

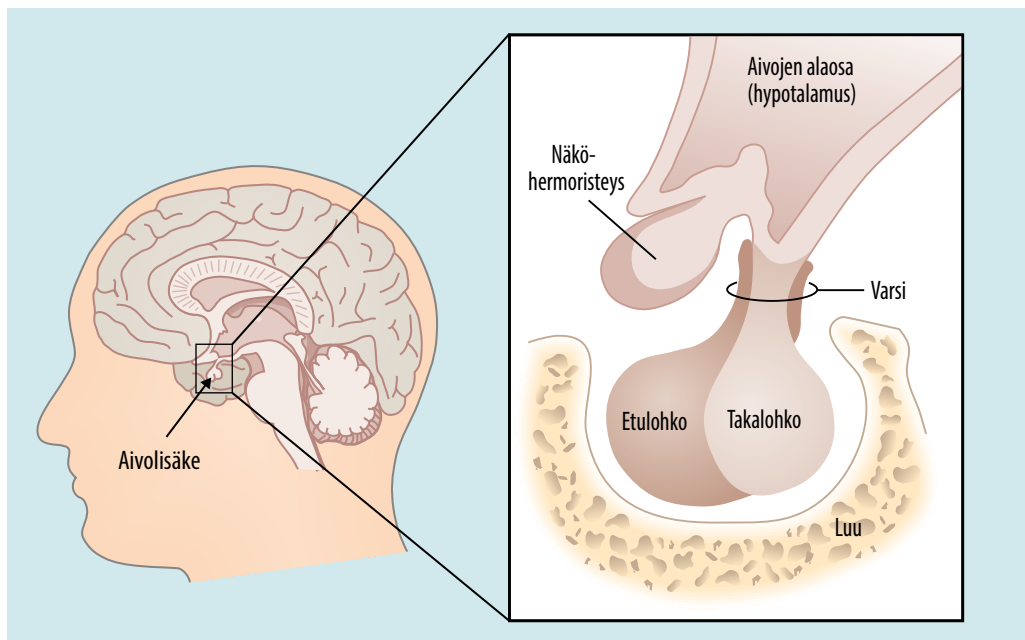
Saara Metso, Joonas Haapasalo, Frank Sievers, Hannu Haapasalo ja Pia Jaatinen

Aivolisäkekasvainten diagnostiikka

Yleisimpiä aivolisäkkeen alueen kasvaimia ovat adenoomat eli hyvänlaatuiset rauhaskasvaimet. Selvästi harvinaisempia ovat aivolisäkkeen syövä ja muiden syöpien etäpesäkkeet, kraniofaryngiooma ja meningeooma. Keskeisiä erotusdiagnostisia muutoksia ovat Rathken taskun kysta, fysiologinen aivolisäkkeen suurentuminen, hypofysiitti ja tyhjän sellan oireyhtymä. Kasvaimet voivat aiheuttaa neurologisia oireita, hormonitoiminnan häiriöitä tai ne voivat löytyä sattumalta. Kasvainepäilyn yhteydessä aivolisäke tulee kuvantaa suunnatulla magneettikuvauksella ja aivolisäkkeen hormonien liika- tai vajaeritys tarkistaa hormonimäärityksin. Pienetkin adenoomat voivat aiheuttaa hormonien liikaerityksen, mutta yleensä vain yli 1 cm:n kokoiset kasvaimet aiheuttavat vajaatoiminnan, kun aivolisäkekudoksen normaali toiminta häiriintyy. Tästä poikkeuksena on pieneenkin prolaktinoomaan liittyvä hypogonadismi. Aivolisäkekasvaimen luonne selvitetään erikoissairaanhoidossa moniammatillisena yhteistyönä. Lähetä tehdään useimmiten endokrinologian poliklinikkaan.

Aivolisäke eli hypofyyysi sijaitsee silmien takana, kitaluun (os sphenoidale) etummaisessa syvennyksessä turkinsatulassa (sella turcica) (KUVA 1) (1). Sella rajoittuu etu- ja alapuolella kitaluun onteloon, yläpuolella näköhermoristeykseen (chiasma opticum) ja

sivuilla sinus cavernosuksiin, joissa kulkevat molemmin puolin sisemät kaulavaltimot ja III, IV, V ja VI aivohermot. Aivolisäkkeen etulohko eli adenohypofyyysi koostuu pääosin aivolisäkehomoneja tuottavasta rauhaskudoksesta, kun taas takalohko eli neurohypofyyysi



KUVA 1. Aivolisäkkeen anatomia (1).

TAULUKKO 1. Aivolisäkehormonit ja niiden aiheuttamat sairaudet.

Hormoni	Puute	Liikaeritys
Tyreotropiini (TSH)	Hypotyreoosi	Hypertyreoosi
Kortikotropiini (ACTH)	Hypokortisolismi	Hyperkortisolismi
Kasvuhormoni (GH)	Kasvuhäiriö Väsymys, aloitekyvyttömyys, aineenvaihduntamuutokset	Akromegalia tai jättikasvu
Luteinisoiva hormoni (LH), follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH)	Hypogonadismi, hedelmättömyys	Suurin osa oireettomia ¹
Prolaktiini (PRL)	Imetysongelma	Maitovuoto, kuukautishäiriöt, heikentynyt libido
Antidiureettinen hormoni (ADH)	Diabetes insipidus	Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)

¹Usein hypogonadismi, harvoin hypergonadismi tai hyperstimulaatio (esimerkiksi munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä)

toimii antidiureettisen hormonin (ADH) ja oksitosiinin varastona. Lohkojen välillä sijaitsevat surkastunut keskilohko ja Rathken taskun jäte. Normaalin aivolisäkkeen koko on keskimäärin 13 x 9 x 6 mm (2). Hypotalamuksen kanssa se toimii useimpien hormoneja tuottavien rauhasien säätelijänä (**TAULUKKO 1**).

