OFTA DIFFUSA SYMTOM VID HYPOFYSSJUKDOM

Få patienter, men stor kostnad–nyttaeffekt av behandling

Endokrinologin kring hypofysen och dess sjukdomar är komplex, och vägarna till korrekt diagnos många. Flertalet hypofyssjukdomar utgörs av tumörer, huvudparten av dessa är adenom. Symtomflora och diagnostik diskuteras i en översikt.

I Sverige insjuknar mer än 100 människor per miljon invånare och år i hypofyssjukdomar. Precisa incidenstal är dock svåra att få fram, då många fall – särskilt av prolaktinom – diagnostiseras och behandlas i öppen vård och således inte blir registrerade. Flertalet hypofyssjukdomar utgörs av tumörer, där huvudparten är endokrint inaktiva eller aktiva adenom (Tabell I). Tumörerna är nära nog aldrig metastaserande, men 30–40 procent av dem är invasivt växande, dvs har brutit igenom den omgivande barriären av dura i sella turcica och kan växa in i sfenoidalsinus, parasellärt i sinus cavernosus, suprasellärt direkt mot hjärnan utan mellanliggande skikt av diafragma sellae eller i benvävnad i corpus sfenoidale.

Hos en mindre andel patienter uppkommer akuta neurologiska symtom i samband med en akut intrasellär expansion orsakad av en blödning eller infarkt i tumören. Huvudparten av tumörerna har dock en långsam tillväxt, vilket medför att de flesta patienter visar en långsam symtomutveckling. Tumörerna är därför förhållandevis stora då patienten söker för sin sjukdom.

Vägarna till diagnos är fyra:
- hypofysär underfunktion,
- hypofysär överfunktion,
- lokala symtom såsom huvudvärk, synfälts- och synpåverkan, dubbelseende,
- diagnos av en slump.

Symtomfloran vid hypofyssvikt: de lågviktiga symtomens tyranni

Trötthet, uttröttbarhet, okarakteristisk sjukdomskänsla, kroppsvärk (särskilt i extremiteternas periferi), aptitlöshet utan särskild viktminskning, oförmåga att hyperpigmenteras i solsken samt yrsel. Tyder dessa symtom på en kortisolbrist beroende på sviktande produktion av adrenokortikotropt hormon (ACTH) (Figur 1)?

Trötthet, frusenhet, tröghet i tanke och rörelser, torr hud, långsamhet. Kan detta vara en hypotyreos beroende på brist på tyreoideastimulerande hormon (TSH)?

Ökat sömnbehov, dålig kvalitet på både vakenhet och sömn, behov av att äta ofta, akutlängtan efter sötsaker, muskelsvaghet, fettansättning kring buken (som bara inte går att svälta eller arbeta bort), tunn krackelerad hud och en pinande uttröttbarhet. Brist på tillväxthormon (GH)?

Det sexuella livet, initiativförmågan, den kroppsliga och psykiska styrkan är borta; nu finns bara impotensen, svettningarna i skov och återigen den okarakteristiska kroppsvärken. Symtom på hypogonadism beroende på brist på luteiniseringshormon och follikelstimulerande hormon (LH/FSH)?

Oförmåga att få igång amningen – det enda kliniska tecknet vi har på bristande prolaktinfunktion?

Tillsammans ger dessa symtom en klassisk anamnes på panhypopituitarism, som vanligen orsakas av stora, endokrint inaktiva (tidigare kallade kromofoba) adenom, stora prolaktinom eller kraniofaryngeom. Även infarcering samt inflammation och atrofi av framloben kan ge panhypopituitarism, som blir särskilt svårfångad när datortomografi (DT) eller magnetresonansundersökning (MR) visar »normalstor» hypofys.

