



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos institutas, Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika

Augustė Lieponytė, VI kursas, 9 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

***Nesekretuojančios hipofizės adenomos: literatūros apžvalga ir klinikinių
atvejų pristatymas***

***Non-Functioning Pituitary Adenomas: Literature Review and Clinical
Cases Presentation***

Darbo vadovas

asist. dr. Agnė Abraitienė

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius

Vilnius, 2025

auguste.lieponyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	3
SUMMARY	3
SANTRUMPOS	4
1. ĮVADAS.....	5
2. METODIKA	5
3. LITERATŪROS APŽVALGA	6
3.1 EPIDEMIOLOGIJA.....	6
3.2 HISTOPATOLOGINĖ KLASIFIKACIJA	6
3.3 KLINIKA	8
3.3.1 Galvos skausmas	8
3.3.2 Regėjimo sutrikimai.....	9
3.3.3 Apopleksija	10
3.3.4 Endokrininiai sutrikimai.....	11
3.4. DIAGNOSTIKA	12
3.5 GYDYMAS.....	12
3.5.1 Asimptominių adenomų gydymas ir stebėsena	13
3.5.2 Chirurginis gydymas ir pooperacinė stebėsena	13
3.5.3 Radioterapija	14
3.5.4 Medikamentinis gydymas	15
3.6 PROGNOZĖ	16
5. KLINIKINIŲ ATVEJŲ PRISTATYMAS	16
5.1 Pirmas klinikinis atvejis	16
5.2 Antras klinikinis atvejis.....	19
5.3 Klinikinių atvejų aptarimas	22
6. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	22
6.1 Išvados.....	22
6.2 Rekomendacijos	23
7. ŠALTINIAI	24
8. PRIEDAI	35

SANTRAUKA

Nesekretuojančios hipofizės adenomos - tai gerybiniai neuroendokrininės sistemos navikai, kurie formuojasi iš priekinės hipofizės dalies ląstelių. Priešingai nei funkcionuojančios hipofizės adenomos, šių navikų ląstelės neišskiria aktyvių hormonų, todėl nesukelia su hipersekrecija susijusių endokrininių simptomų. Šiuo metu auksiniu diagnostikos standartu laikomas magnetinio rezonanso tyrimas. Vis dėlto specifinė šių navikų diagnostika dažniausiai atliekama adenomoms pasiekus makroadenomos stadiją, kai pasireiškia su masės efektu susiję simptomai. Didėjantis navikas gali sukelti regos nervų, optinės kryžmės, sveikosios hipofizės dalies spaudimą ir lemti regos defektų atsiradimą, blogėjančią regėjimo aštrumą ar hipopituitarizmą. Šie simptomai ne tik blogina paciento gyvenimo kokybę, bet ir gali sukelti pavojų gyvybei, todėl būtina laiku nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą. Asimptominėms adenomoms gydymas nereikalingas, atsiradus aplinkinių struktūrų spaudimui, navikai gydomi chirurginiu būdu, taip pat gali būti skiriamas radioterapinis ar medikamentinis gydymas. Recidyvų prevencijai svarbus reguliarus pooperacinis stebėjimas.

Šiame darbe atlikta literatūros apžvalga, apimanti nesekretuojančių hipofizės adenomų epidemiologiją, klasifikaciją, diagnostiką, gydymo galimybes bei prognozę.

Pristatytos dvi klinikinės situacijos – 72 metų moters ir 39 metų vyro, kuriems dėl masyvių makroadenomų pasireiškė galvos skausmai ir regėjimo sutrikimai. Abiem pacientams atlikta transfenoidalinė adenomos rezekcija, tačiau stebėti skirtingi gydymo rezultatai: pirmajai pacientei išliko regos ir hipofizės funkcijų sutrikimai, o antrajam pacientui – būklė reikšmingai pagerėjo. Abu atvejai patvirtino, kad nesekretuojančios hipofizės adenomos gali sukelti sunkias komplikacijas ir reikalauja ilgalaikio stebėjimo.

Raktažodžiai: nesekretuojanti hipofizės adenoma, nefunkcionuojanti hipofizės adenoma, makroadenoma, hipopituitarizmas, transfenoidalinis adenomos pašalinimas.

SUMMARY

Non-functioning pituitary adenomas are benign neuroendocrine tumors originating from the anterior pituitary cells. Unlike functioning pituitary adenomas, the cells of these tumors do not secrete active hormones and therefore do not cause endocrine symptoms related to hormone hypersecretion. Currently, magnetic resonance imaging is considered the gold standard for diagnosis. However, specific diagnosis of these tumors is usually made once they reach the size of a macroadenoma and begin to cause mass effect-related symptoms. As the tumor grows, it may

compress the optic nerves, optic chiasm, and the remaining healthy pituitary tissue, leading to visual field defects, decreased visual acuity, or hypopituitarism. These symptoms not only impair the patient's quality of life but can also be life-threatening, making timely diagnosis and treatment essential. Asymptomatic adenomas typically do not require treatment; however, once compression of surrounding structures occurs, surgical intervention is the preferred treatment option, with radiotherapy or medical therapy considered as adjuvant treatment. To prevent recurrence, regular postoperative monitoring is crucial.

This thesis presents a literature review covering the epidemiology, classification, diagnostic methods, treatment options, and prognosis of non-functioning pituitary adenomas.

Two clinical cases are presented: a 72-year-old woman and a 39-year-old man who both experienced headaches and visual disturbances due to large macroadenomas. Both underwent transsphenoidal resection, but the treatment outcomes differed: the first patient continued to have visual and pituitary dysfunction, while the second showed significant clinical improvement. These cases demonstrate that non-functioning pituitary adenomas can cause serious complications and require long-term follow-up.

Keywords: non-secreting pituitary adenoma, non-functioning pituitary adenoma, macroadenoma, hypopituitarism, transsphenoidal resection.

SANTRUMPOS

ADH – antidiuretinis hormonas

AKTH – adrenokortikotropinis hormonas

DRD2 – dopamino receptoriai 2

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas

FSRT – frakcionuota stereotaksinė radioterapija

IGF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius -1

KT – kompiuterinė tomografija

LH – liuteinizuojantis hormonas

LT4 – laisvas tiroksinas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NHA – nefunkcionuojanti hipofizės adenoma

OKT – optinė koherentinė tomografija

PIT1 – hipofizei specifiskas transkripcijos faktorius

PitNET – hipofizės neuroendokrininiai navikai (angl. pituitary neuroendocrine tumors)

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

SF1 – steroidogeninis transkripcijos faktorius 1

STTR2 – somatostatino receptoriai 2

TPIT – T-box – transkripcijos faktorius

TTH – tiotropinis hormonas

1. ĮVADAS

Nefunkcionuojančios hipofizės adenomos (NHA) – tai lėtai augantys priekinės hipofizės dalies navikai, kuriems nebūdinga hormonų hipersekrecija [1]. Literatūroje nesekretuojančios hipofizės adenomos kartais vadinamos „tyliosiomis“ adenomomis, nes ilgą laiką nepasireiškia jokiais klinikiniais simptomais [2]. Maždaug 10–38 % šių adenomų randamos atsitiktinai – atliekant vaizdinius galvos smegenų tyrimus, nesusijusius su hipofizės adenoma [3]. Vis dėlto, ne visoms hipofizės adenomoms būdinga gerybinė eiga. Naujausioje Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikacijoje hipofizės adenomos perklasifikuotos į hipofizės neuroendokrininius navikus (PitNET). Adenomos terminas, atspindintis gerybinę naviko eigą, neatspindi biologinio jų elgesio ir didelės invazyvumo į aplinkines struktūras rizikos [4]. Dėl simptomų trūkumo šios adenomos dažnai randamos makroadenomos stadijoje, t. y. didesnės nei 10 mm [5]. Didėjantis navikas ima spausti aplinkines struktūras – regos nervus, regos kryžmę ar likusią hipofizės dalį. Tokiais atvejais gali pasireikšti galvos skausmas, regėjimo sutrikimai, hipopituitarizmas [3]. Šie simptomai lemia ne tik ženklių gyvenimo kokybės pablogėjimą, bet ir gali būti susiję su padidėjusiu sergamumu bei mirtingumu, ypač kai makroadenoma ilgą laiką lieka nediagnozuota [6,7]. Laiku neskyrus gydymo, galimi negrįžtami optinių nervų bei optinės kryžmės pakitimai [8].

Transfenoidalinis adenomos pašalinimas – efektyvus simptominių adenomų gydymo metodas, kuris sumažina spaudimo poveikį svarbioms smegenų struktūroms [9]. Vis dėlto, dažniausiai adenomos randamos makroadenomos stadijoje, išplitusios į aplinkines struktūras, todėl dažnai galimas tik dalinis adenomos pašalinimas, dėl to šie navikai net ir po gydymo linkę pasikartoti [10].

Nesekretuojančių hipofizės adenomų komplikacijų riziką galima sumažinti laiku įvertinus klinikinius simptomus, pritaikius individualizuotą gydymą bei taikant sistemingą naviko sekimo taktiką. **Šio darbo tikslas** - pristatyti ir palyginti du nesekretuojančių hipofizės adenomų klinikinius atvejus ir, remiantis naujausia mokslinė literatūra, apžvelgti nesekretuojančių hipofizės adenomų epidemiologiją, klasifikaciją, kliniką, diagnostiką, gydymo galimybes bei prognozę.

2. METODIKA

Literatūros apžvalga atlikta *PubMed* duomenų bazėje bei naudojantis *Google Scholar* paieškos sistema. Į literatūros analizę įtraukti straipsniai, publikuoti nuo 2014 m. iki 2025 m. Paieška atlikta anglų kalba, naudojant raktažodžius: Non-functioning pituitary adenoma, Silent pituitary adenoma, Pituitary macroadenoma, Hypopituitarism, Transsphenoidal surgery.

Klinikinių atvejų aprašymui reikalingi duomenys surinkti naudojantis gydymo įstaigos informacine sistema, gavus pacientų sutikimus bei sveikatos priežiūros įstaigos administracijos leidimą naudoti klinikinius duomenis (*gydymo įstaigos leidimas pateiktas 1 priede*).

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1 EPIDEMIOLOGIJA

Remiantis epidemiologinių tyrimų, atliktų Švedijos, Islandijos, Kanados, Pietų Korėjos ir Argentinos populiacijose, duomenimis, nesekretuojančių hipofizės adenomų kasmetinis sergamumas svyruoja nuo 0,65 iki 3,5 atvejų 100 000 gyventojų per metus - didžiausias sergamumas stebimas Pietų Korėjos, o mažiausias - Argentinos populiacijose [5, 11–14]. Pastebima didėjanti kasmetinio sergamumo NHA rodiklio tendencija, kuriai įtaką galėjo padaryti magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) atsiradimas ir platesnis šio instrumentinio tyrimo panaudojimas adenomų diagnostikai [5, 11]. Nefunkcionuojančios hipofizės adenomos sudaro 22-61 proc. visų diagnozuojamų hipofizės adenomų [5, 11-15]. Senesniuose epidemiologiniuose tyrimuose, dominuojančiu hipofizės naviku buvo laikomos prolaktinomos, tačiau daugelyje naujausių epidemiologinių tyrimų, nefunkcionuojančios hipofizės adenomos buvo dažniausias hipofizės adenomų subtipas diagnozuojamų atvejų skaičiumi lenkiantis prolaktinomas [5, 11, 12, 14, 15, 16]. Didžioji dauguma (70-95 proc.) nefunkcionuojančių hipofizės adenomų yra makroadenomos, t.y., vaizdiniuose tyrimuose stebimas didžiausias skersmuo yra didesnis nei 10 mm, ir tai sudaro daugiau negu pusę visų hipofizės makroadenomų [5, 11, 12, 13, 17]. Nors daugelyje tyrimų nėra statistiškai reikšmingų skirtumų tarp bendro nefunkcionuojančių adenomų paplitimo vyrų ir moterų tarpe, tačiau pastebima reikšmingų skirtumų tarp lyties ir paciento amžiaus bei naviko dydžio diagnozės metu. Statistiškai, vyrams šie navikai diagnozuojami vyresniame amžiuje nei moterims (vidutinis vyrų amžius 51-61 m., moterų - 42 - 53 m.) [5, 12, 18]. Be to, diagnozės metu vyrams žymiai dažniau nustatomos makroadenomos nei moterims (makroadenomos nustatomos 59 - 88 proc. vyrų ir 41-73 proc. moterų) [11, 12, 18].

