



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

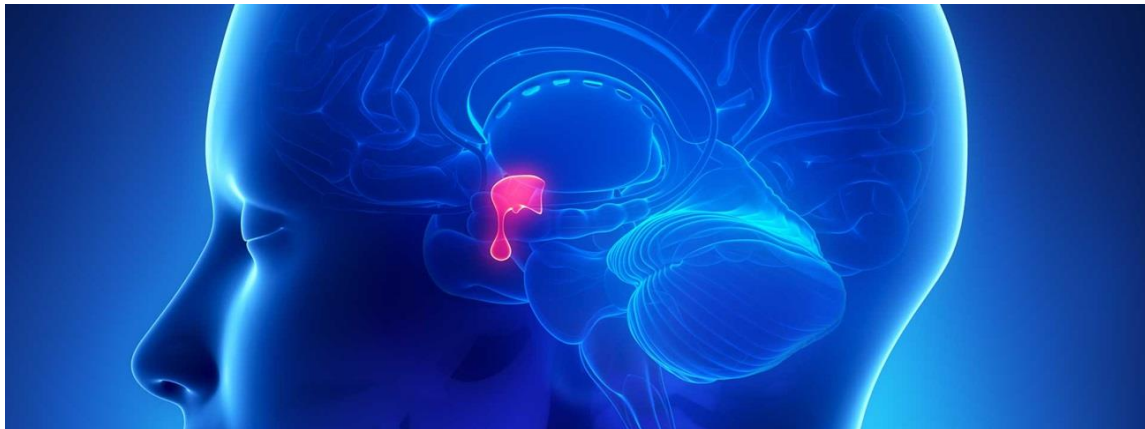


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συσχέτιση βιοχημικών δεικτών με αδενώματα της
υπόφυσης**

POST GRADUATE THESIS

Correlation of biochemical markers in pituitary adenomas



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Κουγιουμτζοπούλου Ειρήνη - Ελευθερία
Kougioumtzopoulou Eirini - Eleftheria

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Καρκαλούσος Πέτρος
Karkalousos Petros

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Correlation of biochemical markers in pituitary adenomas

KOUGIOUMTZOPOULOU EIRINI - ELEFThERIA

20041

eirhnhfb@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

KARKALOUSOS PETROS

SECOND SUPERVISOR

TRAPALI MARIA

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 03/10/2022

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Καρκαλούσος Πέτρος

2^{ος} Εξεταστής Τράπαλη Μαρία

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Κουγιουμτζοπούλου Ειρήνη - Ελευθερία του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 20041 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Κουγιουμτζοπούλου Ειρήνη-Ελευθερία



Αφιερώσεις

Αυτή η διπλωματική εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου και στους φίλους μου που με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος. Τους ευχαριστώ κυρίως για την υπομονή και την κατανόηση.

Περίληψη

Τα υποφυσιακά αδενώματα είναι από τους πιο κοινούς ενδοκρανιακούς όγκους και είναι ως επί το πλείστον καλοήθεις. Ταξινομούνται με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργικότητας, του μεγέθους και της ανατομικής τους επέκτασης. Αν εκκρίνονται ανεπαρκείς ποσότητες ορμονών, τότε τα αδενώματα θεωρούνται μη λειτουργικά. Με βάση το μέγεθος τους, χωρίζονται σε μικροαδενώματα (<10mm) και μακροαδενώματα (>10mm). Τα αδενώματα της υπόφυσης προέρχονται από έναν από τους πέντε τύπους κυττάρων που αποτελούν την πρόσθια υπόφυση (γαλακτοτρόφα, γοναδοτρόφα, σωματοτρόφα, κορτικοτρόφα και θυρεοειδοτρόφα). Οι συνηθέστερες ασθένειες που προκαλούνται από τα υποφυσιακά αδενώματα είναι η υπερπρολακτιναιμία, η μακροπρολακτιναιμία, η νόσος Cushing και η ακρομεγαλία. Οι κλινικές εκδηλώσεις των συμπτωμάτων εξαρτώνται από παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία. Θεραπεία πρώτη γραμμής αποτελεί συνήθως η χειρουργική εκτομή του αδενώματος, διαφορετικά ακολουθεί η θεραπεία με ειδικά φάρμακα ή σπανίως σε ορισμένες περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία. Σε ερευνητικό επίπεδο εξελίσσεται η αναζήτηση νέων πιθανών βιοδεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία. Τα miRNAs είναι μικρά μόρια των 18-25 νουκλεοτιδίων ικανά να ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, είτε επάγοντας την αποικοδόμηση ή αναστέλλοντας τη μετάφραση του mRNA-στόχου. Τα miRNAs φαίνεται να εμπλέκονται στην καρκινογένεση, εισβολή και επιθετικότητα, θεωρώντας τους ως πιθανούς θεραπευτικούς παράγοντες.

Λέξεις κλειδιά: αδένωμα, υπόφυση, προλακτίνωμα, νόσος Cushing, ακρομεγαλία, TSHoma, miRNAs.

Abstract

Pituitary adenomas are among the most common intracranial tumours and they usually are benign. They are classified in many ways, including their functionality, size and anatomical extension. If insufficient amounts of hormones are secreted, then adenomas are considered non-functional. Based on their size, they are divided into microadenomas (<10mm) and macroadenomas (>10mm). Pituitary adenomas originate from one of the five cell types that the anterior pituitary gland produces (lactotrophs, gonadotrophs, somatotrophs, corticotrophs and thyrotrophs). The most common diseases caused by pituitary adenomas are hyperprolactinemia, macroprolactinemia, Cushing's disease and acromegaly. The clinical manifestations of the symptoms depend on factors such as gender and age. The first-line treatment is usually surgical resection of the adenoma, followed by treatment with specific drugs or, rarely in some cases, radiotherapy. At the research level, the search for new potential biomarkers that could be used in diagnosis, prognosis and treatment is ongoing. MiRNAs are small molecules of 18-25 nucleotides capable of regulating gene expression at the post-transcriptional level, either by inducing degradation or inhibiting translation of the target mRNA. MiRNAs appear to be involved in carcinogenesis, invasion and aggression, considering them as potential therapeutic agents.

Key words: adenoma, pituitary gland, prolactinoma, Cushing disease, acromegaly, TSHoma, miRNAs.

Περιεχόμενα	
Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	iv
Αφιερώσεις	v
Περίληψη	vi
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	3
Κεφάλαιο 2. Ασθένειες που οφείλονται σε αδενώματα της υπόφυσης.....	9
2.1 Υπερπρολακτιναιμία.....	9
2.1.1 Αιτιολογία.....	9
2.1.2Επιδημιολογία.....	11
2.1.3 Θεραπεία.....	13
2.2 Μακροπρολακτιναιμία	14
2.3 Νόσος Cushing	22
2.3.1. Κλινικά ευρήματα.....	23
2.3.2 Θεραπεία.....	27
2.4 Ακρομεγαλία	28
2.4.1 Διάγνωση.....	29
2.4.2 Θεραπεία.....	30
2.5 Άλλα αδενώματα της υπόφυσης.....	32
2.5.1 Αδενώματα που εκκρίνουν TSH	32
2.5.1.1 Θεραπεία.....	34
2.5.2 Γοναδοτροφικά αδενώματα.....	37
Κεφάλαιο 3.	42
Τα MicroRNAs ως πιθανοί δείκτες στα αδενώματα της υπόφυσης.....	42
Αναφορές.....	48

Πρόλογος

Η ραγδαία εξέλιξη στην ενδοκρινολογική και ακτινολογική έρευνα τα τελευταία χρόνια έχουν αυξήσει την εύρεση, αναγνώριση και επιτυχή θεραπεία των αδενωμάτων της υπόφυσης, τα οποία είναι ο πιο κοινός τύπος διαταραχής της υπόφυσης. Είναι συνήθως μη κακοήγη και αντιπροσωπεύουν το 15 έως 20% όλων των ενδοκρανιακών νεοπλασμάτων (S. Melmed 2011). Η πλέον αυξημένη διαθεσιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας έχει οδηγήσει σε αύξηση της εύρεσης των τυχαίων βλαβών της υπόφυσης και των κλινικά σημαντικών αδενωμάτων της υπόφυσης. Η έγκαιρη διάγνωση των όγκων της υπόφυσης είναι σκόπιμη και η σωστή ταξινόμησή τους είναι υψίστης σημασίας για την πρόγνωση και τη θεραπεία. Μελέτες αυτοψίας και ακτινολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μεταξύ 10% και 20% όλων των αδενωμάτων της υπόφυσης μπορεί να είναι ανυποψίαστα ή να βρεθούν τυχαία.

Οι περισσότερες νέες περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται είναι προλακτινώματα και μη εκκριτικά αδενώματα της υπόφυσης. Η πλειονότητα αυτών των όγκων είναι τυχαίοι όγκοι χωρίς κλινική σημασία (Hall WA 1994). Είτε κατά την αξιολόγηση των συμπτωμάτων που συνήθως τους παρουσιάζονται, είτε μέσω της τυχαίας ανακάλυψης μιας μάζας της υπόφυσης, οι οικογενειακοί γιατροί είναι συχνά οι πρώτοι που εξετάζουν τη διάγνωση ενός αδενώματος της υπόφυσης.

Παρά τα καθιερωμένα πρωτόκολλα θεραπείας, ορισμένα αδενώματα της υπόφυσης μπορεί να έχουν κλινικά επιθετική πορεία με τάση υποτροπής, να γιγαντώνονται σε μέγεθος και/ή να διεισδύουν στους γύρω ιστούς. Η έγκαιρη αναγνώριση της επιθετικότητας και η πρόβλεψη της συμπεριφοράς του όγκου της υπόφυσης εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση. Δεν υπάρχουν ακόμη ειδικοί και καθολικά αποδεκτοί βιοδείκτες (Heaney 2014).

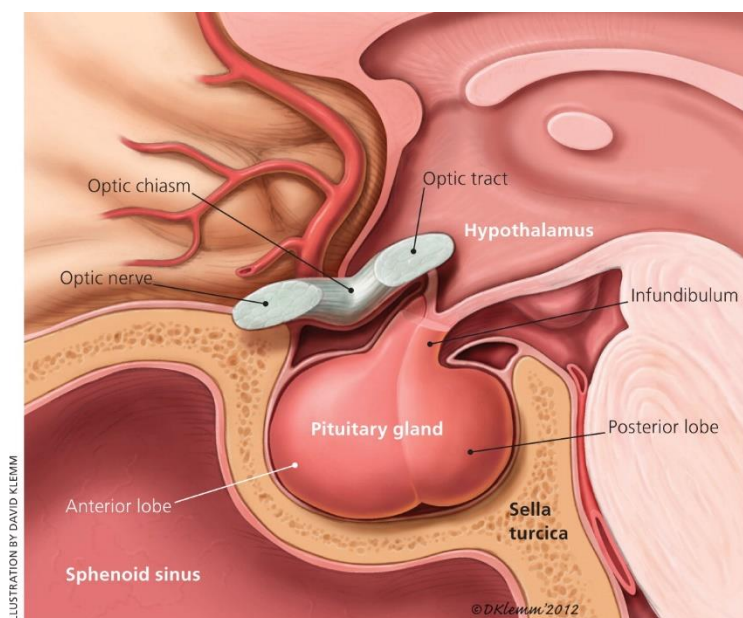
Τα αδενώματα της υπόφυσης κατηγοριοποιούνται με βάση την πρωτογενή κυτταρική προέλευση και τον τύπο της ορμόνης που εκκρίνεται. Εάν το αδένωμα δεν εκκρίνει επαρκές επίπεδο ορμονών ώστε να ανιχνεύεται στο αίμα ή να οδηγήσει σε κλινικές εκδηλώσεις, θεωρείται μη λειτουργικό. Τα προλακτινώματα αποτελούν το 40% έως 57% όλων των αδενωμάτων, ακολουθούμενα από τα μη λειτουργικά αδενώματα (28% έως 37%), τα αδενώματα που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη (11% έως 13%) και τα αδενώματα που εκκρίνουν αδενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) (1% έως 2%). Τα αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) ή θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) είναι σπάνια (Fernandez A 2010).

Οι όγκοι κατηγοριοποιούνται επίσης με βάση το μέγεθος. Εάν ο όγκος είναι 10 mm ή μεγαλύτερος, θεωρείται μακροαδένωμα ενώ εάν είναι μικρότερος από 10 mm, θεωρείται μικροαδένωμα. Τα μικροαδενώματα εμφανίζονται ελαφρώς συχνότερα από τα μακροαδενώματα (57,4% έναντι 42,6%) (Daly AF 2006). Ένα αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να παρουσιαστεί ως ένα ξεχωριστό σύνδρομο υπερέκκρισης ορμονών, τα συνηθέστερα από τα οποία είναι η υπερπρολακτιναιμία, η ακρομεγαλία και η νόσος Cushing. Αυτό είναι αποτέλεσμα παρεμβολής στη φυσιολογική έκκριση ορμονών, είτε από άμεση συμπίεση της υπόφυσης είτε στην περίπτωση της υπερπρολακτιναιμίας (Lake, Krook, & Cruz, 2013) από αναστολή της παλλόμενης έκκρισης της LH, που οδηγεί σε ανεπαρκή διέγερση των γονάδων. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το φύλο του ασθενούς.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η υπόφυση είναι ένας ενδοκρινής αδένας που εντοπίζεται στη βάση του κρανίου, στο λεγόμενο τουρκικό εφίππιο, στο κεντρικό σφηνοειδές οστό, κάτω από τον υποθάλαμο. Θεωρείται ένας εξαιρετικά σημαντικός αδένας καθώς διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό, διότι παράγει, αποθηκεύει, εκκρίνει και ρυθμίζει πολλές και σημαντικές ορμόνες.

Η υπόφυση αποτελείται από δύο λοβούς, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο, που ονομάζονται αδενούπόφυση και νευροϋπόφυση, αντίστοιχα. Το μέγεθος της υπόφυσης, της οποίας ο πρόσθιος λοβός αποτελεί τα 2/3, ποικίλλει σημαντικά. Οι διαστάσεις της είναι περίπου 15 x 10 x 6 mm και το βάρος της 500 - 900 mg. Κατά την εγκυμοσύνη το μέγεθός της μπορεί να διπλασιαστεί. Ο οπίσθιος λοβός είναι νευρικός ιστός και εκκρίνει δύο ορμόνες, την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) και την ωκυτοκίνη. Ο πρόσθιος λοβός αποτελείται κυρίως από ενδοκρινικά κύτταρα και εκκρίνει έξι πεπτιδικές ορμόνες: τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), τη θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH), την αυξητική ορμόνη (GH), την προλακτίνη (PRL) και την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) (Costanzo 2010).



Εικόνα 1. Ανατομία της υπόφυσης

Τα αδενώματα της υπόφυσης είναι ο πιο κοινός τύπος διαταραχής της υπόφυσης, είναι συνήθως καλοήθεις και αντιπροσωπεύουν το 15% έως 20 % όλων των ενδοκρανιακών νεοπλασιών (S. Melmed 2011). Τα αδενώματα της υπόφυσης κατηγοριοποιούνται με βάση

την πρωτογενή κυτταρική προέλευση και τον τύπο της ορμόνης που εκκρίνεται. Εάν το αδένωμα δεν εκκρίνει επαρκές επίπεδο ορμονών ώστε να είναι ανιχνεύσιμο στο αίμα ή να οδηγήσει σε κλινικές εκδηλώσεις, θεωρείται μη λειτουργικό (Fernandez A 2010). Τα προλακτινώματα αποτελούν το 40% έως 57% όλων των αδενωμάτων, ακολουθούμενα από τα μη λειτουργικά αδενώματα (28% έως 37%), τα αδενώματα που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη (11% έως 13%) και τα αδενώματα που εκκρίνουν αδενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) (1% έως 2%). Τα αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) ή θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) είναι σπάνια. Οι όγκοι κατηγοριοποιούνται επίσης με βάση το μέγεθος. Εάν ο όγκος είναι 10 mm ή μεγαλύτερος, θεωρείται μακροαδένωμα - εάν είναι μικρότερος από 10 mm, θεωρείται μικροαδένωμα. Τα μικροαδενώματα είναι ελαφρώς συχνότερα από τα μακροαδενώματα (57,4% έναντι 42,6%) (Daly AF 2006). Η έγκαιρη διάγνωση των όγκων της υπόφυσης και η σωστή ταξινόμησή τους είναι υψίστης σημασίας για τη θεραπεία και την πρόγνωση.

Η υπόφυση βρίσκεται κάτω από τον υποθάλαμο (Εικ. 1). Περιβάλλεται από το σφηνοειδές οστό σε μια δομή που μοιάζει με καλάθι και ονομάζεται τουρκικό εφίππιο και άνωθεν από το οπτικό χίασμα. Το τουρκικό εφίππιο πιέζει ένα αναπτυσσόμενο αδένωμα προς τα άνω, οδηγώντας σε συμπίεση του οπτικού νεύρου και πονοκεφάλους από τη μαζική επίδραση. Επιπλέον, η καταστροφή ή η συμπίεση της υπόφυσης μπορεί να προκαλέσει πλήρη ή μερικό υποϋποφυσισμό (Arafah BM 2000). Τα αδενώματα της υπόφυσης είναι καλοήθεις όγκοι που προέρχονται από έναν από τους πέντε τύπους κυττάρων που αποτελούν την πρόσθια υπόφυση (γαλακτοτρόφα, γοναδοτρόφα, σωματοτρόφα, κορτικοτρόφα και θυρεοειδοτρόφα). Οι όγκοι σπάνια σχηματίζονται από συνδυασμό αυτών των κυττάρων. Τα αδενώματα της υπόφυσης παρουσιάζονται κλινικά με τρεις τρόπους: σύνδρομο υπερέκκρισης ή ανεπάρκειας ορμονών, νευρολογικές εκδηλώσεις από τη μαζική επίδραση ενός διογκούμενου αδένου ή ένα τυχαίο εύρημα στην απεικόνιση που γίνεται για ένα άσχετο λόγο. Ένα αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να παρουσιαστεί ως ένα ξεχωριστό σύνδρομο υπερέκκρισης ορμονών, τα συνηθέστερα από τα οποία είναι η υπερπρολακτιναιμία, η ακρομεγαλία και η νόσος Cushing. Μια άλλη ορμονική εκδήλωση ενός αδενώματος της υπόφυσης είναι είτε ο μερικός είτε ο πλήρης υποϋποφυσισμός, συχνότερα ο υπογοναδισμός. Αυτό είναι αποτέλεσμα παρεμβολής στη φυσιολογική έκκριση ορμονών, είτε από άμεση συμπίεση της υπόφυσης είτε (στην περίπτωση της υπερπρολακτιναιμίας) από αναστολή της παλλόμενης έκκρισης της LH, που οδηγεί σε ανεπαρκή διέγερση των γονάδων. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το φύλο του ασθενούς (ML., Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors. 2001). Στις γυναίκες, η κλινική εικόνα εξαρτάται επίσης από το αν η ασθενής είναι

προεμμηνοπαυσιακή ή μετεμμηνοπαυσιακή. Η κόπωση και η απώλεια της λίμπιντο είναι κοινά στους άνδρες και στις γυναίκες. Οι άνδρες μπορεί να έχουν στυτική δυσλειτουργία, ενώ οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν συχνά ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια (PJ, Gonadotroph cell adenomas. 2011). Τα συχνότερα νευρολογικά συμπτώματα σε ασθενείς με αδενώματα της υπόφυσης είναι οι πονοκέφαλοι και οι οπτικές αλλαγές. Τα νευρολογικά συμπτώματα είναι συχνότερα στα μη λειτουργικά αδενώματα ή στα γοναδοτροφικά αδενώματα, επειδή αυτοί οι όγκοι δεν εκκρίνουν επαρκείς ορμόνες για να προκαλέσουν συμπτώματα ενδοκρινικού τύπου και η διάγνωσή τους συχνά καθυστερεί έως ότου οι ασθενείς παρουσιάσουν συμπτώματα μαζικής επίδρασης (PJ, Gonadotroph cell adenomas 2011). Οι πονοκέφαλοι, οι οποίοι πιστεύεται ότι οφείλονται σε διάταση της σκληρής θήκης, είναι μη ειδικοί και δεν συσχετίζονται απαραίτητα με το μέγεθος του όγκου (Arafah BM 2000). Όταν ο όγκος διευρύνεται, συμπιέζει το οπτικό χίασμα προς τα άνω, προκαλώντας κυρίως ελλείμματα οπτικού πεδίου, συχνότερα δυσοκροταφική ημιανωπία (ML., Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors 2001). Εάν το αδένωμα επεκταθεί πλευρικά στον σπηλαιώδη κόλπο, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τα κρανιακά νεύρα που στεγάζονται εκεί, συμπεριλαμβανομένων των κρανιακών νεύρων III (οφθαλμοκινητικό), IV (τροχλικό) και VI (απαγωγό). Με πιο σοβαρή συμπίεση ή άμεση εισβολή στο οπτικό νεύρο, μπορεί να εμφανιστεί μειωμένη οπτική οξύτητα. Σε αντίθεση με τους πονοκεφάλους, οι οπτικές διαταραχές τείνουν να συσχετίζονται με το μέγεθος του όγκου. Τείνουν επίσης να εμφανίζονται ύπουλα, με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να μην τις αντιλαμβάνονται μέχρι να εξεταστούν ειδικά (Monteiro ML 2010). Άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως ρινόρροια εγκεφαλονωτιαίου υγρού, επιληπτικές κρίσεις και υποφυσιακή αποπληξία, μπορεί να εμφανιστούν αλλά είναι σπάνιες. Η διαγνωστική προσέγγιση σε ένα ύποπτο αδένωμα της υπόφυσης εξαρτάται από τα συμπτώματα που παρουσιάζονται. Δεν υπάρχουν στοιχεία από ελεγχόμενες μελέτες που να καθοδηγούν μια συγκεκριμένη διερευνητική προσέγγιση και οι συστάσεις βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη γνώμη των ειδικών και στην εξαγωγή συμπερασμάτων από μελέτες παρατήρησης. (ML., Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors. 2001).

