

Incidentalom i hypofysen ses ofta, måste utredas

Frågan är: Operera, medicinera eller bara följa utvecklingen?

Med nya undersökningsmetoder som datortomografi och magnetresonanstomografi finner man ofta röntgenologiska tecken på hypofysförändring, som många gånger visar sig vara hypofystumör men också kan vara av annan natur. Om undersökningen gjorts av annan orsak än misstanke om sjukdom i hypofysen benämns dessa förändringar incidentalom. Förändringar <1 cm i diameter (mikroincidentalom) bör utredas framför allt med frågeställningen hormonell överproduktion, medan förändringar ≥1 cm (makroincidentalom) bör undersökas med avseende på såväl hormonproduktion som synfältspåverkan. Mikroincidentalom tillväxer sällan, medan makroincidentalom gör det i ca 20–25 procent av fallen, och då krävs nya ställningstaganden.

Utvecklingen av nya röntgenologiska metoder såsom datortomografi (DT) och magnetresonanstomografi (MRT), med betydligt förbättrad upplösning, har gjort det möjligt att påvisa ett ökat antal, oftast smärre anatomiska förändringar i olika organ, bl a hypofysen [1, 2]. Då dessa fynd görs vid undersökningar som utförts av annat skäl än misstanke om sjukdom i hypofys, sköldkörtel respektive binjurar benämns de ofta incidentalom, eftersom de upptäcks »incidentally».

Vid påvisande av de ofta diskreta avvikelserna vid incidentalom i hypofysen är det givetvis av största vikt att kunna avgöra om dessa är patologiska eller normalvarianter, eftersom detta är

avgörande för huruvida den påvisade förändringen kräver ytterligare utredning eller ej. Misstanke om hypofystumör bör leda till relativt omfattande utredning vad gäller hypofysfunktionen, och utvecklingen bör följas under lång tid.

Hypofysens normala utseende

Normalt ökar hypofysens storlek under barn- och ungdomsåren. Kvinnor har större hypofys än män i 20–30-årsåldern. Under graviditeten ökar hypofysens storlek gradvis med graviditetslängden; dess volym kan öka med mer än 100 procent [3]. Hypofysen är störst och rundast den första veckan post partum. Den normaliseras därefter inom en vecka till sex månader [4].

Det föreligger ingen skillnad mellan lakterande och icke lakterande kvinnor. Lurie och medarbetare [5] fann att hypofysens storlek minskar kontinuerligt hos vuxna i åldern 26–79 år hos båda könen. Någon könsdifferens vad gäller hypofysstorleken kunde inte påvisas i detta material [5]. I en senare studie fann Hall och medarbetare [6] emellertid en könsdifferens även i åldern 18–60 år.

I åldern 11–20 år uppvisar flickor en uppåt konvex hypofys i 37–53 procent av fallen [7]. Samma fenomen förekommer hos drygt en tredjedel av kvinnor i åldern 26–79 år men finns inte hos män [5]. Konvexiteten hos flickor är ensidig i 64 procent av fallen. Tjugofem procent företer sfärisk hypofys [7].

Stjälkdeviation har påvisats vid MRT hos 46 procent (23/50) av friska individer utan att man funnit belägg för hypofysadenom [8] och är vanligare hos kvinnor (59 procent) än hos män (39 procent).

Hypofysförändringar

Den vanligaste hypofysförändringen är adenom. De är nästan alltid av benign karaktär även om de kan växa invasivt. Adenom som har en diameter <10 mm benämns mikroadenom, de ≥10 mm makroadenom. Förekomst av adenom aktualiserar frågan om överproduktion av hypofyshormon. Makroadenom har också klinisk betydelse vad gäller dels suprasellär utbredning, dels chiasma-

påverkan och risk för hypofysinsufficiens. Den vanligaste typen av adenom är prolaktinom, därefter kommer adenom utan sekretorisk funktion (Tabell I). De sistnämnda kan dock ibland producera α - eller β -glykoproteiner utan känd hormonell funktion [9], ibland innehåller dessa adenom ACTH [10]. Troligt är att utredning av patienter med hypofysincidentalom kommer att leda till en ökning av andelen av såväl icke hormonproducerande tumörer som tumörer med asymtomatisk gonadotropinproduktion.