3.2 HISTOPATOLOGINĖ KLASIFIKACIJA

Klinikinėje praktikoje nefunkcionuojančios hipofizės adenomos klasifikuojamos pagal

histopatologinį subtipą. Histopatologinis subtipas nustatomas remiantis PSO rekomendacijomis. Pagal naujausias gaires nustatant hipofizės adenomos tipą rekomenduojama imunohistochemiškai tirti antikūnus prieš priekinės hipofizės dalies hormonus bei transkripcijos faktorius [19]. Pagal ląstelių rūšį išskiriami šeši nefunkcionuojančių hipofizės adenomų subtipai:

1. **tyliosios gonadotropinės;**
2. **tyliosios tiotropinės;**
3. **tyliosios laktotropinės;**
4. **tyliosios somatotropinės;**
5. **nulinių ląstelių** (imunohistochemiškai neigiamos visiems tiriamiems hormonams);
6. **plurihormoninės.** (teigiamos daugiau nei dviem hormonams) [2].

Imunohistocheminis antikūnų prieš transkripcijos faktorius tyrimas į PSO rekomendacijas įtrauktas 2017 metais. Rekomenduojama tirti tris pagrindinius transkripcijos faktorius: steroidogeninį faktorių 1 (SF1), T-box transkripcijos faktorių (TPIT) bei hipofizei specifiską transkripcijos faktorių 1 (PIT1) [20]. Transkripcijos faktoriai yra atsakingi už hipofizės ląstelių diferenciaciją: SF1 reguliuoja gonadotropinių ląstelių diferenciaciją, TPIT – kortikotropinių, o PIT1 dalyvauja somatotropinių, laktotropinių ir tiotropinių ląstelių diferenciacijoje. Pagal tai išskiriami keturi hipofizės adenomų subtipai:

1. **SF1 kilmės;**
2. **TPIT kilmės;**
3. **PIT1 kilmės;**
4. **Neaiškios kilmės** (ląstelės yra teigiamos visiems trimis arba nė vienam iš trijų transkripcijos faktorių; šiai kategorijai priskiriamos nulinių ląstelių ir plurihormoninės adenomos) [21].

Nors patariama tirti tiek adenohipofizės hormonus, tiek transkripcijos faktorius, toks tyrimas yra gana brangus. Resursų taupymo tikslais, rekomenduojama pradėti nuo transkripcijos faktorių tyrimo ir tik paskui tirti atitinkamus hormonus, kadangi antikūnų prieš transkripcijos faktorius tyrimas laikomas jautresniu bei specifiskesniu nei imunohistocheminis adenohipofizės hormonų tyrimas [19, 20, 22].

Tikslus hipofizės adenomos subtipo nustatymas gali suteikti naudingos informacijos apie naviko eigą, agresyvumą ir galimą prognozę, kadangi kai kurie hipofizės adenomų tipai labiau linkę plisti į aplinkines struktūras [23]. Šiuo metu dažniausiu nefunkcionuojančiu hipofizės adenomų subtipu laikomos gonadotropinės (SF1 linijos) adenomos [24–26]. Joms būdinga lengvesnė

klinikinė eiga lyginant su kitais hipofizės adenomų subtipais, kadangi rečiau plinta į aplinkines struktūras [26]. Kitoms nefunkcionuojančioms hipofizės adenomoms būdinga kiek agresyvesnė eiga. 2022 metų duomenimis PSO rekomendacijose didelės naviko pasikartojimo rizikos navikams priskiriamos tyliosios kortikotropinės adenomos, nebrandžios PIT1 linijos adenomos bei nulinių ląstelių adenomos [27]. Nulinių ląstelių hipofizės adenomos yra navikai, kurie yra neigiami tiek hipofizės hormonams, tiek transkripcijos faktoriams. Į diagnostiką įtraukus transkripcijos faktorius, nulinių ląstelių subtipo adenomų labai sumažėjo. Daugiau nei 80 procentų nulinių ląstelių adenomų, nustatytų tiriant tik hipofizės hormonus, buvo teigiamos bent vienam transkripcijos faktoriui ir daugiau nei pusė iš jų perklasifikuotos kaip nefunkcionuojančios gonadotropinės, SF-1 kilmės adenomos [22, 24, 25]. Nulinių ląstelių adenomos priskirtos didelės pasikartojimo rizikos navikams, kadangi, klinikinių tyrimų duomenimis, po gydymo jos linkusios greičiau atsinaujinti nei dažniausiai sutinkamos gonadotropinės. Šio tipo adenomos siejamos su agresyvesne klinicine eiga – nulinių ląstelių adenomos diagnozės metu dažniau būna išplitusios į kaverninius sinusus bei kietąjį smegenų dangalą [22, 26, 28]. Panašūs simptomai būdingi ir kitoms didelės pasikartojimo rizikos hipofizės adenomoms. Tiek tyliosios kortikotropinės, tiek PIT1 linijos hipofizės adenomos linkusios augti trajektorija žemyn, link turkiškojo balno, dėl to dažnai išplinta į sinusus bei kaulines struktūras ir dėl to linkusios dažniau atsinaujinti nei SF1 linijos, gonadotropinės adenomos. Būtent todėl tikslus adenomos tipo nustatymas ne tik gali padėti nuspėti naviko klinikinę eigą, tačiau taip pat ir pasirinkti tinkamiausią gydymo būdą [25, 26].

3.3 KLINIKA

Nesekretuojančios hipofizės adenomoms kliniškai gali nesukelti jokių simptomų, ypač ankstyvosiose stadijose. Specifiniai simptomai šioms adenomoms nebūdingi - dauguma skundų atsiranda joms pasiekus makroadenomos stadiją ir atsiradus masės efekto sukeltiems simptomams. Masės efekto sukelti simptomai – tai nespecifiniai didėjančio naviko sukelti simptomai, atsirandantys dėl aplinkinių struktūrų spaudimo. Jiems priskiriami regėjimo sutrikimai, galvos skausmas, hipofizės apopleksija, hipopituitarizmas ir hiperprolaktinemija [3].

3.3.1 Galvos skausmas

Galvos skausmas – nespecifinis klinikinis požymis dažnai pasitaikantis ir bendrojoje populiacijoje [29]. Jis būdingas 16-88 proc. pacientų, turinčių nefunkcionuojančias hipofizės adenomas [30, 17, 15, 31–36]. Nesekretuojančioms hipofizės adenomoms nėra būdingi specifiniai galvos skausmo požymiai, tačiau, pastebima, jog pacientai dažniausiai skundžiasi migreninio tipo

skausmais [31, 34, 37]. Tiksliai galvos skausmo priežastis hipofizės adenomų atvejais nėra aiški, tačiau manoma, kad jį gali lemti keli veiksniai. Didėjant navikui, kyla intrakranijinis slėgis, tempiamas kietasis smegenų dangalas, o navikui išplitus į kaverninius sinusus, gali būti dirginama miego arterija bei trišakio nervo struktūros, turinčios daug skausmo receptorių. Skausmą taip pat gali sukelti infekciniai procesai, uždegiminių citokinų išsiskyrimas ir kraujagyslių pokyčiai [34, 38]. Nors galvos skausmas priskiriamas masės efekto sukeltiems simptomams, šis požymis būdingas ir mikroadenomas turintiems pacientams. Klinikiniuose tyrimuose reikšmingų skirtumų tarp naviko dydžio ir galvos skausmo paplitimo nestebima. Tai patvirtina hipotezę, kad galvos skausmo mechanizmas yra kompleksinis ir naviko dydis nėra pagrindinė šio simptomo priežastis [1, 34, 38].

Galvos skausmas yra svarbus klinikinis simptomas, kuris paskatina vaizdinių tyrimų atlikimą ir nefunkcionuojančių hipofizės adenomų diagnostiką [1]. Vis dėlto, šis simptomas reikšmingai sumažina pacientų gyvenimo kokybę [6]. Chirurginis hipofizės adenomos gydymas – geriausias galvos skausmo gydymo būdas, galintis sumažinti arba visiškai pašalinti hipofizės navikų sukeltą skausmą [31, 32, 34, 37, 39]. Vis dėlto, kadangi sunku nustatyti, ar galvos skausmą iš tiesų sukelia hipofizės adenoma, nerekomenduojama jo laikyti vienintele indikacija chirurginiam gydymui [31, 39].

3.3.2 Regėjimo sutrikimai

Regėjimo sutrikimai pasireiškia 19–87 proc. pacientų [15, 17, 35, 36, 40, 41]. Simptomai priklauso nuo to, kokios struktūros yra spaudžiamos. Dauguma su regėjimo sutrikimu susijusių simptomų atsiranda dėl optinės kryžmės spaudimo. Dėl šios priežasties gali susilpnėti regos aštrumas, atsirasti regos lauko defektų, suprastėti spalvų regimas suvokimas [42]. Dėl galvinių nervų spaudimo, kai navikas išplinta į kaverninius sinusus, gali pasireikšti oftalmoplegija ir nistagmas [43]. Dažniausiai pasireiškiantys regėjimo sutrikimai – regos lauko defektai ir blogėjantis regėjimo aštrumas [44]. Hipofizės adenomų atvejais dažniausiai pažeidžiamos bitemporalinės lateralinės akipločio zonos. Vienas iš tokių regos lauko defektų - bitemporalinė hemianopsija. Šio defekto atveju prarandamas periferinis matymas, akiplotis susiaurėja [35, 41]. Nors įvairių šaltinių duomenimis, bitemporalinė hemianopsija laikoma dažniausiu regos lauko defektu, tikrosios, diagnostikos kriterijus atitinkančios bitemporalinės hemianopsijos hipofizės makroadenomų atvejais yra ganėtinai retos [45]. Kadangi regos lauko defektai hipofizės adenomų atvejais dažniausiai yra abipusiai, pacientai gali akipločio defektų gali ir nepajusti [40]. Net ir esant regos lauko defektams regėjimo aštrumas gali išlikti nepakitęs. Prastesni regėjimo aštrumo rodikliai dažniau būdingi vyresnio amžiaus žmonėms, tačiau pagerėjimas po gydymo stebimas net ir sunkiais atvejais ir nepriklausomai nuo paciento amžiaus [36]. Motorikos sutrikimai pasitaiko kiek rečiau ir

atsiranda, kai navikas tiesiogiai arba per kaverninio sinuso sieną pradeda spausti galvinius nervus. Tai dažniausiai pasireškia apopleksijos atveju. Priklausomai nuo pažeisto galvinio nervo gali atsirasti ptozė, midriazė, vyzdžio paralyžius, diplopija, akių motorikos sutrikimai [45].