Symtom vid överproduktion av hypofyshormoner

Den prolaktinproducerande hypofystumören är den vanligaste endokrint aktiva tumören. Patienten har inte något »dysendokrint» utseende. Besvären är relaterade till prolaktinets hämmande effekt på gonadaxelns alla nivåer. Förutom menstruationsstörningar, bristande libido och impotens besväras patienten av spontan eller palpatoriskt provocerbar galaktorré, dåligt minne, oförmåga att koncentrera sig och ofta en vätskeretention på några få kilo.

Den GH-producerande tumören medför att samtliga kroppens cellsystem utsätts för ett kroniskt överskott av anabolismens, lipolysens och vätskeretentionens hormon. Tillväxten av skelett och brosk märks mest på händer och fötter, käke, näsa och öron. Värk i rygg och perifera leder är inte ovanligt. Mjukdelsökningen ger allmän svullnadskänsla, svettningar, svullna, stela, fumliga fingrar och snarkningar.

Tillväxthormonets stimulering av tyroxinets dejodering till biologiskt aktivt trijodtyronin (T 3) ger en hypermetabolism med ökad värmekänsla och varmsvettningar. Kroppen blir fettfattig med accentuering av muskler och alltmer grovfårade fettfattiga kinder, riklig grovporig hud samt inte så sällan huvudvärk och diabetes mellitus.

Vid diagnos kan patienten i majoriteten av fallen erinra sig ökande besvär

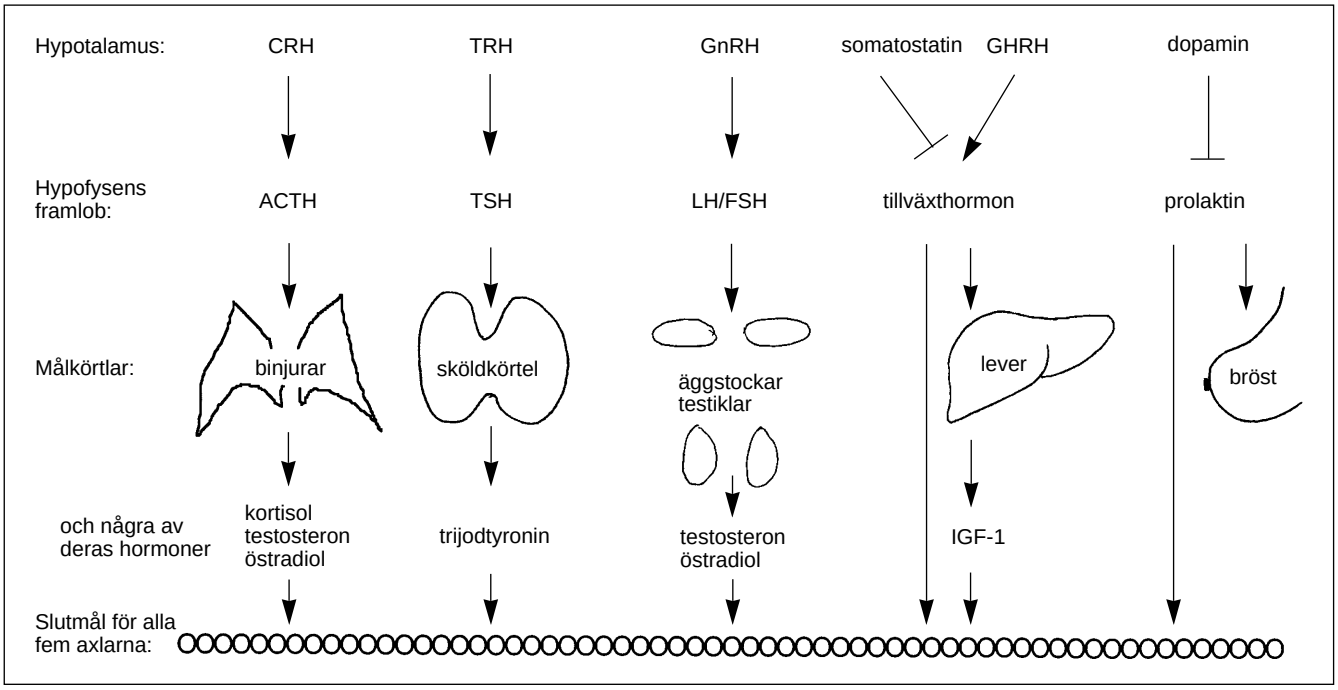
Författare

SIGBRITT WERNER
lektor, Karolinska institutet, Stockholm; överläkare, Centrum för metabolism och endokrinologi, Huddinge sjukhus. Artikeln har skrivits tillsammans med övriga medlemmar i Svenska hypofysgruppen.

