

Syllabus

PAOKC-cursus Klinisch Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Hypofysetumoren:
diagnostiek en behandeling

Nederlandse Vereniging
voor Klinische Chemie
en Laboratoriumgeneeskunde

Donderdag 4 november 2004
Best Western Dish Hotel
Enschede

PROGRAMMA

10.00 - 10.25 **Ontvangst en inschrijving**

10.25 - 10.30 **Opening**

*drs. R. Ramaker, voorzitter Raad van Bestuur Medisch Spectrum
Twente*

OCHTENDPROGRAMMA

Voorzitter: Prof. dr. I. Vermes

10.30 - 11.00 **Laboratoriumdiagnostiek van klinisch niet-functionerende hypofysetumoren**

prof. dr. F.H. de Jong (Erasmus MC Rotterdam)

11.00 - 11.30 **Releasing testen: pre- en per-operatoir**

dr. ir. P.P.C.A. Menheere (AZM Maastricht)

11.30 - 12.00 **Macroprolactinemie: (arte)fact?**

prof. dr. G.L. Kovacs (University Pecs, Hongarije)

12.00 - 12.30 **Invasieve en non-invasieve radiodiagnostiek**

dr. A.B. Huisman en dr. A.R. Roozeboom (MST Enschede)

12.30 - 13.30 **Lunch**

MIDDAGPROGRAMMA

Voorzitter: dr. H.E. van der Aa

13.30 - 14.15 **Medicamenteuze therapie van hypofysetumoren**

dr. W.W. de Herder (Erasmus MC Rotterdam)

14.15 - 15.00 **Hypofysechirurgie: verleden, heden en toekomst**

dr. E.J. van Lindert (UMC St Radboud Nijmegen)

15.00 - 15.30 **MST: onze Twentse ervaring**

dr. R. Grootte Veldman (MST Enschede)

15.30 - 16.15 **Follow-up van patiënten met hypofysepathologie**

dr. A.J. van der Lely (Erasmus MC Rotterdam)

16.15 **Discussie**

Nadien **Afsluiting en uitreiken certificaten**

Borrel

SPREKERS

dr. R. Groote Veldman, internist-endocrinoloog
Afdeling Interne Geneeskunde Endocrinologie
Medisch Spectrum Twente, Enschede

dr. W.W. de Herder, internist-endocrinoloog
Afdeling Endocrinologie
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

dr. A.B. Huisman, interventieradioloog
Afdeling Radiologie
Medisch Spectrum Twente, Enschede

prof. dr. F.H. de Jong, biochemicus-endocrinoloog
Afdeling Interne Geneeskunde
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

prof. dr. G.L. Kovacs, arts-klinisch chemicus
Afdeling Klinische Chemie
University Pecs, Hongarije

dr. A.J. van der Lely, internist-endocrinoloog
Afdeling Endocrinologie
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

dr. E.J. van Lindert, neurochirurg
Afdeling Neurochirurgie
Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

dr. ir. P.P.C.A. Menheere, klinisch chemicus-endocrinoloog
Afdeling Klinisch Chemisch Laboratorium
Academisch Ziekenhuis, Maastricht

dr. A.R. Roozeboom, neuroradioloog
Afdeling Radiologie
Medisch Spectrum Twente, Enschede