Net jei pacientas nenurodo klinikinių simptomų, itin svarbu atlikti išsamų oftalmologinį ištyrimą [40]. Oftalmologinio ištyrimo metu įvertinamas regėjimo aštrumas, akies dugnas, akipločio, akių motorikos pokyčiai, atliekama optinė koherentinė tomografija (OKT) [43]. OKT neinvaziniu būdu įvertina tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storį, kurio suplonėjimas siejamas su aksonų degeneracija. Hipofizės adenomų atvejais būdingas nervinių skaidulų sluoksnio suplonėjimas nasalinėse ir temporalinėse srityse. Nors optinė koherentinė tomografija gali kiekybiškai įvertinti pažeidimo lygį, šis tyrimas yra mažiau jautrus, kai dar nėra degeneracinių aksonų pokyčių. Todėl ankstyvose stadijose akipločio tyrimas vis dar išlieka itin informatyvus [44].

Transfenoidalinė chirurginė operacija – efektyvus regėjimo sutrikimų gydymo būdas. Pooperaciniai rezultatai tiesiogiai susiję su simptomų trukme, radiologiniu optinės kryžmės suspaudimu, adenomos augimo greičiu, nervinių skaidulų degeneracijos sunkumu OKT. Esant regos aštrumo pablogėjimui ar sunkiam regėjimo lauko defektui reikalinga skubi ir neatidėliotina chirurginė dekompresija [46].

3.3.3 Apopleksija

Hipofizės apopleksija yra ūmi ir pavojinga būklė, kuri atsiranda dėl išemijos arba hemoragijos, staiga sutrikus kraujotakai hipofizėje [47]. Tai reta hipofizės adenomų komplikacija, būdinga 4-20 procentų pacientų, turinčių nefunkcionuojančias hipofizės adenomas [48]. Pastebima, jog ši komplikacija statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškia vyrams nei moterims - galimai dėl to, kad vyrams makroadenomos nustatomos dažniau [49–51]. Hipofizės apopleksija dažniausiai pasireiškia makroadenomų atvejais, todėl labiausiai būdinga nesekretuojančioms hipofizės adenomoms [52–58]. Kadangi dauguma nesekretuojančių hipofizės adenomų neturi jokių klinikinių simptomų, apopleksija dažnai būna kaip pirminis nefunkcionuojančios adenomos klinikinis simptomas [59, 60]. Šiai komplikacijai būdinga ūmi klinikinių simptomų pradžia, dažniausiai pasireiškianti galvos skausmu, vėmimu, gali atsirasti regėjimo sutrikimų, meninginių simptomų, padidėti intrakranijinis slėgis, sutrikti sąmonė [47, 49, 51, 61, 62, 63, 64]. Kai kuriems pacientams hipofizės apopleksija gali lemti hipopituitarizmą, ūminį antinksčių nepakankamumą ir išliekančią regėjimo disfunkciją [50]. Nors tiksliai hipofizės apopleksijos patofiziologija nėra iki galo aiški, manoma, kad pagrindinį vaidmenį atlieka naviko kraujagyslių užsikimšimas dėl augančios adenomos, sumažėjusi kraujotaka ir nepakankamas naviko kraujagyslių tinklas [61]. Apopleksiją gali išprovokuoti sumažėjusi kraujotaka, pavyzdžiui, dėl chirurginių procedūrų, radioterapijos,

staigiai padidėjęs kraujo spaudimas fizinio krūvio metu, hipertenzijos atveju, hipofizės stimuliacijos testai ar vartojami antikoagulantai [61, 56, 64].

Hipofizės apopleksija diagnozuojama įvertinant klinikinius simptomus – staiga atsiradusį galvos skausmą su regėjimo sutrikimais ir atlikus vaizdinius tyrimus [48, 62]. Šią būklę galima gydyti tiek konservatyviai, tiek chirurginiu būdu. Gydomo metu stabilizuojami hemodinamikos rodikliai, elektrolitų disbalansas, skiriamas gydymas kortikosteroidais [48]. Nors nėra aiškaus sutarimo, kada gydymas turėtų būti chirurginis, o kada užtenka konservatyvaus gydymo, dažniausiai operacinis gydymas skiriamas atsiradus sunkiems regėjimo sutrikimams – regos nervų paralyžiui, akipločio defektams [57]. Atsižvelgiant į tai, jog gydymas kortikosteroidais skiriamas esant lengvesniems atvejams, pastebima, jog tiek gydant konservatyviai, tiek chirurginiu būdu, klinikinis efektas yra panašus [60, 62].

3.3.4 Endokrininiai sutrikimai

Nesekretuojančių hipofizės adenomų hormonų sutrikimai dažniausiai pasireiškia hipopituitarizmo simptomais bei hiperprolaktinemija. Hipopituitarizmas – tai vieno ar daugiau adenohipofizės gaminamų ar neurohipofizės išskiriamų hormonų trūkumas, kuris dažniausiai randamas nefunkcionuojančių hipofizės adenomų atvejais [65, 66, 67]. Jis būdingas 4–80 % pacientų, turinčių nefunkcionuojančiomis hipofizės adenomomis [66, 68, 69]. NHA atvejais galimas vieno, kelių arba visų priekinės hipofizės hormonų trūkumas – panhipopituitarizmas [70]. Simptomai priklauso nuo to, kurio hormono pacientui trūksta. Esant tiotropinio hormono (TTH) trūkumui, gali atsirasti hipotiroidizmui būdingų simptomų. Antidiuretinio hormono (ADH) koncentracijos sumažėjimas gali lemti necukrinį diabetą ir su juo susijusius simptomus – poliuriją ir polidipsiją. Adrenokortikotropinio hormono (AKTH) trūkumo atvejais, pacientai gali skųstis mieguistumu, nuovargiu, svorio mažėjimu, tačiau esant normaliam kortizolio kiekiui simptomų gali ir nebūti [65]. Pacientams, kuriems nustatomas augimo hormono trūkumas, būdinga mažesnė liesoji kūno masė, centrinis nutukimas, sumažėjusi raumeninė jėga, didesnė dislipidemijos, hipertenzijos rizika, mažesnis mineralinis kaulų tankis ir didesnė kardiovaskulinių ligų rizika [71]. Gonadotropinių hormonų (liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH)) trūkumas moterims gali pasireikšti menstruacinio ciklo sutrikimais, amenorėja, nevaisingumu. Vyrams hipogonadizmas pasireiškia sumažėjusia serumo testosterono koncentracija, sumažėjusiu libido, nevaisingumu [65]. Pastebima, jog gonadotropinių hormonų trūkumas vyrams didina aterosklerozės, dislipidemijos, hipertenzijos, rezistentiškumu insulinui riziką [72].

Nefunkcionuojančioms hipofizės adenomoms būdinga ne sumažėjusi, tačiau padidėjusi prolaktino koncentracija kraujyje. Hiperprolaktinemija yra gana dažnas simptomas, būdingas

maždaug 40 proc. pacientų, turinčių nefunkcionuojančias hipofizės adenomas [73].

Hiperprolaktinemija atsiranda makroadenomai spaudžiant hipofizės piltuvėlį. Taip ribojamas dopamino judėjimas iš pagumburio į hipofizę ir prolaktino slopinimas susilpnėja [74]. Vidutinė prolaktino koncentracija hipofizės adenomos atvejais siekia 39 ng/ml ir dauguma atvejų nepadidėja >200 ng/mL, esant aukštesnei prolaktino koncentracijai, įtariama prolaktinoma [73, 74].

Hipopituitarizmas – pavojinga būklė, siejama su padidėjusiu mirtingumu [1, 2, 11]. Didesnis mirtingumas nuo hipopituitarizmo stebimas moterims, taip pat esant sunkiam hipopituitarizmui, panhipopituitarizmui [65, 72]. Nors didžioji dalis hipopituitarizmo atvejų būdingi makroadenomoms, pastebima, jog hormonų nepakankamumas gali pasireikšti ir mikroadenomų atvejais [69,75].

3.4. DIAGNOSTIKA

Nefunkcionuojančių hipofizės adenomų diagnostiką apima klinikinių simptomų įvertinimas, vaizdiniai tyrimai ir hormoninės funkcijos ištyrimas [3]. NHA diagnostikoje gali būti naudojama tiek kompiuterinės tomografijos (KT), tiek magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai. Vis dėlto MRT laikomas auksiniu hipofizės adenomų diagnostikos standartu, o KT rekomenduojama atlikti tais atvejais, kai MRT yra nepasiekiamas arba kontraindikuotinas. MRT laikomas pirminiu tyrimu, kadangi suteikia detalesnės informacijos esant turkiškojo balno srities pažeidimams. Vis dėlto, KT pranašesnė esant invazijai į kaulines struktūras, sinusus [76]. T1 MRT sekose adenomos gali būti matomos kaip hipointensinės arba izointensinės lyginant su normaliu hipofizės audiniu, tačiau esant apopleksijos sukeltai hemoragijai gali būti matomas hiperintensinis vaizdas. T2 sekoje būdingas izointensinis vaizdas, lyginant su baltąja smegenų medžiaga [3].

Diagnozuojant nesekretuojančias hipofizės adenomas, labai svarbu įvertinti hormoninę funkciją, ne tik dėl diferenciacijos su sekretuojančiomis adenomomis, bet ir dėl hormoninio nepakankamumo. Šiuo tikslu atliekami hormonų koncentracijos serume tyrimai, įvertinamos augimo faktoriaus (IGF1), rytinio kortizolio, prolaktino, FSH/LH, estradiolio (moterims), testosterono (vyrams), TTH ir LT4 koncentracijos [77].

Kadangi regėjimo sutrikimai yra viena iš hipofizės adenomos chirurginio gydymo indikacijų, taip pat svarbu atlikti neurooftalmologinį ištyrimą. Neurochirurgų kongreso rekomendacijose, patariama įvertinti psichofizinius, funkcinis ir anatominius oftalmologinius pokyčius. Rekomenduojama patikrinti regėjimo aštrumą, kompiuterinės perimetrijos būdu įvertinti akiplotį, atlikti OKT, įvertinti akies dugno pokyčius, okulomotorines funkcijas [3].

3.5 GYDYMAS

3.5.1 Asimptominių adenomų gydymas ir stebėseną

Asimptominės, hormonų nesekretuojančios hipofizės adenomos gydomos konservatyviai, taikant stebėseną periodiniais magnetinio rezonanso tomografijos tyrimais [78, 79]. Kadangi mikroadenomos didėja statistiškai reikšmingai lėčiau nei makroadenomos, jų stebėjimas gali būti retesnis nei didesnių navikų. Mikroadenomų ≥ 5 mm atvejais rekomenduojama kontrolinį MRT atlikti po 6 mėnesių, vėliau – po 2 metų [78]. Naujausių tyrimų rezultatai netgi leidžia atitolinti pirmąjį kontrolinį MRT iki 3 metų, jei navikas nėra arti regos nervo kryžmės ir pacientui nepasireiškia naujų simptomų [1, 80]. Atsitiktinai rastoms mikroadenomoms < 5 mm aktyvi radiologinė stebėseną nereikalinga [78].

Asimptominių makroadenomų stebėsenos taktika priklauso nuo naviko dydžio ir padėties. Jeigu makroadenoma yra toli nuo regos nervo kryžmės, pirmasis kontrolinis MRT atliekamas maždaug po 1 metų, vėliau kartojamas kas 1–2 metus. Jei navikas priartėjęs prie optinės kryžmės, kontrolinį MRT rekomenduojama atlikti jau po 6 mėnesių, vėliau – kasmet [78].

Stebėjimo taktika daugeliu atvejų yra saugi ir maždaug 80 % pacientų per 5 metų stebėjimą neprireikia operacinio gydymo [81].

3.5.2 Chirurginis gydymas ir pooperacinė stebėseną

Pirminis nefunkcionuojančios hipofizės makroadenomos gydymo būdas – chirurginė operacija. Pagrindiniai chirurginio gydymo siekiai yra palengvinti simptomus arba bent jau sustabdyti jų progresavimą bei apsaugoti aplinkines struktūras – optinę kryžmę, nervus, hipofizę [82]. Standartinis chirurginis metodas yra transfenoidalinis naviko pašalinimas, kuris gali būti atliekamas mikrochirurginiu arba endoskopiniu būdu. Dėl geresnio chirurginio matomumo ir mažesnės chirurginių komplikacijų rizikos vis daugiau adenomų šalinamos endoskopiniu būdu [83, 84].