Aivolisäkekasvaimista noin 90 % on hyvänlaatuisia adenoomia eli rauhaskasvaimia, joista pääosa todetaan 30–60-vuotiailla (3). Ruumiinavaus- ja magneettikuvauslontatutkimuksissa adenooma löytyy sattumalta noin joka kymmenenneltä potilaalta (**TIETOLAATIKKO**), mutta kliinisesti merkittävien adenoomien esiintyvyys on noin 1/1 000 (eri tutkimuksissa 1/885–1/2 688) (3–6). Pohjois-Suomessa tehdyssä tutkimuksessa adenoomien ilmaantuvuus oli 4/100 000 asukasta, ja adenoomista yleisimpiä olivat prolaktinoomat (2,2/100 000) ja hormonia erittämättömät (toimimattomat) adenoomat (1,0/100 000). Kasvuhormonia (0,34/100 000), kortikotropiinia (0,17/100 000) tai tyreotropiinia (0,03/100 000) erittävät kasvaimet sen sijaan olivat selvästi harvinaisempia (4). Kliinisesti toimimattomista adenoomista 80 % on immunohistokemian perusteella gonadotropinomia, mutta kliinisesti merkittävä gonadotropinien liikaeritys on hyvin harvinaista (3).

Aivolisäkekasvainten oireet

Vaikka aivolisäkekasvaimet ovat useimmiten hyvänlaatuisia adenoomia, voivat niiden ai-

heuttamat ongelmat johtaa hoitamattomina hankaliin komplikaatioihin ja kuolemaan. Adenoomat voivat aiheuttaa liikatoiminnan oireita erittämiensä hormonien välityksellä tai vajaatoiminnan eli hypopituitarismin oireita, kun painevaikutus estää aivolisäkkeen normaalin toiminnan (**TAULUKKO 1**). Jos kasvain ehtii kasvaa suureksi, se voi aiheuttaa neurologi-

TIETOLAATIKKO.

Insidentalooma. Sattumalta löydetty kasvainmuutos.

Pituitaarinen apopleksia. Aivolisäkeadenooman verenvuodon aiheuttama äkillinen komplikaatio, johon liittyy usein päänsärkyä, neurologisia oireita ja aivolisäkehormonien puutos.

Panhypopituitarismi. Usean aivolisäkehormonin vajuus, esimerkiksi kilpirauhasen, lisämunaisten ja sukupuolirauhasien vajaatoiminta.

Gonadotropinooma. Aivolisäkkeen adenooma, joka muodostuu pääosin kiveksiä tai munasarjoja säätelevistä soluista.

Tyreotropinooma, TSH-adenooma. Aivolisäkkeen adenooma, joka muodostuu pääosin kilpirauhasesta säätelevistä soluista.

MEN-oireyhtymä. Monien endokriinisten elinten kasvaimia aiheuttava geneettinen alttius.

Jättikasvu. Aivolisäkkeen kasvuhormonia erittävien solujen muodostamasta adenoomasta johtuva voimakas kasvu lapsuus- ja nuoruusiässä.

Akromegalia. Aivolisäkkeen kasvuhormonia erittävien solujen muodostama adenooma aiheuttaa aikuiselle kehon ääriosien, kuten nenän, leuan, käsien ja jalkaterien, liikakasvua.

Ydinasiat

- ▶ Aivolisäkekasvaimet voivat aiheuttaa aivolisäkehormonien puutoksia ja neurologisia oireita, kuten päänsärkyä ja näköoireita.
- ▶ Aivolisäkkeen adenoomat voivat aiheuttaa aivolisäkehormonien liikaeritystä.
- ▶ Aivolisäkekasvaimen ensisijainen kuvantamismenetelmä on kohdennettu sellan magneettikuvaus.
- ▶ Aivolisäkekasvaimen luonne tulee selvittää erikoissairaanhoidossa moniammatillisena yhteistyönä. Lähetä kannattaa useimmiten tehdä endokrinologian poliklinikkaan.

sia oireita kuten näköhäiriöitä tai päänsärkyä. Adenooman laajenemiseen alaspäin voi liittyä aivo-selkäydinnesteen valuminen nenästä (7). Varsin usein aivolisäkekasvaimet löytyvät sattumalta, kun aivojen magneettikuvaus tehdään muusta syystä (8).

Näköhäiriöt ovat yleisin aivolisäkkeen toimimattoman adenooman oire. Kun adenooma kasvaa sellakuopan yläpuolelle, se alkaa painaa näköhermoristeyttä, jolloin kehittyy tyypillisesti tois- tai molemminpuolinen ohimonpuoleisen (temporaalisen) näkökentän puutos. Myös keskeinen näöntarkkuus voi heiketä vaikeiden näköradaston vaurioiden yhteydessä. Laajentuessaan sivusuuntaan kasvain voi painaa tai venyttää silmän liikehermoa ja loiton-tajahermo (n. oculomotorius ja n. abducens), mikä aiheuttaa kaksoiskuvia, ptoosia, mustuaisen laajenemista ja valojäykkyyttä. Näköhäiriö kehittyy yleensä hitaasti, ja viive oireiden alkamisesta diagnoosiin on pitkä. Selittämättömän näkökenttäpuutoksen tai näöntarkkuuden heikkenemisen selvittelyihin kuuluvat näkökenttätutkimus ja neuro-oftalmologin arvio (8).

Hormonipuutokset. Aivolisäkkeen vajaatoiminnan oireet ja löydökset ovat epäspesifisiä (muun muassa väsymys, alakuloisuus, hypogonadismi, lievä hyponatremia), ja siten viive diagnoosiin on usein pitkä, ellei samanaikaisesti todeta näköoireita, päänsärkyä tai jonkin hormonin liikatuotannon oireita. Ne voivat olla

aivolisäkekasvaimen ensioire ja liittyvät yleensä kookkasiin kasvaimiin eli makroadenoomiin (läpimitta yli 1 cm). Sen sijaan aivolisäkkeen mikroadenoomat (alle 1 cm) eivät yleensä aiheuta aivolisäkkeen hormonipuutoksia lukuun ottamatta pieneenkin prolaktinoomaan liittyvää hypogonadismia.