ORGANISATIE

Organisatiecommissie

dr. R. Groote Veldman,
Internist-endocrinoloog

Medisch Spectrum Twente
Enschede

dr. H.E. van der Aa,
Neurochirurg

Medisch Spectrum Twente
Enschede

dr. E.M. van Wijk
Klinisch Chemicus

Twee Stedenziekenhuis
Tilburg

dr. ir. P.P.C.A. Menheere
Klinisch Chemicus-Endocrinoloog

Academisch Ziekenhuis Maastricht
Maastricht

prof. dr. I. Vermes
Arts-Klinisch Chemicus-Endocrinoloog

Medisch Spectrum Twente
Enschede

INHOUD

	Pagina
Laboratoriumdiagnostiek van klinisch niet-functionerende hypofysetumoren <i>prof. dr. F.H. de Jong</i>	1
Releasing testen: pre- en per-operatoir <i>dr. ir. P.P.C.A. Menheere</i>	6
Macroprolactinemie: (arte)fact? <i>prof. dr. G.L. Kovacs, dr. E. Toldy and prof. dr. I. Vermes</i>	12
Invasieve en non-invasieve radiodiagnostiek Beeldvorming bij Hypofyse pathologie <i>dr. A.R. Roozeboom</i>	17
Invasieve en non-invasieve radiodiagnostiek Sinus petrosus sampling: een waardevolle aanvulling voor de diagnose van de ziekte van Cushing <i>dr. A.B. Huisman</i>	22
Medicamenteuze therapie van hypofysetumoren Medical therapy of pituitary adenomas <i>dr. W.W. de Herder</i>	25
Hypofysechirurgie: verleden, heden en toekomst <i>dr. E.J. van Lindert</i>	27
MST: onze Twentse ervaring <i>dr. R. Grootte Veldman</i>	29
Follow-up van patiënten met hypofysepathologie <i>dr. A.J. van der Lely</i>	31

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK VAN KLINISCH NIET-FUNCTIONERENDE HYPOFYSETUMOREN

*F.H. de Jong, Laboratorium Endocrinologie,
Afdeling Inwendige Geneeskunde
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

Samenvatting

Laboratoriumdiagnostiek van klinisch niet-functionerende hypofysetumoren klinkt als een *contradictio in terminis*: het positief aantonen van de activiteit van een tumor, die geen hormonen produceert, is per definitie een probleem. Toch zijn er mogelijkheden tot conclusies te geraken (mede) op grond van het meten van serumconcentraties van hormonen of hormoonfragmenten, die door de tumor worden geproduceerd.

Inleiding

Hypofyse-adenomen kunnen op grond van hun grootte ingedeeld worden in microadenomen (doorsnede groter dan 1 cm) en macroadenomen (doorsnede groter dan 1 cm). Adenomen die hormonen produceren, worden meestal herkend doordat de patiënt optreedt als bioassay voor de niet-gecontroleerde hormoonproductie. Op deze manier worden groeihormoon (GH)- en adrenocorticotrop hormoon (ACTH)-producerende tumoren meestal in het stadium van microadenoom gedetecteerd in patiënten met acromegalie respectievelijk de ziekte van Cushing, terwijl de meer zeldzame schildklierstimulerend hormoon (TSH)-producerende adenomen worden gevonden op grond van de ontstane secundaire hyperthyreoidie.

Prolactine-producerende adenomen veroorzaken cyclusstoornissen bij premenopausale vrouwen, zodat ook onder deze omstandigheden de aanwezigheid van een microadenoom relatief vroeg kan worden vastgesteld. Bij mannen en meer nog bij postmenopausale vrouwen blijkt de bioassay voor de overproductie van prolactine veel minder gevoelig, zodat bij deze groepen het macroprolactinoom pas wordt gedetecteerd wanneer klachten als hoofdpijn en visusstoornissen optreden als gevolg van het ruimte innemend proces in de sella turcica, dat ook aanleiding kan geven tot het uitvallen van

de normale hypofysefuncties. Dit geldt des te meer, wanneer in het adenoom òf geen bioactief hormoon wordt geproduceerd, òf te weinig om een detecteerbaar effect op het eindorgaan te hebben. Dit is het geval bij de klinisch niet-functionerende hypofysetumoren, waarbij men erop bedacht moet zijn dat ook andere ruimte innemende processen in de buurt van de hypofyse soortgelijke effecten kunnen veroorzaken (Freda et al, 1996).

