se dva pacijenta. Dvoslike i pareza okulomotorijusa nađene su pojedinačno u dva pacijenta. (Tablica 2.)

Kod svih pacijenata učinjena je hitna transsfenoidalna ablacija. Svi pacijenti su hitno operirani transsfenoidalnim pristupom. Na nalazu MR učinjenom tri mjeseca nakon operacije, vidi se da je 3/6 pacijenata tumor bio otklonjen u potpunosti, a u dva slučaja ostale su rezidue tumora (Tablice 3. i 4.). Kromogranin je bio pozitivan u 50% (3/6) pacijenata. Samo kod jednog bolesnika smo ustvrdili da se postoperativno na MR učinjenoj tri mjeseca poslije operacije vidi blago povećanje tumora. Kada je učinjena PHD analiza tumora kod toga bolesnika, proliferacijski indeks Ki67 bi je najveći i iznosio je 5%. Kod toga istog pacijenta ponovni nalaz MR, učinjen nakon tri mjeseca, verificirao je recidiv. Ostala dva pacijenta su imala proliferacijski indeks od 2%.

Kad su se mjerile razine hormona kod 4/6 pacijenata je nađen panhipopituitarizam, dok su ostala 2 pacijenta imala djelomičnu insuficijenciju tireotropnih i kortikotropnih stanica.

Samo u jednog pacijenta došlo je do oporavka funkcije hipofize (pacijent broj 6). Pacijenti 2,3,5 najvjerojatnije će trebati doživotnu hormonsku nadomjesnu terapiju, dok je stanje u pacijenta 1, što se tiče hormonskog statusa, jednako kao prije operacije. Kod pacijenta broj 5 jedino nije došlo do oporavka gonadotropne funkcije. Prema dostupnoj liječničkoj dokumentaciji 2/6 (33%) ima u stalnoj terapiji antiagregacijsku terapiju. Pacijent 3 (Marcumar), pacijent 4 (ASK, Pigrel) (Tablica 6.)

Nakon operacije u 83% (5/6) vid se u potpunosti oporavio bez ikakvih posljedica ,dok se ostali simptomi tipa glavobolja, mučnina, povraćanje poslije operacije više nisu javljali. Prilikom dijagnosticiranja tumora krvarenje je bilo vidljivo na MR u 83% (5/6) pacijenta, što se kasnije potvrdilo i histološkim nalazima. Predisponirajući čimbenici kao što je hipertenzija, nađeni su u 3/6 (50%) pacijenata, dok je diabetes mellitus imao samo jedan pacijent. Kod jednog pacijenta je dijagnosticiran prolazni diabetes insipidus. Pojava hiponatrijemije se uočila kod 2/6 pacijenata i brzo se popravila odmah po primjeni niske doze hidrokortizona.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Dizajn studije i ispitanici

Analiza povijesti bolesti pacijentata sa apopleksijom tumora hipofize kojima je učinjena transsfenoidna resekcija tumora. Svi bolesnici su bili hospitalizirani i liječeni u KBC Zagreb u razdoblju od 2008. do 2016. godine.

Prilikom analiziranja pacijenta koji su obrađeni u tercijarnom centru KBC Zagreb uzeli smo u obzir dob, spol, kliničke simptome s kojima su se pacijenti prezentirali prilikom hospitalizacije te ih usporedili s postoperativnim simptomima. Usporedili smo funkciju hipofize prije, i tri mjeseca nakon operacije. Koristeći nalaz MR usporedili smo veličinu tumora prije i tri mjeseca postoprativno, te je li PHD nalaz odgovarao nalazu MR, točnije jesu li bili vidljivi znaci krvarenja na MR. Iz dostupne liječničke dokumentacije izdvojili smo predisponirajuće faktore (uzimanje antiagregacijske terapije, hipertenzija, dijabetes mellitus) koji su opisani u prijašnjim radovima. Izdvojili smo pacijente koji su se prezentirali sa hiponatrijemijom i one kojima je dijagnosticiran prolazan dijabetes insipidus.

4.2. Metode

Analiza pomoću dostupne medicinske dokumentacije. Svim pacijentima je prilikom kirurškog zahvata uzet uzorak za PHD analizu gdje je rađena imunohistokemija i mjerio se proliferacijski indeks Ki67. Za analizu veličine tumora korištena je MR. Za usporedbu nalaza korišteni laboratorijski nalazi koji su rađeni isključivo u KBC Zagreb.

4.3. Statistička analiza podataka

U radu je korištena statističko deskriptivna analiza.