Chirurginiu būdu dažniausiai gydamos simptominės makroadenomos, pasireiškiančios optinės kryžmės ar optinių nervų spaudimo simptomais, tokiais kaip akipločio defektai, oftalmoparezė. Taip pat operacija atliekama atsiradus neurologiniams sutrikimams, obstrukcinei hidrocefalijai [82, 85]. Po operacinio gydymo daugumai pacientų regėjimas reikšmingai pagerėja, regėjimo funkcijos pokyčiai dažniausiai stebimi per pirmuosius tris mėnesius [85–88]. Asimptominės adenomos chirurginiu būdu gali būti gydamos tais atvejais, kai vaizdiniuose tyrimuose matomas optinės kryžmės spaudimas, tačiau pacientui dar nėra su juo susijusios simptomatikos [89]. Galvos skausmas ir hipopituitarizmas laikomi tik reliatyvia chirurginio gydymo indikacija. Esama klinikinių tyrimų, rodančių teigiamą chirurginio gydymo atsaką galvos

skausmui, tačiau dėl didelio pirminio galvos skausmo paplitimo, chirurginis gydymas turėtų būti apsvarstomas tik esant nuolatiniam galvos skausmui [31, 82]. Hipopituitarizmas nelaikomas stipria chirurgine indikacija dėl nepakankamo efekto ir didelės pooperacinės hipopituitarizmo atsiradimo rizikos. Per pastaruosius metus pasiekiami geresnių rezultatų išsaugant normalią hipofizės funkciją po operacijos, tačiau hipofizės funkcijos nepakankamumas po chirurginio gydymo vis dar išlieka dažna komplikacija [10, 86, 90]. Be hipopituitarizmo taip pat pasitaiko ir kitų pooperacinių komplikacijų. Dažniausiai nurodomos – necukrinis diabetas (dažniausiai laikinas), cerebrospinalinio skysčio nutekėjimas, hiponatremija, centrinės nervų sistemos infekcija [10, 91, 92].

Dauguma nefunkcionuojančių hipofizės adenomų po operacijos linkusios pasikartoti. Pasikartojimo rizika praėjus maždaug 5 metams po operacijos siekia 12 – 22 proc. NHA pasikartojimas stebimas ir praėjus daugiau nei 10 metų po operacinio gydymo [10, 85, 91]. Didesnė pasikartojimo rizika - esant nepilnam naviko pašalinimui operacijos metu bei adenomai išplitus į kaverninius sinusus [85,91]. Taip pat reikšmingai mažesnė pasikartojimo rizika nustatoma likutinį naviką šalinant radioterapijos būdu. Vis dėlto dėl šalutinių šio gydymo metodo reiškinių radioterapijos skyrimas išlieka diskutuotinas [9, 92].

Dėl didelės naviko pasikartojimo rizikos svarbus pooperacinis adenomos stebėjimas – reguliarus hipofizės, regėjimo funkcijų sekimas, vaizdinių tyrimų atlikimas. Po chirurginio gydymo nefunkcionuojančių hipofizės adenomų MRT sekimas turėtų būti individualizuotas, priklausomai nuo naviko eigos ir chirurginio gydymo išeities, tolimesnės naviko eigos. Po chirurginio gydymo MRT rekomenduojama pirmą kartą atlikti per 3 - 6 mėnesius po operacijos. Tolimesnis MRT sekimas priklauso nuo rezekcijos apimties: visiško pašalinimo atveju – kas 1–2 metus, dalinio – kas 6–12 mėn., bent jau pirmuosius 5 metus. Vėliau – individualiai pagal rizikos veiksnius ir likusio naviko augimo dinamiką [93-95].

3.5.3 Radioterapija

Radioterapija taikoma kaip papildomas nefunkcionuojančių hipofizės adenomų gydymas, kai po pirminio chirurginio gydymo lieka naviko likutis arba navikas atsinaujina [98]. NHA gydyme dažniausiai naudojama frakcionuota stereotaksinė radioterapija (FSRT) bei stereotaksinė radiochirurgija, naudojant „Gamma Knife“ ar „Cyber Knife“ metodus. Abu radioterapijos metodai pasižymi panašiu efektyvumu, tačiau FSRT dažniausiai naudojama didesniems navikams, esantiems netoli svarbių anatominių struktūrų. Kadangi FSRT metu radiacijos dozių tiekimas paskirstomas per kelis kartus, aplinkiniai audiniai pažeidžiami mažiau nei stereotaksinės radiochirurgijos metu, kai didelė radiacijos dozė skiriama vienu kartu [99-101].

Adjuvantinis gydymas radioterapija laikomas efektyviu gydymu, papildančiu chirurginį

adenomos pašalinimą. Pooperacinė spindulinė terapija siejama su reikšmingai ilgesniu laikotarpiu be naviko progresavimo, lyginant su pacientais, kuriems po operacijos taikyta stebėjimo taktika [101-103]. Bendras radioterapijos efektyvumas siekia daugiau nei 90 proc. per 5 metų stebėjimo laikotarpį [100, 101, 104, 105].

Vis dar diskutuojama dėl optimalaus radioterapijos taikymo laiko. Ankstyvas pooperacinis radioterapijos gydymas sumažina adenomos progresavimo riziką ir gali padėti išvengti su jos augimu susijusių neurologinių simptomų, todėl galėtų būti rekomenduojamas esant didelės pasikartojimo rizikos adenomoms [106, 107]. Vis dėlto, pastebima, jog radioterapijos atidėjimas atitolina radiacijos sukkelto hipopituitarizmo atsiradimą, nepablogindamas bendrų gydymo rezultatų ir gali būti naudingas tais atvejais, kai adenoma yra nedidelė (<2 cm) [100, 108].

Vis dėlto, radioterapija gali turėti ilgalaikių komplikacijų. Radioterapijos skyrimas siejamas su didesne hipopituitarizmo, kardiovaskulinių ligų, antrinių piktybinių galvos smegenų navikų atsiradimo rizika, ypač pacientams, gydytiems jaunesniame amžiuje. Todėl radioterapijos taikymo sprendimai turi būti individualūs, atsižvelgiant į paciento amžių, bendrą sveikatos būklę ir naviko augimo dinamiką [105, 106, 110, 111].

3.5.4 Medikamentinis gydymas

Šiuo metu patvirtinto nefunkcionuojančių hipofizės adenomų medikamentinio gydymo nėra, tačiau yra tyrimų įrodančių medikamentinio gydymo naudą. Klinikiniuose tyrimuose bandyta nesekretuojančias hipofizės adenomas gydyti dopamino agonistais, somatostatino analogais bei temozolomidu [112].

Pastebėjus, jog nefunkcionuojančių hipofizės adenomoms būdinga dopamino ir somatostatino receptorių raiška, pradėtas tirti dopamino agonistų ir somatostatino analogų efektyvumas šių adenomų gydyme [112]. Didžiausias gydymo efektyvumas pasiekiamas skiriant dopamino agonistą kabergoliną. 2022 metų sisteminės apžvalgos duomenimis, kabergolinas maždaug 50 proc. atvejų sulėtina naviko augimą, tačiau pasižymi mažu (<20 proc.) efektyvumu mažinant naviko dydį [113]. Mažesnės apimties klinikiniame tyrime stebimas kur kas didesnis kabergolino efektyvumas – hipofizės adenoma sumažėjo net 66 proc. tirtų pacientų [114]. Nors medikamentinis gydymas rekomenduojamas kaip radioterapiją bei chirurginį gydymą papildantis metodas, esama tyrimų, kuriuose kabergolinas rekomenduojamas ir kaip pirminis gydymas makroadenomų atvejais, kai pacientui nepasireiškia regėjimo sutrikimai [115].

Somatostatino analogai NHA atvejais taikomi rečiau, kadangi jų efektyvumas mažesnis. Reikšmingas naviko dydžio sumažėjimas somatostatino analogais pasiekiamas tik 12–17 proc. pacientų. Esant agresyvios eigos gonadotropinėms adenomoms, kai radioterapija ar chirurginis

gydymas negalimas, gali būti svarstomas somatostatino analogų ir dopamino agonistų derinys [116].

Retais atvejais, esant agresyviai NFHA eigai ir kai visi kiti gydymo metodai išbandyti, gali būti taikoma chemoterapija temozolomidu. Įvairių tyrimų duomenimis, temozolomidas gali reikšmingai prailginti pacientų išgyvenamumą. Vis dėlto, geresnis atsakas stebimas funkcionuojančių hipofizės adenomų atvejais [112, 117].

3.6 PROGNOZĖ

Didžiąją dalį nesekretuojančių hipofizės adenomų būdinga gerybinė eiga, jos retai pereina į piktybinę hipofizės karcinomą [118]. Maži navikai linkę augti lėtai - per trejus metus padidėja maždaug 8 proc. adenomų [1, 80]. Didesnės nesekretuojančios makroadenomos didėja maždaug du kartus dažniau [79].

Vis dėlto, pastebima, jog pacientų, turinčių NHA, mirtingumo rizika yra maždaug 1,57 kartų didesnė lyginant su bendrąja populiacija. Didesnis mirtingumas siejamas su moteriška lytimi bei jaunesniu (<40 m) amžiumi [119, 120]. Dažniausios mirties priežastys - antro tipo cukrinis diabetas, smegenų infarktas ir infekcijos [120].

Daugeliui pacientų būdingos ilgalaikės šių adenomų sukeltos pasekmės. Pastebima, jog NHA turintys pacientai dažniau skundžiasi miego sutrikimais, psichikos sveikatos problemomis bei prastesne gyvenimo kokybe [6, 121, 122].

5. KLINIKINIŲ ATVEJŲ PRISTATYMAS

5.1 Pirmas klinikinis atvejis

2024 - 05-20 72 m. moteris kreipėsi į oftalmologą dėl metus laiko palaipsniui blogėjančio regėjimo. Dešine akimi pacientė prasčiau mato nuo vaikystės. Metus laiko blogėja regėjimas kaire akimi. Prieš 3 - 4 mėnesius netyčia uždengusi kairiąją akį pastebėjo, jog dešine akimi visai nebemato. Prieš 2-3 mėnesius buvo stiprus galvos skausmo epizodas. Pacientė vartoja aspiriną, prieš 17 m. dėl miomų pašalinta gimda.

Oftalmologinio ištyrimo metu diagnozuota glaukoma ir abipusis temporalinio akipločio susiaurėjimas, rodantis galimą regos nervų kryžmės spaudimą.

2024 – 06 – 26 atlikta magnetinio rezonanso tomografija (1 pav.). Stebėta netaisyklingos formos, 29 x 38 x 48 mm dydžio hipofizės adenoma su hemoragijos požymiais, spaudžianti regos kryžmę ir optinius nervus, darinio šoniniuose paviršiuose optiniai nervai suplonėję. Apatine savo dalimi darinys išplitęs į pleištinį sinusą, įaugęs į kaukolės pamato nuokalnę. Remiantis MRT

duomenimis, diagnozuota masyvi makroadenoma su optinės kryžmės, optinių nervų kompresija.

2024-07-10 atlikti endokrinologiniai tyrimai hormonų hipersekrecijos neparodė - stebėta šiek tiek padidėjusi prolaktino koncentracija (2003,4 (mU/l)), galimai dėl hipofizės piltuvėlio spaudimo, bei sumažėjusi LT4 ir kortizolio koncentracija (*hormonų tyrimai pateikti 1 lentelėje*).