Hormoonproductie door klinisch niet-functionerende hypofysetumoren

Klinisch niet-functionerende hypofysetumoren blijken in een groot aantal gevallen in immunohistochemische studies aan te kleuren met antilichamen tegen de gezamenlijke α -subunit of de van elkaar verschillende β -subunits van de gonadotrope hormonen luteïniserend hormoon (LH) en/of follikel-stimulerend hormoon (FSH) (Asa et al, 1986). Ook werd in *in vitro* studies met gekweekte cellen van dit type hypofyseadenomen productie van aan elkaar gebonden of losse subunits van LH en/of FSH gedetecteerd (Kwekkeboom et al, 1989); het in de media gevonden patroon van gonadotropine-subunits werd veelal ook als verhoogde concentraties in het serum van deze patiënten waargenomen. Probleem hierbij is natuurlijk dat met name in postmenopausale vrouwen de referentiewaarden voor de concentraties van LH, FSH en de α -subunit al verhoogd zijn, zodat het lastig wordt het voorkomen van echt verhoogde spiegels vast te stellen. Ook werd in serummonsters van een aantal patiënten met klinisch niet-functionerende hypofysetumoren, maar ook met prolactinomen, een verhoogde concentratie van de β -subunit van humaan chorion gonadotropine (hCG) gevonden (Gil-del-Alamo et al, 1995).

Functionele testen voor de aanwezigheid van klinisch niet-functionerende hypofysetumoren kunnen in een beperkt aantal patiënten informatie opleveren: bij deze patiënten wordt een paradoxale stijging van LH, FSH en/of losse gonadotropine-subunits gevonden na toedienen van thyrotropin-releasing hormone (TRH) (Kwekkeboom et al, 1989, Nobels et al, 1993, Daneshdoost et al, 1993). Deze stijging wordt bij controle personen niet gevonden, en is een van de weinige positief discriminerende parameters voor klinisch niet-functionerende hypofysetumoren. Ook met behulp van herhaalde toediening van agonisten van gonadotropin-releasing hormone (GnRH) kan in een

aantal gevallen worden gediscrimineerd tussen normale hypofysefunctie en de aanwezigheid van een klinisch niet-functionerende hypofysetumor: bij normalen treedt een paradoxale daling van gonadotropinen en/of hun subunits op, terwijl bij aanwezigheid van een klinisch niet-functionerende hypofysetumor de serumconcentraties van deze peptiden kunnen toenemen (Klibanski et al, 1989).

Tenslotte kunnen ook de serumspiegels van chromogranine A verhoogd zijn bij patiënten met klinisch niet-functionerende hypofysetumoren (Gussi et al, 2003). Dit is echter slechts bij een relatief klein aantal van de betreffende patiënten het geval. Bovendien kunnen verhoogde chromogranine A spiegels ook veroorzaakt worden door de aanwezigheid van andere, met name neuroendocriene, tumoren (Nobels et al, 1997).

Regulatie van de productie van FSH in klinisch niet-functionerende hypofysetumoren

Mechanismen, die kunnen leiden tot het ontstaan van hypofysetumoren zijn samengevat door Gittoes (1998). In dit overzicht wordt vooral de nadruk gelegd op algemene mechanismen, die mogelijk ook toepasbaar zouden zijn in het geval van de klinisch niet-functionerende tumoren.

Omdat deze tumoren vaak FSH produceren, werd specifiek voor deze subgroep van hypofyse-adenomen gepostuleerd dat dit veroorzaakt zou kunnen worden door activering van het signaal transductie mechanisme, dat normaal ook voor de stimulatie van de afgifte van FSH verantwoordelijk is. Dit betreft het activine/inhibine systeem, waarin activine na binding aan een activine receptor type 2 via stimulatie van de fosforylering van een activine receptor type 1 specifieke intracellulaire signaalmoleculen, de smads, kan doen fosforyleren. De smads zorgen dan voor het overbrengen van het signaal naar de celkern, waar transcriptie van het DNA kan worden gestimuleerd (Itoh et al, 2000). De werking van activine kan op het niveau van de activine receptor type 2 worden geblokkeerd door inhibine, dat wel aan deze receptor kan binden, maar geen aanleiding geeft tot fosforylering van de type 1 receptor (Martens et al, 1997). Ook is het mogelijk de werking van activine te verminderen door interactie van het activine molecuul met een specifiek activine-bindend eiwit, het follistatine (Nakamura et al, 1990).

Onderzoek naar de aanwezigheid van activerende mutaties in activine receptoren, die zouden kunnen leiden tot niet-gereguleerde groei van adenomen en gestimuleerde afgifte van FSH of FSH β -subunits, gaf geen aanwijzingen voor de betrokkenheid van deze receptoren bij het ontstaan of de progressie van niet-functionerende hypofyse-tumoren (D'Abronzio et al, 1999). Wel werd op het niveau van de endogene productie van activine door gekweekte cellen van niet-functionerende hypofysetumoren gevonden, dat deze tumoren meer activine produceren dan prolactinomen en GH-producerende tumoren, en dat de activine spiegels in het medium direct gecorreleerd waren aan de hoeveelheid FSH in hetzelfde medium (Wessels et al, 2001).