Svenska hypofysgruppen

Svenska hypofysgruppen, där artikelförfattaren ingår, kom till under riksstämman 1989 och blev en av Medicinska forskningsrådets planeringsgrupper. De sex sjukvårdsregionerna har vardera valt två representanter (med suppleanter) till gruppen, som arbetar för att förbättra diagnostik, behandling och forskning kring patienter med hypofyssjukdomar.

Övriga ledamöter i gruppen är *Bengt-Åke Bengtsson*, Göteborg; *Hans Bolander*, Uppsala; *Margareta Bramnert*, Malmö; *Olof Bynke*, Linköping; *Tommy Olsson*, Umeå; *Björn Petruson*, Göteborg; *Torgny Rasmuson*, Umeå; *Stig Valdemarsson*, Lund; *Kerstin Westermark*, Uppsala; *Anders Änggård*, Stockholm; *Peter Öhman*, Linköping.



Figur 1. Schematisk bild över några viktiga hypotalamus-hypofysberoende hormonproduktioner.
Stimulering är markerad med ↓, hämning med ⊥.
CRH = corticotropin releasing hormone; TRH ≈ thyrotropin releasing hormone; GnRH = gonadotropin releasing hormone; GHRH = growth hormone releasing hormone.
Slutmål för alla fem axlarna är alla kroppens ca 10^{14} = 100 000 000 000 000 celler. Kortisol, trijodtyronin och IGF-1 är nödvändiga för liv. De övriga är optimerare av livsfunktionerna.

under tiotalet år, kanske omfattande karpaltunnelsyndrom, snarkoperation, utredning för höftledsartros eller lumbalstenos.

Den ACTH-producerande hypofystumören ger katabolismens, proteinnedbrytningens, syndrom i alla kroppens cellsystem. Varje individ illustrerar detta på sitt sätt. De tydligaste tecknen är plufsigheten, ansiktsrundningen och den fjuniga behåringen i ansiktet, i kombination med fettansättningen centralt på kroppen och supraklavikulärt. Depression, striae, hypertoni, osteoporos med kotkompressioner, diabetes mellitus och blödningstendens parad med trombostendens kompletterar den kliniska bilden.

80 procent av alla Cushing-syndrom beror på ett ACTH-producerande hypofysadenom. De övriga kan orsakas av binjuretumör, ektopisk produktion av kortikotropinfrisättande hormon eller ACTH från tumörer från ett trettiotal lokalisationer i kroppen, företrädesvis lunga, tymus och bukspottkörtel.

Den TSH-producerande hypofystumören är en raritet; endast någon patient/år diagnostiseras i Sverige. Kliniken är hypertyreos associerad med förhöjt TSH. Det senare förbises ofta, och de flesta patienter har tyvärr redan genomgått tyreoideaoperation eller radiojodbehandling för sin hypertyreos när diagnosen ställs vid »hypertyreosrecidivet».

Blandtumörer är vanligt förekommande vid GH- och prolaktinproducerande tumörer. Ca 30 procent av patienterna med akromegali visar samtidig överproduktion av prolaktin [1]. Vid diagnostik av prolaktinom är det viktigt att utesluta GH-komponent i denna tumör, eftersom primärbehandlingen då blir kirurgisk och inte farmakologisk med oral dopaminagonist.