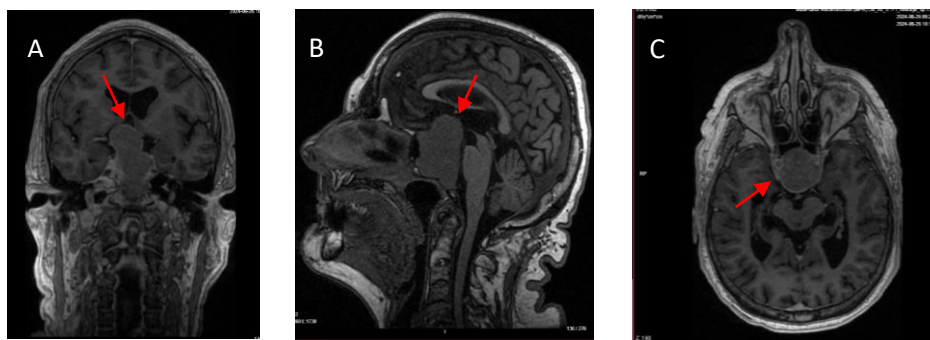
Hipopituitarizmo gydymui skirta pakaitinė hormoninė terapija prednizolonu 5 mg/d ir L - tiroksinu 25 mkg/d (gydymo eigoje L-tiroksino dozė padidinta iki 75 mkg/d.), tolimesnis gydymas aptartas daugiadisciplininiam gydytojų konsiliame.

Daugiadisciplininio aptarimo metu dėl gigantinės hipofizės adenomos, spaudžiančios optinę kryžmę ir optinius nervus rekomenduotas chirurginis gydymas – transfenoidalinė operacija. Numatyta, jog dėl didelio adenomos dydžio, gali prireikti kelių operacinio gydymo etapų. Rekomenduota tęsti gydymą prednizolonu ir tiroksinu iki ir po operacijos, o operacijos dieną skirti stresines hidrokortizono dozes.

Pacientė operuota planine tvarka: **2024 – 09 – 30** atlikta transfenoidalinė endoskopinė adenomos rezekcija. Rastas kietas, pilkšvai gelsvas kraujingas navikas su cista. Vėliau gautose patologinės analizės išvadose diagnozuota **hipofizės gonadotropinė PitNET/adenoma** su SF1/FSH raiška, tankaus grūdėtumo, proliferacijos – agresyvumo požymių nestebėta (Ki67<3 proc. “karštuose taškuose“, mitozijų nėra). Somatostatinių receptorių 2 (STTR2) imunohistocheminė raiška išreikšta teigiama (3/3 balai), dopamino receptorių 2 (DRD2) raiška neigiama.

Kontrolėi po operacinio gydymo tą pačią dieną skubos tvarka atliktas KT tyrimas be kontrasto (2 pav.). Navikas pašalintas dalinai, turkiškojo balno srityje vis dar išlieka 28x38x45 mm dydžio darinys. Pacientė stacionarizuota 9 dienas. Po operacijos poliurijos, nazolikvorėjos, hiponatremijos nestebėta. Esant sklandžiai pooperacinei eiga išleista gydytis namo.

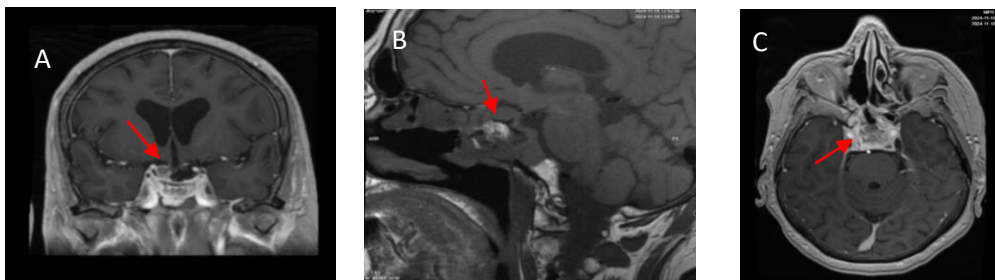
Praėjus beveik dviem mėnesiams po operacinio gydymo pacientei išlieka prastas regėjimas tiek kairėje, tiek dešinėje akyje. Toliau skiriamas gydymas prednizolonu ir L-tiroksinu. Atliktame kontroliniame MRT tyrime (3 pav.) stebimas likutinis navikas, dinamikoje nedidėjantis. Adenomos šalinimo šiuo metu nereikalingas, pacientė toliau stebima ambulatoriškai.



1 Paveikslėlis. Pirminis galvos smegenų MRT vaizdas koronariniame (A), sagitaliniame (B) ir pjūviuose (C) pjuviuose. Stebimas netaisyklingos formos 29x38x48 mm darinys su hiper- ir hypointensiniais T2 intarpais (galimas pakraujavimas).



2 paveikslėlis. Po operacijos atlikta KT. Stebimas likutinis 28x38x45 mm dydžio darinys.



3 Paveikslėlis. Galvos smegenų MRT vaizdas praėjus 2 mėn. po chirurginio gydymo koronariniame (A), sagitaliniame (B) ir axialiniame (C) pjūviuose. Būklė po masyvos hipofizės adenomos šalinimo operacijos – stebima buvusio darinio kapsulė, fibroziniai audiniai intensyviai kaupiantys k/m.

1 lentelė

		TTH (mU/l)	LT4 (pmol/l)	COR (nmol/l)	IGF-1 (μg/L)	PROL (mU/l)
	Pamatinių biologinių verčių intervalai	(0,4 – 4,0)	(9,0 – 19,0)	(101-536) (ryte)*	(35,1 – 216)	(108,7 – 557,1)
Kraujo tyrimo atlikimo data	2024-07-10	1,918	6,75 ↓	27↓		2003,4↑
	2024-07-23				52,3	1605,3↑
	2024-09-18		12,07			
	2024-10-02	0,074↓**	10,25	58↓	44,3	
	2025-02-05		13, 45			

Gydymo eigoje atliktų hormonų (TTH (tirotropino), LT4 (laisvo tiroksino), COR (kortizolio), IGF-1 (augimo

faktoriaus), PROL (prolaktino)) koncentracijos kraujo serume.

**Visi lentelėje pateikti kortizolio tyrimai atlikti ryte*

***Gydymo stacionare metu pacientė netaisyklingai vartojo dvigubą tiroksino dozę*

5.2 Antras klinikinis atvejis

39 m. vyras kreipėsi į oftalmologą dėl prastėjančio regėjimo ir padažnėjusio galvos skausmo.

Oftalmologinio ištyrimo metu nustatytas akipločio defektas. **2021-01-05** atliktoje MRT nustatyta 23x30x36 mm dydžio hipofizės makroadenoma, spaudžianti regos nervų kryžmę (4 pav.).

Pirminiuose kraujo tyrimuose hormonų hipersekrecijos nestebėta. (2 lentelėje pateikti hormoniniai tyrimai gydymo eigoje). **2021 – 01 - 12** atliktas pirminis transfenoidalinis adenomos pašalinimas. Pooperacinė eiga buvo sklandi, regėjimas atsistatė, galvos skausmais pacientas nesiskundė.

2021- 06 - 10 atlikta kontrolinė galvos MRT (5 pav.). Stebėta 18x14x13 mm likutinė hipofizės adenoma, siekianti, bet nespaudžianti regos nervų kryžmės. Hormoniniuose tyrimuose pastebėtas nedidelis testosterono koncentracijos sumažėjimas, hiperprolaktinemija ir IGF-1 koncentracijos padidėjimas (2 lentelė).

Pirminiai histopatologinio tyrimo rezultatai parodė somatotropinę naviko kilmę, įtarta augimo hormoną sekretuojanti adenoma. Adenomos augimo prevencijai trumpą laikotarpį buvo skirtas gydymas kabergolinu (0,25 mg/sav). Vis dėlto, pakartojus histopatologinį tyrimą rezultatai buvo prieštaringi pirminiams – gauta tik SF1 raiška, **adenoma gonadotropinės eilės**, stebėti daliniai proliferacijos-agresyvumo požymiai (Ki67 <3 proc. “karštuose taškuose“, invazijos nestebima). STTR2 imunohistocheminė raiška išreikšta teigiama (3/3 balai), DRD2 raiška neigiama. Hormonų hipersekrecijos (išskyrus padidėjusią prolaktino koncentraciją) vėlesniuose tyrimuose nebuvo (2 lentelė).

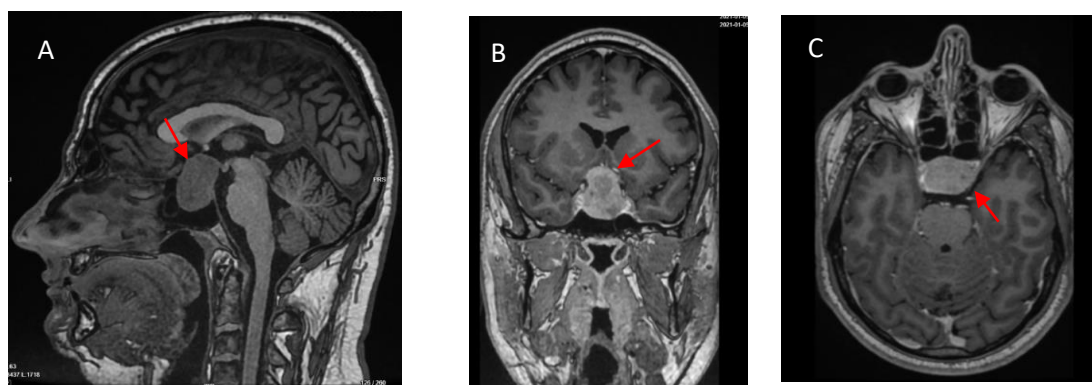
Tiek **2021-12-14**, tiek **2022-10-17** kontrolinėse MRT – adenoma be augimo dinamikos. **2024-10-10**, praėjus daugiau nei trims metams po operacijos, kontrolinėje MRT pastebėtas naviko augimas (6 pav.). Paraseliariai - masės apie 19x21x21 mm (buvo 19x22x14 mm), dinamikoje adenoma didesnė kraniokaudaline kryptimi, siekia regos nervų kryžmę, ją nedaug paspaudžia/iškelia. Pacientas jautėsi gerai, akipločio defektų nebuvo, kitų skundų nenurodė.

2024 – 10 – 28 pacientas aptartas tarpdiscipliniame aptarime. Kadangi stebimas hipofizės makroadenomos didėjimas, navikas siekia ir spaudžia regos nervo kryžmę, rekomenduotas chirurginis gydymas. Nestebint hipofizės funkcijos sutrikimų, medikamentinis gydymas neskiriamas.

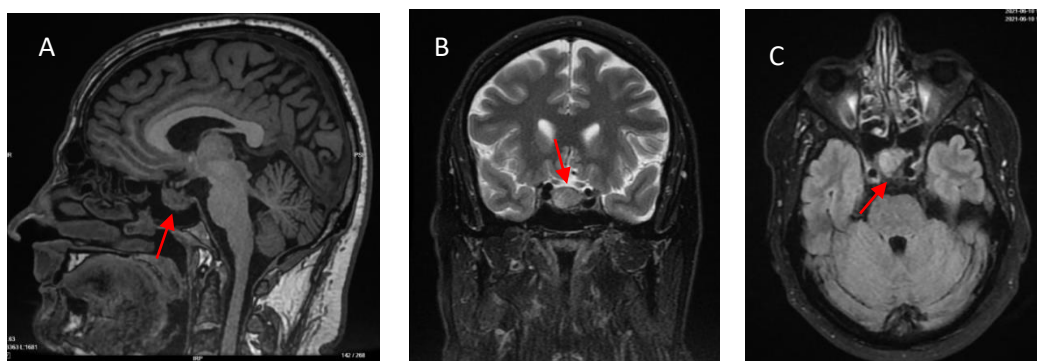
2025-01-28 atliktas antrinis transfenoidalinis adenomos pašalinimas. Patologiniai tyrimai patvirtino gonadotropinę adenomos kilmę.