Makroadenoomapotilaista kasvuhormonin puutosta esiintyy noin 85 %:lla, gonadotropiiniin puutosta (hypogonadismi) noin 75 %:lla, kortikotropiiniin puutosta (hypokortisolismi) 38 %:lla ja tyreotropiiniin puutosta (hypotyreoosi) 32 %:lla (**TAULUKKO 1**) (9). Yleisin oireinen hormonivajaus on gonadotropiiniin puute, joka ilmenee fertiili-ikäisillä naisilla kuukautishäiriönä ja hedelmättömyytenä ja miehillä libidon ja potenssin heikkenemisenä. Aivolisäkkeen takalohkon toiminnan häiriintymistä eli diabetes insipidusta (antidiureettisen hormonin puutos) todetaan harvoin aivolisäkeadenoomien yhteydessä mutta useammin kraniofaryngioomien, germinoomien, lymfoomien tai etäpesäkkeiden yhteydessä (10,11).

Hormonien liikaeritys. Pienetkin aivolisäkkeen adenoomat voivat aiheuttaa kliinisesti merkittäviä hormonien liikaerityksestä johtuvia oireita (**TAULUKKO 1**). Prolaktinooma eli maitohormonia tuottava kasvain on tavallisin aivolisäkkeen adenooma. Prolaktiini (PRL) estää gonadotropiiniin tuotantoa, joten kasvaimen liittyä tyypillisesti hypogonadismi. Naisilla prolaktinooman tyypioireita ovat maidonvuoto rinnoista (galaktorrea) ja hypogonadotropipisen hypogonadismin aiheuttamat kuukautishäiriöt, kuukautisten puuttuminen ja hedelmättömyys. Miesten tyypillisiä oireita ovat libidon puute, impotenssi, lapsettomuus ja joskus galaktorrea (12).

Akromegalian eli kasvuhormonia (GH) erittävän adenooman tyypillisiä oireita ja löydöksiä ovat väsymys, päänsärky, hikoilu, kuorsaus, kasvonpiirteiden muuttuminen (nenän, alaleuan ja kulmakaarien kasvu, paksut huulet), suuri kieli, paksu ja öljyinen iho, ihonalaiskudoksen turvotus, käsien ja jalkaterien kasvu ja nivelsäryt. Akromegalia voi aiheuttaa myös kohonneen verenpaineen ja diabeteksen (13).

Cushingin oireyhtymään eli kortikotropiinia (ACTH) erittävään adenoomaan liittyviä

tyypillisiä löydöksiä ovat keskivartalolihavuus, täyteläiset soliskuopat, proksimaalinen lihasatrofia, ohut iho, striat, mustelmataipumus, hypokalemia ja turvotukset. Lisäksi kortikotropiinin ja kortisolin liikaeritys voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista, diabetesta, luuston haurastumista, kuukautishäiriöitä ja psyyken oireita (14).

Tyreotropiinia (TSH) erittävät aivolisäkkeen adenoomat aiheuttavat kilpirauhasen liikatoiminnan oireita, kuten hikoilua, sydämentykytystä, laihtumista, hermostuneisuutta, käsien tärinää ja lihasheikkoutta (15). Aivolisäkkeen adenoomat voivat olla pluripotentteja eli aiheuttaa usean eri hormonin, useimmiten prolaktiinin ja kasvuhormonin, liikaeritystä (3). Gonadotropinomat eivät yleensä johda sukupuolihormonien kliiniseen liikaeritykseen, ja siksi ne havaitaan usein melko myöhään (16).

Pituitaarisella apopleksialla tarkoitetaan aivolisäkkeen adenoomaan äkillisesti ilmaantuvaa verenvuotoa tai hemorragista aivoinfarktia. Mekanismina on useimmiten verenkierron riittämättömyys kasvaimen kokoon nähden tai äkillinen muutos kasvainsolujen aineenvaihdunnassa. Apopleksian riskitekijöitä ovat antikoagulaatiohoito, kohonnut verenpaine, diabetes ja raskaus. Laukaisevia tekijöitä saatavat olla kaulavaltimoiden angiografia, aivolisäkkeen toiminnan tutkimiseen käytetyt stimulaatiokokeet, dopamiiniagonistilääkityksen aloitus, eturauhassyövän hoito gonadotropiinin vapauttajahormonilla (GnRh), lannepisto tai pään vamma.

Useimmiten apopleksia on aiemmin toteuttamattoman adenooman ensioire. Se voi aiheuttaa voimakasta äkillistä päänsärkyä, kaksoskuvia, yläluomen roikkumista, näöntarkkuuden heikkenemistä, sekavuutta, tajunnan häiriöitä, kortisolivajauksen oireita ja kuumetta (17).

Diagnostiikka

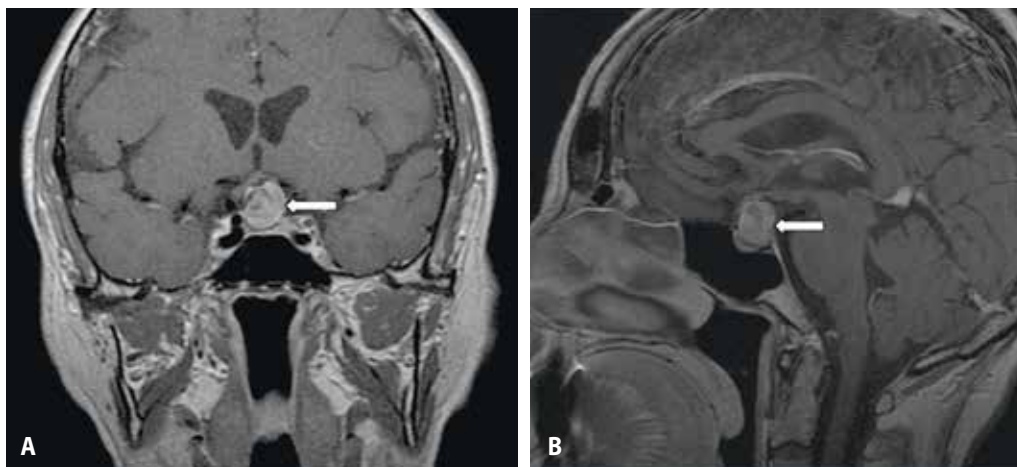
Aivolisäkkeen kasvaimet tutkitaan erikoissairaanhoidossa moniammatillisesti. Selvittelyyn osallistuvat endokrinologi ja neuroradiologi sekä tarvittaessa neurokirurgi ja neuro-oftal-

TAULUKKO 2. Aivolisäkkeen kasvaimet ja kasvaimia muistuttavat muutokset sekä niiden erotusdiagnostiikka.