5. RASPRAVA

U našoj studiji koju smo proveli na relativno malom broju pacijenata uspjeli smo pokazati da je oporavak pituitarne funkcije vrlo rijedak nakon operacije apopleksije adenoma hipofize. U našoj studiji svi ispitanici bili su muškog spola. Dosadašnji epidemiološki podaci govore da je odnos muškarac i žena 2:1. Najvjerojatnije se radi o tome da je uzorak na kojem smo proveli ovu studiju relativno mali, stoga rezultat nije u tolikoj mjeri statistički relevantan. Uspoređujući s drugim studijama i kod nas je dominantan simptom bila glavobolja. Pokazali smo da se nakon operacije klinički simptomi (glavobolja, mučnina, povraćanje) nisu ponovno javili u nijednog pacijenta. Kod jednog pacijenta vidna funkcija je ostala loša kao i prije operacije što se može dovesti u korelaciju sa postoperativnim nalazom MR gdje se u posteriornom dijelu desne polovice sele turcike vidi ovalni mekotkivni supstrat ili da je oporavak izostao zbog prolongirane ishemije arterija koje opskrbljuju vidne živce. Kod nas su svi pacijenti liječeni isključivo kirurški jer su sve svi prezentirali kliničkom slikom koja je bila indikacija za operaciju. Nalazom MR-a smo potvrdili dijagnozu apopleksije. Postoperativno zračenje nije provedeno ni u jednog bolesnika. Pokazali smo, što se prezentacije bolesti tiče, da u diferencijalnu dijagnozu najčešće ulazi menigitis. 4/6 pacijenata su bila već hospitalizirana u jedinicama intenzivne njege kada su im se se pojavili prvi simptomi te su dijagnoza, a i oporavak kod njih se odvijao brže. Kao predisponirajući čimbenik može se uzeti u obzir dugogodišnje uzimanje antikoagulacijske terapije jer dvoje pacijenata u terapiji je imalo antikoagulacijsku terapiju i razvilo je apopleksiju. Utjecaj dugogodišnje hipertenzije na razvoj apopleksije može se povezati s činjenicom da su se ti pacijenti prezentirali sa lošijim mentalnim statusom zbog degenerativnih promjena mikroskultura koje opskrbljuju hipofizu. Ranije studije pokazivale su da je pojava apopleksije više vezana za makroadenome, a sada je evidentno da i tumori manjih veličina mogu razviti apopleksiju. Pojava prolaznog dijabetesa insipidusa zbog neprimjerenog lučenja ADH nije čest slučaj. Tako je u našoj studiji samo jednom bolesniku dijagnosticiran prolazni dijabetes insipidus. Pojava hiponatrijemije se najčešće javlja zbog manjka kortizola pa se relativno lako i brzo rješava niskom dozom hidrokortizona. U našem slučaju svi adenomi su bili nefunkcionalni pa nismo mogli usporediti ima li ikakve

poveznice između apopleksije i tipa adenoma - funkcionalnog ili nefunkcionalnog, ali dosadašnje studije nisu našle poveznicu i apopleksija se javlja podjednako. Referirajući se na prijašnje studije, jedna od njih je prikazala pacijenta sa dugogodišnjom hipertenzijom koji je zbog smanjenjog libida uzimao Tadalafil. Jedan od naših pacijenata također je u anamnezi naveo da zadnjih nekoliko godina ima smanjen libido i erekciju. Također je hipertoničar, ali zbog nedostataka informacija neznamo je li svojevremeno uzimao lijekove za impotenciju.

Nedostatak naše studije možemo pripisati malom uzorku na kojemu je provedena, te činjenici da je rađena retrospektivno, a svoje zaključke smo donosili na temelju točnosti medicinske dokumentacije. Također kao nedostatak navodimo relativno kratak period praćenja pacijenata. Rezultate ove naše studije trebalo bi potvrditi na većem uzorku s prospektivnim praćenjem pacijenata.

6. ZAKLJUČAK

Uspoređujući podatke koje smo dobili tijekom studije, s podacima iz literature, možemo lako zaključiti da nema velikih razlika. Ustanovili smo da kod većine pacijenata s apopleksijom tumora hipofize dolazi do nepovratnog oštećenja pituitarne funkcije. Također, zaključili smo da kod pacijenata s kliničkom slikom meningitisa praćenom negativnim mikrobiološkim nalazom likvora treba pomisliti diferencijalno dijagnostički na pituitarnu apopleksiju, napose u slučaju primjene antiagregacijske terapije.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem se doc.dr Tini Dušek na mentorstvu, pomoći i stručnim savjetima prilikom pisanja diplomskog rada.

Željela bih se zahvaliti mojim prijateljima na podršci i motiviranju te na brojnim savjetima koje su mi udijelili tijekom pisanja diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji koja je uvijek me ohrabivala i davala mi snage kad je bilo najteže.

Naravno, jedno veliko hvala i mojoj cimerci Mihaeli Ljubek, koja mi je nesebično ustupila svoj laptop za pisanje ovog diplomskog rada.