De röntgenologiska tecken som anses tala för hypofystumör är framför allt lågsignalerande områden efter kontrasttillförsel (Figur 1). Uppåt konvex hypofys och stjälkdeviation har tidigare ansetts vara indirekta tecken på hypofystumör [16] men förekommer ofta fysiologiskt. Man kan inte med vare sig DT eller MRT skilja adenom från andra förändringar som kan förekomma i hypofysregionen, exempelvis kraniofaryngiom, meningiom, gliom, Rathkes cysta.

Högre prevalens vid MRT än vid DT

Vid DT är prevalensen incidentalom 11,2–20 procent [17, 18]. Anmärkningsvärt är att endast 6,5 procent av patienter med CNS-symtom har befunnits ha incidentalom [18].

Hall och medarbetare [6] vid National Institutes of Health (USA) utförde MRT på 100 friska individer med könsfördelningen 70 kvinnor, 30 män och åldersfördelning 18–60 år, vilket motsvarar ålders- och könsfördelningen av säkerställd hypofyssjukdom. De fann då att hos friska individer har lågsignalerande områden med en diameter på $3,9 \pm 0,9$ mm kunnat påvisas i 40 procent av fallen [6]. Försökspersonerna bedömdes som friska enligt anamnes och status. Vid biokemisk screening med avseende på hypotalamisk/hypofysär hormonproduktion fann man två individer med lätt, primär hypotyreoos. Granskningen utfördes av tre neuroendokrinologer med stor erfarenhet. I tio fall (7 kvinnor, 3 män), vilket motsvarar 10 procent av materialet, var minst två av granskarna eniga om fyndet av fokala

Författare

MARGARETA BRAMNERT

med dr, specialistläkare, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.



Figur 1. Vänstra bilden: I hypofysens övre omfång syns till höger på bilden (pilen) ett 4 mm stort område med lägre kontrastuppladdning än i den övriga, normala hypofysvävnaden vid MRT-undersökning. Högra bilden: Vid kontroll efter ett år har förändringen samma utseende.

områden med minskad signalintensitet i hypofysen efter tillförsel av gadolinium, möjligen talande för hypofysadenom. Förändringarnas storlek var 3–6 mm i diameter.

I en annan studie [19] utfördes MRT på 52 friska individer. Dessa MRT-bilder blandades på ett randomiserat sätt med MRT från 14 patienter med kända mikroadenom, och samtliga granskades. Förutom samtliga patienter bedömdes 20 friska individer ha mikroadenom. De lågsignalerande områdena var emellertid mindre och inte så mörka hos de friska kontrollerna som hos patienterna. Hypofysens storlek, symmetri och stjälkens läge skilde sig inte mellan grupperna.

Varierande prevalens vid obduktion

I obduktionsmaterial varierar förekomsten av hypofystumör betydligt. I en undersökning av Costello och medarbetare [20] avseende 1 000 patienter utan tidigare känd hypofysförändring var prevalensen 22,5 procent. I en senare publicerad undersökning av Teramoto och medarbetare [21], som också omfattade 1 000 patienter, var prevalensen däremot endast 3,1 procent, och adenom större än 2 mm i diameter förelåg hos 1,8 procent. I mindre material var

frekvensen 1,1–11 procent med en diameter överstigande 2–3 mm [17, 22–25]. Detta bör ställas i relation till att detektionsgränsen uppgår till 2–3 mm för lågsignalerande områden med aktuell DT- och MRT-teknik.

Den stora skillnaden i prevalens förklaras troligen av att man har olika definitioner på hypofysadenom och av att patientmaterialen skiljer sig åt. I undersökningen av Teramoto och medarbetare [21] utgjordes materialet huvudsakligen av patienter som dött akut, medan materialet i övriga studier framför allt utgjordes av långtidssjuka sjukhusfall.