De endokrint inaktiva tumörerna kan producera varierande mängder såväl av gonadotropinerna LH och FSH som av den alfa-polypeptidkedja som är identisk i LH, FSH och humant koriongonadotropin (HCG). Omkring en tredjedel av de »endokrint inaktiva» adenomen har förhöjda koncentrationer av alfa-HCG/alfa-subenhet i serum vid diagnostillfället.

Biokemisk diagnostik

Vilka tips kan hjälpa kolleger att i strömmen av hjälpsökande ta rätt prov i rätt tid? Vid sjukdom i hypotalamus eller hypofys är kardinalkonceptet att hormonproduktionen från binjurar, sköldkörtel, äggstockar/testiklar är låg beroende på bristfällig stimulering från hypotalamus–hypofys. Denna låga målkörtelproduktion av hormoner kan inte uppregleras av ökad hypofyshormonaktivitet, eftersom systemet med negativ såväl som positiv återkoppling är satt ur funktion (Figur 1).

Hypogonadism skall tas som hjälp till tidig diagnostik, främst vid endokrint inaktiva tumörer och vid prolaktinom. Patienten själv, man såväl som kvinna, verbaliserar vanligen inte dessa besvär eftersom också libido saknas.

Tabell I. Sellaregionens tumörer och deras inbördes fördelning hos vuxna.

	Procent
Endokrint inaktiva adenom	30
Prolaktinproducerande adenom	30
GH-producerande adenom	20
ACTH-producerande adenom	10
LH/FSH-producerande adenom	2
TSH-producerande adenom	1
Kraniofaryngeom	5
Kolesteatom, hamartom, meningeom, granulom, metastaser, gliom, rabdomyosarkom	1

Tabell II. Provtagning för diagnostik av hypofyssjukdomar.

Frågeställning	
Hypogonadism	Kvinnor: S-LH, S-FSH, östradiol, S-prolaktin Män: S-LH, S-FSH, S-testosteron, S-prolaktin
Kortisolbrist	S-kortisol kl 08–09. Om <400 nmol/l, utförs ACTH-test.
Kortisol-överskott	Dygnsutsöndring av kortisol. Dexametason-hämningstest.
Hypo- och hypertyreos	S-TSH, S-T 4, S-T 3
Tillväxthormon, brist eller överskott	S-GH, S-IGF-1