Ένας ασθενής που παρουσιάζει συμπτώματα περίσσειας ορμονών πιθανόν να έχει ένα λειτουργικό αδένωμα. Η αξιολόγηση μπορεί να προσανατολιστεί προς το συγκεκριμένο υπερεκκριτικό σύνδρομο (Πίνακας 1). Οι ορμονικές ανεπάρκειες θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται επειδή ο υποϋποφυσισμός είναι παρών σε ποσοστό έως και 30% των αδενωμάτων (Fainstein Day P 2004) και λόγω της ανάγκης αντιμετώπισης των ανεπαρκειών σε μελλοντικά θεραπευτικά σχήματα. Οι κατευθυντήριες γραμμές συναίνεσης συνιστούν τη λήψη μιας ενδοκρινικής ομάδας ως αρχικό σύνολο εργαστηριακών εξετάσεων (C. F. Melmed S

2011) (F. M. Vilar L 2008). Εάν υπάρχει υποψία όγκου της υπόφυσης, η μαγνητική τομογραφία είναι η καλύτερη αρχική απεικονιστική μελέτη (Freda PU 2011). Η μαγνητική τομογραφία είναι 61% έως 72% ευαίσθητη και 88% έως 90% ειδική για τους υποφυσιακούς όγκους (Gao R 2001) (Friedman TC 2007). Η μελέτη πρέπει να γίνεται με και χωρίς ενίσχυση με γαδολίνιο. Η αξονική τομογραφία περιορίζεται από την αδυναμία της να απεικονίσει με ακρίβεια το οπτικό χίασμα. Εάν η μαγνητική τομογραφία αντενδείκνυται ή δεν είναι διαθέσιμη, η αξονική τομογραφία που γίνεται με λεπτές τομές (1,5 mm ή λιγότερο) και σε στεφανιαίο επίπεδο θα βελτιώσει την απεικόνιση της περιοχής της υπόφυσης (Εικ. 2 και 3).



Εικόνα 2. Μακροαδένωμα σε μαγνητική Τομογραφία.



Εικόνα 3. Μακροαδένωμα σε αξονική τομογραφία.

Όταν ένα αδένωμα της υπόφυσης ανακαλύπτεται τυχαία, οι διαγνωστικές μελέτες θα πρέπει να προσανατολίζονται στον προσδιορισμό του αν το αδένωμα είναι λειτουργικό ή μη λειτουργικό. Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της Ενδοκρινικής Εταιρείας του 2011 για τα τυχαία υποφυσιακά αδενώματα συνιστούν πλήρη αξιολόγηση της λειτουργίας της υπόφυσης, ακόμη και αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός. Η βάση για τη σύσταση αυτή απορρέει από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του προλακτινώματος και την αξία του έγκαιρου εντοπισμού των αδενωμάτων που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη και ACTH για την αποφυγή της σχετικής μακροχρόνιας νοσηρότητας. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάζονται χειρουργική επέμβαση, αν και η προοπτική βιοχημική παρακολούθηση και η επαναλαμβανόμενη απεικόνιση συνιστώνται από τις κατευθυντήριες γραμμές της ομάδας εμπειρογνομών (Freda PU 2011). Δεν έχουν γίνει κλινικές δοκιμές σχετικά με την καλύτερη προσέγγιση για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση και κλινική παρουσίαση των αδενωμάτων της υπόφυσης.

Είδος κυττάρου	Εκκρινόμενη Ορμόνη	Κλινικό Σύνδρομο	Παρουσίαση	Αντίστοιχες διαγνωστικές εξετάσεις
Κορτικοτρόφα	Αδρενοκορτικο-τροπική Ορμόνη (ACTH)	Σύνδρομο Cushing	<u>Συμπτώματα</u> Ασταθής διάθεση, εγγύς μυϊκή αδυναμία, δερματικές αλλαγές, αλλαγές στα χαρακτηριστικά του προσώπου, αύξηση βάρους, κατάθλιψη, τριχοφυΐα, μείωση της λίμπιτο, αλλαγές στην έμμηνο ρύση. <u>Ενδείξεις</u> Λεπτό δέρμα, ραβδώσεις/μελανιές, παχυσαρκία, υπέρταση, ακμή, δυσανεξία στη γλυκόζη, ουδετεροφιλία, λεμφοκυτταροπενία. <u>Νοσηρότητα</u> Σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή νόσος, οστεοπόρωση.	Κορτιζόλη σύρων 24ώρου Κορτιζόλη σιέλων 1 mg κατά τη διάρκεια της νύχτας δεξαμεθαζόνη
Γοναδοτρόφα	LH/FSH α και β υπομονάδες	Όχι κάποιο συγκεκριμένο σύνδρομο	Συμπτώματα από μαζική επίδραση - υποφυσιοκρατία, σιωπηλή (μη λειτουργική)	LH/FSH
Λακτροτρόφα	Προλακτίνη PRL	Υπερπρολακτιναιμία	<u>Συμπτώματα</u> Γενικά: γαλακτορροια, μείωση της λίμπιτο, υπογονιμότητα Άνδρες: γυναικομαστία, ανικανότητα Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια <u>Ενδείξεις</u> Γυναικομαστία, υπογοναδισμός (όρχεις ατροφία, συρρίκνωση του μαστού, τριχόπτωση) <u>Νοσηρότητα</u> Οστεοπόρωση	
Σωματοτρόφα	Αυξητική Ορμόνη	Ακρομεγαλία, γιγαντισμός	<u>Συμπτώματα</u>	IGF1

	(GH)		<p>Αύξηση του μεγέθους των χεριών και των ποδιών, αλλαγή στο χαρακτηριστικών του προσώπου (μεγάλη κάτω γνάθος), συμπτώματα καρπιαίου σωλήνα, υπεριδρωσία, κόπωση, αδυναμία των εγγύς μυών, μείωση της λίμπινο, αλλαγές στην έμμηνο ρύση</p> <p><u>Ενδείξεις</u> Υπέρταση, αδρά χαρακτηριστικά προσώπου, αριστερά υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μυοκαρδιοπάθεια, ιξωδομεγαλία, υπερασβεστιουρία, βρογχοκήλη</p> <p><u>Νοσηρότητα</u> Καρδιακή νόσος, διαβήτης, υπνική άπνοια, αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου, οστεοπόρωση</p>	<p>Επίπεδα Γλυκόζης έπειτα από χορήγηση αυτής από το στόμα. Δοκιμή καταστολής γλυκόζης (φορτίο 75 g) που ακολουθείται από αυξητική ορμόνη μέτρηση μετά δύο ώρες</p>
Θυρεοειδοτρόφα	Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη TSH	Υπερθυρεοειδισμό	Συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, θυροξίνη
Είδος κυττάρου	Εκκρινόμενη Ορμόνη	Κλινικό Σύνδρομο	Παρουσίαση	Αντίστοιχες διαγνωστικές εξετάσεις

Κεφάλαιο 2. Ασθένειες που οφείλονται σε αδενώματα της υπόφυσης

2.1 Υπερπρολακτιναιμία

Όταν η ποσότητα της προλακτίνης στον ορό υπερβαίνει το ανώτερο όριο, τότε μιλάμε για υπερπρολακτιναιμία. Οι συνήθεις αιτίες της υπερπρολακτιναιμίας μπορεί να είναι φυσιολογικές, παθολογικές ή φαρμακευτικές. Οι ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάζουν ενδείξεις και συμπτώματα υπογοναδισμού και γαλακτόρροιας. Η προλακτίνη συντίθεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Ο ρυθμός έκκρισης της προλακτίνης είναι περίπου 200 έως 536 mcg/ημέρα/m² (Cooper DS 1979) και ο χρόνος ημιζωής είναι 25 έως 50 λεπτά. Η προλακτίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ (75%) και τους νεφρούς (25%). Το βασικό επίπεδο της προλακτίνης στις γυναίκες είναι κατά μέσο όρο 13 ng/mL και στους άνδρες είναι κατά μέσο όρο 5 ng/mL. Το ανώτερο φυσιολογικό όριο του επιπέδου προλακτίνης ορού στα περισσότερα εργαστήρια είναι 15 έως 20 ng/mL.

2.1.1 Αιτιολογία

Φυσιολογικές, παθολογικές ή φαρμακολογικές καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν υπερπρολακτιναιμία (Chahal J 2008). Οποιαδήποτε κατάσταση που επηρεάζει την έκκριση και την κάθαρση της προλακτίνης θα προκαλέσει υπερπρολακτιναιμία. Η φυσιολογική υπερπρολακτιναιμία είναι παροδική και προσαρμοστική, ενώ η παθολογική και η φαρμακευτική υπερπρολακτιναιμία είναι συμπτωματική με ανεπιθύμητες μακροπρόθεσμες συνέπειες (ME., Pathologic hyperprolactinemia. 1992).

Φυσιολογικά αίτια:

- Εγκυμοσύνη,
- διέγερση της θηλής και γαλουχία,
- άσκηση,
- stress (υπογλυκαιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, χειρουργική επέμβαση),
- επιληπτικές κρίσεις,
- ύπνος,
- νεογνική περίοδος,
- σεξουαλική επαφή.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η υπόφυση αυξάνεται σε μέγεθος, αυξάνοντας επίσης το μέγεθος των γαλακτοτρόφων αδένων (Scheithauer BW 1990). Η προλακτίνη του ορού αυξάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και φτάνει στο αποκορύφωμά της κατά τον τοκετό πιθανώς λόγω της αυξημένης οιστραδιόλης του ορού. Μετά τον τοκετό, η έκκριση οιστραδιόλης μειώνεται και η προλακτίνη ορού γίνεται φυσιολογική με το θηλασμό. Κατά την εγκυμοσύνη, οι φυσιολογικές τιμές της προλακτίνης ορού δεκαπλασιάζονται με εύρος 35 έως 600 ng/mL, κατά τον τοκετό, η προλακτίνη στο αμνιακό υγρό είναι εκατό φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα επίπεδα στο αίμα της μητέρας και του εμβρύου (Tyson JE 1972).

Παθολογικά αίτια

Από παθήσεις της υπόφυσης:

- Προλακτίνωμα,
- ακρομεγαλία,
- νόσος Cushing,
- μακροαδένωμα,
- πολυορμονικό αδένωμα,
- λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα,
- παρασελιακή μάζα,
- μακροπρολακτιναιμία.

Το προλακτίνωμα είναι ένας καλοήθης όγκος των γαλακτοτρόφων. Αντιπροσωπεύει έως και το 40% όλων των αδενωμάτων της υπόφυσης. Μπορεί να παρουσιαστεί με οποιοδήποτε επίπεδο αύξησης της προλακτίνης από ήπια αύξηση έως 50.000 ng/mL. Αντίθετα, η αύξηση της προλακτίνης από άλλα αίτια σπάνια υπερβαίνει τα 200 ng/mL (Kleinberg DL 1977).

Από υποθαλαμικές νόσους - βλάβη στο στέλεχος:

- Όγκοι όπως κρανιοφαρυγγίωμα, επέκταση μάζας της υπόφυσης, μηνιγγίωμα, δυσγερμίνωμα, υποθαλαμικές μεταστάσεις,
- κοκκιώματα (σαρκοείδωση, φυματίωση),
- διθητική νόσος (νόσος της ιστιοκυττάρωσης),
- κύστη Rathke,
- διατομή του στελέχους της υπόφυσης,

- ακτινοβολία του κρανίου.

Φαρμακολογικές αιτίες:

- Θεραπεία με οιστρογόνα,
- TRH,
- αντιψυχωσικοί παράγοντες/αναστολείς των υποδοχέων της ντοπαμίνης: ρισπεριδόνη, αλοπεριδόλη, φλουφαιναζίνη, μεταξύ άλλων,
- αντιεμετικοί παράγοντες/αναστολείς υποδοχέων της ντοπαμίνης: μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη, προχλωροπεραζίνη,
- τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, εκλεκτικός αναστολέας υποδοχέων σεροτονίνης: αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, φλουοξετίνη,
- αντισπασμωδικό: φαινυτοΐνη,
- αντυπερτασικά: βεραπαμίλη, μεθυλντόπα, λαβεταλόλη,
- H2 Αντιισταμινικά: σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη,
- οπιοειδή αναλγητικά: μεθαδόνη, μορφίνη, απομορφίνη, ηρωΐνη.

2.1.2 Επιδημιολογία

Η υπερπρολακτιναιμία εμφανίζεται σε λιγότερο από το 1% του γενικού πληθυσμού και στο 5% έως 14% των ασθενών που παρουσιάζουν δευτεροπαθή αμηνόρροια (Lee DY 2012). Ο συνηθέστερος τύπος είναι ένας όγκος που εκκρίνει προλακτίνη (προλακτίνωμα), που αντιπροσωπεύει έως και το 40% όλων των κλινικά αναγνωρισμένων αδενωμάτων της υπόφυσης. Ο μέσος επιπολασμός του προλακτινώματος εκτιμάται ότι είναι περίπου 30 ανά 100.000 στις γυναίκες και 10 ανά 100.000 στους άνδρες - με μέγιστο επιπολασμό στις γυναίκες ηλικίας 25 έως 34 ετών (Yatavelli RKR 2021). Οι κλινικές εκδηλώσεις στις γυναίκες είναι πιο εμφανείς και παρουσιάζονται νωρίτερα συγκριτικά με τους άνδρες.

Η προλακτίνη είναι υπεύθυνη για την παραγωγή γάλακτος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Μαζί με τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη, ενδεχομένως την σωματομεδίνη C (IGF - 1) και τις ορμόνες του πλακούντα, η προλακτίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυψελιδικών στοιχείων του μαστού κατά την εγκυμοσύνη (Richert MM 1999). Η ενεργός γαλουχία εμφανίζεται λόγω των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης και της αύξησης των επιπέδων προλακτίνης μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα οιστρογόνα έχουν διεγερτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των γαλακτοτρόφων, με αποτέλεσμα την έκκριση προλακτίνης. Η γαλουχία οδηγεί σε

αμηνόρροια και δευτερογενή στειρότητα λόγω της μεσολαβούμενης από την προλακτίνη καταστολής των γοναδοτροπινών.

Ο υποθαλαμικός έλεγχος της έκκρισης προλακτίνης είναι κυρίως ανασταλτικός από τον παράγοντα αναστολής της προλακτίνης και η ντοπαμίνη είναι ο κύριος αναστολέας που δρα μέσω του υποδοχέα ντοπαμίνης τύπου 2 (D2) που βρίσκεται στα γαλακτοτρόφα. Η ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH) είναι ένας ισχυρός παράγοντας απελευθέρωσης προλακτίνης. Υπάρχει αυξημένη ανταπόκριση τόσο στη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) όσο και στην προλακτίνη στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό. Άλλοι παράγοντες απελευθέρωσης της προλακτίνης είναι ένα αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης (Horseman ND, Defective mammatopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. 1997). Φάρμακα όπως τα νευροληπτικά, αυξάνουν την προλακτίνη λόγω της ιδιότητας του ανταγωνιστή των υποδοχέων ντοπαμίνης, και τα άτυπα αντιψυχωσικά, να δρουν ανταγωνιζόμενα τόσο τις εκκρίσεις σεροτονίνης όσο και ντοπαμίνης. Οι όγκοι της υπόφυσης ή του σηραγγώδους χιτώνα αναστέλλουν την επαγόμενη από την ντοπαμίνη υπερπρολακτιναιμία λόγω της πίεσης στον μίσχο της υπόφυσης ή της διακοπής των αγγειακών συνδέσεων μεταξύ της υπόφυσης και του υποθαλάμου.

Η προλακτίνη προκαλεί αναστολή της GnRH που οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης της LH και της FSH (Milenković L, Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. 1994). Τα συμπτώματα του υπογοναδισμού εξαρτώνται από το μέγεθος της αύξησης της προλακτίνης. Προλακτίνη ορού μεγαλύτερη από 100 ng/dl θα έχει εμφανή υπογοναδισμό με την παρουσία αμηνόρροιας, εξάψεων και κολπικής ξηρότητας. Προλακτίνη ορού μεταξύ 50 έως 100 ng/dl μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια και προλακτίνη ορού 20 έως 50 ng/dl μπορεί μόνο να συντομεύσει την ωχρινική φάση λόγω ανεπαρκούς έκκρισης προγεστερόνης (Corenblum B 1976).

Οι ακόλουθες εξετάσεις είναι γενικά απαραίτητες ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την κλινική εικόνα:

- Προλακτίνη ορού,
- δοκιμασία θυρεοειδικής λειτουργίας,
- δοκιμή νεφρικής λειτουργίας,
- σωματομεδίνη C (IGF - 1),
- φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH),

- ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH),
- θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH),
- τεστοστερόνη/οιστραδιόλη,
- τεστ εγκυμοσύνης.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) της υπόφυσης με σκιαγραφικό είναι η προτιμώμενη απεικονιστική μελέτη. Ο έλεγχος οπτικού πεδίου πρέπει να γίνεται σε περίπτωση μακροαδενώματος και όγκου που γειτνιάζει με το οπτικό χίασμα ή/και το συμπιέζει.

Παγίδες στη διάγνωση

Φαινόμενο Hook: Οφείλεται σε ένα τεχνούργημα στην ανοσοραδιομετρική ανάλυση που δίνει ψευδώς χαμηλή συγκέντρωση προλακτίνης. Το φαινόμενο Hook θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις μεγάλου αδενώματος της υπόφυσης με ήπια ή μέτρια αύξηση της προλακτίνης. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με την επανάληψη της εξέτασης χρησιμοποιώντας αραιώση ορού 1:100. Αυτό το τεχνούργημα είναι ασυνήθιστο. Η μακροπρολακτίνη αντιπροσωπεύει μεγάλα κυκλοφορούντα συσσωματώματα προλακτίνης και αντισωμάτων μεγέθους περίπου 150 kD ενώ η εγγενής προλακτίνη στον ορό είναι 23 kD (Kavanagh-Wright L 2009). Μπορούν να διαγνωστούν λανθασμένα ως υπερέκκριση προλακτίνης (Gibney J 2005). Οι κλινικοί γιατροί μπορούν να αποφύγουν αυτή την εσφαλμένη διάγνωση καταβυθίζοντας τη μακροπρολακτίνη με προ επεξεργασία με πολυαιθυλενογλυκόλη πριν από τη μέτρηση της προλακτίνης.

2.1.3 Θεραπεία

Η θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας εξαρτάται από την αιτία. Μόλις αποκλειστούν τα φυσιολογικά αίτια της υπερπρολακτιναιμίας, θα πρέπει να αναζητήσουμε άλλες πιθανές συστηματικές αιτίες και να τις αντιμετωπίσουμε για τον συμπτωματικό ασθενή. Η κατευθυντήρια γραμμή της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συνιστά να μην χορηγείται θεραπεία με αγωνιστή ντοπαμίνης σε ασυμπτωματικό μικροαδένωμα, αλλά συνιστά θεραπεία με αγωνιστή ντοπαμίνης για τη μείωση των επιπέδων προλακτίνης, του μεγέθους του όγκου και την ομαλοποίηση της γοναδικής λειτουργίας σε συμπτωματικούς ασθενείς με μικροαδενώματα ή μακροαδενώματα. Η καμπεργολίνη προτιμάται έναντι άλλων αγωνιστών ντοπαμίνης λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητας στην ομαλοποίηση των επιπέδων προλακτίνης και στη συρρίκνωση του όγκου. Η καμπεργολίνη και η βρωμοκρυπτίνη είναι συνήθως χρησιμοποιούμενοι αγωνιστές ντοπαμίνης. Η καμπεργολίνη είναι η πρώτη επιλογή λόγω της αποτε-

λεσματικότητάς της και των λιγότερων παρενεργειών της (C. F. Melmed S 2011). Η βρωμοκρυπτίνη προτιμάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω ευνοϊκότερων δεδομένων από την καμπεργολίνη (Yatavelli RKR 2021). Συνήθεις παρενέργειες είναι η ναυτία, ο έμετος, η ρινική δυσκαμψία, η κατάθλιψη και η ορθοστατική υπόταση. Οι υψηλές δόσεις των αγωνιστών ντοπαμίνης σχετίζονται με κίνδυνο ανεπάρκειας της καρδιακής βαλβίδας (Antonini A 2007). Η θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης μπορεί να μειωθεί και να διακοπεί μετά από δύο χρόνια συνεχούς θεραπείας, εάν τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό είναι φυσιολογικά και κανένα αδένωμα δεν είναι ορατό στη μαγνητική τομογραφία (MRI).

Επιπλοκές:

- Μαζική επίδραση που οδηγεί σε οπτικά ελλείμματα, παραλύσεις κρανιακών νεύρων και υποφυσιακή αποπληξία,
- υπογονιμότητα,
- οστεοπόρωση,
- τύφλωση,
- επιπλοκές που σχετίζονται με διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και υποφυσισμό.
- υπογοναδισμό.

2.2 Μακροπρολακτιναιμία

Η μακροπρολακτιναιμία ορίζεται ως επί το πλείστον ως κατάσταση όπου περισσότερο από το 60% της κυκλοφορούσας PRL αποτελείται από μακροπρολακτίνη (F. M. Vilar L 2014) (A. J. Vilar L 2018). Στις περισσότερες μελέτες *in vitro*, η μακροπρολακτίνη αποδείχθηκε ότι εμφανίζει χαμηλή βιολογική δραστηριότητα (S. C.-N. Glezer A 2006). Αυτό επιβεβαιώνεται από τη διαπίστωση ότι οι περισσότεροι μακροπρολακτιναιμικοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί (Donadio F, Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. 2007). Η υπερπρολακτιναιμία που σχετίζεται με τη μακροπρολακτίνη μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη νεφρική κάθαρση, στον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής της και στην αρνητική έκκριση της PRL από την υπόφυση (B. M. Glezer A 2012).

Το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της μακροπρολακτιναιμίας είναι η χρωματογραφία διήθησης, όμως καθώς η μέθοδος αυτή είναι χρονοβόρα και δαπανηρή, η μέθοδος της πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) χρησιμοποιείται ευρέως ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου (A. J. Vilar L 2018) (O. S. Kasum M 2017).