8. LITERATURA

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Hormoni hipofize i njihova kontrola hipotalamusom . U: Dora Višnjić, ur. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2012; 895-904
2. Bolesti hipofize [internet] 2015. [pristupljeno 11.5.2016.] dostupno na: www.msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-hipofize/
3. Aron DC, Tyrrell JB, Wilson CB. Pituitary tumors - Current concepts in diagnosis and management. West J Med. 1995; 162:340-352
4. Smjernice za dijagnostiku i liječenje tumora hipofize [internet] 2009. [pristupljeno 11.5.2016.] dostupno na: <https://kohompgz.files.wordpress.com/>
5. Marinko Bilušić, dr. med. Tumorski markeri [internet] 2015. [pristupljeno 16.5.2016.] dostupno na: <http://www.cybermed.hr/>
6. Ranabir S, Baruah M P. Pituitary apoplexy. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15(0.3): S188–S196
7. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, i sur. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. J Neurosurg. 1981; 55(2):187-93
8. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, i sur. Pituitary tumor apoplexy: a review. J Intensive Care Med. 2008; 23(2):75-90
9. Chakraborty PP, Ghosh S, Kaira S. Online risk engines and scoring tools in endocrinology Indian J Endocrinol Metab. 2013; 601-607 doi: 10.4103/2230-8210.123544
10. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, i sur. Acute management of pituitary apoplexy - surgery or conservative management. Clinical Endocrinol(Oxf). 2004; 61(6):747-52.
11. Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, i sur. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 51(2):181-8
12. Giritharan S, Gnanalingham K, Kearney T. Pituitary Apoplexy - Bespoke Patient Management Allows Good Clinical Outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; doi: 10.1111/cen.13075
13. Rebecca A. Kasl, Heather M. Kistka, Justin H. Turner, i sur. Pituitary Apoplexy After Intravitreal Injection of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor. A

Novel Complication. J Neurol Surg Rep. 2015; 76(2). doi 10.1055/s-0035-1554909

14. Sadek AR, Gregory S, Jaiganesh T. Pituitary apoplexy can mimic acute meningoencephalitis or subarachnoid haemorage. Int J Emerg Med. 2011; 4(1):63. doi: 10.1186/1865-1380-4-63.
15. Giammattei L, Mantovani G, Carrabba G, i sur. Pituitary apoplexy: considerations on a single center experience and review of the literature. J Endocrinol Invest. 2016. doi: 10.1007/s40618-015-0424-2
16. Semple PL, Jane JA, Lopes MB, i sur. Pituitary apoplexy: correlation between magnetic resonance imaging and histopathological results. J Neurosurg. 2008; 108(5):909-15
17. Elsässer Imboden PN, De Tribolet N, Lobrinus A, i sur. Apoplexy in pituitary macroadenoma: eight patients presenting in 12 month. Medicine (Baltimore). 2005; 84(3):188-96

9. ŽIVOTOPIS

Zovem se Josipa Župan. Rođena sam 11.ožujka 1991. godine u Zadru, gdje smo živjeli kao izjegllice u Staračkom domu cijelo ratno razdoblje. Nakon zavšetka rata, vratili smo se kući, točnije u Kruševo, maleni zaselak pokraj Obrovca. Šesteročlana smo obitelj i drugo sam dijete po starosti. Imam dvije sestre (jedna studira medicinu, a druga sad kreće na fakultet) i brata koji je najmlađi član naše obitelji.

Osnovnu školu sam pohađala u Obrovcu, a srednju školu, Gimnaziju Vladimira Nazora, sam završila u Zadru. Kroz cijelo obrazovanje sam bila odlična učenica. Moju ljubav prema prirodnim znanostima i interes za to područje prva je otkrila profesorica u srednjoj školi, Sanja Fabac, s kojom sam ostvarila zapažene rezultate na natjecanjima iz biologije. Istaknula bih sudjelovanje na državnom natjecanju "EKO" kviz, gdje smo osvojili treće mjesto.

Godine 2010. sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu i trenutno završavam šestu godinu. Prošle godine sam počela raditi na znanstvenom radu na Ortopediji, pod vodstvom mentora Gorana Bićanića. Sulkus naših istraživanja su spondilodeze i primjena koštanih transplantata. Na drugoj i trećoj godini bila sam učesnik na danima Otvorenih vrata na našem fakultetu.

Dobro poznajem engleski i talijanski jezik te rad u Microsoft Office paketu. U slobodno vrijeme pokušavam se što više baviti sportom, a omiljeni su mi brzo šetanje i tenis.

Osobni podaci:

Ime i prezime: Josipa Župan

Datum rođenja: 11. ožujka 1991.

Adresa: Kruševo Drage 3, 23450 Obrovac

E mail: josipa2.zupan@gmail.com

Kontakt telefon: 091/ 391 8451