Intressant är att man sammantaget fann endast tre makroadenom i obduktionsmaterialen omfattande 1 000 patienter. Sannolikt beror detta på att makroadenom ger hormonellt eller morfologiskt betingade symptom som leder till diagnos och adekvat behandling tidigt. I obduktionsmaterialen var cirka hälften av hypofysförändringarna adenom, resten var huvudsakligen Rathkes cysta.

Incidentalom förekommer sällan före 40 års ålder, därefter är prevalensen oförändrad genom dekaderna [21]. Rathkes cysta, däremot, kan förekomma även i tidigare åldrar [21].

Endokrin aktivitet

Sammanlagt har 52 patienter med incidentalom i form av mikroadenom utvärderats med avseende på hypofysfunktionen [6, 19, 26, 27]. Hypogonadism förelåg hos en individ med mikroadenom, medan en patient hade förhöjt IGF-I utan hämning av tillväxthormonfrisättningen vid peroral glukosbelastning. Enstaka TSH-producerande incidentalom förekommer i litteraturen som fallbeskrivningar [28, 29].

Hypofysfunktionen har studerats hos sammanlagt 27 slumpmässigt upptäckta patienter med makroadenom [26, 27]. Tre hade hypogonadism, bland dem en postmenopausal kvinna. Två män hade stegrat prolaktin, men normal

libido och normalt serumtestosteron, två hade förhöjd α -subenhet.

Synfältspåverkan

Av ovanstående 27 makroadenom [26, 27] hade 7 suprasellär utbredning, varav 2 gav upphov till bitemporal hemianopsi och ett annat dislokerade nervus opticus.