ANNONS

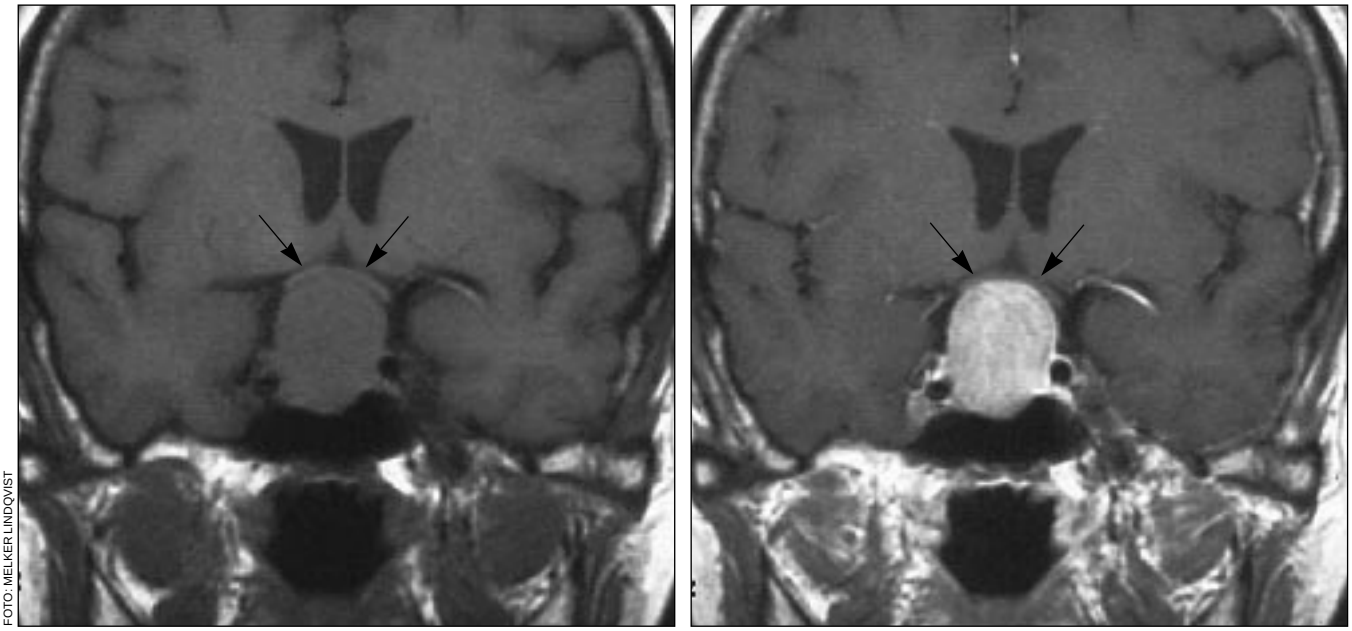


FOTO: MELKER LINDQVIST

Figur 2. Koronala T 1-viktade bilder av hjärnan hos 56-årig man med stor, endokrint inaktiv hypofystumör. T v före och t h efter tillförsel av gadoliniumkontrast intravenöst. Efter kontrast sker en homogen uppladdning av tumören. Synnervskorsningen, som är markerad med pilar, är kraftigt upplyft och sträckt över tumörens övre del men ej påtagligt komprimerad.

Alla vet att man skall utreda hypogonadismen hos en kvinna under 50–55 år som inte har regelbunden menstruation. Låga–»normala» gonadotropinvärden (LH/FSH) i kombination med lågt östrogen hos en kvinna efter menopaus är ett lika starkt tecken på hypotalamisk/hypofysär insufficiens som amenorré med låga–»normala» LH/FSH-värden är hos en icke gravid kvinna i fertil ålder.

Testosteronets produktions- och eliminationshastighet sjunker successivt hos män över 50 år, men en man behåller vanligen livet ut sina testosteronnivåer inom nedre referensområdet. Nivåer under detta, i kombination med normala eller låga LH/FSH-värden, talar för hypofyssjukdom. Mäns hypogonadism förblir dock länge odiagnostiserad. Vi bör betänka detta och själva hämta fram anamnesen vid mötet med män som söker för lågviktiga devitaliseringssymtom.

Kortisolbrist ger, till skillnad från Mb Addison, ingen kombinerad hyperkalemi–hyponatremitendens, eftersom renin–angiotensin–aldosteronsystemet är intakt. Blodtrycket är för åldern lågt, framför allt i stående, men vanligen inte så uttalat lågt som vid kortisolbrist beroende på binjurebarksjukdom. S-kortisol överstigande 400 nmol/l klockan 08–09 vid fasta talar starkt emot kortisolbrist.

På patienter med nivåer därunder utförs ACTH-test. Vid det hittills mest använda testet ges 250 µg Synacthen intravenöst i bolus vid valfri tidpunkt på dagen; efter 30 minuter skall serumkortisol normalt överstiga 550 nmol/l. Vid en modernare variant av ACTH-testet ges 1 µg Synacthen intravenöst i bolus och S-kortisol mäts efter 30 respektive 40 minuter. Normalsvar, mer än 550 nmol/l, krävs vid 30′ eller 40′ [2].

ACTH-testet, som inte ger några biverkningar, kan också användas vid screening för att upptäcka den kortisolbrist som beror på primär binjurebarksjukdom (Mb Addison), framför allt vid den allra vanligaste formen av kortisolbrist, den iatrogena efter perioder av steroidbehandling. ACTH-testet ger sålunda hållpunkter för kortisolbrist oavsett orsak. Ytterligare utredning krävs för nivådiagnostik av bristen.