Hyvänlaatuiset kasvaimet
Adenooma
Kraniofaryngeooma
Meningeooma
Pituisytooma
Pahanlaatuiset kasvaimet
Primaariset Itusolukasvaimet
Glioomat
Astrozytoomat
Sarkooma
Kordooma
Lymfooma
Aivolisäkkeen karsinooma
Etäpesäkkeet
Aivolisäkkeen hyperplasia
Kystat
Rathken taskun kysta
Lukinkalvokysta
Dermoidikysta
Tyhjä sellan oireyhtymä
Turkintatulan päällyssammion (cisterna suprasellaris) herniaatio sellakuoppaan
Hypofysiitti
Granulomatoottinen polyangiitti
Lymfocytaarinen
Syövän immunologinen hoito
Kaulavaltimon valtimo-laskimofisteli
Aivovaltimon aneurysma
Langerhansinsoluhistiosytoosi
Sarkoidoosi
Aivolisäkkeen märkäpesäkkeet
Bakteeri-, sieni- tai tuberkuloosi-infektio

mologi. Diagnostiikassa keskeisiä tutkimuksia ovat aivolisäkkeen vajaa- ja liikaerityksen sekä neurologisten oireiden ja löydösten kliininen selvittely, aivolisäkkeen magneettikuvaus ja hormonitutkimukset. Neuro-oftalmologiset selvittelyt ovat tarpeen, jos aivolisäkkeen kasvain ulottuu kuvantamisen perusteella näköhermoristiin tai sinus cavernosukseen.

Aivolisäkkeen kasvaimet ja niitä kuvantamisessa muistuttavat muutokset esitetään **TAULUKKOSSA 2**. Vaikka aivolisäkkeen adenoomat ovat sellan seudun muutoksista yleisimpiä, niiden yleisimmät erotusdiagnostiset sairaudet on tär-



KUVA 2. Aivolisäkkeen magneettikuvassa laajentuneessa sellakuopassa on noin 2 cm:n läpimittainen makroadenoomaksi sopiva muutos, joka kasvaa sellan pohjan läpi kitaluun onteloon ja vasemmalla sinus cavernosukseen (T1-painotteiset kuvat) (nuolet). Kasvain varmistui histologisesti adenoomaksi (KUVAT 4 A ja B).

keää tuntea, koska tutkimukset, hoito ja seuranta määräytyvät kliinisen kuvan sekä biokemiallisten ja radiologisten löydösten perusteella todennäköisimmän etiologian mukaan.

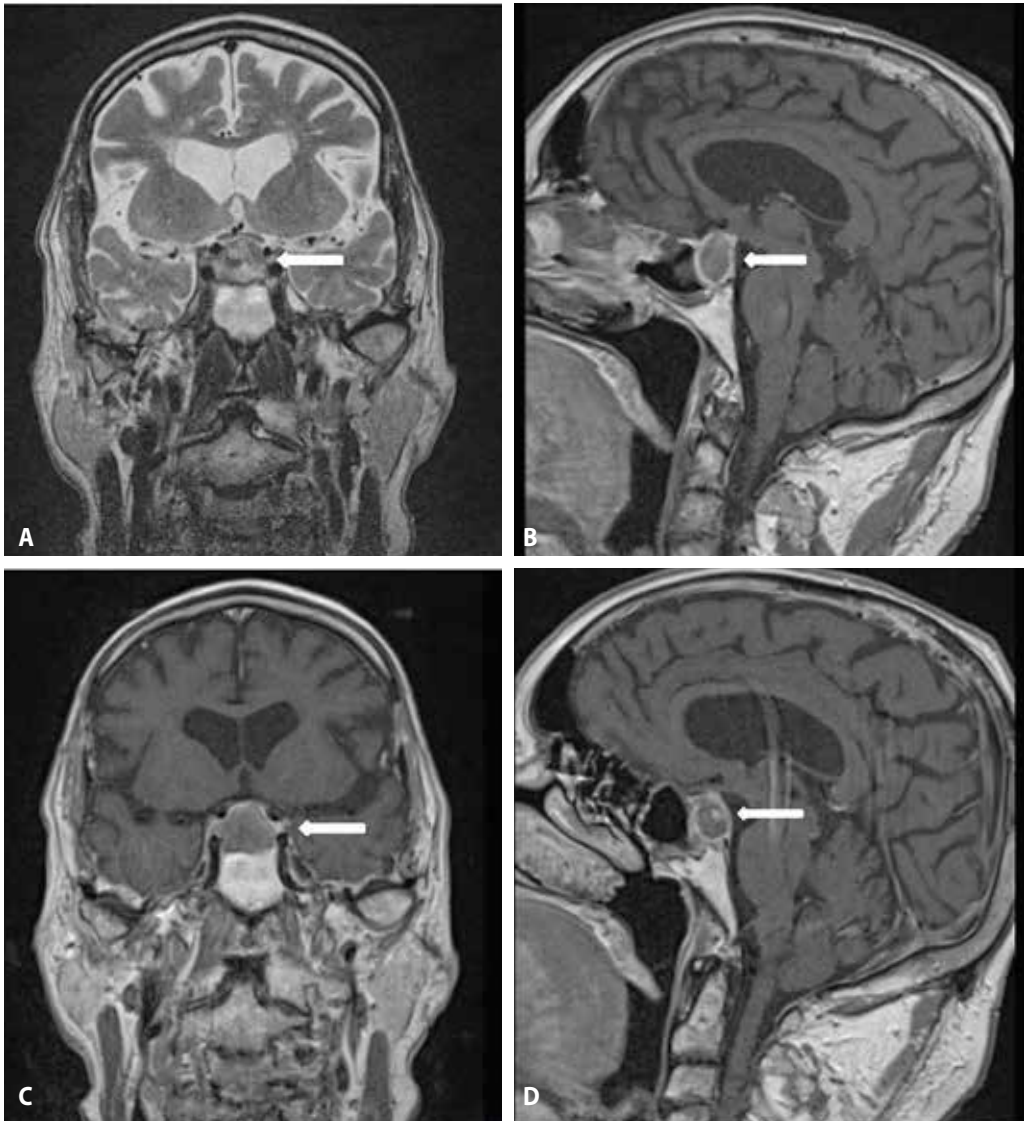
Kuvantaminen. Aivolisäkkeen magneettikuvaus on paras aivolisäkkeen kuvantamistutkimus. Aivolisäkkeestä otetaan yleensä T1- ja T2-painotteiset etu- ja sivukuvat sekä varjoainetehosteiset kuvat. Adenohypofyyisin signaali natiivi-MK:ssa vastaa jokseenkin aivoparenkyymin signaalia, ja se tehostuu varjoaineella tasaisen intensiivisesti. Neurohypofyyysi on T1-kuvissa normaalisti kirkas. Aivolisäkkeen varren sijainnin perusteella voidaan arvioida aivolisäkkeen sijaintia, ja joskus sen siirtyminen saattaa paljastaa pienen adenooman sijainnin (2,18). Kuvantamisella arvioidaan aivolisäkekasvaimen sijaintia, kokoa, levinneisyyttä suhteessa näköhermoristiin ja sisempiin kaulavaltimoihin sekä kalkkiutumista ja muita radiologisia piirteitä (18,19,20).