Η μακροπρολακτιναιμία έχει περιγραφεί παγκοσμίως και ο επιπολασμός της σε υπερπρολακτιναιμικά άτομα κυμαίνεται από 8 έως 42% (μέσος όρος, 19,6%) σε 9 ευρωπαϊκές σειρές (Donadio F, Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features 2007). Σε δύο πρόσφατες κλινικές μελέτες που έγιναν στη Βραζιλία, η μακροπρολακτιναιμία αντιπροσώπευε την τρίτη πιο κοινή αιτία μη φυσιολογικής υπερπρολακτιναιμίας (επιπολασμός ~16%) μετά τα προλακτινώματα και τα φάρμακα (A. J. Vilar L 2018). Η μακροπρολακτιναιμία είναι επομένως ένα κοινό εύρημα στην ενδοκρινολογική πρακτική που συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία. Την υποψιαζόμαστε συνήθως όταν οι υπερπρολακτιναιμικοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν τα τυπικά συμπτώματα ή/και ενδείξεις όγκου της υπόφυσης στη μαγνητική τομογραφία (O. S. Kasum M 2012). Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με μακροπρολακτιναιμία μπορεί να έχουν συμπτώματα υπογοναδισμού ή γαλακτόρροια, πιθανώς λόγω της ταυτόχρονης παρουσίας άλλων διαταραχών, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), η ψυχογενής στυτική δυσλειτουργία, η ιδιοπαθής γαλακτόρροια, οι μη λειτουργικοί όγκοι της υπόφυσης ή η μονομερής υπερπρολακτιναιμία (Elenkova A 2013). Επιπλέον, οι νευροακτινολογικές ανωμαλίες είναι επίσης συχνές (M.-R. I. Vallette-Kasic S 2002). Ομοίως, τα επίπεδα PRL είναι εξαιρετικά μεταβλητά και συμπίπτουν με εκείνα που διαπιστώνονται σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία (A. J. Vilar L 2018). Έτσι, καμία από αυτές τις καταστάσεις δεν μπορεί να διαφοροποιηθεί αποκλειστικά με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας, ή των επιπέδων PRL.

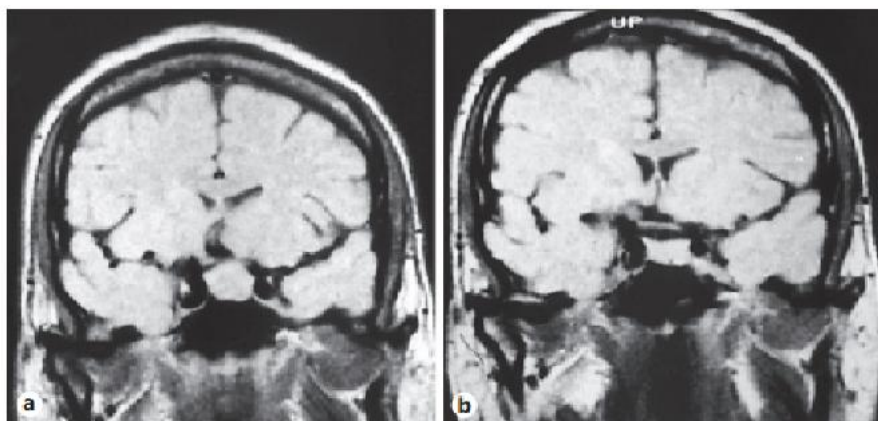
Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η ανίχνευση της μακροπρολακτίνης μπορεί να αλλάξει σημαντικά την αρχική διάγνωση υπερπρολακτιναιμικών ασθενών. Πράγματι, σε τρεις σειρές (Isik S 2012) η μακροπρολακτιναιμία εντοπίστηκε στο 25 - 68,3% (μέσος όρος 42,3%) των ασθενών με εμφανή ιδιοπαθή υπερπρολακτιναιμία (IH). Επιπλέον, η διάγνωση του PRL - εκκριτικού μικροαδενώματος της υπόφυσης μετατοπίστηκε σε μη εκκριτικό μικροαδένωμα της υπόφυσης σε 10 από τους 49 ασθενείς (20%) από μια ιταλική μελέτη (Donadio F, Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features 2007). Η μακροπρολακτιναιμία μπορεί επίσης να καθυστερήσει ή να παρεμποδίσει τη διάγνωση της ψυχογενούς στυτικής δυσλειτουργίας (Guay AT 1996). Η κατάσταση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κάθε φορά που ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία και υπερπρολακτιναιμία έχουν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης (F. M. Vilar L 2014). Έτσι, η μακροπρολακτιναιμία μπορεί περιστασιακά να αποτελεί σχετική αιτία λανθασμένης διάγνωσης, περιττής διερεύνησης και ακατάλληλης θεραπείας (V. C. Vilar L 2018).

Είναι επίσης αξιοσημείωτο να επισημανθεί ότι διαφορετικές δοκιμασίες αναγνωρίζουν διαφορετικά τη μακροπρολακτίνη (Vieira JG 2010). Έχει αποδειχθεί ότι ορισμένες

από τις νέες δοκιμασίες παρουσιάζουν χαμηλότερη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τη μακροπρολακτίνη ωστόσο, ο αριθμός των δειγμάτων που ορίζονται ως μακροπρολακτίνη εξακολουθεί να είναι σημαντικός. Συνοπτικά, ο έλεγχος για μακροπρολακτίνη θα πρέπει να μην προορίζεται μόνο για ασυμπτωματικούς ασθενείς, αλλά και για εκείνους με εμφανή ιδιοπαθή υπερπρολακτιναιμία (IH), χωρίς προφανή αιτία για την υπερπρολακτιναιμία, άτυπη κλινική εικόνα, αντικρουόμενη αποτελέσματα PRL σε διαφορετικές αναλύσεις, ή καθυστερημένη πτώση του ορού PRL με τις συνήθεις δόσεις αγωνιστών ντοπαμίνης (Cortet-Rudelli C 2007). Αντιθέτως, η PRL δεν πρέπει ποτέ να μετράται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, προκειμένου να αποφευχθεί η περιττή ανίχνευση περιπτώσεων μακροπρολακτιναιμίας (A. J. Vilar L 2018) (B. M. Glezer A 2012).

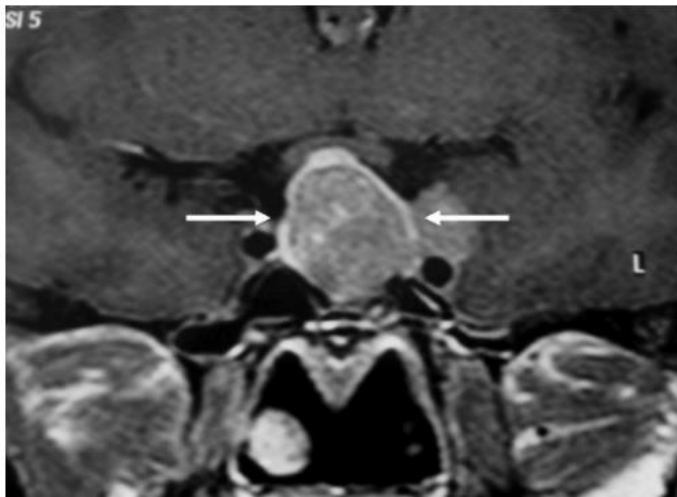
Μελέτες απεικόνισης

Η μαγνητική τομογραφία υπόφυσης ενδείκνυται κυρίως μετά τον αποκλεισμό ενδοκρινικών και μη ενδοκρινικών συστηματικών νοσημάτων, καθώς και της υπερπρολακτιναιμίας που προκαλείται από φάρμακα (MD 2006). Τουλάχιστον το 10% του ενήλικου πληθυσμού παρουσιάζει ένα τυχαίο αδένωμα υπόφυσης όταν υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου (CT), σπινθηρογράφημα ή μαγνητική τομογραφία κατά τη διερεύνηση πονοκεφάλου ή άλλων νευρολογικών προβλημάτων (ME., Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. 2012). Επιπλέον, ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε υπερπλασία της υπόφυσης και διάχυτη διόγκωση της υπόφυσης που θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση του προλακτινώματος ή NFPA. Αυτή η διεύρυνση της υπόφυσης είναι αναστρέψιμη με την αντικατάσταση της L - θυροξίνης και την ομαλοποίηση της TSH και της FT₄ (Εικόνα 4) (Atchison JA 1989).



Εικόνα 4. Διάχυτη διεύρυνση της υπόφυσης με υπερκυτταρική επέκταση σε ασθενή με πρωτοπαθή υπερπρολακτιναιμία προκαλούμενη από υποθυρεοειδισμό, πριν (α) και μετά (β) 6 μήνες με L - θυροξίνη.

Οι μη φυσιολογικές εικόνες της υπόφυσης (μικροαδενώματα, κυστικές αλλοιώσεις, κενό τουρκικό εφίππιο ή σπανιότερα, μακροαδενώματα) έχουν αναφερθεί στο 8 - 26% των ασθενών με μακροπρολακτιναιμία (Theunissen C 2005). Η ανίχνευση ενός αδενώματος της υπόφυσης σε έναν ασθενή χωρίς προηγούμενη διάγνωση μακροπρολακτιναιμίας μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση των προλακτινωμάτων, καθώς και σε περιττή και ακατάλληλη θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης και χειρουργική επέμβαση στην υπόφυση, όπως έχει ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία (Olukoga AO 1999). Πριν από μερικά χρόνια, απεικονίστηκε ένα μακροαδένωμα σε μια γυναίκα 25 ετών με αμηνόρροια και επίπεδα PRL 280 ng/mL, γεγονός που οδήγησε στην αρχική διάγνωση του μακροπρολακτινώματος. Ωστόσο, η PRL ορού μετά την καθίζηση PEG ήταν 27,1 ng/mL (φυσιολογικό εύρος, 1,8 - 29,2). Η τελική διάγνωση ήταν NFPA και μακροπρολακτιναιμία (Εικ. 5).



Εικόνα 5. Ένα μακροαδένωμα 2,5 εκατοστών (βέλη) που αρχικά διαγνώστηκε ως μακροπρολακτινώμα (PRL = 280 ng/mL) σε ασθενή 25 ετών με δευτερογενή αμηνόρροια. Μετά την κατακρήμνιση με PEG, η PRL έπεσε σε 27,1 ng/mL. Η τελική διάγνωση ήταν μη λειτουργικό αδένωμα της υπόφυσης και μακροπρολακτιναιμία.

Ακρίβεια των επιπέδων PRL

Το μέγεθος της αύξησης της PRL μπορεί να είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας της υπερπρολακτιναιμίας, επειδή οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται σε ασθενείς με προλακτινώματα (Πίνακας 3) (A. J. Vilar L 2018). Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα PRL >500 ng/mL υποδηλώνουν σχεδόν πάντα την παρουσία ενός προλακτινώματος (F. M. Vilar L 2008). Αντίθετα, οι περισσότεροι ασθενείς με αύξηση των επιπέδων PRL λόγω συμπίεσης

του στελέχους της υπόφυσης, υπερπρολακτιναιμίας που προκαλείται από φάρμακα ή συστηματικών νοσημάτων παρουσιάζονται με επίπεδα PRL <100 ng/mL (Πίνακας 4). Ωστόσο, οι εξαιρέσεις σε αυτούς τους κανόνες δεν είναι σπάνιες (MD 2006).

Πίνακας 2. Επίπεδα προλακτίνης (ng/mL) ανάλογα με την αιτιολογία της υπερπρολακτιναιμίας στη Βραζιλία. Πολυκεντρική μελέτη για την υπερπρολακτιναιμία.

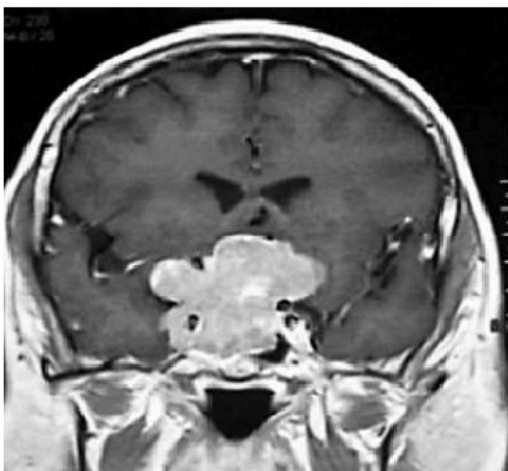
Αιτιολογία	n(%)	Μέση τιμή προλακτίνης (εύρος)
Μακροπρολακτινώματα	250 (20,2)	1,422.9 ± 3,134.7 (108 - 21,200)
Μικροπρολακτινώματα	444 (36,0)	165,6 ± 255,1 (32 - 525)
Ιδιοπαθή	45 (3,6)	163,9 ± 81,8 (46 - 328)
Μακροπρολακτιναιμία	115 (9,3)	119,5 ± 112,9 (32.5 - 404)
Φάρμακα	180 (14,6)	105,1 ± 73,2 (28 - 380)
Ακρομεγαλία	40 (3,2)	99,3 ± 57,4 (28 - 275)
NFPAs	82 (6,6)	80,9 ± 54,5 (28 - 490)
Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός	78 (6.3)	74.6 ± 42.4 (30 - 253)

Πίνακας 3. Συνήθη επίπεδα προλακτίνης (PRL) σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία λόγω διαφορετικής αιτιολογίας.

Αιτιολογία	Συνήθης επίπεδα PRL ng/mL	Σχόλια
Μικροπρολακτινώματα	100 - 250	PRL <100 ng/mL σε έως και 25% των περιπτώσεων - PRL >250 ng/mL σε ~10% των περιπτώσεων
Μακροπρολακτινώματα (MAC)	200 - 1,000	PRL <100 ng/mL μόνο σε περιπτώσεις κύστης MAC ή λόγω του hook effect: PRL >1.000 ng/mL ανευρίσκεται συχνά σε ασθενείς με γιγαντιαία προλακτινώματα (>4 cm)
Μη λειτουργικά υποφυσιακά Αδενώματα NFPAs	25 - 100	PRL μεταξύ 100 και 250 ng/mL σε ποσοστό έως και 20% των περιπτώσεων - καμία αναφορά για PRL >250 ng/mL σε άτομα με ανοσοϊστοχημικά επιβεβαιωμένα NFPA χωρίς μακροπρολακτιναιμία
Φάρμακα	25 - 100	PRL μεταξύ 100 και 250 ng/mL στο ~30% των περιπτώσεων. >250 ng/mL στο ~5% των περιπτώσεων (ιδιαίτερα με αντιψυχωσικά): PRL >500 ng/mL είναι πολύ σπάνια.
Πρωτοπαθής Υποθυρεοειδισμός	25 - 100	PRL μεταξύ 100 και 250 ng/mL σε ποσοστό έως και 15% των περιπτώσεων - PRL μεταξύ 250 και 300 ng/mL στο 1 - 2% των περιπτώσεων.
Μακροπρολακτιναιμία	25 - 100	PRL >250 ng/mL στο 5% των περιπτώσεων - PRL >500 ng/mL είναι εξαιρετικά σπάνια και συνήθως περιορίζεται σε ασθενείς με ταυτόχρονη μονομερή υπερπρολακτιναιμία

Προλακτίνωμα

Σε ασθενείς με προλακτίνωμα, τα επίπεδα PRL στην κυκλοφορία συνήθως συσχετίζονται με το μέγεθος του όγκου (F. M. Vilar L 2008). Πράγματι, τα μικροπρολακτινώματα (διάμετρος <10 mm) οδηγούν συνήθως σε επίπεδα PRL 100 - 200 ng/mL, αλλά σε ποσοστό έως και 25% μπορεί να είναι <100 ng/mL, ενώ περιστασιακά φτάνουν τα 500 ng/mL ή και περισσότερο (F. M. Vilar L 2014). Τα μακροπρολακτινώματα (διάμετρος ≥ 10 mm) συνήθως σχετίζονται με τιμές PRL > 250 ng/mL, που φθάνουν τα 20.000 ng/mL ή περισσότερο (F. M. Vilar L 2008). Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με γιγαντιαία προλακτινώματα (μέγιστη διάμετρος ≥ 4 cm), τα επίπεδα PRL θα υπερβούν τα 1.000 ng/mL (Shimon I 2016). Τα τεχνητά χαμηλά επίπεδα PRL μπορεί να οφείλονται στο λεγόμενο φαινόμενο hook, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όλες τις περιπτώσεις μεγάλων (≥ 3 cm) αδενωμάτων της υπόφυσης που σχετίζονται με φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα PRL (≤ 250 ng/mL) (A. J. Vilar L 2018). Το φαινόμενο hook είναι ένα τεχνούργημα της ανάλυσης που προκαλείται από ένα εξαιρετικά υψηλό επίπεδο PRL (Fleseriu M 2006). Το φαινόμενο του γάντζου μπορεί να ανακαλυφθεί με την επανάληψη της μέτρησης της PRL μετά από αραιώση δείγματος ορού 1:100. Πράγματι, το βήμα αυτό θα οδηγήσει σε δραματική αύξηση των επιπέδων PRL εάν ο ασθενής έχει μακροπρολακτίνωμα, παραμένοντας χαμηλά σε περιπτώσεις NPFA (Εικ. 5) (Frieze TW, Mong DP, Koops MK. 2002). Σημειωτέο, οι ασθενείς με ακρομεγαλία που υποκρύπτουν GH και PRL που συν - εκκρίνονται από μακροαδενώματα, σπάνια μπορεί να παρουσιάσουν με επίπεδα PRL που φτάνουν τα 5.000 ng/mL ή και περισσότερο.



Εικόνα 5. Ένα γιγαντιαίο διηθητικό προλακτίνωμα με ψευδώς χαμηλή PRL ορού (92 ng/mL) λόγω του φαινομένου Hook. Τα επίπεδα PRL αυξήθηκαν σε 21.200 ng/mL μετά από αραιώση δείγματος ορού 1:100.

Τα προλακτινώματα παρουσιάζονται κλινικά λόγω της μαζικής επίδρασης του όγκου ή λόγω υπερπρολακτιναιμίας. Τα μικροπρολακτινώματα μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα υπερπρολακτιναιμίας ή ανιχνεύονται τυχαία σε νευροαπεικόνιση που γίνεται για άλλους λόγους. Τα μακροπρολακτινώματα από την άλλη πλευρά παρουσιάζουν μαζικές επιδράσεις στις γύρω δομές. Σημεία και συμπτώματα λόγω μαζικής επίδρασης:

- Πονοκέφαλοι,
- αλλαγές στην όραση - ελλείμματα οπτικού πεδίου, θολή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα,
- παραλύσεις κρανιακών νεύρων - ιδιαίτερα με διηθητικούς όγκους ή με υποφυσιακή αποπληξία,
- σπασμοί, υδροκέφαλος, μονόπλευρος εξόφθαλμος είναι σπάνιες παρουσιάσεις,
- η υποφυσιακή αποπληξία είναι ένα επείγον ιατρικό περιστατικό λόγω αυθόρμητης αιμορραγίας στον όγκο της υπόφυσης και παρουσιάζεται με σοβαρούς πονοκεφάλους, αλλαγές στην όραση και πανυποφυσιοκρατία.

Η εξέταση αρχίζει με τα επίπεδα προλακτίνης ορού. Εάν τα επίπεδα της προλακτίνης είναι υψηλά, πρέπει να λαμβάνεται ολοκληρωμένο μεταβολικό πάνελ, TSH και τεστ εγκυμοσύνης (για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία). Η αξιολόγηση άλλων ορμονών της υπόφυσης, συμπεριλαμβανομένων της κορτιζόλης, της ACTH, της IGF-1, της LH, της FSH και της τεστοστερόνης/οιστραδιόλης, θα πρέπει να γίνεται με βάση την ηλικία και το φύλο για τον αποκλεισμό τυχόν υποφυσιοκρατίας ή άλλων όγκων που συν - εκκρίνονται (A. J. Vilar L 2018) (Nakhleh A 2018). Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πολύ υψηλά επίπεδα προλακτίνης ωστόσο, όταν μετρούνται, μπορεί να αναφέρονται ως ψευδώς χαμηλά λόγω ενός φαινομένου που ονομάζεται φαινόμενο Hook. Όταν υπάρχει υποψία, η τμηματική αραίωση του δείγματος ορού και η επαναμέτρηση των επιπέδων προλακτίνης θα είναι χρήσιμη. Μια άλλη κατάσταση κατά την οποία η μετρούμενη προλακτίνη μπορεί να είναι υψηλή αν και το πραγματικό επίπεδο προλακτίνης είναι χαμηλό είναι όταν οι ασθενείς έχουν προλακτίνη υψηλότερου μοριακού βάρους που ονομάζεται μακροπρολακτίνη. Τα επίπεδα μακροπρολακτίνης πρέπει να λαμβάνονται σε ασυμπτωματική υπερπρολακτιναιμία. Το εργαστήριο μπορεί να προεπεξεργαστεί τον ορό με πολυαιθυλενογλυκόλη για να κατακρημνιστεί η μακροπρολακτίνη πριν από την ανοσολογική εξέταση για την προλακτίνη.

Η αξονική τομογραφία μπορεί να καταδείξει τη μάζα, αλλά η μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο είναι η προτιμώμενη απεικονιστική μέθοδος για την αξιολόγηση της υπερ-

προλακτιναιμίας, καθώς περιγράφει καλύτερα την ανατομία της περιοχής υποθαλάμου υπόφυσης. Όλοι οι ασθενείς με όγκους που γειτνιάζουν ή συμπιέζουν το οπτικό χίασμα θα πρέπει να παραπέμπονται για επίσημο έλεγχο του οπτικού πεδίου.