Kortisolöverproduktion ger sig tillkänna genom förhöjd dygnsutsöndring av kortisol i urinen, och diagnosen säkerställs ytterligare genom dexametasonhämningstest. Klockan 23 intar patienten 1 mg dexametason per os, och serumkortisol analyseras klockan 08 morgonen därpå. Om kortisolnivån då överstiger 70–100 nmol/l (sämre hämbarhet i hög ålder) talar detta också för Cushing-syndrom beroende på autonom överproduktion av kortisol.

Sköldkörtelhormonbrist manifesterar sig genom lågt S-T 4 i kombination med ett S-TSH-värde som, till skillnad från det vid den vanliga primära hypotyreosen, ligger lågt eller inom normalvärdesområdet. Under utvecklingen av en hypotyreos blir S-T 4 patologiskt lågt betydligt tidigare än S-T 3. Notera också att TSH vid enstaka tillfällen kan vara måttligt förhöjt. Sådana falskt förhöjda TSH-nivåer, 5–12 mU/l, kan bero på samtidig kortisolbrist eller sekretion av abnorma TSH-molekyler.

Sköldkörtelhormonöverskott fastställs genom analys av S-TSH, T 3 och T 4. Vid TSH-producerande hypofystumörer är samtliga värden förhöjda.

Tillväxthormonbrist kan inte påvisas med enstaka serumanalyser. För en säker/säkrare diagnos krävs stimuleringstest såsom insulininducerad hypoglykemi eller arginintillförsel. Ett enstaka GH-värde överstigande 3 mg/l (9 µU/l) »utesluter» svår GH-brist. »Insulin-like growth factor»-1 (IGF-1), som speglar tillväxthormoninsöndringen över dygnet, är inte heller diagnostiskt för GH-brist hos vare sig barn eller vuxna. Ett för åldern lågt IGF-1-värde talar starkt för GH-brist, men ett normalt IGF-1, mätt med de metoder som idag står till buds, utesluter inte brist.

Överskott av tillväxthormon kan inte heller fastställas med ett enstaka serumprov; den normala serumprofilen under dygnet varierar från icke detekterbara nivåer – mindre än 0,1 µg/l – till 40–60 µg/l, varierande beroende på kön, ålder och kroppsmasseindex (body mass index, BMI).

Totalproduktionen av GH per dygn är dock likartad hos könen och minskar efter 20-årsåldern linjärt med stigande ålder. Ett enstaka GH-värde är därför av låg diagnostisk vikt. Vid GH-tumör är GH hela tiden detekterbart i serum. En GH-tumör kan ge en dygnsmedelprofil av GH i serum från 5 till 2 000 µg/l. Ett icke detekterbart värde »utesluter» GH-producerande hypofystumör. Ett för åldern höjt serum-IGF-1 talar starkt för

GH-tumör, medan ett normalt IGF-1 inte utesluter GH-tumör.

Lokala tecken på hypofystumör

Huvudvärk. Vid en akut intrasellär expansion beroende på infarkt/blödning uppkommer ofta en svår huvudvärk, som kan påminna om den vid akut subaraknoidalblödning. Värken brukar dock inte ha den åskknallskaraktär som är kardinaltecknet vid denna sjukdom. Tecken på färsk eller gammal blödning ses hos omkring var fjärde patient i ett operationsmaterial.

Huvudvärk förekommer även som lokalsymtom utan akuta episoder och torde sammanhänga med ett ökat intrasellärt tryck i samband med tumörexpansionen.

Synfälts-/synundersökning. Varken patienten eller läkaren brukar uttrycka sig så, att ett neurooftalmologiskt status befinns nödvändigt på ett tidigt stadium. Patienten säger: »Jag ser dåligt, någonting är fel med ögonen.» Läkaren undersöker ögonbottnar och visus. Synfältsapparaten kanske står i ett annat rum, hanteras av en annan person, och frågeställningen synfältsdefekter finns inte på remissen. Tyvärr har både Donders test och dubbelkonfrontationsprov låg känslighet när det gäller att finna subtila synfältsbortfall. Om man inte har tillgång till t ex färgmättnadstest, som kan utföras enkelt via »red square test» enligt Mandahl [3], bör patienten remitteras till ögonläkare.