Vaikka kuvantamisella ei varmuudella voida selvittää aivolisäkkeen kasvainmuutoksen etiologiaa, se antaa useimmiten riittävästi tietoa kasvaimen todennäköisestä luonteesta siten, että seuranta- ja hoitopäätökset voidaan tehdä ilman histopatologista diagnoosia. Adenoomat tehostuvat yleensä normaalia aivolisäkekuodosta niukemmin (KUVA 2). Sekä adenoomiin että muihin aivolisäkekasvaimiin liittyy kystia,

nekroosia tai verenvuotoa, joten ne voivat olla signaaliltaan ja tehostumiseltaan heterogeenisiä (KUVA 3). Rathken taskun kystien signaalin intensiivisyys vaihtelee. Tyypillinen piirre T2-painotteisissa kuvissa on kystansisäinen tiivistymä, jota kuitenkin ei aina todeta. Tietokonetomografiassa kraniofaryngiooman ja meningeooman kalkkiutumisen saattaa näkyä paremmin kuin magneettikuvauksessa, kun taas adenooma saattaa jäädä kokonaan huomaamatta (18).

Hormonitutkimukset. Jos aivolisäkkeessä havaitaan kasvaimeksi sopiva, yli 1 cm:n kokoinen muutos tai jos potilaalla esiintyy aivolisäkehormonien liika- tai vajaakeritykseen sopivia oireita tai löydöksiä, aivolisäkkeen kohde-elinten hormonineritys tulee tutkia (TAULUKKO 1). Aivolisäkkeen vajaatoiminta suljetaan pois määrittämällä seerumin kortisoli- ja vapaan tyroksiinin (T_4) pitoisuus, miehiltä testosteronipitoisuus sekä premenopausaalisilta naisilta estradiolipitoisuus, jos kuukautiskierto on epäsäännöllinen tai kuukautiset puuttuvat. Diabetes insipidusta epäiltäessä määritetään virtsan osmolaliteetti ja plasman natriumpitoisuus. Laimea virtsa (virtsan osmolaliteetti alle 300 mosm/kg H_2O) hypernatremian yhteydessä (plasman natriumpitoisuus yli 144 mmol/l) viittaa diabetes insipidukseen.

Hormonien liikaerityksen poissulkemiseksi



KUVA 3. Seitsemänkymmentäkahdeksanvuotias mies huomasi aamulla herättyään silmäluomensa roikkuvan ja päättään särkevän. Olo muuttui nopeasti huteraksi, ja hän hakeutui sairaalaan, jossa tehtiin ensin pään tietokonetomografia, jossa ei havaittu oireita selittävää. Osastonselvityksissä paljastui aivolisäkkeen vajaatoiminta, ja aloitettiin glukokortikoidikorvaushoito, joka paransi nopeasti potilaan vointia. Aivolisäkkeen magneettikuvassa havaittiin oireet aiheuttanut pituitaarinen apopleksia (nuolet) (T1-painotteiset varjoainetehosteiset kuvat).

tutkitaan seerumin prolaktiini- (prolaktinooma tai hypotalamuksen jarrutuksen säätelyn häiriintyminen), kasvuhormoni- ja insuliinikaltaisen kasvutekijän I (IGF-I) (akromegalia) pitoisuudet sekä kortisolinerityksen estyminen deksametasonin antamisen jälkeen (niin sanottu lyhyt deksametasonikoe; Cushingin tauti). Lisäksi voidaan tutkia luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH),

istukkagonadotropiini alfan (hCG- α), seerumin vapaan tyroksiinin (T_4) ja tyreotropiinin (TSH) pitoisuudet, jos epäillään gonado- tai tyreotropinoomaa. Aivolisäkehormonin liikaeritys vahvistaa kasvaimen adenoomaksi ja kertoo myös adenooman tyypin (2,8).

Prolaktinooma. Seerumin prolaktiinipitoisuus on mikroadenooman yhteydessä yleensä 1 000–4 000 mU/l, mutta makroadenooman

yhteydessä se on voimakkaasti suurentunut (> 5 000 mU/l). Erotusdiagnostisesti tärkeä hyperprolaktinemiaa aiheuttava mekanismi on muihinkin makroadenoomiin liittyvä aivolisäkkeen varren vaurio ja porttilaskimon puristuminen, jolloin dopamiinin prolaktiinisolujen toimintaa estävä vaikutus häviää. Nyrkkisääntönä voidaan pitää, että jos prolaktiinipitoisuus on makroadenooman yhteydessä alle 5 000 mU/l, kyseessä ei ole prolaktinooma. Muita lievän hyperprolaktinemian tärkeitä erotusdiagnostisia syitä ovat primaarinen hypotyreoosi, psyykenlääkkeet (paitsi bentsodiatsepiinit) ja metoklopramidi sekä stressi, uremia ja kirroosi. Joskus oireettoman hyperprolaktinemian syynä voi olla kliinisesti merkityksetön makroprolaktinemia, jolloin prolaktiini esiintyy inaktiivisena polymeerinä, joka voidaan määrittää verikokeella (12).