Τα μακροπρολακτινώματα που ανακαλύπτονται τυχαία χωρίς συμπτώματα μπορούν να παρακολουθούνται με περιοδική παρακολούθηση των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων. Το μακροπρολακτίνωμα ή το συμπτωματικό μικροαδένωμα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης. Στόχοι της θεραπείας θα ήταν η συρρίκνωση του όγκου, η αποκατάσταση των οπτικών πεδίων εάν υπάρχει βλάβη, η αναστροφή της γαλακτόρροιας και η αποκατάσταση της γονιμότητας ή της ανώμαλης σεξουαλικής λειτουργίας. Η καμπεργολίνη προτιμάται λόγω μεγαλύτερης συχνότητας στην ομαλοποίηση του επιπέδου προλακτίνης και στη συρρίκνωση του όγκου. Η αμηνόρροια που προκαλείται από μακροπρολακτίνωμα μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντισυλληπτικά από το στόμα, εάν δεν είναι επιθυμητή η γονιμότητα χωρίς αγωνιστές ντοπαμίνης. Τα περισσότερα προλακτινώματα αντιμετωπίζονται μόνο με φαρμακευτική θεραπεία, ενώ η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία επιφυλάσσονται για τις ανθεκτικές περιπτώσεις. Ιατρική θεραπεία. Σε αντίθεση με άλλους όγκους της υπόφυσης, η προτιμώμενη θεραπεία για τα προλακτινώματα είναι η φαρμακευτική θεραπεία. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο αντισυλληπτικό από το στόμα εάν τα μόνα συμπτώματα είναι αμηνόρροια και ή οστεοπόρωση. Ειδική θεραπεία για τα προλακτινώματα είναι ένας από τους αγωνιστές της ντοπαμίνης. Η υποκατάσταση των οιστρογόνων αποτελεί επιλογή σε γυναίκα με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία και που δεν επιθυμεί γονιμότητα. Για έναν άνδρα με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία τεστοστερόνης (εάν δεν επιθυμεί γονιμότητα) ή ανθράπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (εάν επιθυμεί γονιμότητα). Η πλειονότητα των ασθενών με μικροπρολακτινώματα έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν ιατρικά για παρατεταμένες περιόδους. Τα μακροπρολακτινώματα, από την άλλη πλευρά, μπορεί να αναπτυχθούν με την πάροδο του χρόνου και απαιτούν πιο επιθετική θεραπεία. Ο ρυθμός ανάπτυξης των μακροπρολακτινωμάτων είναι απρόβλεπτος και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η απόφαση για τη μείωση της φαρμακευτικής θεραπείας απαιτεί ορθή κρίση, διότι ο όγκος μπορεί να αυξηθεί σε μέγεθος, χωρίς θεραπεία (Rutkowski MJ 2018).

Στους περισσότερους ασθενείς με μακροπρολακτιναιμία, τα επίπεδα PRL είναι <100 ng/mL, αλλά είναι εξαιρετικά μεταβλητά, κυμαινόμενα μεταξύ από 20 έως 663 μg/L (<100 μg/L στο ~91% των περιπτώσεων) σε μια Γαλλική μελέτη (M.-R. I. Vallette-Kasic S

2003). Σε αυτή τη σειρά 120 ατόμων με μακροπρολακτιναιμία, τα επίπεδα PRL κυμαίνονταν μεταξύ 32,5 και 523 ng/mL (<100 ng/mL στο 75%) (V. C. Vilar L 2018).

Συμπέρασμα

Ο ορισμός της αιτιολογίας της υπερπρολακτιναιμίας αποτελεί συχνά μεγάλη πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς. Μια κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση είναι απαραίτητη για την καταλληλότερη θεραπεία. Η μακροπρολακτιναιμία αποτελεί επί του παρόντος την τρίτη συχνότερη αιτία μη φυσιολογικής υπερπρολακτιναιμίας και ο έλεγχός της θα πρέπει να εξετάζεται για όλους τους ασυμπτωματικούς και τους συμπτωματικούς ασθενείς χωρίς προφανή αιτία για την αύξηση της PRL τους, ιδίως εκείνες με επίπεδα PRL έως και 500 ng/dL. Πριν από την υποβολή των ασθενών σε έλεγχο μακροπρολακτίνης και μαγνητική τομογραφία υπόφυσης, θα πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη, η νευρογενής υπερπρολακτιναιμία, η υπερπρολακτιναιμία που προκαλείται από φάρμακα, ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός και η νεφρική ανεπάρκεια. Τα επίπεδα PRL είναι πολύ χρήσιμα στη διαφοροποίηση μεταξύ των μη κυστικών μακροπρολακτινωμάτων και των μη λειτουργικών μακροαδενωμάτων της υπόφυσης. Ωστόσο, έχουν περιορισμένη ειδικότητα για τη διάκριση μακροπρολακτινώματα από τη μακροπρολακτιναιμία και την υπερπρολακτιναιμία που προκαλείται από φάρμακα σε άτομα με PRL επίπεδα έως 500 ng/mL. Η αναζήτηση για την επίδραση του hook effect είναι υποχρεωτική για όλους τους ασθενείς με μεγάλους όγκους της υπόφυσης (≥ 3 cm) που σχετίζονται με επίπεδα PRL στο φυσιολογικό εύρος ή μόνο ήπια αυξημένα (≤ 250 ng/mL). Επομένως, σε κάθε ασθενή με μακροαδένωμα της υπόφυσης, η PRL με επίπεδα >250 ng/mL ουσιαστικά επιβεβαιώνουν τη διάγνωση ενός μακροπρολακτινώματος.

2.3 Νόσος Cushing

Η νόσος Cushing είναι μια ενδοκρινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερβολική παραγωγή αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση περίσσειας κορτιζόλης από τα επινεφρίδια (Hine J 2017). Αυτό συχνά προκαλείται από ένα μικροαδένωμα της υπόφυσης ή είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής παραγωγής της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) από τον υποθάλαμο (Buliman A 2016). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν γενικευμένη αδυναμία, υψηλή αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχές της εμμηνου ρύσεως ή ψυχιατρικές αλλαγές (Hine J 2017). Οι σωματικές εκδηλώσεις των υπερβολικών επιπέδων κορτιζόλης περιλα-

βάνουν τη σεληνιακή όψη, την καμπούρα, τους εύκολους μώλωπες, τις κοιλιακές ραβδώσεις, την παχυσαρκία, την πληθωρικότητα του προσώπου και την υπερτρίχωση (Buliman A 2016). Ένα βασικό χαρακτηριστικό είναι ότι πολλοί ασθενείς με νόσο Cushing δεν παρουσιάζουν διηθητική ημιανοψία και ο λόγος είναι ότι οι περισσότερες βλάβες είναι μικροαδενώματα της υπόφυσης (Hanna FWF 2019). Διάφορες γενετικές μεταλλάξεις ευθύνονται για αυτά τα αδενώματα και η πιο συχνή μετάλλαξη είναι η USP8 (ειδική πεπτιδάση της ουμπικουιτίνης 8). Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε μη φυσιολογική έκφραση αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι δρουν μαζί με την ACTH για την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης στον οργανισμό (Schorr M 2019). Οι ασθενείς με νόσο Cushing έχουν σχεδόν πάντα ένα αδένωμα της υπόφυσης, το οποίο συχνά δεν είναι εμφανές με την απεικόνιση. Ωστόσο, σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οφείλονται σε διάχυτη υπερπλασία των κορτικοτρόπων, ακόμη και ελλείψει έκτοπης έκκρισης της CRH. Οι όγκοι είναι συνήθως μικροαδενώματα (μεγέθους μικρότερου των 5 mm), μόνο περίπου 5 έως 10 % είναι μακροαδενώματα. Τα μακροαδενώματα είναι πιο πιθανό να παράγουν ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις ACTH σε σύγκριση με τα μικροαδενώματα (83% έναντι 45%) (Annapureddy AR 2020).

Η νόσος Cushing είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία του συνδρόμου Cushing, ενώ η πρώτη αιτία είναι τα εξωγενή στεροειδή. Η νόσος αυτή συχνά διαγιγνώσκεται τρία έως έξι χρόνια μετά την έναρξή της. Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της νόσου Cushing παρατηρείται σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 50 και 60 ετών. Στους ενήλικους ασθενείς, οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα σε σύγκριση με τους άνδρες (3:1 σε αντίθεση 5:1). Η επικράτηση της υπέρτασης και των ανωμαλιών του μεταβολισμού της γλυκόζης αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε μη θεραπευμένες περιπτώσεις της νόσου. Το ποσοστό θνησιμότητας της νόσου Cushing εκτιμάται ότι είναι περίπου 10% έως 11% (Buliman A 2016).

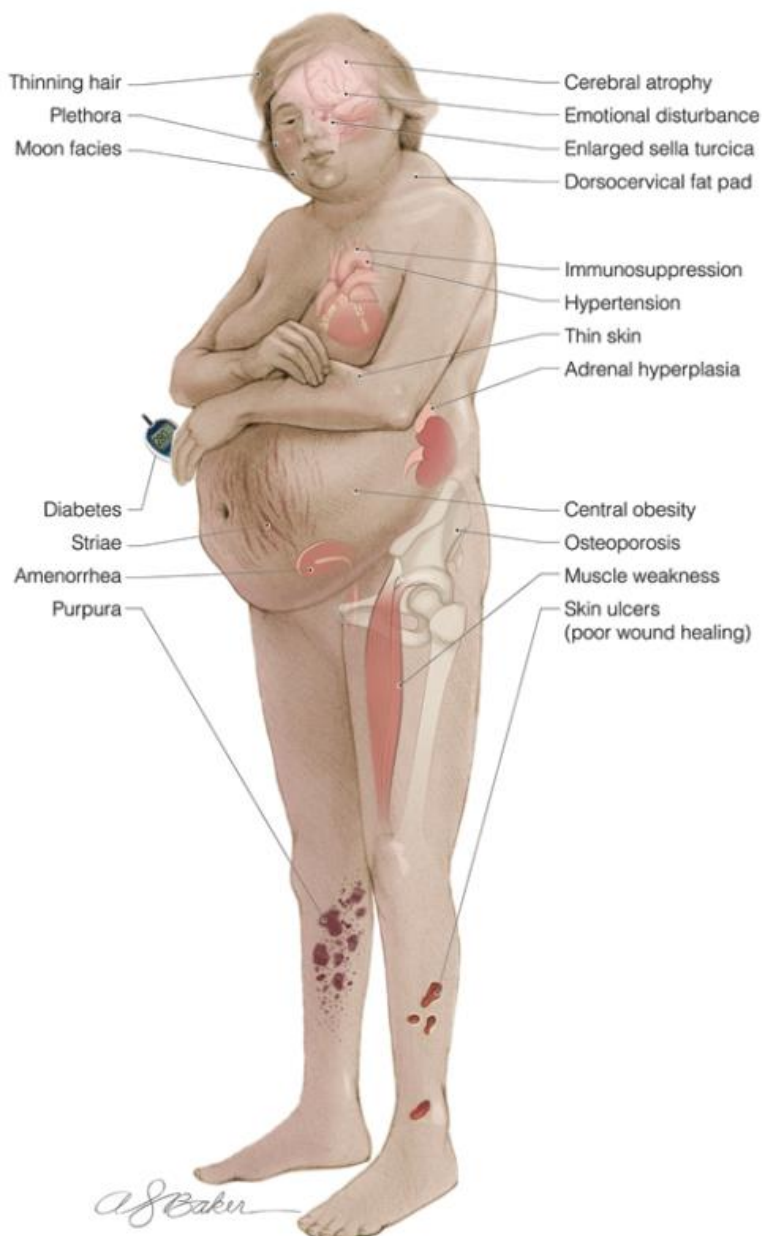
2.3.1. Κλινικά ευρήματα

Η παρατεταμένη υπερβολική έκθεση στην κορτιζόλη οδηγεί σε πολυσυστηματικά συμπτώματα. Τα πιο συχνά κλινικά χαρακτηριστικά στους ενήλικες περιλαμβάνουν παχυσαρκία, διαβήτη, υπέρταση, φεγγαρόμορφη όψη και πληθώρα προσώπου (Εικ. 6) (Pecori Giraldi F 2003), ενώ τα πιο συνηθισμένα ευρήματα σε προ - εφηβικούς παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνουν ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, παχυσαρκία και μειωμένη γραμμική ανάπτυξη. Τα συνηθέστερα ευρήματα στους μετεφηβικούς παιδιατρικούς ασθενείς είναι η ταχεία αύξηση του βάρους, τα ραχιαία/υποκλείδια λιπώδη μαξιλάρια και η αμηνόρροια (W.

J. Lonser RR 2013). Ψυχιατρικά ελλείμματα (κατάθλιψη, συναισθηματική ευθύνη, άγχος, ψύχωση, κρίσεις πανικού, αυτοκτονικός ιδεασμός και παράνοια) και νευρογνωστικά ελλείμματα (διαταραχές μάθησης και ελλείμματα μνήμης) μπορούν επίσης να συσχετιστούν με τη CD και μπορεί να είναι το μόνο σημάδι/σύμπτωμα σε ένα υποσύνολο ασθενών (Newell-Price J 2006).

Κατά την παρουσίαση, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με νόσο Cushing έχουν ένα μικροαδένωμα με διάμετρο μικρότερη από 5 mm. Από αυτά, μόνο το 10% είναι αρκετά μεγάλα ώστε να προκαλέσουν μαζική επίδραση στον εγκεφαλικό ιστό και να επηρεάσουν τη δομή της περιοχής του τουρκικού επιπέδου (N. D. Masopust V 2017). Ως εκ τούτου, οι περισσότερες περιπτώσεις αδενωμάτων της υπόφυσης που εκκρίνουν ACTH εντοπίζονται μετά από υποψία υπερβολικής παραγωγής κορτιζόλης και ανδρογόνων (Langlois F 2017).

Οι βιοχημικές διαγνωστικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση του υπερκορτιζολισμού περιλαμβάνουν την εξέταση κορτιζόλης στο σάλιο και στον ορό του αίματος, την εξέταση ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα 24ώρου και την εξέταση καταστολής με δεξαμεθαζόνη σε χαμηλή δόση κατά τη διάρκεια της νύχτας (Wagner-Bartak NA 2017). Η δοκιμασία κορτιζόλης ούρων μετρά την περίσσεια κορτιζόλης που απεκκρίνεται από τους νεφρούς στα ούρα. Τα αποτελέσματα που είναι τρεις φορές υψηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα κορτιζόλης, μαζί με μια άλλη μη φυσιολογική δοκιμασία, θεωρείται ότι οφείλονται στο σύνδρομο Cushing. Η δοκιμασία αυτή πρέπει να επαναληφθεί τρεις φορές για να αποκλειστούν τυχόν φυσιολογικές περιόδους υπερκορτιζολισμού. Η ειδικότητα αυτής της δοκιμασίας είναι 81%. Το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μπορεί να προκληθεί από καταστάσεις, όπως το στρες, η παχυσαρκία, ο αλκοολισμός, η εγκυμοσύνη, η αϋπνία, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η οικογενής αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή και ο υπερθυρεοειδισμός (Wagner-Bartak NA 2017). Οι δοκιμασίες καταστολής χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (DST) είναι τυπικές δοκιμασίες διαλογής για τη διαφοροποίηση των ασθενών με σύνδρομο Cushing οποιασδήποτε αιτίας, από τους ασθενείς που δεν έχουν σύνδρομο Cushing (CS) (Braun LT 2019).



Εικόνα 6. Κλινικά χαρακτηριστικά της CD. Ο υπερκορτιζολισμός που σχετίζεται με τη CD οδηγεί σε ισχυρά κλινικά σημεία και συμπτώματα. Τα συμπτώματα στους ενήλικες περιλαμβάνουν αύξηση του σωματικού βάρους, παχυσαρκία, διαβήτη, πληθώρα προσώπου, φεγγαρόμορφη όψη, ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως και τριχοφυΐα. Τα κοινά προ - εφηβικά σημεία και συμπτώματα σε παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνουν ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, παχυσαρκία και μειωμένη γραμμική ανάπτυξη. Τα πιο συνηθισμένα μετεφηβικά σημεία και συμπτώματα σε παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνουν ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, ραχιαίο/υποκλείδιο λιπώδες στρώμα και αμηνόρροια.

Η ολονύκτια δοκιμασία καταστολής χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης (DST) 1 mg συνίσταται στη χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μ.μ. προς τα μεσάνυχτα και στη μέτρηση της κορτιζόλης ορού στις 8 π.μ. το επόμενο πρωί. Επίπεδα κορτιζόλης μικρότερα από 50 nmol/L θεωρούνται φυσιολογική απόκριση (Braun LT 2019). Δύο ή περισσότερες

θετικές αρχικές δοκιμασίες διαλογής σε έναν ασθενή με υψηλή πιθανότητα προ - δοκιμασίας της νόσου Cushing επιβεβαιώνουν τη βιοχημική διάγνωση του συνδρόμου Cushing (Vassiliadi DA 2016). Μόλις διαγνωστεί το σύνδρομο Cushing, το πρώτο βήμα προς την ανεύρεση της αιτίας είναι η μέτρηση του βασικού επιπέδου ACTH στο πλάσμα. Ένα επίπεδο σταθερά μεγαλύτερο από 3,3 pmol/L ταξινομείται ως εξαρτώμενο από την κορτικοτροπίνη. Για να διαφοροποιηθεί η νόσος Cushing από το σύνδρομο έκτοπης κορτικοτροπίνης, απαιτείται εξέταση CRH. Σε έναν ασθενή με νόσο Cushing, η χορηγούμενη CRH διεγείρει την πρόσθετη απελευθέρωση κορτικοτροπίνης, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κορτικοτροπίνης στο πλάσμα. Η ευαισθησία της δοκιμασίας CRH για την ανίχνευση της νόσου Cushing είναι 93% όταν τα επίπεδα στο πλάσμα μετρώνται σε δεκαπέντε και τριάντα λεπτά. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη υψηλής δόσης 48 ωρών ή μαγνητική τομογραφία υπόφυσης (MRI) (ME 2017). Για τη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη υψηλής δόσης 48 ωρών, ένα επίπεδο κορτιζόλης πλάσματος άνω των 50 nmol/L (μετρούμενο 48 ώρες μετά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης 2 mg από το στόμα κάθε 6 ώρες για 48 ώρες ή 48 ώρες μετά τη χορήγηση μίας δόσης 8 mg) είναι ενδεικτικό της νόσου Cushing. Αυτή η δοκιμασία έχει 8% ψευδώς αρνητικό ποσοστό (Buliman A 2016).

Η μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης μπορεί να δείξει τον όγκο που εκκρίνει ACTH, εάν υπάρχει. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία αποτυγχάνει να ανιχνεύσει έναν όγκο στο 40% των ασθενών με νόσο Cushing. Το μέσο μέγεθος του όγκου που ανιχνεύθηκε στη μαγνητική τομογραφία ήταν περίπου 6 mm (N. D. Masopust V 2017Jan - Feb). Η πιο ακριβής εξέταση που χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση ενός αδενώματος της υπόφυσης από το σύνδρομο Cushing είναι η δειγματοληψία από τον κατώτερο σαλιγγικό κόλπο. Αυτή η επεμβατική μέθοδος μετρά τη διαφορά στο επίπεδο της ACTH που βρίσκεται στον κατώτερο σαλιγγικό κόλπο (όπου αποχετεύεται η υπόφυση) σε σύγκριση με την περιφέρεια (Wagner-Bartak NA 2017). Μια βασική αναλογία κεντρικού προς περιφερικό σημείο άνω του 3:1 όταν χορηγείται CRH επιβεβαιώνει τη διάγνωση της νόσου Cushing (Lad SP 2007). Η εξέταση αυτή θεωρείται το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της νόσου Cushing, διότι έχει ευαισθησία και ειδικότητα σχεδόν 94%. Παρόλα αυτά, χρησιμοποιείται σπάνια στην κλινική πράξη λόγω του υψηλού κόστους, της επεμβατικότητας, των σπάνιων αλλά σοβαρών επιπλοκών και της απαιτούμενης εξειδίκευσης για τη χορήγησή της.

2.3.2 Θεραπεία

Εάν βρεθεί ένας πρωτοπαθής όγκος που εκκρίνει ACTH, η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η χειρουργική εκτομή του αδενώματος μέσω δια - σφαιροειδούς χειρουργικής επέμβασης (TSS) (ME 2017). Αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω ενδορινικής είτε μέσω υποβλεννογόνιας προσέγγισης, ανάλογα με τις προτιμήσεις του χειρουργού. Η πιθανότητα επιτυχούς εκτομής είναι μεγαλύτερη όταν ο όγκος μπορεί να εντοπιστεί κατά την αρχική χειρουργική επέμβαση. Συνολικά, τα ποσοστά ύφεσης μετά από TSS κυμαίνονται μεταξύ 65% και 90% για τα μικροαδενώματα και λιγότερο από 65% για τα μακροαδενώματα (ME 2017). Οι πιο συχνές επιπλοκές αυτής της επέμβασης περιλαμβάνουν διαβήτη insipidus (15%), ανωμαλίες υγρών και ηλεκτρολυτών (12,5%) και νευρολογικές ανεπάρκειες (5,6%) (Ye VC 2017). Οι ασθενείς άνω των 64 ετών έχουν μεγαλύτερη συχνότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων (Ciato D 2017). Εναλλακτικά, η ακτινοθεραπεία της υπόφυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από ανεπιτυχή TSS (O. M. Minniti G 2016). Η ακτινοθεραπεία της υπόφυσης με εξωτερική δέσμη είναι πιο αποτελεσματική σε παιδιατρικούς ασθενείς, με ποσοστά ίασης σε αυτόν τον πληθυσμό που φτάνουν το 80% έως 88%. Η επιπλοκή αυτή έχει αναφερθεί στο 36% έως 68% των ασθενών (Yordanova G 2016).

Για την ανίχνευση του επιπέδου της κορτιζόλης χρησιμοποιούνται εξετάσεις μετά τη θεραπεία με δείγματα ούρων 24ώρου και αίματος (ME 2017). Η έλλειψη απόκρισης στη δοκιμασία δεσμοπρεσίνης μετά τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να υποδηλώνει πλήρη αφαίρεση του όγκου και, επομένως, μικρότερη πιθανότητα υποτροπής (Abellán Galiana P 2013). Η υποτροπή της υπερκορτιζολαιμίας εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών μετά την αρχική θεραπεία της νόσου Cushing (Kuo CH 2017). Επομένως, απαιτείται δια βίου παρακολούθηση. Η κορτιζόλη σάλιου αργά τη νύχτα φαίνεται να είναι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας υποτροπής (J 2016).

Η διαφορική διάγνωση της νόσου Cushing περιλαμβάνει το σύνδρομο Cushing, την έκτοπη έκκριση ACTH, την εξωγενή χρήση κορτικοστεροειδών, το σύνδρομο ψευδο - Cushing ή τον φυσιολογικό υπερκορτιζολισμό (Braun LT 2019).

Χωρίς θεραπεία, η νόσος Cushing είναι τελικά θανατηφόρα. Η θνησιμότητα οφείλεται στην υπερβολική παραγωγή γλυκοκορτικοειδών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πολλά ιατρικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της εξασθένησης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, είναι απαραίτητη η δια βίου θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (Tritos NA 2019).

Οι επιπλοκές της μη θεραπευμένης νόσου Cushing περιλαμβάνουν:

- Οστεοπόρωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικά κατάγματα, που συχνά εμφανίζονται στα οστά των ποδιών και στα πλευρά,
- υπέρταση,
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου II,
- λοιμώξεις που οφείλονται σε μειωμένη ανοσολογική απόκριση,
- μειωμένη μυϊκή μάζα.