Prognos

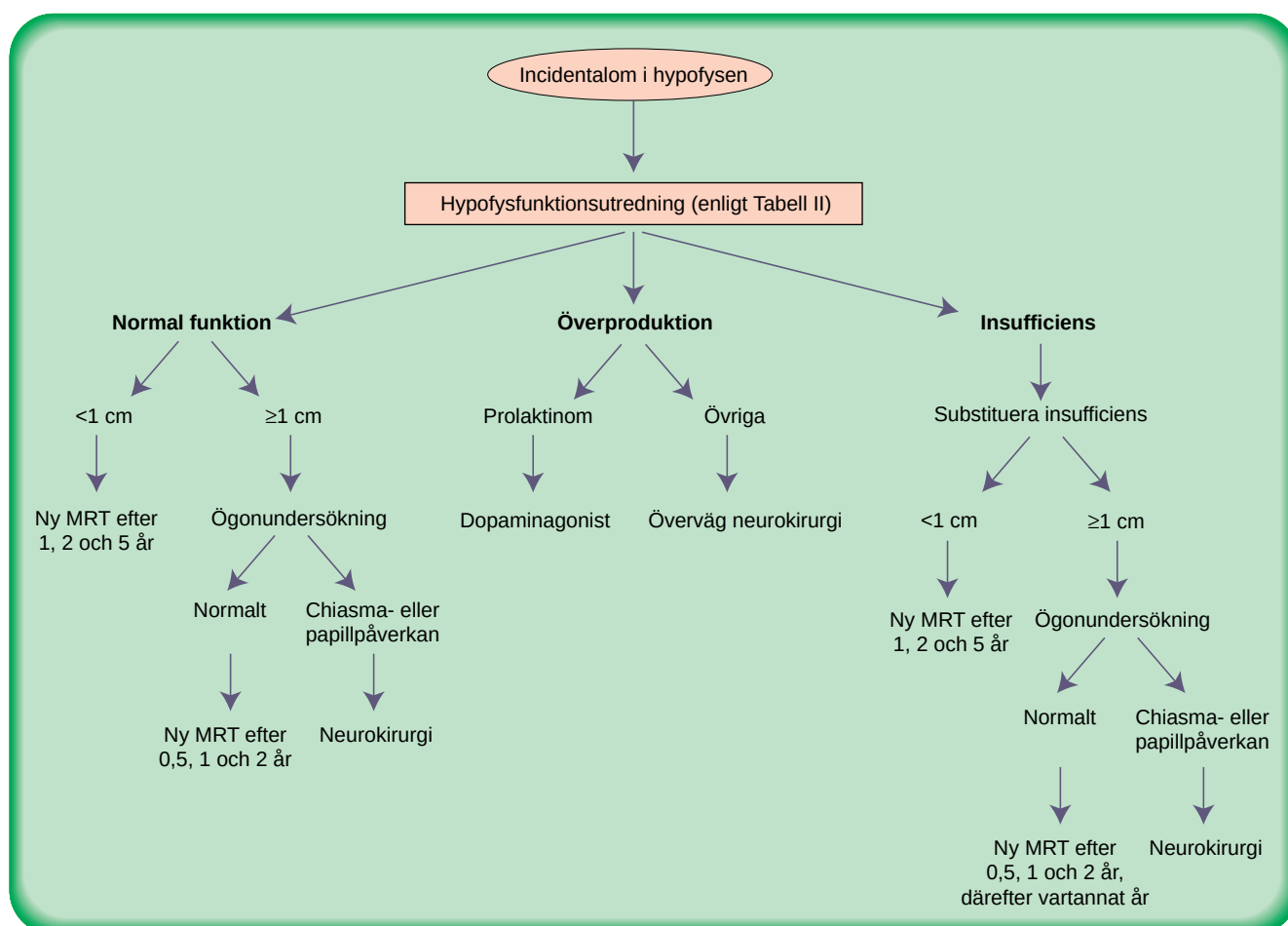
Prognosen har redovisats i två studier, båda relativt små material och med begränsad uppföljningstid. Reincke och medarbetare [27] studerade 14 patienter, varav 7 med makroadenom, under 14 månader (median). Tio av incidentalomen hade oförändrad storlek, tre tillväxte 3–6 mm, varav ett mikroadenom. En patient med makroadenom utvecklade hypogonadism, trots oförändrad storlek av incidentalomet. En hypofysförändring minskade i storlek. Alla hade oförändrat normala synfält. Donovan och medarbetare [26] undersökte prospektivt 15 individer med incidentalom <10 mm diameter under $6,7 \pm 1,1$ år, och 16 patienter med makroadenom under $6,1 \pm 2,2$ år. Inget av mikroadenomen tillväxte, däremot fyra av makroademen. Tre av dessa var asymtomatiska och följdes konservativt under 6–10 år. En patient utvecklade synfältsdefekter och drabbades postoperativt av panhypopituitarism. En annan patient utvecklade hypofysapoplexi i samband med heparinbehandling. Det finns enstaka rapporter där mikroadenom varit stationära under ett års observationstid men senare tillvuxit och givit chiasmakompression [30].

Utredning

I Figur 2 visas utredningsgången schematiskt. Vid incidentalom är noggrann anamnes och klinisk bedömning av stor vikt. Laboratoriemässigt bör en relativt bred screening göras. Om anamnes och status talar för hormonell dysfunktion bör ytterligare undersök-

Tabell 1. Procentuell fördelning med avseende på hormonsekretion vid hypofysadenom i kirurgiska material [11–15].

Icke-secernerande	30–40
Prolaktinproducerande	30–40
Gonadotropinproducerande	10–20
ACTH-producerande	2–10
Tillväxthormonproducerande	2–10
Tyreotropinproducerande	1



Figur 2. Förslag till utredning, behandling och uppföljning av incidentalom i hypofysen.

ningar utföras. Utförliga principer för utredning av hypofysfunktionen har nyligen publicerats i Läkartidningen av Svenska hypofysgruppen [31]. Ett förslag till minimiutredning presenteras i Tabell II.

Under frågeställningen prolaktinom skall prolaktin mätas, men först några timmar efter uppvaknandet för att undvika den normala fysiologiska stegringen under de tidiga morgontimmarna. Tolkningen av resultatet måste göras med hänsyn till patientens aktuella situation (t ex stress och hypotyreos) och eventuella medicinering, som kan påverka prolaktinproduktionen.