Akromegaliaa epäiltäessä määritetään seerumin kasvuhormoni- ja IGF-I-pitoisuus, ja tarvittaessa tarkistetaan kahden tunnin glukosirasituskokeella, estyykö kasvuhormonin erityis (glukoosi- ja seerumin kasvuhormonipitoisuuksien määritykset) (13). Iän ja sukupuolen mukaisella viitealueella oleva IGF-I ja kasvuhormonipitoisuus alle 1 µg/l sulkevat akromegalian pois.

Cushingin oireyhtymää epäiltäessä tutkitaan seulontakokeena lyhyt deksametasonikoe, jossa potilas ottaa näytteenottoa edeltävänä iltana yhdeltätoista deksametasonin, ja seerumin kortisolipitoisuus määritetään seuraavana aamuna kahdeksalta. Normaali, Cushingin oireyhtymän poissulkeva tulos kokeessa on kortisolinerityksen pienentyminen alle arvon 50 nmol/l. Poikkeavaa koetulosta arvioitaessa on viisasta ensin varmistaa potilaalta, ottiko hän varmasti deksametasonin ohjeen mukaisesti. Poikkeava tulos varmistetaan määrittämällä vuorokausivirtsan vapaan kortisolin ja syljen kortisoliarvo kello 23–24. Estrogeenia käyttäviltä naisilta kannattaa tutkia heti vuorokausivirtsan tai syljen kortisolipitoisuus, koska estrogeeni lisää seerumin kortisolipitoisuutta.

Jos kortikotropiinipitoisuus on yli 20 ng/l hyperkortisolismin aikana, kyseessä on liiallisesta kortikotropiinin erityksestä johtuva Cushingin oireyhtymä. Sen aiheuttaa aivolisäkkeen

hyvänlaatuinen kasvain (70 %:lla potilaista) tai kortikotropiinin ektooppinen, aivolisäkkeen ulkopuolinen liikaeritys (10 %:lla potilaista). Aivolisäkkeperäisen ja ektooppisen kortikotropiinin erityksen erottamiseksi toisistaan voidaan tehdä kortikotropiinin vapauttajahormonikoe (CRH-koe). Tarvittaessa toimenpideradiologi voi ottaa sinus petrosuksesta verinäytteet molemmilta puolilta sen selvittämiseksi, onko kortikotropiinin erityis aivolisäkkeperäistä ja onko erityis tois- vai molemminpuolista (14).

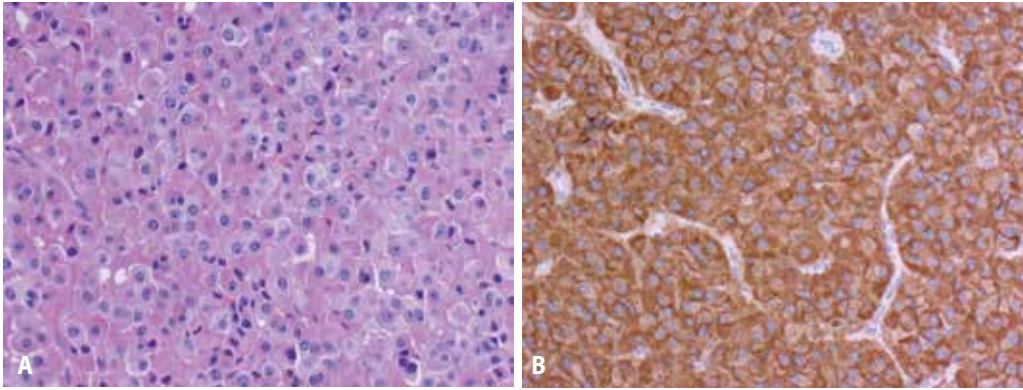
Tyreotropinooma (TSH-adenooma) voi erittää joko vain tyreotropiinimolekyylin inaktiivisia muotoja, kuten alfa-alayksikköä (kliinisesti toimimaton adenooma) tai aktiivista tyreotropiinia, joka aiheuttaa hypertyreoosin ja diffuusin struuman. Tyreotropinoomaan viittaa suurentuneesta T_{4v} - ja T_{3v} -pitoisuudesta huolimatta normaali tai suurentunut tyreotropiinipitoisuus. Erotusdiagnostisina vaihtoehtoina kyseeseen tulevat kilpirauhashormoniresistenssi tai määritysmenetelmiä sotkevat vasta-aineet (15).

Histopatologia

Aivolisäkemutosten diagnostiikassa ei yleensä oteta kudospäätteitä, vaan hoitopäätös tehdään aivolisäkekasvaimen aiheuttamien neurologisten ja hormonaalisten muutosten sekä kuvantamislöydösten perusteella. Siksi lopullinen histopatologinen diagnoosi varmistuu vain leikatulta potilailta. Adenooman kasvainsolukko on usein mattomaisesti asettunutta, solulima on asidofilista, kromofobista tai basofiilista, tumat ovat pyöreitä ja tasakokoisia eikä mitooseja ole (**KUVA 4A**). Hormonien erittämiseen erikoistuneet rauhassolut voidaan erotella immunohistokemiallisesti (**KUVA 4B**). Kasvaimen histopatologisia piirteitä voidaan käyttää myös sen uusiutumisen ja leviämistäipumuksen arviointiin (21,22).

Aivolisäkekasvainten erotusdiagnostiikka

Aivolisäkkeen erotusdiagnostisesti merkittävät muutokset on koottu **TAULUKKON 2. Rathken taskun kystat** ovat yleisin erotusdiagnostinen



KUVA 4. A) Akromegaliapotilaan kasvaimesta otetussa histologisessa näytteessä nähdään aivolisäkeadenoomaa (hematoksyliini-eosiinivärjäys, 200-kertainen suurennus), jossa kasvainsolukko on mattomaisesti ja rakenteettomasti asettunutta, solulima on valtaosin eosinofiilista, tumat ovat pyöreitä ja tasakokoisia eikä mitooseja ole nähtävissä. B) Saman näytteen immunohistokemiallisessa kasvuhormonivärjäyksessä kasvuhormoni näkyy positiivisena, ruskeana värireaktiona ja vain kapillaarien endoteelisolukko on negatiivista (200-kertainen suurennus).

vaihtoehto, ja ne selittävät yhdessä adenoomien kanssa 90 % aivolisäkkeen alueen muutoksista (23). **Kraniofaryngiooma** on kystissolidi kasvain, joka useimmiten sijaitsee sellan sisä- tai yläpuolella ja jonka tyypillisiä oireita ovat kasvun hidastuminen lapsuudessa ja näköhäiriöt aikuisena sekä hormonipuutokset, etenkin diabetes insipidus. **Meningeooma** on hyvänlaatuisen, aivokalvoista syntyvä kasvain, joka sijaitessaan sellan alueella voi aiheuttaa näköhäiriöitä tai hormonipuutoksia.