Οι ασθενείς πρέπει να κατανοήσουν ότι συχνά η νόσος Cushing είναι δευτεροπαθής σε μια άλλη παθοφυσιολογία και ότι πρέπει να συμμορφώνονται με το θεραπευτικό σχήμα και για τις δύο καταστάσεις για να βοηθήσουν στην ανακούφιση της νόσου τους.

2.4 Ακρομεγαλία

Η ακρομεγαλία είναι μια χρόνια, προοδευτική και δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια που προκαλείται από την αυξητική ορμόνη (GH). Σε περίπτωση ύπαρξης αδενώματος της υπόφυσης ακολουθεί υπέρβαση των κυκλοφορούντων επιπέδων της GH και της IGF-1 (Colao A 2019). Αλλαγές στο πρόσωπο καθώς και συστηματικές επιπλοκές που επηρεάζουν τα οστά, τις αρθρώσεις και το καρδιοαναπνευστικό σύστημα, σε συνδυασμό με μεταβολικές και ογκολογικές επιπλοκές, συμβάλλουν σε αυξημένη κλινική επιβάρυνση, οδηγώντας σε μειωμένη ποιότητα ζωής και μειωμένα ποσοστά επιβίωσης (B. A. Giustina A 2020) (K. L. Gadelha MR 2019). Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ήδη χαρακτηριστικά προχωρημένης νόσου κατά την εμφάνιση, λόγω της καθυστέρησης της διάγνωσης από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων κατά έως και 8 - 10 χρόνια. Η θεραπεία της ακρομεγαλίας στοχεύει στην ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων καθώς και στη βελτίωση της ευεξίας, τον έλεγχο των σημείων και των συμπτωμάτων και τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας (S., Pituitary-Tumor Endocrinopathies 2020) . Μια θεραπευτική προσέγγιση που περιλαμβάνει νευροχειρουργική, φαρμακευτική θεραπεία και ακτινοθεραπεία απαιτείται συχνά για την επίτευξη αυτών των στόχων (C. A. Melmed S 2009).

Ασθενείς με ενεργή ακρομεγαλία (π.χ. επίπεδα IGF-1 πάνω από το εύρος αναφοράς) παρά τη θεραπεία, είναι ανεξέλεγκτοι. Τόσο οι ελεγχόμενοι όσο και οι μη ελεγχόμενοι ασθενείς θεωρούνται θεραπευόμενοι. Υπογοναδισμός ορίστηκε ως οιστρογονικά ή ολικής τεστοστερόνης επίπεδα κάτω από το εύρος αναφοράς σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες, επινεφριδιακή ανεπάρκεια ως πρωινή κορτιζόλη ορού <100 nmol/L, μετά από απόσυρση των γλυκοκορτικοειδών για 24 ώρες, ή μέγιστη απόκριση κορτιζόλης ≤ 550 nmol/L

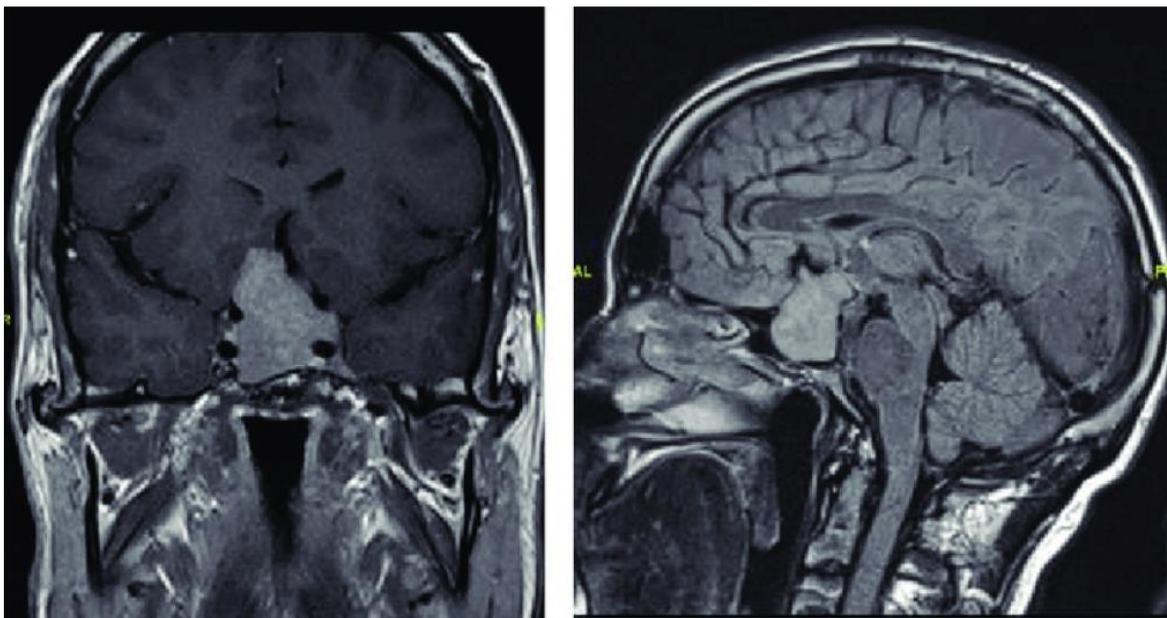
κατά τη διάρκεια δοκιμής ανοχής στην ινσουλίνη ή 250 μg ACTH (W. Arlt 2003), υποθυρεοειδισμός ως ελεύθερη επίπεδα θυροξίνης στο πλάσμα <8 pmol/L (εύρος αναφοράς 8 - 22 pmol/L), υποϋποφυσισμός ως παρουσία μιας ή περισσοτέρων από τις προαναφερθείσες ορμονικές ανεπάρκειες της υπόφυσης, υπέρταση ως χρήση αντιυπερτασικής θεραπείας με βάση προηγούμενη διάγνωση υπέρτασης ή τουλάχιστον τρεις μετρήσεις συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 140 mmHg ή/και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 90 mmHg σε διαφορετικές ημέρες, και σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ως χρήση φαρμακευτικής αγωγής για τη μείωση της γλυκόζης με βάση προηγούμενη διάγνωση DM ή επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥ 7 mmol/L και/ή τυχαία επίπεδα γλυκόζης $\geq 11,1$ mmol/L σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Τα αδενώματα που εκκρίνουν GH αντιπροσωπεύουν το 13% - 20% των αδενωμάτων της υπόφυσης που εκκρίνουν ενδοκρινείς ουσίες (Tjörnstrand A 2014) (Raappana A 2010). Αυτά τα αδενώματα εμφανίζονται συχνότερα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (αναλογία ανδρών προς γυναίκες: 3:2) (Agustsson TT 2015). Τα αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν GH προκαλούν γιγαντισμό και ακρομεγαλία πριν και μετά από κλείσιμο των επιφυσιακών αυξητικών πλακών, αντίστοιχα. Υπερέκκριση της GH οδηγεί σε διεύρυνση της ακρολοφίας (77%), χονδροειδή χαρακτηριστικά του προσώπου (54%), έντονη εφίδρωση (52%), σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (51%), πονοκεφάλους (44%), οστεοαρθρίτιδα (42%), αντίσταση στην ινσουλίνη (15%), καρδιαγγειακές παθήσεις και πρόωμη θνησιμότητα (Dekkers OM 2008). Τα συμπτώματα μπορεί να είναι σιωπηλά, με αποτέλεσμα να καθυστερεί συχνά η διάγνωση (μέσος χρόνος από το πρώτο σύμπτωμα/σημάδι έως τη διάγνωση: 7 χρόνια) (Rajasoorya C 1994). Τα αδενώματα είναι συνήθως μεγάλα σε μέγεθος κατά την ανακάλυψη λόγω αυτού του μεγάλου διαστήματος μέχρι τη διάγνωση. Συνολικά, οι ασθενείς με ακρομεγαλία έχουν εκτιμώμενη τυποποιημένη αναλογία θνησιμότητας 1,72 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, αυτή η μειώθηκε στο 1,32 λόγω της σύγχρονης διαχείρισης (Dekkers OM 2008).

2.4.1 Διάγνωση

Αυξημένη IGF-1 στον ορό, συνήθως επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ακρομεγαλίας (Katznelson L 2014). Σε περιπτώσεις αμφίβολων επιπέδων IGF-1, μπορεί να εφαρμοστεί δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT) και η έλλειψη καταστολής της GH σε <1 $\mu\text{g/L}$ είναι διαγνωστική της ακρομεγαλίας. Υψηλής ανάλυσης MRI της υπόφυσης χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του μεγέθους και τη θέση του αδενώματος. Σε περιπτώσεις αυξημένης IGF - 1 και χωρίς όγκο στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, η αύξηση

της ορμόνης είναι πιθανόν ιδιοπαθής. Σπάνια, τα αδενώματα της GH είναι μικρά κατά τη βιοχημική διάγνωση και δεν είναι ορατά στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (K. B. Lonser RR 2010). Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τα αδενώματα που εκκρίνουν GH είναι η εκτομή. Συνολικά, η χειρουργική εκτομή οδηγεί σε βιοχημική ύφεση σε ποσοστό έως και 70% των ασθενών. Το μέγεθος είναι αντιστρόφως ανάλογο σχετίζεται με τη χειρουργική επιτυχία, η οποία είναι πιο πιθανή με μικροαδενώματα (87%) από ό,τι με τα μακροαδενώματα (66%). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη χειρουργική επιτυχία περιλαμβάνουν χαμηλότερες προεγχειρητικές τιμές GH ορού και IGF-1 και μικρότερος βαθμός παρασελιακής επέκτασης (Starke RM 2013).



Εικόνα 7. Εικόνες μαγνητικής τομογραφίας ενός μεγάλου διηθητικού μακροαδενώματος GH.

2.4.2 Θεραπεία

Η ιατρική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν η εκτομή αποτυγχάνει να προσφέρει βιοχημική ύφεση. Μπορεί επίσης να θεωρηθεί θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που είναι απίθανο να θεραπευτούν με χειρουργική επέμβαση. Τα σωματοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης εκκρίνουν κανονικά GH και αναστέλλονται από την σωματοστατίνη. Τα αδενώματα που εκκρίνουν GH αποτελούνται από σωματοτροφικά κύτταρα που μπορεί να είναι αναστέλλονται από ανάλογα της σωματοστατίνης. Κατά συνέπεια, οι ιατρικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων σωματοστατίνης μέσω αναλόγων σωματοστατίνης, οι οποίοι αναστέλλουν την παραγωγή/έκκριση GH ή/και ανταγωνίζονται τους

υποδοχείς GH των τελικών οργάνων. Ανάλογα σωματοστατίνης συμπεριλαμβανομένης της οκτρεοτίδης (LAR, μορφή μακράς δράσης απελευθέρωσης) και η λανρεοτίδη μπορούν να χορηγούνται μηνιαίως. Οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη έχουν ως αποτέλεσμα την ομαλοποίηση τόσο της IGF-1 ορού όσο και της GH στο 25% και 38% των ασθενών σε ένα έτος, αντίστοιχα (Mercado M 2007) (B.-C. F. Chanson P 2008). Και τα δύο φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν γαστρεντερική συμπτώματα, τα οποία συχνά αυτοπεριορίζονται (C. D. Melmed S 2010). Η πασιρεοτίδη (ένα άλλο ενέσιμο σωματοστατινικό ανάλογο), μπορεί να οδηγήσει σε ομαλοποίηση του IGF-1 σε ~25% των ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ούτε στην οκτρεοτίδη ούτε στη λανρεοτίδη. Έως και το 33% αυτών των ασθενών που λαμβάνουν πασιρεοτίδη θα εμφανίσουν υπεργλυκαιμία που μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθεί στο πλαίσιο της επαγόμενης από την ακρομεγαλία αντίστασης στην ινσουλίνη. Για ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στα ανάλογα σωματοστατίνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η πεγβιζομάντη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της GH. Σε αντίθεση με το τα ανάλογα σωματοστατίνης, η πεγβιζομάντη απαιτεί καθημερινή δοσολογία. Η θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ομαλοποίηση της IGF-1 σε ποσοστό έως και 63% των ασθενών (B. M. Gadelha MR, Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. 2014). Ένα μικρό ποσοστό ασθενών (2,5%) εμφανίζει ηπατοτοξικότητα. Ασθενείς ανθεκτικοί στη μονοθεραπεία των φαρμάκων που μειώνουν τη GH μπορεί να ανταποκριθούν σε συνδυασμό θεραπεία (πεγβιζομάντη με ένα ανάλογο σωματοστατίνης ή σε συνδυασμό με αγωνιστές ντοπαμίνης), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ομαλοποίηση της IGF-1 σε ποσοστό έως και 97% των ασθενών (Higham CE 2012).

Αν και τα προηγούμενα χρόνια θεωρούνταν τρίτη επιλογή θεραπείας, μετά από αποτυχημένη χειρουργική και φαρμακευτική θεραπεία, η βελτίωση των αποτελεσμάτων με την ακτινοθεραπεία υποδηλώνουν ότι μπορεί να αποτελέσει κατάλληλη εναλλακτική λύση δεύτερης γραμμής (μετά τη χειρουργική επέμβαση) σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς (C. A. Melmed S 2009). Μετά από CFRT, τα επίπεδα IGF-1 ομαλοποιούνται στο 61% των ασθενών στα 15 έτη και ο έλεγχος του αδενώματος είναι 95%. Ο υποϋποφυσισμός, ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί στο 85% των ασθενείς (J.-R. M.-L. Minniti G 2005). Με την πιο σύμμορφη FSRT, ο υποϋποφυσισμός μπορεί να μειώνεται. Η SRS έχει ως αποτέλεσμα λιγότερη ενδοκρinoπάθεια (32%) και βιοχημική ύφεση για έως και 65% των ασθενών (διάμεσος χρόνος έως την ύφεση: 36 μήνες), αλλά σχεδόν το 8% των ασθενών θα εμφανίσουν ενδοκρινική υποτροπή (Lee C-C 2014). Έχει προταθεί ότι οι συνδέτες των υποδοχέων σωματοστατίνης

μπορεί να είναι ακτινοπροστατευτικοί και θα πρέπει να αναστέλλονται πριν από την ακτινοθεραπεία (Landolt AM 2005). Αντίθετα, οι ασθενείς για τους οποίους η φαρμακευτική θεραπεία συνεχίζεται πριν από την ακτινοθεραπεία τείνουν να έχουν μεγαλύτερα επίπεδα IGF-1 στον ορό πριν από τη θεραπεία και είναι λιγότερο πιθανό να επιτύχουν ύφεση μετά την ακτινοθεραπεία (Castinetti F 2007).

2.5 Άλλα αδενώματα της υπόφυσης

2.5.1 Αδενώματα που εκκρίνουν TSH

Τα αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν TSH (αποκαλούνται TSHomas) είναι σπάνια (1%-2% των αδενωμάτων της υπόφυσης) (Önneam L 2013). Οι ασθενείς με TSHoma μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού (συχνότερα με ταχυκαρδία, έντονη εφίδρωση και βρογχοκήλη) (F. N. Yamada S 2014). Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε θυρεοειδικής κατεύθυνσης θεραπεία προτού το αδένωμα της υπόφυσης αναγνωριστεί, και η παρουσία ή η απουσία λειτουργικού θυρεοειδούς αδένου μπορεί να επηρεάσει το προφίλ και τη διάγνωση των εξετάσεων θυρεοειδικής λειτουργίας. Σε ορισμένους ασθενείς με άθικτο θυρεοειδή αδένου, η TSH μπορεί να είναι φυσιολογική και ο συνδυασμός της δοκιμασίας διέγερσης της TRH (έλλειψη ανταπόκρισης της TSH), της α -υπομονάδας ορού (αυξημένη) και του λόγου α -υπομονάδας/TSH (αυξημένος) μπορεί να απαιτείται για να γίνει μια διάγνωση (Brucker-Davis F 1999). Επειδή αυτά τα αδενώματα απαντώνται σπάνια, τα παραδείγματα διαχείρισης και τα αποτελέσματα έχουν δεν έχουν καθοριστεί. Η χειρουργική εκτομή είναι συνήθως η θεραπεία πρώτης γραμμής. Επειδή αυτά τα αδενώματα μπορεί να είναι ιδιαίτερα ινώδη, μεγάλα και επεμβατικά κατά τη στιγμή της διάγνωσης, τα αναφερόμενα ποσοστά βιοχημικής ύφεσης ποικίλλουν (35%-84%). (Önneam L 2013) (F. N. Yamada S 2014).

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν βιοχημική ύφεση μετά από χειρουργική επέμβαση (F. N. Yamada S 2014). Για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση ή δεν θεραπεύονται με χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία, η φαρμακευτική θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης, όπως η οκτρεοτίδη, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μείωση των επιπέδων θυροξίνης στον ορό (73% των ασθενών) και μείωση του μεγέθους του αδενώματος (21%) (W. B. Chanson P 1993).

Η βιοχημική ύφεση προσδιορίζεται γενικά από την ελεύθερη θυροξίνη και μη υπαρξη υπολειπόμενου αδενώματος στην μαγνητική τομογραφία υπόφυσης. Ωστόσο, η υπο-

τροπή είναι συχνή και η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη. Ως συμπληρωματικό μέτρο, η μη ανιχνεύσιμη TSH ορού 7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση στην υπόφυση είναι ειδική για την επιτυχή έκβαση (Losa M 1996).

Η διαγνωστική προσέγγιση και η διαχείριση του αδενώματος με πολυορμονικότητα αποτελούν πρόκληση. Πρώτον, τα κλινικά χαρακτηριστικά της ορμονικής περίσσειας μπορεί να επικαλύπτονται ή να είναι κρυμμένα, γεγονός που καθιστά λανθασμένη ή καθυστερημένη διάγνωση. Επιπλέον, τα πολυορμονικά αδενώματα της υπόφυσης παρουσιάζουν μεγαλύτερη υποτροπή του όγκου και τοπική διείσδυση από ό,τι τα μονοεκκριτικά αδενώματα της υπόφυσης (Nishioaka H 2018). Τέλος, τα αυξημένα ποσοστά διαφόρων μορφών καρκίνου και καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίες υπερτονίζονται εάν η συν-εκκριτική ορμόνη της υπόφυσης είναι GH (Lombardi G 2012). Η έκκριση θυρεοειδικών ορμονών από τα TSHomas είναι αυτόνομη (Forriani L 2007). Ασθενείς με αδένωμα παρουσιάζουν ακατάλληλο επίπεδο TSH στον ορό, με αυξημένη FT₃ και FT₄ στον ορό (P. L. Beck-Peccoz P 2009). Ο θυρεοειδής αδένας σε ασθενείς με TSHoma διεγείρεται από επίμονα υψηλές και ανεξέλεγκτα επίπεδα TSH, τα οποία παρέχουν ένα καλό περιβάλλον για την ανάπτυξη θυρεοειδικών όζων και καρκίνου (Fiore E 2012). Συνεπώς, το TSHoma που συνυπάρχει με καρκίνο του θυρεοειδούς έχει μη αμελητέα συχνότητα εμφάνισης και είναι μια σύνθετη νόσος που αποτελεί πρόκληση για τη θεραπεία. Επιπλέον, όταν ένα TSHoma συνεκκρίνει άλλες ορμόνες της υπόφυσης, η διαχείρισή του γίνεται ακόμη πιο δύσκολη, διότι η επιτυχής διαχείρισή του με θεραπεία με οκτρεοτίδη μακράς δράσης και τη θυρεοειδεκτομή (Nguyen HD 2010).

Οι περισσότεροι ασθενείς με TSHoma αναπτύσσουν βρογχοκήλη του θυρεοειδούς και πολλαπλούς θυρεοειδικούς όζους (G. C. Beck-Peccoz P 2019). Οι Perticone et al. (Perticone F 2015) ανέφεραν ότι 3 από τους 62 ασθενείς (4,8%) με TSHoma είχαν επίσης καρκίνο του θυρεοειδούς. Έτσι, το TSHoma που συνυπάρχει με καρκίνο του θυρεοειδούς έχει μη αμελητέα συχνότητα εμφάνισης και είναι μια πολύπλοκη νόσος που αποτελεί πρόκληση για τη θεραπεία. Επιπλέον, όταν ένα TSHoma συν-εκπέμπει άλλες ορμόνες της υπόφυσης, η αντιμετώπισή του γίνεται ακόμη πιο δύσκολη λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ορμονών (Namboodiri D, Clinical challenges of a co-secreting TSH/GH pituitary adenoma 2019). Περίπου το ένα τέταρτο των TSHomas είναι μικτά αδενώματα της υπόφυσης με ταυτόχρονη υπερέκκριση ορμονών TSH/GH να είναι η πιο συχνή (Mantovani G 2006).

Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για τη σωστή διαχείριση των TSHoma με πολυορμονικότητα, αλλά οι ορμονικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκαλέσουν καθυστερημένη διάγνωση καλύπτοντας τις κλινικές ενδείξεις. Το TSHoma οδηγεί σε δευτερογενή

υπερθυρεοειδισμό, οπότε θυρεοειδής βρογχοκήλη ή υπερθυρεοειδισμός παρατηρούνται επίσης σε στους περισσότερους ασθενείς με TSHoma (Gessl A 2006). Η ταυτόχρονη υπερπαραγωγή TSH και GH μπορεί να καλύψει την υπερέκκριση αυτών των ορμονών. Η υπερέκκριση TSH και GH μπορεί να παρέχει συνθήκες που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του όγκου (Petroff D 2015) (Kim HK 2014).