Po operacijos, didėjant uždegiminiams rodikliams skirtis gydymas cefazolinu. **2025-01-31** atliktuose tyrimuose stebėtas antrinis antinksčių nepakankamumas (kortizolis 50 nmol/l), kurio iki operacijos nebuvo (2 lentelė). Skirtas gydymas hidrokortizonu (iš pradžių - 50 mg, vėliau dozė palaipsniui sumažinta iki 20mg → 10mg → 5 mg per parą). Po dviejų mėnesių atliktas, Sinakteno mėginys, rezultatai parodė normalią kortizolio sekreciją. Hidrokortizonas nutrauktas.

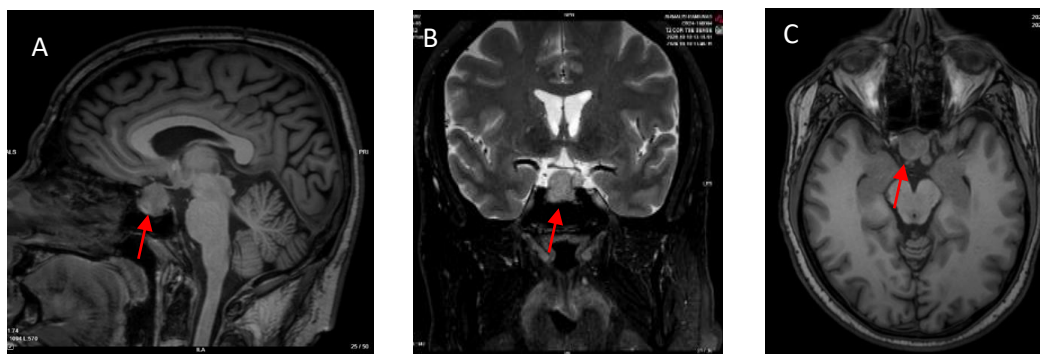
Po pakartotinės adenomos pašalinimo operacijos pacientas jaučiasi gerai. Pacientas toliau endokrinologo stebimas ambulatoriškai.



4 Paveikslėlis. Pirminis galvos smegenų MRT vaizdas koronariniame (A), sagitaliniame (B) ir axialiniame (C) pjūviuose. 23x30x36 mm dydžio hipofizės makroadenoma, spaudžianti regos nervų kryžmę.



5 Paveikslėlis. Galvos smegenų MRT po pirminio chirurginio adenomos pašalinimo koronariniame (A), sagitaliniame (B) ir axialiniame (C) pjūviuose. 18x14x13 mm likutinė hipofizės adenoma, siekianti, bet nespaudžianti regos nervų kryžmės.



6 Paveikslėlis. Galvos smegenų MRT po chirurginio adenomos pašalinimo koronariniame (A), sagitaliniame (B) ir axialiniame (C) pjūviuose. Stebima padidėjusi adenoma, asės apie 19x21x21 mm (buvo 19x22x14 mm), dinamikoje adenoma didesnė kraniokaudaline kryptimi, siekia regos nervų kryžmę, ją nedaug paspaudžia/iškelia

2 lentelė

		TTH (mU/l)	LT4 (pmol/l)	COR (nmol/l)	AKTH (ng/ml)	PROL (mU/l)	STH (mIU/l)	IGF-1 (μg/L)	TEST (nmol/l)
	Pamatinių biologinių verčių intervalai	0,4-4,0	9,0-19,0	101-536 (ryte), 79-478 (po pietų)	<46	72,6 – 407,4	<9,0	58,2- 219	8,33 – 30,19
Kraujo tyrimo atlikimo data	2020	1,36			31,9		0,11		
	2021-02	0,91	13,86	217,7 (vakare)	18,6	499	0,11		11,06
	2021-06-16	1,25	12,06	317,9	27,5	460,8	0,06	243	6,77
	2021-07-01					447,6	0,453	236	10,38
	2021-12-13	1,586	12,41			<12,6		185	10,23
	2024-09-18		11,99	320		453,5			15,26
	2025-01-31		12,24	50					
	2025-03-31			118* 552**	14,1				

Gydymo eigoje atliktų hormonų (TTH (tirotropino), LT4 (laisvo tiroksino), COR (kortizolio), AKTH (adrenokortikotropinio hormono), IGF-1 (augimo faktoriaus), PROL (prolaktino) STH (augimo hormono), IGF-1 (augimo faktoriaus), TEST (testosteronas), FSH (folikulus stimuliuojančio hormono), LH (liuteinizuojančio hormono)) koncentracijos kraujo serume

* Kortizolio koncentracija prieš Sinakteno mėginį

** Kortizolio koncentracija po Sinakteno mėginio

5.3 Klinikinių atvejų aptarimas

Abu aprašyti atvejai iliustruoja gonadotropinės kilmės nefunkcionuojančių hipofizės adenomų eigą. Tiek pirmai pacientei, tiek antram pacientui buvo diagnozuota makroadenoma, kuri pasireiškė tipiniais masės simptomais – galvos skausmu bei regėjimo sutrikimais, sukeltais optinių struktūrų spaudimo. Dėl optinės kryžmės spaudimo, pasireiškusio akipločio defektais, abiem atvejais nuspręsta taikyti transfenoidalinį operacinį gydymą, adenomos pašalintos tik dalinai. Antrajam pacientui po operacinio gydymo regėjimas atsistatė, o pirmai pacientei prastas regėjimas išliko tiek dešine, tiek kaire akimi. Tai rodo ankstyvo operacinio gydymo pranašumą – ilgą laiką naviko spaudžiamos optinės struktūros atrofuoja ir pakitimai gali būti negrįžtami. Abiejuose klinikiniuose atvejuose pasireiškė antrinis hipopituitarizmas, tačiau jų kilmė ir eiga kiek skyrėsi – pirmu atveju hipofizės nepakankamumas buvo sukeltas adenomos ir pasireiškė dar iki operacijos, o antruoju atveju jį sukėlė operacinis gydymas. Skirtingai nei pirmai pacientei, antrajam pacientui endokrininė funkcija atsistatė. Pirmoji pacientė stebėta metus laiko, per šį laikotarpį pakartotinis operacinis gydymas nerekomenduotas. Kitam pacientui atlikta pakartotinė chirurginė operacija, pooperacinis recidyvas stebėtas praėjus kiek daugiau nei trims metams.

Šie klinikiniai atvejai atskleidžia, kad, nors nefunkcionuojančios hipofizės adenomos yra dažniausiai gerybinės, tačiau gali sukelti ir negrįžtamų komplikacijų. Klinikinė eiga bei gydymo rezultatai priklauso nuo naviko dydžio, optinių struktūrų pažeidimo laipsnio ir laiku pradėto gydymo.

6. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

6.1 Išvados

1. Nefunkcionuojančios hipofizės adenomos – tai dažniausios hipofizės adenomos, kurioms paprastai būdinga gerybinė eiga, tačiau navikui progresuojant galimos sunkios ir komplikacijos – regėjimo sutrikimai, hipofizės nepakankamumas, kurie gali būti negrįžtami.
2. Norint išvengti sunkių komplikacijų svarbi ankstyva diagnostika, todėl būtina atkreipti dėmesį į kitomis priežastimis nepaaiškinamus regėjimo sutrikimus, hipopituitarizmo simptomus, užsitęsusį galvos skausmą.
3. Hipofizės adenomų klasifikacijoje naudojamas imunohistocheminis hormonų ir transkripcijos faktorių tyrimas gali padėti tiksliau prognozuoti klinikinę eigą ir recidyvo riziką – tyliosios kortikotropinės, nebrandžios PIT1 kilmės ir nulinių ląstelių adenomos laikomos didelės pasikartojimo rizikos adenomomis, jos labiau linkusios plisti į kaulines

struktūras nei dažniausiai sutinkamos gonadotropinės adenomos.

4. Chirurginiu būdu gydomos adenomos, spaudžiančios optines struktūras su/be regėjimo funkcijos sutrikimais, galvos skausmas bei hipopituitarizmas laikomas tik reliatyvia indikacija.
5. Asimptominės adenomos gali būti gydomos konservatyviai, atsitiktinai rastoms, mažesnėms nei 5 mm adenomoms aktyvus sekimas neprivalomas.
6. Nefunkcionuojančią hipofizės adenomą diagnozavus ankstyvose stadijose, kai adenomos dar neišplitusios į kaulines struktūras, pasiekiami geresnių chirurginių rezultatų – didesnė pilno adenomos pašalinimo tikimybė, mažesnė pooperacinio recidyvo rizika.
7. Po operacijos visi pacientai turi būti stebimi: atliekamos periodinės MRT patikros ir hormonų funkcijos tyrimai, nes net ir po visiškos rezekcijos navikas gali atsinaujinti.
8. Esant liekamajam navikui gali būti taikomas adjuvantinis gydymas radioterapija, tačiau prieš skiriant radioterapiją būtina pasverti galimą naudos ir žalos santykį.
9. Šiuo metu patvirtinto medikamentinio nefunkcionuojančių hipofizės adenomų gydymo nėra, tačiau daugėja tyrimų, įrodančių teigiamą atsaką likutinį naviką gydant kabergolinu.

6.2 Rekomendacijos

1. Gydymo rezultatai tiesiogiai priklauso nuo hipofizės adenomos sukeltų simptomų trukmės, todėl atsiradus nepaaiškinam regėjimo sutrikimui ar užsitęsusiam galvos skausmui svarbu kreiptis į gydytoją.
2. Imunohistocheminiu būdu nustatant nefunkcionuojančios hipofizės adenomos subtipą, resursų taupymo tikslais, rekomenduojama pradėti ne nuo hormonų, tačiau nuo transkripcijos faktorių tyrimo.
3. Dėl didelės hipopituitarizmo rizikos, pacientams, kuriems nustatyta makroadenoma, būtina atlikti pilną hormoninį ištyrimą.
4. Nustačius hipofizės hormonų nepakankamumą svarbu skirti gydymą pakaitine hormonų terapija – tai gali padėti išvengti su hipopituitarizmu susijusių gretutinių ligų rizikos, pagerinti paciento gyvenimo kokybę.
5. Paciento stebėjimas po operacijos būtinas net ir išnykus simptomams, kadangi navikas gali atsinaujinti net ir praėjus keleriems metams.
6. Nefunkcionuojančios hipofizės adenomos reikalauja multidisciplinio gydymo, todėl svarbus ne tik gydytojų endokrinologų, tačiau ir oftalmologų, neurochirurgų, radiologų įsitraukimas į ligos gydymą.
7. Pacientai, turintys nefunkcionuojančias hipofizės adenomas, turi didesnę miego

sutrikimų, psichikos sveikatos problemų riziką, skundžiasi prastesne gyvenimo kokybe, todėl, esant poreikiui, svarbu suteikti psichologinę pagalbą.