Itusolukasvaimet ja ektooppiset pinealoomat ilmenevät yleensä nuorilla aikuisilla aivopaineen nousun aiheuttamana päänsärkyinä, pahoinvointina, kaksoiskuvina, aivolisäkkeen vajaatoimintana, diabetes insipiduksena ja Parinaud'n ilmiönä eli kyvyttömyytenä suunnata katsetta ylöspäin. **Primaarinen keskushermoston lymfooma ja kiinteiden kasvainten etäpesäkkeet** voivat esiintyä aivolisäkkeen tai hypotalamuksen alueella ja aiheuttaa neurologisia ja aivolisäkehormonien puutteen oireita (24,25).

Aivolisäkkeen hyperplasia voi johtua raskaudesta (prolaktiinia tuottavien solujen hyperplasia), pitkäkestoisesta ja hoitamattomasta primaarisesta hypotyreoosista (tyreotropiinisolujen hyperplasia), primaarisesta hypogonadismista (gonadotropiinisolujen hyperplasia), hoitamattomasta lisämunuaiskuoren vaja-

toiminnasta tai Nelsonin oireyhtymästä (kortikotropiinisolujen hyperplasia) (18,26,27). Kasvuhormonia erittävien solujen hyperplasia voi johtua kasvuhormonia vapauttavan hormonin ektooppisesta erittymisestä neuroendokriinisesta kasvaimesta (28).

Hypofysiitti aiheuttaa usein aivolisäkkeen massaan nähden suhteettoman kovaa päänsärkyä, näköoireita, diabetes insipiduksen ja muita aivolisäkehormonien puutoksia. Syöväen immunologinen hoito CTLA-4-vasta-aineilla ja muilla immuuniaktivaation vapauttajilla (checkpoint inhibitors) on uusi ja yleistyvää hypofysiitin aiheuttaja (29). **Aivolisäkkeen märkäpesäkkeet** ilmenevät useimmiten aivolisäkkeen massavaikutuksina, ja vain harvoin potilailla on infektion oireita (30). **Sinus cavernosuksen valtimo-laskimoyhteys ja aivovaltimoiden aneurysmat** voivat muistuttaa radiologisissa tutkimuksissa ja kliinisesti aivolisäkekasvaimia (2,18).

Aivolisäkeadenoomien etiologia

Geneettiset ja epigeneettiset muutokset, jotka vaikuttavat solun jakautumiseen, liittyvät aivolisäkeadenoomien syntyyn. Noin 5 % aivolisäkeadenoomista on perinnöllisiä. Yleisimmät aivolisäkeadenoomille altistavat tunnetut perinnölliset oireyhtymät ja niiden aiheutta-

TAULUKKO 3. Aivolisäkkeen adenoomalle altistavat perinnölliset oireyhtymät.

Oireyhtymä	Mutaatio	Ilmentymät
MEN 1	<i>MEN 1</i> -kasvunrajoitegeeni	Hyperparatyreoosi, haiman tai aivolisäkkeen ym. neuroendokriiniset kasvaimet
MEN 4	<i>CDKN1B</i> -geeni	Hyperparatyreoosi, aivolisäkkeen ym. neuroendokriiniset kasvaimet
Carneyn kompleksi	<i>PRKARIA</i> -geeni (proteiinkinaasi A)	Ihon, limakalvojen ja sydämen myksoomat, täplikäs ihon pigmentaatio, multippletit endokriiniset kasvaimet
Familiaalinen aivolisäkekasvainalttius	AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein)	Aivolisäkkeen adenoomat
Albrightin oireyhtymä	G-proteiinin alfa-alayksikkö	Kasvuhormonia tuottava aivolisäkkeen adenooma, ihon maitokahviläiskät, luuston fibroottinen dysplasia, ennen aikainen puberteetti, lisämunuaisten nodulaarinen hyperplasia
Suksinaattidehydrogenaasi (SDH)-oireyhtymä ja aivolisäkeadenooma	SDH (suksinaattidehydrogenaasi)	Aivolisäkkeen kasvaimet ja paragangliooma/feokromosytooma
DICER1 -oireyhtymä	<i>DICER1</i> -geeni	Pleuropulmonaariblastoomat, aivolisäkkeen, munuaisten, kilpirauhasen kasvaimet

jamutaatiot on lueteltu **TAULUKOSSA 3** (31,32). Aivolisäkeadenoomia seulotaan potilailta, joilla on todettu niille altistava geenimutaatio. Myös ympäristövaikutuksilla ja aivolisäkkeen fysiologisilla muutoksilla voi olla merkitystä adenoomien synnyssä.

Sattumalta todetun aivolisäkekasvaimen selvittely

Aivolisäkekasvaimia löytyy yhä enemmän sattumalöydöksiä, koska kuvantamisia tehdään aikaisempaa enemmän ja tarkemmilla menetelmillä. Aivolisäkkeestä löytyy sattumalta kasvain noin joka kymmenennessä muusta syystä tehdyssä pään magneettikuvauksessa. On varsin yleistä, että sattumalta löydetyn kasvaimen selvittelyissä havaitaan selviä kliinisiä ja hormonaalisia ilmentymiä, joihin ei ole aikaisemmin kiinnitetty huomiota (8).

Neuroradiologisen arvion lisäksi näkökentät ja näön tarkkuus tulee tarkastaa kliinisesti ja tarvittaessa silmälääkärin vastaanotolla näkökenttätutkimuksin, jos kasvainmuutos ulottuu näköhermoristiin (21).