Beträffande tillväxthormon ger bestämning av insulin-like growth factor I (IGF-I) bättre upplysning om såväl hyper- som hypofunktion än en enskild tillväxthormonbestämning. IGF-I sjunker med stigande ålder, och detta måste beaktas vid bedömning av resultatet. Förhöjt IGF-I talar för överproduktion av tillväxthormon. Vid marginellt förhöjt IGF-I eller vid klinisk misstanke om överproduktion av tillväxthormon samtidigt som IGF-I ligger i övre referensområdet är tillväxthormonbestäm-

ning under peroral glukosbelastning av värde. Normalt IGF-I utesluter inte tillväxthormonbrist. Vid klinisk misstanke härom bör provokationstest med insulinhypoglykemi och tillväxthormonbestämning göras.

Basalt morgonserumkortisol >400 nmol/l talar emot hypofys-binjurebarksinsufficiens. Vid tveksamhet kan man behöva komplettera med Metopirontest alternativt Synacthentest. Förhöjd utsöndring av kortisol i dygnsurin under basala förhållanden talar för kortisolöverproduktion. Uttalade stressituationer som trauma och febrilitet kan dock ge förhöjd dygnsutsöndring av kortisol. Mb Cushing kan vara kliniskt stillsam, och normal dygnsmängd urinkortisol utesluter inte diagnosen [32-34]. Dexametasonhämning med 1 mg givet till natten och bestämning av serumkortisol påföljande morgon (normalt <50–100 nmol/l) ökar sensitiviteten, men falskt negativa test förekommer [33-35].

Hypofys-tyreoideafunktionen kan primärt utvärderas genom bestämning av fritt serum-T4. Vid högt värde måste man utesluta adenom som secernerar tyreoideastimulerande hormon (TSH) genom bestämning av hormonet i serum. Typiskt för sistnämnda diagnos är

högt fritt T4 i kombination med ett icke suppresserat TSH, samt att anamnes och klinik talar för tyreotoxikos. Även vid lågt T4 bör man komplettera med TSH för att utesluta primär hypotyreos.

Kvinnor i fertil ålder med normala menstruationer behöver inte utredas med avseende på gonadotropinfunktionen. Föreligger menstruationsrubbning bör serumkoncentrationerna av östradiol, follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniseringshormon (LH) bestämmas. Hos postmenopausala kvinnor bestäms serum-FSH och -LH. Låga nivåer talar för gonadotropininsufficiens. Gonadotropinfunktionen hos män utvärderas primärt bäst med bestämning av serumtestosteron. Vid låga nivåer bör även serum-FSH och -LH bestämmas.

Synfältundersökning bör utföras vid makroadenom.

Behandling och uppföljning

Figur 2 visar gången också här. Hormonellt aktiva tumörer handläggs på sedvanligt sätt. Prolaktinom behandlas i första hand med dopaminerga agonister. Patienter med akromegali och patienter med Mb Cushing opereras i första hand. Icke hormonproducerande incidentalom utan synfältspåverkan följs

Tabell II. Minimiutredning vid incidentalom.

Hypofyshormon	Analys	Kommentar
Prolaktin	S-prolaktin	Prov tas några timmar efter uppvaknandet, för för att undvika den fysiologiska morgontoppen.
Tillväxthormon	S-IGF-I	Normalt värde utesluter inte tillväxthormonbrist. Förhöjt värde talar för överproduktion.
ACTH	S-kortisol kl 08 dU-kortisol	>400 nmol/l talar emot brist. Förhöjt värde talar för överproduktion.
Tyreotropin	Fritt S-T4	Vid såväl höga som låga värden bör TSH bestämmas.
Gonadotropiner		
män	S-testosteron	Vid låga värden bör S-FSH och LH bestämmas.
kvinnor	Ingen	Vid normala menstruationer.
	S-östradiol, -FSH, -LH	Vid menstruationsstörning i fertil ålder.
	S-FSH, -LH	Postmenopausalt.

vad gäller det kliniska förloppet. Patienter med synfältspåverkan skall opereras, såvida det inte rör sig om prolaktinom, som behandlas med dopaminerga agonister.