Det är heller inte så ovanligt att patienten inte själv uppmärksammat sin synnedsättning, särskilt om endast en sida påverkats. En del patienter har inte bekymrat sig om sin synnedsättning, vilket kan sammanhänga med det inslag av indolens som ibland förekommer vid hypotalamus–hypofyspåverkan av stora tumörer.

Som ansvarig doktor måste man därför vara extra uppmärksam på detta problem och påskynda diagnostik och behandling, eftersom opticuspåverkan till en början är reversibel efter en adekvat dekompression av synnerverna.

DT eller MR av hypofysområdet? Om anamnes, status, utfall av provtagningen eller ögonundersökningen talar för hypofystumör är magnetresonansundersökning (MR) förstahandsvalet, både för den topiska diagnostiken och för differentialdiagnostiken – adenom versus kraniofaryngiom, meningiom, aneurysm etc (Figur 2). Även med de allra senaste instrumenten utesluter dock inte datortomografi tumörer på en centimeters diameter eller mindre. Inte heller MR, med och utan kontrast, avslöjar mer än ca 70 procent av ACTH- och prolaktin-producerande mikroadenom.

Detta visar vikten av anamnes – inte minst sexualfunktionerna, status, utfall av provtagning och ögonundersökning – innan man beslutar sig antingen för den billigare datortomografin för att utesluta patologi större än 1 cm i diameter inom sellaregionen eller för den känsligare men dyrare MR-undersökningen.

Hypofyssjukdom upptäckt av en slump

Hypofystumörer med överproduktion av GH, ACTH, eller TSH kan, ibland av en ren tillfällighet, diagnostiseras makroskopiskt via akromegali, Cushing-syndrom eller hypertyreos. Grav synfältspåverkan och visusnedsättning kan vara orsak till att patienten råkar illa ut i trafiken och skallskadas. Akut DT påvisar då tumören. Feber och diarrésjukdomar kan bli ytterligt dramatiska hos patienter med panhypopituitarism. Hög feber hos svårt sjuka patienter behöver inte alltid bero på en infektion, utan kan vara orsakad av kortisolsvikt. En bihåleröntgen kan visa att turksadeln är förstorad eller destruerad. Standarddoser av farmaka kan vara toxiska för patienter med kortisol–sköldkörtelhormonbrist. Förhöjt S-kolesterol kan vara tecken på hypotyreos, primär såväl som sekundär, inte på en primär lipidrubbning.

Arbetet fortsätter

Vi arbetar vidare på våra program för diagnostik, behandling och uppföljning av hypofystumörer, bl a på prospektiva arbeten rörande operationsprotokoll samt resultatet av sinus petrosus-samplingar för differentialdiagnostik av hypofysära och ektopiska Cushing-syndrom.

En ny neuroradiologisk klassifikation av hypofystumörer och kraniofaryngeom är också under utarbetande.

Ur ett vitt samhällsperspektiv rör det sig om få patienter, där sjukvårdsinsatsen har stor kostnad–nyttaeffekt. Majoriteten återfår sin livskvalitet och kan återgå i arbete. Ju tidigare vi upptäcker hypofystumörerna, desto mindre är de vid behandlingstillfället och desto bättre blir behandlingsresultaten.

Referenser

1. af Trampe E, Lundell G, Lax I, Werner S. External irradiation of growth hormone producing pituitary adenomas: prolactin as a marker of hypothalamic and pituitary effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 655-60.
2. Rasmuson S, Olsson T, Hägg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 151-6.
3. Mandahl A. Red square test for visual field screening. A sensitive and simple bedside test. Acta Ophthalmol (Copenh) 1994; 72: 683-7.



MISSÖDEN
MISSTAG
MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11–50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

– – – – – – – – – – – – – – –

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag, Missbruk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603,114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden» Telefax 08-20 76 19