2.5.1.1 Θεραπεία

Η θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες ανθεκτικές περιπτώσεις, αλλά τα αποτελέσματα δεν έχουν καθοριστεί. Ιατρική θεραπεία (αγωνιστές ντοπαμίνης και ανάλογο σωματοστατίνης) είναι σε μεγάλο βαθμό ανεπιτυχής, και η μείωση του μεγέθους του αδενώματος είναι ασύλληπτη (C. C. Ntali G 2014). Η αξιολόγηση της βιοχημικής ύφεσης περιλαμβάνει την ομαλοποίηση των προεγχειρητικά αυξημένων ορμονών και την απουσία υπολειπόμενου αδενώματος στη μετεγχειρητική απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας της υπόφυσης. Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για τη σωστή διαχείριση των TSHoma με πολυορμονικότητα, αλλά οι ορμονικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκαλέσουν καθυστερημένη διάγνωση καλύπτοντας τις κλινικές ενδείξεις. Το TSHoma οδηγεί σε δευτερογενή υπερθυρεοειδισμό, οπότε θυρεοειδής βρογχοκήλη ή υπερθυρεοειδισμός παρατηρούνται επίσης στους περισσότερους ασθενείς με TSHoma (Poggi M 2009). Η ταυτόχρονη υπερπαραγωγή TSH και GH μπορεί να καλύψει την υπερέκκριση αυτών των ορμονών. Η υπερέκκριση TSH και GH μπορεί να παρέχει συνθήκες που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του όγκου (Petroff D 2015). Η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής στις περισσότερες περιπτώσεις TSHoma και ακρομεγαλίας για να μειωθούν οι κίνδυνοι συν-νοσηροτήτων και της θνησιμότητας που προκαλούνται από την περίσσεια TSH και GH (P. L. Beck-Peccoz P 2009) (P. L. Beck-Peccoz P, Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. 2005). Η επιτυχής ιατρική αντιμετώπιση είτε με ένα ανάλογο σωματοστατίνης ή έναν αγωνιστή ντοπαμίνης έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους και σε ασθενείς που αρνούνται τη χειρουργική επέμβαση (A. C. Atkinson JL 2005) (Nguyen HD 2010). Όταν ένα TSHoma συνυπάρχει με καρκίνο του θυρεοειδούς, η βέλτιστη διαχείριση είναι πρόκληση.

Η σειρά προτεραιότητας σε σχέση με το θεραπεία του όγκου της υπόφυσης και του καρκίνου του θυρεοειδούς παραμένει αμφιλεγόμενη. Στο παρελθόν, η προγενέστερη αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς προτιμήθηκε επειδή πρόκειται για κακοήθεια

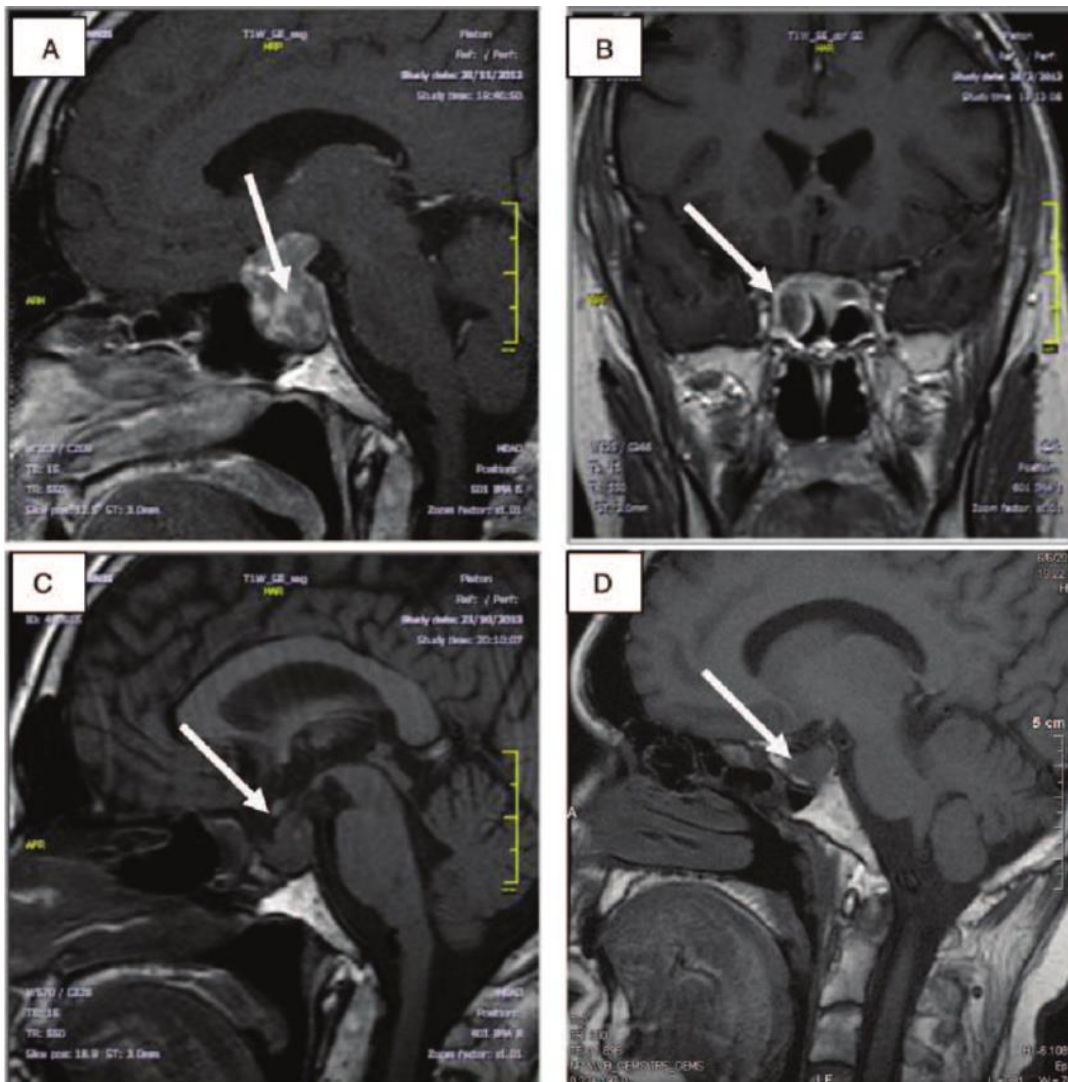
(Nguyen HD 2010) (C. S. Safer JD 2001). Ωστόσο, η υψηλή συχνότητα εισβολής των μεγάλων TSHomas έχει αναφερθεί μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο ιστορικό θυρεοειδεκτομής ή θεραπείας RAI (P. L. Beck-Peccoz P 2009).

Προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η καταστολή του φυσιολογικού μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης μέσω της αφαίρεσης του θυρεοειδούς αδένα θα μπορούσε να προάγει την ανάπτυξη του όγκου της υπόφυσης σε ασθενείς με TSHoma (Unluturk U 2013). Απαιτείται θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ή επιθετική αντιμετώπιση του αδενώματος της υπόφυσης που εκκρίνει TSH/GH πριν από τη θυρεοειδεκτομή. Οι αλλαγές στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας οπτικού πεδίου συσχετίζονται με την υποχώρηση του όγκου και την αναγέννηση, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της βελτίωσης της θεραπείας του όγκου της υπόφυσης.

Η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής στις περισσότερες περιπτώσεις TSHoma και ακρομεγαλίας για να μειθούν οι κίνδυνοι συν-νοσηροτήτων και της θνησιμότητας που προκαλούνται από την περίσσεια TSH και GH (P. L. Beck-Peccoz P 2009). Η επιτυχής ιατρική αντιμετώπιση είτε με ένα ανάλογο σωματοστατίνης ή έναν αγωνιστή ντοπαμίνης έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους και σε ασθενείς που αρνούνται τη χειρουργική επέμβαση (A. C. Atkinson JL 2005) (Nguyen HD 2010). Όταν ένα TSHoma συνυπάρχει με καρκίνο του θυρεοειδούς, η βέλτιστη διαχείριση είναι πρόκληση. Η σειρά προτεραιότητας σε σχέση με τη θεραπεία του όγκου της υπόφυσης και του καρκίνου του θυρεοειδούς παραμένει αμφιλεγόμενη. Στο παρελθόν, η προγενέστερη αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς προτιμήθηκε επειδή πρόκειται για κακοήθεια (C. S. Safer JD 2001) ωστόσο, η υψηλή συχνότητα διεισδυτικότητας των μεγάλων TSHomas έχει αναφερθεί μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο ιστορικό θυρεοειδεκτομής ή θεραπείας RAI (P. L. Beck-Peccoz P 2009). Προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η καταστολή του φυσιολογικού μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης μέσω της αφαίρεσης του θυρεοειδούς αδένα θα μπορούσε να προάγει την ανάπτυξη όγκων της υπόφυσης σε ασθενείς με TSHoma (P. L. Beck-Peccoz P, Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas 2005). Επομένως, απαιτείται θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ή επιθετική αντιμετώπιση του αδενώματος της υπόφυσης που εκκρίνει TSH/GH πριν από τη θυρεοειδεκτομή. Οι αλλαγές στο αποτελέσματος της δοκιμασίας οπτικού πεδίου συσχετίζονται με την υποχώρηση του όγκου και την αναγέννηση, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της βελτίωσης της θεραπείας του όγκου της υπόφυσης.

Οι συμβατικές θεραπείες για το διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (DTC) είναι η χειρουργική επέμβαση, η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI) και η θεραπεία καταστολής της TSH (Haugen BR 2016). Μετά τη χειρουργική επέμβαση του θυρεοειδούς αντιμετωπίστηκαν και άλλες προκλήσεις. Η αυτόνομη έκκριση TSH εμποδίζει την επίτευξη επαρκών επιπέδων TSH για την καταστολή της RAI και της θυροξίνης για τη θεραπεία με θυρεοειδή. Διέγερση με ανασυνδυασμένη TSH (rhTSH) και η συμβατική απόσυρση θυρεοειδικών ορμονών χρησιμοποιούνται για την αύξηση των επιπέδων TSH στον ορό (UK 2010). Αρκετές μελέτες χρησιμοποίησαν rhTSH, αντί της απόσυρσης λεβοθυροξίνης, σε TSHoma για θεραπεία RAI για να αποφευχθεί η υποφυσιακή ανάπτυξη του όγκου και την επίτευξη επαρκούς επιπέδου TSH για την προώθηση αποτελεσματικής θεραπείας (Unluturk U 2013).

Σπάνια αναφερόμενα πολυορμονικά αδενώματα της υπόφυσης της σειράς Pit-1 είναι συχνά μεγάλα και διηθητικά. Υπερέκφραση Pit-1 συσχετίστηκε με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στην GH, την προλακτίνη, και TSH που εκκρίνουν αδενώματα της υπόφυσης, παρόλο που ο μηχανισμός ήταν ακόμη ασαφής (Namboodiri D, Clinical challenges of a co-secreting TSH/GH pituitary adenoma. 2019) (Lee JC 2017). Επιπλέον, το επίπεδο TSH στον ορό δεν αντικατοπτρίζει την κατάσταση του θυρεοειδούς ή τη σοβαρότητα του TSHoma σε περιπτώσεις όπου το TSHoma δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί μια καλύτερη μέθοδος για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του θυρεοειδούς κατάστασης και της έκτασης των εκκρίσεων TSH από τα TSHomas. Συμπερασματικά, ο έλεγχος του όγκου της υπόφυσης πριν από τη θυρεοειδεκτομή είναι σημαντικό για την αποφυγή της ταχείας ανάκαμψης της ανάπτυξης του όγκου της υπόφυσης λόγω της εξασθένησης του θυρεοειδούς μεσολαβούμενης από τον θυρεοειδή αδένα αρνητικής ανατροφοδότησης. Μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης του καρκίνου του θυρεοειδούς, όπως η χρήση rhTSH για την προετοιμασία του ασθενούς για τη θεραπεία RAI, ακολουθούμενη από σχολαστική παρακολούθηση μετά τη χειρουργική επέμβαση του θυρεοειδούς, είναι απαραίτητη για την επιτυχή θεραπεία του TSHoma και του ταυτόχρονου καρκίνου του θυρεοειδούς.



Εικόνα 8. TSHoma προ και μετεγχειρητικά και 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με μακράς δράσης οκτρεοτίδη σημειωμένα με βέλη: (Α, Β) μαγνητική τομογραφία υπόφυσης προεγχειρητικά, (Γ) μαγνητική τομογραφία υπόφυσης μετεγχειρητικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με μακράς δράσης οκτρεοτίδη και (Δ) μαγνητική τομογραφία υπόφυσης 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με μακράς δράσης οκτρεοτίδη.

2.5.2 Γοναδοτροφικά αδενώματα

Ενώ τα σιωπηλά γοναδοτροφικά αδενώματα της υπόφυσης (που εκκρίνουν ωοθυλακιotropo ορμόνη [FSH] ή ωχρινotropo ορμόνη [LH]) αποτελούν την πλειοψηφία των μη λειτουργικών αλλοιώσεων, οι λειτουργικοί όγκοι που εκκρίνουν γοναδοτρόπους είναι σπάνιοι (0,2% των αδενωμάτων της υπόφυσης) (Tjörnstrand A 2014) (O. K. Yamada S 2007). Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα παρουσιάζουν συνήθως ολιγοθερμική αμηνόρροια, στειρότητα ή γαλακτόρροια. Οι άνδρες συνήθως παρουσιάζουν διόγκωση των όρχεων ή υπογοναδισμό. Η διάγνωση τίθεται με βάση τα κλινικά χαρα-

κτηριστικά και την μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης σε συνδυασμό με διάφορα βιοχημικά ευρήματα που μπορεί να περιλαμβάνουν υπεριοιστρογονισμό (έκκριση LH) στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αυξημένη FSH ορού στους άνδρες ως και αυξημένη α-υπομονάδα και στις δύο ομάδες. Η χειρουργική εκτομή έχει αποτελέσει την προσέγγιση πρώτης γραμμής στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά δεν έχουν καθοριστεί καθορισμένα αποτελέσματα (C. C. Ntali G 2014).

Η πλειονότητα των γοναδοτροφικών αδενωμάτων περιγράφεται ως κλινικά μη λειτουργικά και δεν παρουσιάζουν συμπτώματα που οφείλονται σε υπερέκκριση ορμονών. Πιο συχνά, τα γοναδοτροφικά αδενώματα παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα δευτερογενώς λόγω μαζικών επιδράσεων ή ανακαλύπτονται ως τυχαίο εύρημα στην απεικόνιση που διενεργείται για άλλο λόγο.

Αν και τα γοναδοτροφικά αδενώματα θεωρούνται μη λειτουργικά, τα περισσότερα παράγουν γοναδοτροφίνες ή τις υπομονάδες τους. Περίπου το 35% των γοναδοτροφικών αδενωμάτων εκκρίνουν επαρκή ποσότητα LH ή FSH για να αυξήσουν τα επίπεδα στον ορό, αλλά τα κλινικά σύνδρομα είναι σπάνια (Ho DM 1997).

Κλινικά σύνδρομα που έχουν περιγραφεί:

- Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: Η πιο συχνή παρουσίαση είναι η ακανόνιστη έμμηνος ρύση, η αυθόρμητη κοιλιακή αιμορραγία και υπογονιμότητα. Η διέγερση των ωοθηκών έχει αναφερθεί και σε περιπτώσεις πολλαπλών ωοθηκικών κύστεων με αποτέλεσμα τη συστροφή των ωοθηκών (Kanaya M 2012) (Sicilia V, Multiple ovarian cysts and oligomenorrhoea as the initial manifestation of a gonadotropin secreting pituitary macroadenoma. 2006). Επίμονα αυξημένα επίπεδα FSH οδηγούν στη στρατολόγηση πολλαπλών κυρίαρχων ωοθυλακίων και αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης, με αποτέλεσμα κοιλιακό πόνο και διάταση. Η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με το ωοθηκικό σύνδρομο υπερδιέγερσης δευτεροπαθούς εξωγενούς FSH που χρησιμοποιείται στη θεραπεία γονιμότητας.
- Άνδρες: FSH που οδηγεί σε διόγκωση των όρχεων (C. C. Ntali G 2014).
- Παιδιά: Έχει περιγραφεί πρόωρη εφηβεία τόσο σε κορίτσια όσο και σε αγόρια με λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα (C. C. Ntali G 2014). Δεν έχει περιγραφεί κανένα κλινικό σύνδρομο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με την αύξηση της ηλικίας, οι ωοθήκες ατροφούν και γίνονται αναίσθητες στη διέγερση της FSH.

Οι Cote et al. αναφέρουν μια σειρά περιπτώσεων επτά ασθενών (5 άνδρες και 2 γυναίκες) με λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα σε διάστημα 17 ετών (Cote DJ 2016).

Η ινωμάτωση, που ονομάζεται επίσης δεσμοειδής όγκος, είναι τοπικά επιθετικοί όγκοι, αλλά χωρίς μεταστατικές δυναμικό. Οι δεσμοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι, με εκτιμώμενη συχνότητα επίπτωση στο γενικό πληθυσμό μεταξύ δύο και τεσσάρων ανά εκατομμύριο πληθυσμών ετησίως (Reitamo JJ 1982). Αν και η παθογένεια είναι ανεπαρκώς κατανοητή, σχετίζονται με υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, για παράδειγμα, σε γυναίκες κατά τη διάρκεια ή μετά την εγκυμοσύνη. Η έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων στην ινωμάτωση έχει αξιολογηθεί: 53 από τις 59 περιπτώσεις (89%) ήταν θετικοί για τον υποδοχέα οιστρογόνου βήτα, αλλά καμία περίπτωση δεν ήταν θετικές για τον υποδοχέα οιστρογόνου άλφα. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταμοξιφαίνη είχαν καλύτερη έκβαση από εκείνους που έλαβαν μόνο χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία. Είναι ενδιαφέρον ότι η ταμοξιφαίνη δρα στον υποδοχέα οιστρογόνων άλφα και αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Santos GA 2010).

Το κύριο βιοχημικό εύρημα είναι τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης, τα οποία μπορεί να κυμαίνονται από ήπια έως εξαιρετικά αυξημένα (C. C. Ntali G 2014). Τα επίπεδα FSH στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ήπια αυξημένα. Τα επίπεδα της LH στον ορό είναι συνήθως κατεσταλμένα.

Οι Cote et al. διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα FSH σε έξι από τα επτά ασθενείς με λειτουργικό γοναδοτροφικό αδένωμα. Στον εναπομείναντα ασθενή, βρέθηκαν αυξημένα γοναδικά στεροειδή με ακατάλληλα φυσιολογικά επίπεδα FSH και LH (Cote DJ 2016). Δύο γυναίκες ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη σειρά- η μία ασθενής είχε αυξημένη FSH με φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης. Η άλλη είχε φυσιολογική FSH με αυξημένο επίπεδο οιστραδιόλης. Και οι δύο είχαν κατασταλμένα επίπεδα LH. Σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν τη διάγνωση ενός λειτουργικού γοναδοτροφικού αδενώματος όταν υπάρχει μια αύξηση της FSH ή/και των γοναδικών στεροειδών. Τα επίπεδα προλακτίνης μπορεί να είναι αυξημένα, πιθανότατα λόγω συμπίεση του στελέχους της υπόφυσης (C. C. Ntali G 2014). Η απεικόνιση της πυέλου αποκαλύπτει αμφοτερόπλευρη ωθηκική διεύρυνση, με πολλαπλές κύστες συχνά μεγάλου μεγέθους (Santos GA 2010). Η μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης αποκαλύπτει ένα μακροαδένωμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων λειτουργικών γοναδοτροφικών αδενωμάτων, συχνά με υπερηβική επέκταση και εισβολή στο σπηλαιώδη κόλπο (C. C. Ntali G 2014).

Κλινικά λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα είναι σπάνια- ως εκ τούτου, οι έρευνες για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών θα πρέπει να εξετάζονται. Διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS), το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωθηκών και νεοπλάσματα των ωθηκών.

Η διαφαινοειδής χειρουργική επέμβαση συνιστάται ως πρώτης γραμμής θεραπεία για κλινικά λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα. Στόχος είναι η επίτευξη πλήρους εκτομής, με παράλληλη διατήρηση του φυσιολογικού ιστού της υπόφυσης. Αυτό θα πρέπει να οδηγήσει στην υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων και στην ομαλοποίηση των βιοχημικών αλλαγών. Η διάγνωση θα πρέπει να εξετάζεται για την πρόληψη γυναικών που υποβάλλονται είτε σε κυστεκτομή είτε σε ωθηκεκτομή για την αντιμετώπιση των διογκωμένων, επώδυνων ή διογκωμένων ωθηκικών κύστεων. Ο μετεγχειρητικός ενδοκρινικός έλεγχος είναι απαραίτητος για να διασφαλιστεί η επίλυση των βιοχημικών αλλαγών και της διατήρησης της φυσιολογικής λειτουργίας της υπόφυσης. Ιατρικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των αγωνιστών ντοπαμίνης, ανάλογα σωματοστατίνης, αγωνιστές GnRH και GnRH ανταγωνιστές έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις με ασυνεπή αποτελέσματα. Συρρίκνωση του όγκου δεν έχει παρατηρηθεί. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται ως πρωτογενής θεραπεία.

Πρόγνωση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς με λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα. Ύφεση σε έξι από τους επτά ασθενείς αναφέρθηκε από τους Cole et al., Ωστόσο, η περίοδος παρακολούθησης ήταν σύντομη (διάμεσος 10 μήνες- εύρος 4-213 μήνες) (Cote DJ 2016). Περιπτώσεις ύφεσης έως και 3 έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση έχουν αναφερθεί (Sicilia V 2006), αλλά απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση λόγω του κινδύνου υποτροπής. Επαναληπτική χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και φαρμακευτική θεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας όγκων (Karapanou O 2012).

Τα κλινικά λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα είναι σπάνια αλλά μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικά συμπτώματα όπως μεγάλες ωθηκικές κύστες και ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως. Συνήθως, τα περισσότερα γοναδοτροφικά αδενώματα είναι κλινικά σιωπηλά και παρουσιάζονται είτε με μαζικά φαινόμενα είτε ως τυχαίο ως τυχαίο εύρημα. Τα λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα πρέπει να εξετάζονται σε γυναίκες που παρουσιάζουν ωθηκική υπερδιέγερση, καθώς η χειρουργική θεραπεία του υποφυσιακού του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση των συμπτωμάτων και την αποφυγή της ανάγκης για κυστεκτομή ή ωθηκεκτομή. Εάν το ορμονικό προφίλ παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα κατά μήκος της υποθαλάμου, της υπόφυσης και του γοναδικού άξονα, αυτό θα πρέπει να παρακινεί παραπομπή στην ενδοκρινολογία για περαιτέρω εξέταση. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει επίσης να γνωρίζουν την πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ ινωμάτωσης και υψηλών οιστρογόνων καταστάσεις που παρουσιάζονται σε λειτουργικά γοναδοτροφικά αδενώματα.