Radiologisessa tutkimuksessa aivolisäkkeen adenoomaksi epäillyn kasvaimen selvittelyyn kuuluvat tutkimukset endokrinologian poliklinikassa aivolisäkkeen vajaa- ja liikatoiminnan sulkemiseksi pois (**TAULUKKO 1**). Vähimmäis-

selvityksiin kuuluvat prolaktiini-, T₄v-, tyreotropiini- ja kortisolipitoisuuksien mittaaminen. Lisäksi miehiltä mitataan testosteronipitoisuus ja premenopausaalisilta naisilta estradiolipitoisuus, jos kuukautisia ei ole. Mikäli oireet tai löydökset viittaavat akromegaliaan tai Cushingin oireyhtymään, määritetään IGF-I- ja kasvuhormoniarvot ja tehdään lyhyt deksametasonikoe. Hoitoa ja seuranta käsittelevät Lindholm ym. tässä numerossa. Vaikka hormonien liika- tai vajaeritystä tai neurologisia oireita ei olisi, kaikki muutokset kuvataan uudelleen kasvutaipumuksen selvittämiseksi puolen vuoden (makroadenooma) tai 1–2 vuoden (mikroadenooma) kuluttua.

Lopuksi

Aivolisäkekasvaimia löytyy paitsi niihin liittyvien oireiden (näkö- ja hormonilöydösten) vuoksi tehdyissä MK:issa, myös yhä enemmän sattumalöydöksiä. Aivolisäkekasvaimet tutkitaan erikoissairaanhoidossa moniammatillisesti. Selvittelyyn osallistuvat endokrinologi ja neuroradiologi sekä tarvittaessa neuro-oftalmologi, neurokirurgi ja neuropatologi. ■

Kiitämme Antti Branderia arvokkaista kommentista kirjoituksen neuroradiologiseen osuuteen.

KIRJALLISUUTTA

1. Aivolisäke. Lääkärikirja Duodecim -kuvat 2008 [julkaistu 27.6.2008]. www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/tk.koti?p_artikkeli=idk00239&p_teos=idk.
2. Go JL, Rajamohan AG. Imaging of the sella and parasellar region. *Radiol Clin North Am* 2017;55:83–101.
3. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, ym. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203–16.
4. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, ym. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268–75.
5. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, ym. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol* 2014;171:519–26.
6. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA* 2017;317:516–24.
7. Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus* 2012;32:E2.
8. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, ym. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:894–904.
9. Dekkers O, Pereira A, Romijn J. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3717–26.
10. Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009.
11. Fliseriu M, Hashim I, Karavitami, ym. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888–921.
12. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, ym. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88.
13. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, ym. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933–51.
14. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol* 2015;593:493–506.
15. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine* 2016;52:427–40.
16. Asa SL, Ezzat S. Gonadotrope Tumors. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;143:187–210.
17. Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:199–209.
18. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, ym. management of endocrine disease: pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R171–84.
19. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993;33:610–7.
20. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, ym. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015;122:803–11.
21. Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M, ym. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol* 2016;27:104–14.
22. Saeger W, Petersenn S, Schofi C, ym. Emerging histopathological and genetic parameters of pituitary adenomas: clinical impact and recommendation for future WHO Classification. *Endocr Pathol* 2016;27:115–22.
23. Culver SA, Grober Y, Ornan DA, ym. A case for conservative management: characterizing the natural history of radiographically diagnosed Rathke cleft cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3943–8.
24. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, ym. Aggressive pituitary adenomas – diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:423–35.
25. Sav A, Rotondo F, Syro LV, ym. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:99–104.
26. Scheithauer BW, Moschopoulos M, Kovacs K, ym. The pituitary in klinefelter syndrome. *Endocr Pathol* 2005;16:133–8.
27. Shimono T, Hatabu H, Kasagi K, ym. Rapid progression of pituitary hyperplasia in humans with primary hypothyroidism: demonstration with MR imaging. *Radiology* 1999;213:383–8.
28. Ezzat S, Asa SL, Stefaneanu L, ym. Somatotroph hyperplasia without pituitary adenoma associated with a long standing growth hormone-releasing hormone-producing bronchial carcinoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:555–60.
29. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, ym. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1361–75.
30. Vates GE, Berger MS, Wilson CB. Diagnosis and management of pituitary abscess: a review of twenty-four cases. *J Neurosurg* 2001;95:233–41.
31. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, ym. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:461–76.
32. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, ym. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006;312:1228–30.

SAARA METSO, osastonylilääkäri
TAYS, endokrinologian yksikkö, sisätautien vastuualue

JOONAS HAAPASALO, erikoislääkäri
TAYS, neurokirurgian yksikkö

FRANK SIEVERS, erikoislääkäri
TAYS, neurokirurgian yksikkö

HANNU HAAPASALO, osastonylilääkäri
FimLab Oy, patologisten yksikkö

PIA JAATINEN, professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Seinäjoen keskussairaala, sisätautien toimintayksikkö

SIDONNAISUDET
Saara Metso: Ei sidonnaisuuksia
Joonas Haapasalo: Apuraha (Suomen neurokirurginen yhdistys, Maire Taposen säätiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic, Ethicon Biosurgery)
Frank Sievers, Hannu Haapasalo ja Pja Jaatinen: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Diagnosis of tumors of the pituitary region

Adenomas, i.e. benign glandular tumors are the most common tumors of the pituitary region. Clearly less common are pituitary cancers and metastases of other cancers, craniopharyngoema and meningeoma. Key lesions in the differential diagnosis include Rathke's cyst, physiologic pituitary enlargement, hypophysitis, and empty sella syndrome. Tumors can cause neurological symptoms, hormonal dysfunctions, or be detected as incidental findings. In the case of suspected tumor, imaging of the pituitary gland should be carried out by using targeted magnetic resonance imaging (MRI), and hypersecretion or hyposecretion of pituitary hormones checked by hormone assays. Even small adenomas may cause hypersecretion of the hormones, but usually only tumors larger than 1 cm in size result in hypofunction, when normal functioning of the pituitary tissue is disturbed. An exception to this is hypogonadism associated with even a small prolactinoma. The nature of the pituitary tumor is established in specialized care in multiprofessional collaboration. The referral is usually made to the endocrinology clinic.