Mikroadenom bör följas kliniskt årligen under flera år, biokemisk evaluering av hypofysfunktionen görs då det finns klinisk misstanke om rubbad funktion hos hypotalamus eller hypofys. MRT alternativt DT bör utföras ett och två år efter diagnos. Om tumörstorleken är oförändrad efter två år kan man öka intervallet förslagsvis till fem år. Under den mellanliggande perioden kan emellertid synfältsundersökning övervägas årligen, då enstaka patienter får en tillväxt av adenomet trots att det röntgenologiskt varit stationärt under ett års observationstid [30].

Makroadenom följs kliniskt och med MRT alternativt DT sex månader, ett år och två år efter diagnosen, därefter vartannat år om tillståndet varit stationärt. Om man anamnestiskt eller kliniskt har hållpunkter för störning i hypotalamus- eller hypofysfunktionen eller om hypofysförändringen ökat i storlek bör förnyad hormonell evaluering genomföras. Synfältsundersökning bör göras årligen.

Sammanfattning

Införandet av nya röntgenologiska metoder (DT och MRT) med bättre upplösningförmåga har medfört att man kan påvisa betydligt flera hypofysförändringar än tidigare. Man kan inte röntgenologiskt avgöra dessa förändringars natur, och de som upptäcks av en slump benämns incidentalom. Incidentalom i hypofysen är relativt vanligt förekommande i en normalpopulation. Mikroincidentalom medför i allmänhet inte hypofysinsufficiens, däremot förekommer lågradig överproduktion av tillväxthormon eller ACTH. Den senare kan vara cyklisk.

Mikroincidentalom tillväxer sällan, men bör följas årligen under två års tid,

därefter med längre intervall om man inte har någon tillväxt. Makroincidentalom bör i första hand screenas vad gäller dels chiasma-engagemang med påverkan på visus och synfält, dels förekomst av hypofysinsufficiens, i första hand hypogonadism. Makroadenom tillväxer i enstaka fall och bör morfologiskt följas med tätare intervall än mikroadenom.

Referenser

1. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary »incidentaloma«. *Ann Intern Med* 1990; 112: 925-31.
6. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817-20.
20. Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol* 1936; 12: 205-16.
21. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1 000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994; 193: 161-4.
26. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995; 155: 181-5.
27. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* 1990; 263: 2772-6.
31. Werner S, Svenska hypofysgruppen. Ofta diffusa symtom vid hypofyssjukdom. Få patienter, men stor kostnad-nyttaeffekt av behandling. *Läkartidningen* 1997; 94: 968-72.

En fullständig referenslista kan erhållas från Med dr Margareta Brammert, Endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.

Summary

Pituitary incidentaloma, a common finding requiring investigation; is surgery, medication or wait-and-see the optimal approach?

Margareta Brammert

Läkartidningen 1998; 95: 3300-03

The advent of new radiological methods such as CT (computerised tomography) and

MRI (magnetic resonance imaging) has resulted in the detection of increasing numbers of anatomical changes in the pituitary. When discovered in patients without evidence of pituitary disease, they are called pituitary incidentalomas. They defy classification on a radiological basis. Micro-incidentalomas (<10 mm in diameter) do not usually cause pituitary insufficiency, but may be associated with low-grade overproduction of prolactin, growth hormone, or adrenocorticotrophic hormone (which may be cyclic). Although micro-incidentalomas rarely increase in size, follow-up with CT or MRI is recommended after one, two and five years. Macro-incidentalomas (≥10 mm in diameter) should initially be investigated with respect to possible visual field defects and any evidence of pituitary insufficiency, particularly hypogonadism. In some instances, macro-incidentalomas increase in size and require monitoring with MRI or CT at closer intervals, i.e. after six months, and then after one and two years, and every other year thereafter.

Correspondence: Dr Margareta Brammert, Consultant, Dept of Endocrinology, Lund University, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, S-205 02 Malmö, Sweden.