7. ŠALTINIAI

1. Hamblin R, Fountas A, Lithgow K, Loughrey PB, Bonanos E, Shinwari SK, et al. Natural history of non-functioning pituitary microadenomas: results from the UK non-functioning pituitary adenoma consortium. *European Journal of Endocrinology*. 2023 Jul 1;189(1):87–95.
2. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jul 17;104(7):2473–89.
3. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018 Apr 1;21(2):111–8.
4. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022 Mar 1;33(1):6–26.
5. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar Masses: An Epidemiological Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016 Mar;43(2):291–7.
6. Castle-Kirschbaum M, McCormack A, Kam J, King J, Wang YY, Goldschlager T. Quality of life in non-functioning pituitary adenoma: A systematic review. *Neurosurg Rev*. 2024 Nov 23;47(1):867.
7. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Apr 1;56(1):33–42.
8. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie*. 2015 Jul 1;76(3):210–9.
9. Fong KY, Lim MJR, Fu S, Low CE, Chan YH, Deepak DS, et al. Postsurgical outcomes of nonfunctioning pituitary adenomas: a patient-level meta-analysis. *Pituitary*. 2023 Aug 1;26(4):461–73.
10. Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez JJ, Cordido F, et al. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective study over the last four decades (1977–2015). *European Journal of Internal Medicine*. 2017 Jun 1;41:62–7.
11. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *European Journal of Endocrinology*. 2014 Oct 1;171(4):519–26.

12. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Nov 1;173(5):655–64.
13. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MFR, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Aug 23;60(6):554–61.
14. Oh JS, Kim HJ, Hann HJ, Kang TU, Kim DS, Kang MJ, et al. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary*. 2021 Feb 1;24(1):38–47.
15. Kwancharoen R, Deerochanawong C, Peerapatdit T, Salvatori R. Pituitary adenomas registry in Thailand. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2023 Sep 1;115:138–47.
16. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014 May 1;117(3):379–94.
17. Das B, Batool S, Khoja A, Islam N. Presentation, Management, and Outcomes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: An Experience from a Developing Country. *Cureus*. 11(9):e5759.
18. Di Somma C, Scarano E, De Alteriis G, Barrea L, Riccio E, Arianna R, et al. Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):957–68.
19. Goyal-Honavar A, Chacko G. Practical approaches to diagnosing PitNETs/adenomas based on cell lineage. *Brain Pathology*. n/a(n/a):e13298.
20. Lenders NF, Earls PE, Inder WJ, McCormack AI. The evolution in pituitary tumour classification: a clinical perspective. *Endocr Oncol*. 2023 Apr 21;3(1):e220079.
21. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev*. 2022 Apr 8;43(6):1003–37.
22. Sood R, Chatterjee D, Dutta P, Radotra BD. Transcription Factor Immunohistochemistry in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumor/Adenoma: Proposal in a Limited-Resource Setting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2023 Apr 19;148(2):178–89.
23. Casar-Borota O, Burman P, Lopes MB. The 2022 WHO classification of tumors of the pituitary gland: An update on aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors. *Brain Pathol*. 2024 Sep 1;35(1):e13302.

24. Woo CSL, Ho RSL, Ho G, Lau HT, Fong CHY, Chang JYC, et al. A clinicopathological study of non-functioning pituitary neuroendocrine tumours using the World Health Organization 2022 classification. *Front Endocrinol [Internet]*. 2024 May 2 [cited 2024 Dec 12];15.
25. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2015 Dec 1;26(4):349–55.
26. Taguchi A, Kinoshita Y, Amatya VJ, Onishi S, Go Y, Tominaga A, et al. Differences in invasiveness and recurrence rate among nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumors depending on tumor subtype. *Neurosurg Rev*. 2023 Nov 30;46(1):317.
27. Villa C, Baussart B, Assié G, Raverot G, Roncaroli F. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. 2023 Aug 1 [cited 2024 Dec 12];
28. Almeida JP, Stephens CC, Eschbacher JM, Felicella MM, Yuen KCJ, White WL, et al. Clinical, pathologic, and imaging characteristics of pituitary null cell adenomas as defined according to the 2017 World Health Organization criteria: a case series from two pituitary centers. *Pituitary*. 2019 Oct 1;22(5):514–9.
29. Nelson S, Taylor LP. Headaches in Brain Tumor Patients: Primary or Secondary? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(4):776–85.
30. Freda PU, Bruce JN, Khandji AG, Jin Z, Hickman RA, Frey E, et al. Presenting Features in 269 Patients With Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas Enrolled in a Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2020 Apr 1;4(4):bvaa021.
31. Scaf CR, Altoé A, Ventura N, Vincent M, Kasuki L, Gadelha MR. Headache in pituitary adenomas: frequency, characteristics and outcome after treatment. *Pituitary*. 2025 Feb 9;28(2):31.
32. Jang MK, Park CG, Jang S, Kim EH. Prevalence and Impact of Postoperative Headaches in Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma Patients: A Longitudinal Cohort Study. *World Neurosurgery*. 2020 Jan 1;133:e633–9.
33. Zhang Y, Pan Q, Jiang H, Yang G, Chen L, Qin G, et al. A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia*. 2019 Jul 1;39(8):1049–57.
34. Yu B, Ji N, Ma Y, Yang B, Kang P, Luo F. Clinical characteristics and risk factors for headache associated with non-functioning pituitary adenomas. *Cephalalgia*. 2017 Apr 1;37(4):348–55.
35. Yildirim AE, Sahinoglu M, Ekici I, Cagil E, Karaoglu D, Celik H, et al.

Nonfunctioning Pituitary Adenomas Are Really Clinically Nonfunctioning? Clinical and Endocrinological Symptoms and Outcomes with Endoscopic Endonasal Treatment. *World Neurosurgery*. 2016 Jan 1;85:185–92. 1.

36. Uvelius E, Valdemarsson S, Bengzon J, Hammar B, Siesjö P. Visual acuity in patients with non-functioning pituitary adenoma: Prognostic factors and long-term outcome after surgery. *Brain and Spine*. 2023 Jan 1;3:102667.

37. Zhang Y, Pan Q, Jiang H, Yang G, Chen L, Qin G, et al. A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia*. 2019 Jul 1;39(8):1049–57. 1.

38. Han AJ, Fleseriu M, Varlamov EV. Symptoms at presentation in conservatively managed patients with non-functioning pituitary adenomas. *Hormones*. 2023 Jun 1;22(2):305–9.

39. Hantelius V, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS, Jakobsson S, Thurin E, et al. Headache in patients with non-functioning pituitary adenoma before and after transsphenoidal surgery – a prospective study. *Pituitary*. 2024 Oct 1;27(5):635–43.

40. Kim TG, Jin KH, Kang J. Clinical characteristics and ophthalmologic findings of pituitary adenoma in Korean patients. *Int Ophthalmol*. 2019 Jan 1;39(1):21–31. 1.

41. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014 May 1;21(5):735–40.

42. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie*. 2015 Jul 1;76(3):210–9.

43. Wang MTM, Meyer JA, Danesh-Meyer HV. Neuro-ophthalmic evaluation and management of pituitary disease. *Eye*. 2024 Aug;38(12):2279–88.

44. Vié AL, Raverot G. Modern neuro-ophthalmological evaluation of patients with pituitary disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Apr 1;33(2):101279.

45. Lee IH, Miller NR, Zan E, Tavares F, Blitz AM, Sung H, et al. Visual Defects in Patients With Pituitary Adenomas: The Myth of Bitemporal Hemianopsia. *American Journal of Roentgenology*. 2015 Nov;205(5):W512–8.

46. Pelsma ICM, Verstegen MJT, de Vries F, Notting IC, Broekman MLD, van Furth WR, et al. Quality of care evaluation in non-functioning pituitary adenoma with chiasm compression: visual outcomes and timing of intervention clinical recommendations based on a systematic literature review and cohort study. *Pituitary*. 2020 Aug 1;23(4):417–29.

47. Takeshita K, Abe I, Kameda W, Ishii K, Fujita Y, Nagata M, et al. Clinical evaluations of pituitary apoplexy in incidental nonfunctional pituitary adenomas. *Medicine*

(Baltimore). 2022 Dec 16;101(50):e32026.

48. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, et al. Pituitary Apoplexy in Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas: A Case-Control Study. *Endocrine Practice*. 2014 Dec 1;20(12):1274–80.

49. Ragate DC, Memon SS, Lila AR, Sarathi V, Patil VA, Karlekar M, et al. Pituitary apoplexy: a comprehensive analysis of 93 cases across functioning and non-functioning pituitary adenomas from a single-center. *Pituitary*. 2024 Oct 1;27(5):705–13.

50. Budohoski KP, Khawari S, Cavalli A, Quah BL, Kolias A, Waqar M, et al. Long-term oncological outcomes after haemorrhagic apoplexy in pituitary adenoma managed operatively and non-operatively. *Acta Neurochir*. 2022 Apr 1;164(4):1115–23. 1.

51. Zhu X, Wang Y, Zhao X, Jiang C, Zhang Q, Jiang W, et al. Incidence of Pituitary Apoplexy and Its Risk Factors in Chinese People: A Database Study of Patients with Pituitary Adenoma. *PLOS ONE*. 2015 Sep 25;10(9):e0139088.

52. Abbara A, Clarke S, Eng PC, Milburn J, Joshi D, Comninou AN, et al. Clinical and biochemical characteristics of patients presenting with pituitary apoplexy. 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 23];

53. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Jun;59:259–64.

54. Pernik MN, Montgomery EY, Isa S, Sundarajan C, Caruso JP, Traylor JJ, et al. The natural history of non-functioning pituitary adenomas: A meta-analysis of conservatively managed tumors. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022 Jan 1;95:134–41.

55. Biagetti B, Sarria-Estrada S, Cordero Asanza E, Chaachou-Charradi A, Ng-Wong YK, Cicuendez M, et al. Risk Factors, Radiological and Clinical Outcomes in Subclinical and Clinical Pituitary Apoplexy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jan;11(24):7288. 1.

56. Giammattei L, Mantovani G, Carrabba G, Ferrero S, Di Cristofori A, Verrua E, et al. Pituitary apoplexy: considerations on a single center experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2016 Jul 1;39(7):739–46. 1.

57. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Nov 15;370:258–62. 1.

58. Garcia-Feijoo P, Perez Lopez C, Paredes I, Acitores Cancela A, Alvarez-Escuela C, Calatayud M, et al. Exploring risk factors of severe pituitary apoplexy: Insights from a multicenter study of 71 cases. *Endocrine*. 2024 Oct 1;86(1):333–41.

59. Geyik AM. Pituitary Apoplexy: An Emergent and Potential Life-Threatening Complication of Pituitary Adenomas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg [Internet]*. 2021 [cited

2025 Mar 23];

60. Marin-Castañeda LA, Gorbachev J, Lopez-Zepeda P de T, Choque-Ayala LC, Shubhangi F, De Nigris Vasconcellos F, et al. Pituitary Apoplexy and the Current Understanding of Its Management: A Meta-Analysis of 908 Patients. *World Neurosurgery*. 2024 Oct 1;190:371-385.e1.
61. Seo Y, Kim YH, Dho YS, Kim JH, Kim JW, Park CK, et al. The Outcomes of Pituitary Apoplexy with Conservative Treatment: Experiences at a Single Institution. *World Neurosurgery*. 2018 Jul 1;115:e703–10. 1
62. Biagetti B, Cordero Asanza E, Pérez-López C, Araujo-Castro M, Camara R, Guerrero-Pérez F, et al. Pituitary Apoplexy: Comorbidities, Management, and Outcomes—A Spanish Observational Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024 Sep 19;dga649.
63. Nakhleh A, Assaliya Naffa M, Sviri G, Shehadeh N, Hochberg I. Outcomes of pituitary apoplexy: a comparison of microadenomas and macroadenomas. *Pituitary*. 2021 Aug 1;24(4):492–8.
64. Araujo-Castro M, Paredes I, Pérez-López C, García Feijoo P, Alvarez-Escola C, Calatayud M, et al. Differences in clinical, hormonal, and radiological presentation and in surgical outcomes in patients presenting with and without pituitary apoplexy. A multicenter study of 245 cases. *Pituitary*. 2023 Apr 1;26(2):250–8.
65. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet*. 2016 Nov 12;388(10058):2403–15.
66. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine*. 2014 Sep 1;47(1):198–205.
67. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine*. 2014 Sep 1;47(1):198–205.
68. Alexopoulou O, Everard V, Etoa M, Fomekong E, Gaillard S, Parker F, et al. Outcome of pituitary hormone deficits after surgical treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Endocrine*. 2021 Jul 1;73(1):166–76.
69. Baldia M, Rajaratnam S, Rajshekhar V. Postoperative Hormonal Outcomes in Patients with Large and Giant Non-functioning Pituitary Adenomas. *Neurology India*. 2020 Jun;68(Suppl 1):S106.
70. Zhang R, Wang Z, Gao L, Guo X, Feng C, Deng K, et al. Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary

Adenoma. *World Neurosurgery*. 2019 Jun 1;126:e1183–9. 1.