Κεφάλαιο 3. Τα MicroRNAs ως πιθανοί δείκτες στα αδενώματα της υπόφυσης

Τα υποφυσιακά αδενώματα είναι ένας από τους πιο κοινούς ενδοκρανιακούς όγκους (Fernandez A 2010). Τις περισσότερες φορές πρόκειται για καλοήγη νεοπλάσματα, αν και έχει καταγραφεί ότι κακοήθεις μορφές αδενωμάτων εισβάλλουν στους γύρω ιστούς (Bernd W Scheithauer 1 2006). Οι κλινικές εκδηλώσεις λαμβάνουν συχνά τη μορφή οπτικών διαταραχών και συστηματικών ενδοκρινικών διαταραχών, αλλά τα συμπτώματα αυτά δεν είναι πάντοτε παρόντα στους ασθενείς, οδηγώντας έτσι σε καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία του όγκου. Συνήθως, οι συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χειρουργική εκτομή του αδενώματος, τη θεραπεία με ειδικά φάρμακα ή, ειδικότερα περιπτώσεις, θεραπεία με ακτινοθεραπεία (ME 2017). Αν και οι μέθοδοι αυτές οδηγούν σε μείωση του όγκου και των συμπτωμάτων, δεν είναι πάντοτε δυνατή η πλήρης αφαίρεση του καρκινικού ιστού, εκθέτοντας έτσι τον ασθενή σε πιθανές υποτροπές. Επιπλέον, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά των υποφυσιακών αδενωμάτων μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές παράπλευρες επιδράσεις, όπως ναυτία, ζάλη, πόνος στο στομάχι, εμετός, διάρροια, πέτρες στη χοληδόχο κύστη, πονοκέφαλος, κόπωση και πόνος στο σημείο της ένεσης (Yajuan Feng 2018)

Για τους λόγους αυτούς, η επιστημονική κοινότητα στρέφει την προσοχή της στον εντοπισμό νέων πιθανών βιοδεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία στα αδενώματα της υπόφυσης. Τα τελευταία χρόνια έχει αναφερθεί ότι ένας ή περισσότεροι επιγενετικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης και της επιβίωσης των κυττάρων της υπόφυσης (Ezzat S 2016). Η επιγενετική είναι ένα σύνολο κληρονομικών μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA. Περιλαμβάνει διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως οι τροποποιήσεις των ιστονών, τη μεθυλίωση του DNA και την αποσιώπηση των γονιδίων με μη κωδικοποιημένα RNAs (ncRNAs), συμπεριλαμβανομένων των miRNAs (Marini F 2016). Τα τελευταία είναι μικρά μόρια των 18-25 νουκλεοτιδίων ικανά να ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, είτε επάγοντας την αποικοδόμηση ή αναστέλλοντας τη μετάφραση του mRNA-στόχου (O'Brien J 2018). Το 2005, οι Bottoni et al. (Bottoni A 2005) ήταν οι πρώτοι που έδειξαν ότι υπάρχει μια διαφορετική έκφραση διαφόρων miRNAs μεταξύ φυσιολογικών ιστών της υπόφυσης και όταν υπάρχει αδένωμα. Έκτοτε, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει την πιθανή εμπλοκή των miRNAs στην καρκινογένεση, την εισβολή και

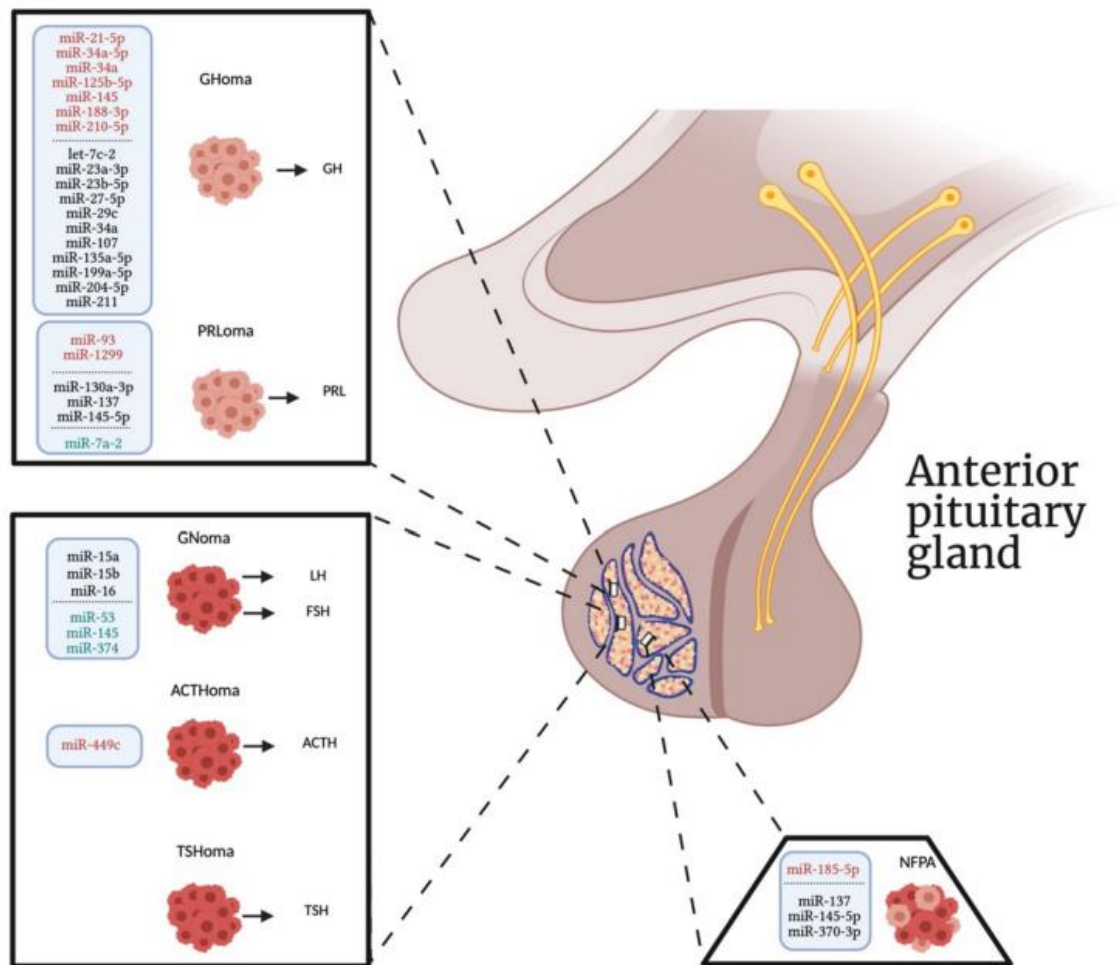
την επιθετικότητα, καταδεικνύοντας ότι ορισμένα είναι σε θέση να συμπεριφέρονται ως κατασταλτικοί παράγοντες του όγκου, ανάλογα με το βιολογικό πλαίσιο, θεωρώντας τους έτσι ως να είναι πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες (Yajuan Feng 2018). Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η miRNA έκφραση μπορεί να διαμορφωθεί από τη θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη σε γαλακτοτροφικούς όγκους (Chengde Wang 2012) και από φάρμακα ορμονοθεραπείας (Fan X 2015), υποδηλώνοντας έτσι τη συμμετοχή τους σε μηχανισμούς που σχετίζονται με τη φαρμακοθεραπεία και τις δυνατότητές τους για τη μελλοντική ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών βασισμένων στα miRNA.

Επιπλέον, θα μπορούσαν να υιοθετηθούν δύο διαφορετικές στρατηγικές για την αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων miRNA στα υποφυσιακά αδενώματα, όπως η χρήση αναστολέων miRNA για τη μείωση των επιπέδων έκφρασης των oncomiRs, ή η χρήση μιμητικών miRNA για την αύξηση των επιπέδων έκφρασης των ογκοκατασταλτικών miRNAs (Jan 2016). Τα μιμητικά miRNA είναι συνθετικά δίκλινα miRNA-όμοια με miRNA που έχουν σχεδιαστεί για να ενσωματωθούν στο σιωπηλό σύμπλεγμα RNA-induced silencing complex (RISC), μιμούμενοι τη λειτουργία των ώριμων ενδογενών miRNA. Υπάρχουν διάφορα μόρια που έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα όσον αφορά την καταστολή της έκφρασης του oncomiR, όπως τα αντισημικά ολιγονουκλεοτίδια, μπλοκαρισμένα νουκλεϊκά οξέα (μόρια νουκλεοτιδίων που περιέχουν τμήμα LNA τροποποιημένο για να βελτιώσουν την ειδικότητα και τη σταθερότητά τους), μάσκες miRNA (ολιγονουκλεοτίδια συμπληρωματικά προς την αλληλουχία πρόσδεσης του στόχου mRNA και τροποποιημένα με 2-OME), χαμηλά μοριακού βάρους αναστολείς miRNA (SMIRs), και antagomiRs (ολιγονουκλεοτίδια συζευγμένα με σε μόριο χοληστερόλης για να διευκολύνουν την πρόσληψη από τα κύτταρα) (Jan 2016).

Αρκετά απορυθμισμένα miRNAs και τα γονίδια-στόχοι τους έχουν περιγραφεί στα υποφυσιακά αδενώματα, αλλά πιθανώς και άλλα γονίδια που σχετίζονται με την παθογένεια της υπόφυσης ρυθμίζονται από αυτά τα μόρια. Αποκαλύφθηκε επιπλέον ότι η ανώμαλη έκφραση των miRNAs συνδέεται συνήθως με τροποποιημένες κυτταρικές λειτουργίες, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση, η μετανάστευση και η εισβολή. Ωστόσο, η έρευνα σε αυτόν τον τομέα εξακολουθεί να είναι σε πολύ αρχικά επίπεδα και υπάρχουν πολλά που πρέπει να διερευνηθούν προτού υπάρξουν οριστικά στοιχεία ικανά να αποδείξουν το ρόλο των miRNAs στην παθογένεια των υποφυσιακών αδενωμάτων. Είναι αξιοσημείωτο ότι καμία μελέτη δεν εντόπισε τα ίδια διαφοροποιημένα εκφραζόμενα miRNA ανάλογα με τον διαφορετικό υπότυπο των υποφυσιακών αδενωμάτων (Εικ. 8), σε συμφωνία με

προηγούμενα ευρήματα που δείχνουν ότι κάθε ισότυπος υποφυσιακού αδενώματος παρουσίασε ξεχωριστό μοτίβο έκφρασης miRNA . Δεδομένου ότι η έκφραση των miRNAs φαίνεται να είναι ειδική για τον κυτταρικό τύπο, η κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους σε άλλους κυτταρικούς τύπους θα μπορούσε να είναι σημαντική για τον προσδιορισμό των πιθανών εκτός στόχου επιδράσεών τους, ιδίως πριν από τη μετάφραση της χρησιμότητας των miRNAs σε κλινική πρακτική. Επιπλέον, ολοένα και περισσότερα ευρήματα δείχνουν ότι τα miRNAs μπορεί να εμπλέκονται στο μηχανισμό δράσης ορισμένων φαρμάκων-στόχων της υπόφυσης, όπως οι αγωνιστές της ντοπαμίνης και τα ανάλογα της σωματοστατίνης (SSA) (Chengde Wang 2012) (Fleseriu M 2006). Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι τα επίπεδα των συγκεκριμένων miRNAs θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης στα διαθέσιμα φάρμακα, βοηθώντας έτσι στο σχεδιασμό μιας εξατομικευμένης θεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Πρόσφατα, εκτός από τα ενδοκυτταρικά miRNAs, τα c-miRNAs τράβηξαν την προσοχή των ερευνητές, καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι εύκολα ανιχνεύσιμα δυνητικά διαγνωστικά και προγνωστικοί βιοδείκτες σε διάφορες ανθρώπινες ασθένειες (Maria Materozzi 2018). Παρά τα αυξανόμενα στοιχεία που έδειξαν την παρουσία των miRNAs σε διάφορα βιολογικά υγρά, η προέλευση και η λειτουργία τους εξακολουθεί να αποτελεί πηγή ερωτημάτων και συζητήσεων. Μια ενδιαφέρουσα ιδέα είναι ότι τα c-miRNAs θα μπορούσαν να έχουν κρίσιμο ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ κυττάρων, όπου συγκεκριμένες miRNAs θα μπορούσαν να εκκρίνονται και να παραδίδονται στα κύτταρα-δέκτες, πιθανώς για να ρυθμίζουν τα γονίδια έκφραση (Esther E. Creemers 2012). Όσον αφορά τα αδενώματα της υπόφυσης, οι Németh κ.ά. (Kinga Németh 2019) υπέθεσαν ότι η έκφραση επίπεδα των miRNAs στο αίμα θα μπορούσαν να αντανakλούν ορμονικές επιδράσεις ακόμη και σε NFPA που μπορούν να εκκρίνουν ανενεργές, ελαττωματικές ορμόνες ή υπομονάδες που δεν μπορούν να ανιχνευθούν με συμβατικές ορμονικές δοκιμασίες. Μια άλλη επιλογή παρέχεται από τις έρευνες των Michael et al. , οι οποίοι έδειξαν ότι οι διακυμάνσεις των επιπέδων έκφρασης των c-miRNAs μπορεί να οφείλονται στις μειωμένη κατακράτηση των miRNAs στα κύτταρα.



Εικόνα 8. Η μεταβαλλόμενη έκφραση των miRNAs ανάλογα με τον υπότυπο των PAs. Τα κόκκινα, μαύρα και πράσινα χρώματα υποδεικνύουν ανερχόμενα επίπεδα miRNAs, κατερχόμενα επίπεδα miRNAs και δυσρυθμισμένα επίπεδα miRNAs, αντίστοιχα. GHoma, αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητικές ορμόνες- PRLoma, αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν προλακτίνη- GNoma, αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν γοναδοτροπίνες. ACTHoma, αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη- TSHoma, αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν θυρεοειδοτρόπες ορμόνες- NFPA, μη λειτουργικά αδενώματα της υπόφυσης.

Ελάχιστες μελέτες έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της έκφρασής τους σε ασθενείς με αδενώματα της υπόφυσης μέχρι στιγμής. Ωστόσο, η πιθανή ταυτοποίηση συγκεκριμένων c-miRNAs που σχετίζονται με διαφορετικούς υποτύπους των PAs θα μπορούσε να διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτών των όγκων, ιδίως στα NFPA, οι οποίοι είναι συχνά ασυμπτωματικοί (W. J. Ntali G 2018). Επιπλέον, πρέπει να επιλυθούν διάφορα προβλήματα πριν από τη μετατροπή τους στην κλινική πρακτική ως βιοδείκτες. Τα επίπεδα των c-miRNA έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με ενδο- και δια-ατομικές διακυμάνσεις, όπως η εθνικότητα (Hua Zhao 2010) και το φύλο (Yu-Ting Wang 2013) και παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η

σωματική δραστηριότητα, διατροφή και η λήψη φαρμάκων (Boer H 2013). Επιπλέον, όσον αφορά τη μέτρηση των miRNAs σε βιολογικά υγρά, οι διαφορές στο αρχικό υλικό, στην απόδοση της εκχύλισης RNA και στις αποτελεσματικότητες της αντίδρασης πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη, καθώς και ένα έγκυρο ενδογενές miRNA για την επακόλουθη κανονικοποίηση των δεδομένων (Donati S 2013). Στην πραγματικότητα, κανένας καθολικός ενδογενής κανονικοποιητής δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι στιγμής για την ποσοτικοποίηση της έκφρασης miRNA σε βιολογικά υγρά.

Ως εκ τούτου, μια πιθανή στρατηγική για να ξεπεραστούν αυτές οι προκλήσεις θα μπορούσε να είναι η διεξαγωγή μιας μαζικής εξέτασης των c-miRNAs, ώστε να μην αποκλείονται εκ των προτέρων. Προφανώς, πριν την είσοδό τους στην κλινική πρακτική, τα μόρια που εντοπίστηκαν θα πρέπει να επικυρωθούν για να καθοριστεί κατά πόσον τα εν λόγω υποψήφια miRNAs θα μπορούσαν να αποτελέσουν δυνητικά διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες στα PAs.

Συμπερασματικά, παρέχουμε μια ενημέρωση σχετικά με τα διάφορα ενδοκυτταρικά miRNAs που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και την εισβολή των διαφόρων υποτύπων των PAs τα τελευταία τρία χρόνια, τα οποία θα μπορούσαν στη συνέχεια να θεωρηθούν ως μελλοντικοί στόχοι για την ανάπτυξη νέων εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών κατά της νόσου αυτής (Εικ. 8). Επιπλέον, ο προσδιορισμός μιας υπογραφής c-miRNA σύμφωνα με τους διαφορετικούς υποτύπους PA θα μπορούσε να είναι σημαντικός για τη χρήση αυτών των μικρών μορίων ως δυνητικών βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτών των όγκων, ιδίως για τους μη εκκριτικούς όγκους. Θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες για να αυξηθεί η κατανόηση των κυτταρικών και των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών με τους οποίους τα miRNAs δρουν στην εμφάνιση και την εξέλιξη των υποφυσιακών αδενωμάτων και να καταδειχθεί τη χρησιμότητα των c-miRNAs ως βιοδεικτών με δυνητική διαγνωστική και προγνωστική αξία για τη νόσο αυτή.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: *Am Fam Physician*. 2013 Sep 1;88(5):319 - 327

Εικόνα 2: *Am Fam Physician*. 2013 Sep 1;88(5):319 - 327

Εικόνα 3: *Am Fam Physician*. 2013 Sep 1;88(5):319 - 327

Εικόνα 4: Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia, *Neuroendocrinology* 2019;109:7 - 19

Εικόνα 5: Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia, *Neuroendocrinology* 2019;109:7 - 19

Εικόνα 6: Russell R. Lonser, MD,¹ Lynnette Nieman, MD,² and Edward H. Oldfield, MD, Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management, *J Neurosurg* 126:404 - 417, 2017

Εικόνα 7: John L. Kilgallon and Edward R. Laws, The Surgical Management of Acromegaly, 2020 March.

Εικόνα 8: Simone Donati, Cinzia Aurilia, Gaia Palmi, Francesca Miglietta, Irene Falsetti, Teresa Iantomasi and Maria Luisa Brandi, MicroRNAs as Potential Biomarkers in Pituitary Adenomas, *Non-coding RNA* 2021, 7, 55.

Αναφορές

- 6 Sicilia V, Earle J & Meztis SG. "Multiple ovarian cysts and oligomenorrhoea as the initial manifestation of a gonadotropin secreting pituitary macroadenoma." *Endocrine Practice*, 2006: 417–442.
- A., Giustina. "Acromegaly and vertebral fractures: facts and questions." *Trends Endocrinol Metab*, April 2020: 274-275.
- A., Heany. "Clinical review: Pituitary carcinomaQ difficult diagnosis and treatment." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011, 2011: 3649-3660.
- Abellán Galiana P, Fajardo Montañana C, Riesgo Suárez PA, Gómez Vela J, Escrivá CM, Lillo VR. "Predictors of long-term remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease." *Endocrinol Nutr*, Oct 2013: 475-482.
- Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG et al. "The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population based study." *Eur J Endocrinol*, 2015: 655–664.
- Alexander JM, Biller BM, Bikkal H. "Clinnically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin." *J Clin Invest.*, 1990: 336-340.
- Annapureddy AR, Angraal S, Caraballo C, Grimshaw A, Huang C, Mortazavi BJ, Krumholz HM. "The National Institutes of Health funding for clinical research applying machine learning techniques in 2017." *NPJ Digit Med*, 2020.
- Antonini A, Poewe W. "Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease." *Lancet Neurol.*, Sep 2007: 826-829.
- Arafah BM, Prunty D, Ybarra J. "The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinoma, and headaches in patietnts with pituitary adenomas." *J Clin Endocrinal Metab.*, 2000: 1789-1793.
- Atchison JA, Lee PA, Albright AL. "Reversible suprasellar pituitary mass secondary to hypothyroidism." *JAMA.*, Dec 1989: 3175–3177.
- Atkinson JL, Abboud CF, Lane JI. ". Dramatic volume reduction of a large GH/TSH secreting pituitary tumor with short term Octreotide therapy." *Pituitary*, 2005: 89-91.
- Atkinson JL, Abboud CF, Lane JI. "Dramatic volume reduction of a large GH/TSH secreting pituitary tumor with short term Octreotide therapy." *Pituitary*, 2005: 89-91.
- Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. "Thyrotropin-secreting pituitary tumors." *Endocr Rev.*, 1996: 610–638.

- Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. "A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenoma." *J Endocrinol Investig*, 2019: 1401-1406.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. "Thyrotropin-secreting pituitary adenomas." *Endotext*, 2000.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. "Pituitary tumours: TSH secreting adenomas." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009: 597–606.
- Beck-Peccoz P, Persani L. "Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas." *Pituitary*, 2005: 83-88.
- . "Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas." *Pituitary*, 2005: 83-88.
- Bernd W Scheithauer 1, Thomas A Gaffey, Ricardo V Lloyd, Thomas J Sebo, Kalman T Kovacs, Eva Horvath, Ozlem Yapicier, William F Young Jr, Fredric B Meyer, Tamatsu Kuroki, Darren L Riehle, Edward R, Laws Jr. "Pathobiology of Pituitary Adenomas and Carcinomas." *Neurosurgery*, 2006: 341-353.
- Boer H, Solingen C , Prins J , Duijs J , Huisman M, Rabelink T , Zonneveld A. "Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease." *Eur Heart J*, 2013: 3451-3457.
- Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, Luchin A, Zatelli M.C, Degli Uberti. "MiR-15a and MiR-16-1 down-Regulation in Pituitary Adenomas." *J. Cell. Physiol.*, 2005: 280-285.
- Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M. "Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome." *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019: 766.
- Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. "Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health." *J Clin Endocrinol Metab.*, 1999: 476–486.
- Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. "Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment." *J Med Life*, Jan-Mar 2016: 12-18.
- C. Ozkan, A.E. Altinova, E.T. Cerit, C. Yayla, A. Sahinarslan, D. Sahin, A.S. Dincel, F.B. Toruner, M. Akturk, M. Arslan. "Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly." *Pituitary*, 2014: 621–629.
- Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. "Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men." *N Engl J Med.*, 1978: 847–852.