71. Hammarstrand C, Ragnarsson O, Bengtsson O, Bryngelsson IL, Johannsson G, Olsson DS. Comorbidities in patients with non-functioning pituitary adenoma: influence of long-term growth hormone replacement. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Oct 1;179(4):229–37. 1.

72. O'Reilly MW, Reulen RC, Gupta S, Thompson CA, Dineen R, Goulden EL, et al. ACTH and gonadotropin deficiencies predict mortality in patients treated for nonfunctioning pituitary adenoma: long-term follow-up of 519 patients in two large European centres. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(5):748–56.

73. Zhang F, Huang Y, Ding C, Huang G, Wang S. The prevalence of hyperprolactinemia in non-functioning pituitary macroadenomas. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Oct 15;8(10):18990–7.

74. Sakata K, Hashimoto A, Takeshige N, Orito K, Nagayama A, Ashida K, et al. Clinical and radiographic characteristics of patients with non-functioning pituitary adenomas categorized according to their serum prolactin concentration: novel predictors of postoperative transient diabetes insipidus following surgery. *Endocrine*. 2024 Aug;85(2):837–48. 1.

75. Sam AH, Shah S, Saleh K, Joshi J, Roncaroli F, Robinson S, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(6):861–5.

76. Chen CC, Carter BS, Wang R, Patel KS, Hess C, Bodach ME, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E524–526.

77. 1. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review - Mussa H AlMalki, Maswood M Ahmad, Imad Brema, Khaled M AlDahmani, Nadeem Pervez, Sadeq Al-Dandan, Abdullah AlObaid, Salem A Beshyah, 2020 [Internet]. [cited 2025 Mar 26]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/11795514209329211>.

78. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, et al. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Annales d'Endocrinologie*. 2015 Jul 1;76(3):191–200.

79. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018 Apr 1;21(2):162–7.

80. Han AJ, Varlamov EV, Fleseriu M. Nonfunctioning Pituitary Microadenomas: Should Imaging Interval be Extended? A Large Single-center Cohort Study. *The Journal of*

Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022 Mar 1;107(3):e1231–41.

81. Levy MJ, Robertson IJ, Khalk N, Vitello S, Reddy N, Bhake R, et al. Long-term follow-up of a large prospective cohort of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: The outcome of a conservative management policy. *Clinical Endocrinology*. 2018;89(3):354–9.

82. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):422–34. 1.

83. Chen J, Liu H, Man S, Liu G, Li Q, Zuo Q, et al. Endoscopic vs. Microscopic Transsphenoidal Surgery for the Treatment of Pituitary Adenoma: A Meta-Analysis. *Front Surg*. 2022 Feb 2;8:806855.

84. Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. 2017 May 1;101:236–46.

85. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary*. 2018 Apr 1;21(2):145–53. 1.

86. Layard Horsfall H, Lawrence A, Venkatesh A, Loh RTS, Jayapalan R, Koulouri O, et al. Reported outcomes in transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a systematic review. *Pituitary*. 2023 Apr 1;26(2):171–81. 8)

87. Characteristics of Preoperative Visual Disturbance and Visual Outcome After Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Nonfunctioning Pituitary Adenoma in Elderly Patients

88. Uvelius E, Valdemarsson S, Bengzon J, Hammar B, Siesjö P. Visual acuity in patients with non-functioning pituitary adenoma: Prognostic factors and long-term outcome after surgery. *Brain Spine*. 2023;3:102667.

89. Ogiwara T, Nagm A, Nakamura T, Mbadugha T, Horiuchi T, Hongo K. Significance and Indications of Surgery for Asymptomatic Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurgery*. 2019 Aug 1;128:e752–9.

90.

91. Laws ER, Iuliano SL, Cote DJ, Woodmansee W, Hsu L, Cho CH. A Benchmark for Preservation of Normal Pituitary Function After Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Macroadenomas. *World Neurosurgery*. 2016 Jul 1;91:371–5.

92. Choo YH, Seo Y, Kim OL. The outcomes of surgical treatment via transsphenoidal approach for patients with nonfunctioning pituitary adenoma: a single institution's experience. *Ann Med*. 54(1):3136–45.

93. Kim JH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, Kim YJ, Kim YH. Endoscopic Transsphenoidal

Surgery Outcomes in 331 Nonfunctioning Pituitary Adenoma Cases After a Single Surgeon Learning Curve. *World Neurosurgery*. 2018 Jan 1;109:e409–16.

94. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, Arlt W, Ayuk J, Byrne JV, et al. Outcome of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Regrow After Primary Treatment: A Study From Two Large UK Centers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Jun 1;102(6):1889–97.

95. Hussein Z, Grieve J, Dorward N, Miszkiel K, Kosmin M, Fersht N, et al. Non-functioning pituitary macroadenoma following surgery: long-term outcomes and development of an optimal follow-up strategy. *Front Surg*. 2023 Jul 12;10:1129387.

96. Constantinescu SM, Duprez T, Bonneville JF, Maiter D. How often should we perform magnetic resonance imaging (MRI) for the follow-up of pituitary adenoma? *Annales d'Endocrinologie*. 2024 Jul 1;85(4):300–7.

97. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Coche Dequéant B, Desailoud R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie*. 2015 Jul 1;76(3):228–38. 1.

98. De Nigris Vasconcellos F, Vilela MAD, Garcia Torrico F, Scalise MA, Vargas VPS, Mendieta CD, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent/residual nonfunctioning pituitary adenoma: a single-arm systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir*. 2024 Oct 2;166(1):392.

99. Deng WC, Yan JL, Chuang CC, Wei KC, Chang CN, Wu CT, et al. Adjuvant Radiation Therapy Compared with Observation Alone for Postoperative Residual Nonfunctional Pituitary Adenomas. *World Neurosurgery*. 2019 Aug 1;128:e1024–33. 1.

100. Sathe AV, Siu A, Kang KC, Kayne A, Vinjamuri S, Kelly P, et al. Early Versus Delayed Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Nonfunctioning Pituitary Adenoma. *World Neurosurgery*. 2023 Dec 1;180:e317–23.

101. Minniti G, Scaringi C, Poggi M, Jaffrain Rea ML, Trillò G, Esposito V, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Apr 1;172(4):433–41.

102. Charleux T, Vendrely V, Huchet A, Trouette R, Ferrière A, Tabarin A, et al. Management after initial surgery of nonfunctioning pituitary adenoma: surveillance, radiotherapy or surgery? *Radiat Oncol*. 2022 Oct 13;17(1):165.

103. Vargas G, González B, Mendoza V, Guinto G, López-Félix B, Mercado M. Efficacy and safety of external beam radiation therapy in non-functioning pituitary adenomas: a case–control, nested in a cohort study. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2014 Mar;13(1):87–92. 1.

104. Sun S, Liu A, Zhang Y. Long-Term Follow-Up Studies of Gamma Knife Radiosurgery for Postsurgical Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurgery*. 2019 Apr 1;124:e715–23.
105. Saju AC, Krishnatry R, Goda JS, Chatterjee A, Uke A, Sahu A, et al. Tumor Control and Long-Term Survival in Non-Functional Pituitary Adenoma Treated with Adjuvant Radiotherapy. A Retrospective Single Institutional Study. *Neurology India*. 2025 Apr;73(2):257.
106. Minniti G, Flickinger J. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Apr 1;33(2):101269.
107. Chanson P, Dormoy A, Dekkers OM. Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2019 Jul 1;181(1):D1–13.
108. Nicholas SE, Salvatori R, Quinones-Hinojosa A, Redmond K, Gallia G, Lim M, et al. Deferred Radiotherapy After Debulking of Non-functioning Pituitary Macroadenomas: Clinical Outcomes. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2025 Apr 6];8.
109. González-Virla B, Vargas-Ortega G, Romero-Gameros CA. Radiotherapy and Mortality in Pituitary Adenomas. *Archives of Medical Research*. 2023 Dec 1;54(8):102900.
110. Burman P, van Beek AP, Biller BMK, Camacho-Hübner C, Mattsson AF. Radiotherapy, Especially at Young Age, Increases the Risk for De Novo Brain Tumors in Patients Treated for Pituitary/Sellar Lesions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Mar 1;102(3):1051–8.
111. Yamanaka R, Abe E, Sato T, Hayano A, Takashima Y. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers*. 2017 Aug;9(8):103.
112. Vargas-Ortega G, Gonzalez-Virla B, Romero-Gameros CA. Pharmacological Treatment of Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Arch Med Res*. 2023 Dec;54(8):102917.
113. Botelho MS, Franzini ÍA, Nunes-Nogueira V dos S, Boguszewski CL. Treatment of non-functioning pituitary adenoma with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2022 Dec 1;25(6):810–8.
114. Vargas-Ortega G, González-Virla B, Balcázar-Hernández L, Arreola-Rosales R, Benitez-Rodríguez FJ, Félix BL, et al. Efficacy of cabergoline therapy in patients with non-functioning pituitary adenomas: A single center clinical experience. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Jul 1;66:506–11.
115. Ayalon-Dangur I, Turjeman A, Hirsch D, Robenshtok E, Tsvetov G, Gorshtein A, et al. Cabergoline treatment for surgery-naïve non-functioning pituitary macroadenomas. *Pituitary*.

2024 Feb 1;27(1):52–60.

116. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 29;21(5):1682.

117. Das L, Gupta N, Dutta P, Walia R, Vaiphei K, Rai A, et al. Early Initiation of Temozolomide Therapy May Improve Response in Aggressive Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:774686.

118. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary*. 2018 Apr 1;21(2):217–29.

119. 1. Excess mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38503992/>

120. Olsson DS, Bryngelsson IL, Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jul;175(1):55–61.

121. Wild CM, Stieg M, Stalla GK, Jung-Sievers C, Auer MK, Athanasoulia-Kaspar AP. Sleep patterns in patients treated for non-secreting intra- and parasellar tumors: A self-report case-control study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1044197. 1.

122. Maurer R, McNutt S, Daggubati LC, Ba DM, Liu G, Leslie D, et al. Mental health disorders in newly diagnosed non-functional pituitary adenoma under initial observation: an observational cohort study using the nationwide MarketScan database. *Pituitary*. 2022 Feb;25(1):85–91.

8. PRIEDAI

1 Priedas. Gydomo įstaigos leidimas klinikinių atvejų aprašymui naudoti nuasmenintus pacientų duomenis

(KONFIDENCIALUS NEBŪS SIUNČIAMAS)



**VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS**

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-04-08 Nr. SR-2300
| 2025-04-04 Nr. GR-3319

auguste.lieponyte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Augustė Lieponytė** rengdama mokslinį darbą „Nesekretuojančios hipofizės adenomos: klinikinių atvejų aprašymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė A. Abraitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui



Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaila.skardziute@santa.lt

Santariškių g. 2, LT-08406 Vilnius	Tel. +370 5 236 5000 Faks. +370 5 236 5111	Interneto svetainė: santa.lt El.p. info@santa.lt	Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 124364561, PVM mokesčio kodas LT243645610
---------------------------------------	---	--	--