- Castinetti F, Nagai M, Dufour H et al. "Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease." *Eur J Endocrinol.*, 2007: 91-98.
- Chahal J, Schlechte J. "Hyperprolactinemia." *Pituitary*, 2008: 141-146.
- Chanson P, Borson-Chazot F, Kuhn JM et al. "Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly." *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008: 299-305.
- Chanson P, Weintraub BD, Harris AG. "Octreotide therapy for thyroid stimulating hormone-secreting pituitary adenomas: A follow-up of 52 patients." *Ann Intern Med.* 1, 1993: 236–240.
- Chengde Wang, Zhipeng Su, Nader Sanai, Xiangyang Xue, Lijun Lu, Yunxiang Chen, Jinsen Wu et al. "MicroRNA Expression Profile and Differentially-Expressed Genes in Prolactinomas Following Bromocriptine Treatment." *Oncol. Rep.*, 2012: 1312-1320.
- Ciato D, Mumbach AG, Paez-Pereda M, Stalla GK. "Currently used and investigational drugs for Cushing's disease." *Expert Opin Investig Drugs*, 2017: 75-84.
- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. "Acromegaly." *Nat Rev Dis Primers*, 2019: 20.
- Cooper DS, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Maloof F. "Metabolic clearance and production rates of prolactin in man." *J Clin Invest.*, 1979: 1669-1680.
- Corenblum B, Pairaudeau N, Shewchuk AB. "Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects." *Obstet Gynecol*, Apr 1976: 486-488.
- Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. "Etiological diagnosis of hyperprolactinemia." *Ann Endocrinol (Paris)*, Jun 2007: 98–105.
- Costanzo, Linda S. *Physiology*. 4. 2010.
- Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, Gupta T, Bale TA, Bi WL, Dunn IF, De Girolami U, Woodmansee WW, Kaiser UB & Laws ER Jr. "Functional gonadotroph adenomas: case series and report of literature." *Neurosurgery*, 2016: 823–831.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. "High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006: 4769–4775.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. "Mortality in acromegaly: A metaanalysis." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008: 61-67.

- Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, et al. "Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features." *Eur J Clin Invest*, 2007: 552-557.
- . "Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features." *Eur J Clin Invest*, Jul 2007: 552-557.
- Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z, Kirilov G, Vasilev V, Kalinov K, et al. "Macroprolactinemia in patients with prolactinomas: prevalence and clinical significance." *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, Apr 2013: 201-205.
- Esther E. Creemers, Anke J. Tijssen and Yigal M. Pinto. "Novel Biomarkers and Extracellular Communicators in Cardiovascular Disease? ." *Circulation Research*, 2012: 483-495.
- Ezzat S, Cheng S, Asa S.L. "Epigenetics of Pituitary Tumors: Pathogenetic and Therapeutic Implications." *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2016: 70-76.
- Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R. "Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas." *Pituitary*, 2004: 145-148.
- Fan X, Mao Z, He D, Liao C, Jiang X, Lei N, Hu B, Wang, X Li, Lin Z et al. "Expression of somatostatin receptor subtype 2 in growth hormone-secreting pituitary adenoma and the regulation of miR-185." *Journal of Endocrinological Investigation*, 2015: 1117–1128.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. "Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)." *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010: 377–382.
- Fiore E, Vitti P. "Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease." *J Clin Endocrinol Metab*, 2012: 1134–1145.
- Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, Skugor M, Reddy SK, Siraj ES, et al. "Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'." *J Neurooncol.*, Aug 2006: 41-43.
- Foppiani L, Del Monte P, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Bernasconi D. "TSH secreting adenomas: rare pituitary tumors with multifaceted clinical and biological features." *J Endocrinol Investig*, 2007: 603–9.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. "Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011: 894–904.

- Friedman TC, Zuckerbraun E, Lee ML, Kabil MS, Shahinian H. "Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for diagnosis of mild Cushing's syndrome and should be part of the initial workup." *Horm Metab Res.*, 2007: 451-456.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al. "Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial." *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014: 875-884.
- . "Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial." *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014: 875-884.
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. "Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update." *Endocr Rev.*, 2019: :268–332.
- Gao R, Isoda H, Tanaka T, et al. "Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: usefulness of sequential sagittal and coronal plane images." *Eur J Radiol.*, 2001: 139-146.
- Gessl A, Vierhapper H, Feichtinger H. "Non-suppressible TSH in a patient thyroidectomized due to follicular thyroid carcinoma." *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*, 2006: 389–392.
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. "Clinical relevance of macroprolactin." *Clin Endocrinol (Oxf)*., June 2005: 633-643.
- Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, GadelhaMR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP et al. "A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an updated." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2020: 41.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. "A consensus on criteria for cure of acromegaly." *J Clin Endocrinol Metab*, 2010: 3141–3148.
- Glezer A, Bronstein MD. "Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging." *J Clin Endocrinol.*, Jul 2012: 2211-2216.
- Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. "Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive." *J Clin Endocrinol Metab.*, Mar 2006: 1048-1055.

- Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. "Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia." *J Clin Endocrinol Metab.*, 1996: 5410-5415.
- Hall WA, Luciano MG. "Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population." *Ann Intern Med*, 1994: 817-820.
- Hanna FWF, Issa BG, Kevil B, Fryer AA. "Investigating cortisol excess or deficiency: a practical approach." *BMJ*, Nov 2019.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. "Thyroid." *American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid Cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid Cancer*, 2016: 110-113.
- Heaney, Anthony. "Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas." *Journal of Neuro-Oncology*, 2014: 459-468.
- Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S et al. "Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial." *J Clin Endocrinol Metab*, 2012: 1187–1193.
- Hine J, Schwell A, Kairys N. "An Unlikely Cause of Hypokalemia." *J Emerg Med*, May 2017: 187-191.
- Ho DM, Hsu CY, Ting LT & Chiang H. "The clinicopathological characteristics of gonadotroph cell adenoma: a study of 118 cases." *Human Pathology*, 1997: 905.
- Hook effect.* "Frieze TW, Mong DP, Koops MK." Jul 2002: 296-303.
- Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, Tanaka M, Nakashima K, Engle SJ, Smith F, Markoff E, Dorshkind K. "Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene." *EMBO J.*, Dec 1997: 6926-6935.
- . "Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. ." *The EMBO Journal.*, Dec 1997: 6926-6935.
- Hou SH, Grossman S, Molitch ME. "Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis." *Am J Kidney Dis.*, 1985: 245-249.
- Hua Zhao, Jie Shen, Leonard Medico, Dan Wang, Christine B. Ambrosone, Song Liu. "A Pilot Study of Circulating miRNAs as Potential Biomarkers of Early Stage Breast Cancer." *Plos One*, 2010.

- Isik S, Berker D, Tutuncu YA, Ozuguz U, Gokay F, Erden G, et al. "Clinical and radiological findings in macroprolactinemia." *Endocrine*, April 2012: 327–333.
- J, Bertherat. "THE CHALLENGE OF EARLY DIAGNOSIS OF CUSHING DISEASE RECURRENCE!" *Endocr Pract.*, Nov 2016: 1356-1357.
- Jan, Krützfeldt. "Strategies to use microRNAs as therapeutic targets." *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016: 551-561.
- Kanaya M, Baba T, Kitajima Y, Ikeda K, Shimuza A, Morishita M, Honnma H, Endo T & Saito T. "Continuous follicle-stimulating hormone exposure from pituitary adenoma causes periodic follicle recruitment and atresia, which mimics ovarian hyperstimulation syndrome." *International Journal of Women's Health*, 2012: 427–431.
- Karapanou O, Tzanela M, Tamouridis N & Tsagarakis S. "Gonadotroph pituitary macroadenoma inducing ovarian hyperstimulation syndrome: successful response to octreotide therapy." *Hormones*, 2012: 199-202.
- Kasum M, Orešković S, Čehić E, Šunj M, Lila A, Ejubovic E. "Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia." *Taiwan J Obstet Gynecol.*, Dec 2017: 719-724.
- Kasum M, Oreskovic S, Zec I, Jezek D, Tomic V, Gall V, et al. "Macroprolactinemia: new in sights in hyperprolactinemia." *Biochem Med (Zagreb).*, 2012: 171-179.
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al. "Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014: 3933–3951.
- Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. "Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients." *Clin Endocrinol*, April 2009: 599-605.
- Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ, et al. "Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly." *PLoS One.*, 2014.
- Kinga Németh, Ottó Darvasi, István Likó, Nikolette Szücs, Sándor Czirják, Lilla Reiniger et al. "Comprehensive Analysis of Circulating miRNAs in the Plasma of Patients With Pituitary Adenomas." *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019: 4151–4168.
- Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. "Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors." *N Engl J Med*, Μάρτιος 1977: 589-600.

- Kuo CH, Shih SR, Li HY, Chen SC, Hung PJ, Tseng FY, Chang TC. "Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease." *J Formos Med Assoc.*, 2017: 441-447.
- L. Katznelson, E.R. Laws Jr., S. Melmed, M.E. Molitch, M.H. Murad, A. Utz, J. A. Wass. "Endocrine, Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline." *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014:) 3933–3951.
- Lad SP, Patil CG, Laws ER, Katznelson L. "The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease." *Neurosurg Focus*, 2007: E2.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N et al. "Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005: 1287–1289.
- Langlois F, McCartney S, Fleseriu M. "Recent Progress in the Medical Therapy of Pituitary Tumors." *Endocrinol Metab (Seoul)*, Jun 2017: 162-170.
- Lee C-C, Vance ML, Xu Z et al. "Stereotactic radiosurgery for acromegaly." *J Clin Endocrinol Metab*, 2014: 1273–1281.
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. "Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems." *Am J Obstet Gynecol.*, Mar 2012: 213.e1-5.
- Lee JC, Pekmezci M, Lavezo JL, Vogel H, Katznelson L, Fraenkel M, et al. "Utility of Pit-1 Immunostaining in distinguishing pituitary adenomas of primitive differentiation from null cell adenomas." *Endocr Pathol*, 2017: 287-292.
- Lloyd RV, Kovacs K, Young WF. *In Pituitary Tumours: Introduction*. Lyon: IARC Press, 2004.
- Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. "The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency." *J Endocrinol Investig*, 2012: 1021–1029.
- Lonser RR, Kindzelski BA, Mehta GU, Jane JA, Oldfield EH. "Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma." *J Clin Endocrinol Metab*, 2010: 4192–4196.
- Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, DeVroom HL, Oldfield EH. "Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. ." *Clin Endocrinol Metab* 98, 2013: 892-901.
- Losa M, Giovanelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Peccoz P. "Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas." *J Clin Endocrinol Metab*, 1996: 3084–3090.

- Mantovani G, Asteria C, Pellegrini C, Bosari S, Alberti L, Bondioni S, et al. "HESX1 expression in human normal pituitaries and pituitary adenomas." *Mol Cell Endocrinol.*, 2006: 135-139.
- Maria Materozzi, Daniela Merlotti, Luigi Gennari, Simone Bianciardi. "The Potential Role of miRNAs as New Biomarkers for Osteoporosis." *Int J Endocrinol*, May 2018.
- Marini F, Cianferotti L, Brandi, M.L. "Epigenetic Mechanisms in Bone Biology and Osteoporosis: Can They Drive Therapeutic Choices?" *Int. J. Mol. Sci.*, 2016: 1329.
- Masopust V, Netuka D, Beneš V, Májovský M, Belšán T, Bradáč O, Hořínek D, Kosák M, Hána V, Kršek M. "Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease." *Neurol Neurochir Pol.*, 2017Jan - Feb: 45-52.
- Masopust V, Netuka D, Beneš V, Májovský M, Belšán T, Bradáč O, Hořínek D, Kosák M, Hána V, Kršek M. "Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease." *Neurol Neurochir Pol.*, 2017: 45-52.
- MD, Bronstein. "Disorders of prolactin secretion and prolactinomas." *Endocrinology*, 2006: 333-357.
- ME, Molitch. "Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review." *JAMA*, 2017: 516-524.
- ME., Molitch. "Pathologic hyperprolactinemia." *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 1992: 877-901.
- . "Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors." *Neurosurg Clin N Am.*, Oct 2012: 543-553.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. "Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011: 273-288.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. "Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011: 273-288.
- Melmed S, Colao A, Barkan A et al. "Guidelines for acromegaly management: an update." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009: 1509-1517.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. "Guidelines for acromegaly management: an update." *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009: 1509-1517.
- Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KSL, Marek J. "Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth sustained reduction of

- serum growth hormone and insulin-like growth apy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension." *Pituitary*, 2010: 18-28.
- Melmed, S. "Acromegaly." *New England Journal of Medicine*, 2006: 2558-2573.
- Melmed, Shlomo. "Pathogenesis of pituitary tumors." *Nature Reviews Endocrinology*, 2011: 257-266.
- Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. "A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR in the primary therapy of patients with acromegaly." *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007: 859-868.
- Milenković L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. "Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Feb 1994: 1244-7.
- . "Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Feb 1994: 1244-1247.
- Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Osti M et al. "The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas." *Clin Endocrinol (Oxf)*., 2005: 2010-2016.
- Minniti G, Osti MF, Niyazi M. "Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors." *Radiat Oncol.*, Oct 2016: 135.
- ML., Vance. *Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors*. Humana Press, 2001.
- . *Diagnosis, management, and prognosis of pituitary tumors*. Humana Press;, 2001.
- Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP. "Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression." *Can J Ophthalmol*, 2010: 404-408.
- Moreira AC, Antonini SR, de Castro M. "MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: A sense of time of the glucocorticoid circadian clock: from the ontogeny to the diagnosis of Cushing's syndrome." *Eur J Endocrinol*, 2018: 1-8.
- MR, Gadelha. "Genetics of pituitary adenomas." *Front Horm Res*, 2013: 111-40.
- Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, Daoud Naccache D. "Management of cystic prolactinomas: a review." *Pituitary*, Aug 2018: 425-430.
- Namboodiri D, Learoyd D, Davidson A, Champion B, Preda V. "Clinical challenges of a co-secreting TSH/GH pituitary adenoma." *Endocrinol diabetes Metab Case Rep.*, 2019.

- . "Clinical challenges of a co-secreting TSH/GH pituitary adenoma." *Endocrinol diabetes Metab Case Rep.*, 2019: 17.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. "Cushing's syndrome." *Lancet* 267, 2006: 1605-1617.
- Nguyen HD, Galitz MS, Mai VQ, Clyde PW, Glister BC, Shakir MK. "Management of coexisting thyrotropin/growth-hormone-secreting pituitary adenoma and papillary thyroid carcinoma: a therapeutic challenge." *Thyroid*, 2010: 99–103.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. "The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab*, May 2008: 1526-1540.
- Nishioka H, Inoshita N. "New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors." *Brain Tumor Pathol*, 2018: 57–61.
- Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. "Functioning gonadotroph adenomas." *J Clin Endocrinol Metab*, 2014: 4423–4433.
- Ntali G, Wass J.A. "Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas." *Pituitary*, 2018: 111-118.
- O.M. Dekkers, N.R. Biermasz, A.M. Pereira, J.A. Romijn, J.P. Vandenbroucke. "Mortality in acromegaly: a metaanalysis." *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 2008: 61-67.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. "Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation." *Front. Endocrinol*, 2018: 402.
- Olukoga AO, Dornan TL, Kane JW. "Three cases of macroprolactinaemia." *J R Soc Med.*, 1999: 342-344.
- Önne-stam L, Berinder K, Burman P et al. "National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden." *J Clin Endocrinol*, 2013: 626–635.
- Pecori Giralaldi F, Moro M, Cavagnini F. "Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease." *J Clin Endocrinol Metab*, 2003: 1554-1558.
- Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, Deiana L, Furlani L, Mortini P, et al. "Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series." *Thyroid*, 2015: 417-424.
- Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, et al. "The incidence of Cancer among acromegaly patients: results from the German acromegaly registry." *J Clin Endocrinol Metab*, 2015: 3894-3902.

- PJ, Snyder. *Gonadotroph cell adenomas*. 3. Elsevier, 2011.
- . *Gonadotroph cell adenomas*. 3rd . 2011.
- Poggi M, Monti S, Pascucci C, Toscano V. "A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma." *Am J Med Sci*, 2009: 462–5.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. "Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007." *J Clin Endocrinol Metab*, 2010: 4268-4275.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. "Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly." *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994: 95-102.
- Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E & Saxén E. "The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population." *American Journal of Clinical Pathology*, 1982: 665.
- Richert MM, Wood TL. "The insulin-like growth factors (IGF) and IGF type I receptor during postnatal growth of the murine mammary gland: sites of messenger ribonucleic acid expression and potential functions." *Endocrinology*, Jan 1999.
- Rutkowski MJ, Aghi MK. "Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes." *Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes*, Jan 2018: 25-33.
- S., Melmed. "Pituitary-Tumor Endocrinopathies." *N Engl J Med*, 2020: 937-950.
- . "Medical progress: acromegaly." *N Engl Med*, 2006: 2558-73.
- Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE. "A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma." *Thyroid*, 2001: 281-291.
- Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE. "A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma." *Thyroid*, 2001: 281-291.
- Santos GA, Cunha IW, Rocha RM, Mello CA, Guimarães GC Fregnani JH, Lopes A. "Evaluation of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, progesterone receptor, and cKIT expression in desmoid tumors and their role in determining treatment options." *BioScience Trends*, 2010: 25-30.
- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF, Ryan N, Randall RV. "The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases." *Mayo Clin Proc*, Απρίλιος 1990: 461-474.
- Schorr M, Zhang X, Zhao W, Abedi P, Lines KE, Hedley-Whyte ET, Swearingen B, Klibanski A, Miller KK, Thakker RV, Nachtigall LB. "TWO SYNCHRONOUS PITUITARY ADENOMAS CAUSING CUSHING DISEASE AND ACROMEGALY." *AACE Clin Case Rep*, Sep-Oct 2019: 276-281.

- Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Espinosa E, et al. "Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas." *Pituitary*, Aug 2016: 429-436.
- Sicilia V, Earle J & Mezitis SG. "Multiple ovarian cysts and oligomenorrhoea as the initial manifestation of a gonadotropin secreting pituitary macroadenoma." *Endocrine Practice*, 2006: 417-442.
- Starke RM, Raper DMS, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA. "Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission." *J Clin Endocrinol Metab*, 2013: :3190-3198.
- T.L.C. Wolters, M.G. Netea, A.R. Hermus, J.W. Smit, R.T. Netea-Maier. "IGF1 potentiates the pro-inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells via MAPK." *J. Mol. Endocrinol*, 2017: 129-139.
- Theunissen C, De Schepper J, Schiettecatte J, Verdood P, Hooghe-Peeters EL, Velkeniers B. "Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the condition." *Acta Clin Belg.*, Sep-Oct 2005: 190-197.
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M et al. "The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011." *Eur J Endocrinol.*, 2014: 519-526.
- Tritos NA, Biller BMK. "Medical Management of Cushing Disease." *Neurosurg Clin N Am.*, Oct 499-508, 2019.
- Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. "Studies of prolactin secretion in human pregnancy. ." *Am J Obstet Gynecol.* , Μάιος 1972: 14-20.
- UK, Mallick. "The revised American Thyroid Association management guidelines 2009 for patients with differentiated thyroid cancer: an evidence based risk-adapted approach." *Clin Oncol.*, 2010: 472-474.
- Unluturk U, Sriprapradang C, Erdogan MF, Emral R, Guldiken S, Refetoff S, et al. "Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature." *J Clin Endocrinol Metab*, 2013: 2210-2217.
- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. "Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients." *J Clin Endocrinol Metab.*, Feb 2002: 581-588.

- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. "Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients." *J Clin Endocrinol (Oxford)*, Jul 2003: 3927–32.
- Van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T et al. "Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY." *J Clin Endocrinol Metab*, 2012: 1589–1597.
- Vassiliadi DA, Balomenaki M, Asimakopoulou A, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. "The Desmopressin Test Predicts Better Than Basal Cortisol the Long-Term Surgical Outcome of Cushing's Disease." *J Clin Endocrinol Metab*, 2016: 4878-4885.
- Vieira JG, Tachibana TT, Ferrer CM, Sá J, Biscolla RP, Hoff AO, et al. "Hyperprolactinemia: new assay more specific for the monomeric form does not eliminate screening for macroprolactin with polyethylene glycol precipitation." *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, Dec 2010: 856-857.
- Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo. "Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department." *Arch Endocrinol Metab.*, Mar-Apr 2018: 236-263.
- Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC. "Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism." *Arch Endocrinol Metab*, Mar-Apr 2018: 236-263.
- Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. "Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia." *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, Feb 2014: 9-22.
- Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. "Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients." *J Endocrinol Invest.*, 2008: 436-444.
- Vilar L, Vilar C, Albuquerque L, Thé AC, Trovão T, Gadelha P, et al. "Clinical and MRI findings among 120 patients with macroprolactinemia: results from a retrospective study." *Endocr Abstr*, 2018: 567.
- W. Arlt, B. Allolio. "Adrenal insufficiency." *Lancet* 361, 2003: 1881–1893.
- Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, Waguespack SG, Elsayes KM. "Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and

- Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation." *AJR Am J Roentgenol*, 2017: 19-32.
- Yajuan Feng, Zhi-gang Mao, Xin Wang, Qiu Du, Mengyao Jian, Dimin Zhu, Zheng Xiao, Hai-jun Wang, Yong-hong Zhu. "MicroRNAs and Target Genes in Pituitary Adenomas." *Horm. Metab. Res*, 2018: 179-192.
- Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K et al. "Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases." *J Neurosurg.*, 2014: 1462–1473.
- Yamada S, Ohyama K, Taguchi M et al. "A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas." *Neurosurgery*, 2007: 580-584.
- Yatavelli RKR, Bhusal K. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL). "Prolactinoma." *Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing, Aug 11, 2021.
- Ye VC, Akagami R. "Perioperative Quality of Life in Cushing's Disease." *Can J Neurol Sci*, Jan 2017: 69-77.
- Yordanova G, Martin L, Afshar F, Sabin I, Alusi G, Plowman NP, Riddoch F, Evanson J, Matson M, Grossman AB, Akker SA, Monson JP, Drake WM, Savage MO, Storr HL. "Long-term outcomes of children treated for Cushing's disease: a single center experience." *Pituitary*, Dec 2016: 612-624.
- Yu-Ting Wang, Pei-Chien Tsai, Yi-Chu Liao, Chung-Y Hsu, Suh-Hang. "Circulating microRNAs have a sex-specific association with metabolic syndrome." *Journal of Biomedical Science*, 2013.
- Lake, M. G., Krook, L. S., & Cruz, S. V. (2013). Pituitary adenomas: an overview. *American family physician*, 88(5), 319 - 327.