Deze waarnemingen suggereren dat deze adenomen een verhoogde FSH-secretie hebben onder invloed van endogeen geproduceerd activine. Dit zou vooral bij postmenopausale vrouwen van belang kunnen zijn, omdat onder deze omstandigheden de ovariële productie van de activine-antagonist inhibine niet meer optreedt.

Referenties

- 1 Asa SL, Gerrie BM, Singer W, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS. 1986. Gonadotropin secretion in vitro by human pituitary null cell adenomas and oncocyomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 62:1011-1019
- 2 D'Abronzio FH, Swearingen B, Klibanski A, Alexander JM. 1999. Mutational analysis of activin/transforming growth factor-beta type I and type II receptor kinases in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:1716-1721.
- 3 Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Snyder PJ. 1993. Identification of gonadotroph adenomas in men with clinically non-functioning adenomas by the luteinizing hormone beta subunit response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 77:1352-1355.
- 4 Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. 1996. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:3455-3459.
- 5 Gil-del-Alamo P, Saccomanno K, Lania A, Pettersson KS, Beck-Peccoz P, Spada A. 1995. Serum levels of beta-subunit of chorionic gonadotropin in patients with pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* 133: 33-37.
- 6 Gittoes NJL. 1998. Current perspectives on the pathogenesis of clinically non-functioning pituitary tumours. *J Endocrinol.* 157: 177-186.

- 7 Gussi IL, Young J, Baudin E, Bidart JM, Chanson P. 2003. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 59:644-648.
- 8 Itoh S, Itoh F, Goumans MJ, Ten Dijke P. 2000. Signaling of transforming growth factor-beta family members through Smad proteins. *Eur J Biochem*. 267:6954-6967.
- 9 Klibanski A, Jameson JL, Biller BM, Crowley WF Jr, Zervas NT, Rivier J, Vale WW, Bikkal H. 1989. Gonadotropin and alpha-subunit responses to chronic gonadotropin-releasing hormone analog administration in patients with glycoprotein hormone-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 68:81-86.
- 10 Kwekkeboom DJ, de Jong FH, Lamberts SWJ. 1989. Gonadotropin release by clinically nonfunctioning and gonadotroph pituitary adenomas in vivo and in vitro: relation to sex and effects of thyrotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, and bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 68:1128-1135.
- 11 Martens JW, de Winter JP, Timmerman MA, McLuskey A, van Schaik RH, Themmen APN, de Jong FH. 1997. Inhibin interferes with activin signaling at the level of the activin receptor complex in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 138:2928-2936.
- 12 Nakamura T, Takio K, Eto Y, Shibai H, Titani K, Sugino H. 1990. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. *Science*. 247:836-838.
- 13 Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SWJ. 1997. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 82: 2622-2628.
- 14 Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Hoekstra R, De Herder WW, Bouillon R, Lamberts SWJ. 1993. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, alpha-subunit, and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically nonfunctioning, alpha-subunit-secreting, and gonadotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 77:784-789.
- 15 Wessels HT, Hofland LJ, van der Wal R, van Gastel L, van Koetsveld PM, de Herder WW, de Jong FH. 2001. In vitro secretion of FSH by cultured clinically nonfunctioning and gonadotroph pituitary adenomas is directly correlated with locally produced levels of activin A. *Clin Endocrinol* 54:485-92.

RELEASING TESTEN: PRE- EN PER-OPERATOIR

P.P.C.A. Menheere¹, J.P. Sels², E. Cornips³, E. Beuls³

*¹Afdeling Klinische Chemie, ²Afdeling Interne Geneeskunde, ³Afdeling Neurochirurgie,
Academisch Ziekenhuis Maastricht*

Inleiding

Het menselijk lichaam kent twee bekende systemen voor de uitwisseling van signalen tussen organen, het zenuwstelsel en het endocriene stelsel. Ieder systeem heeft zijn eigen specifieke voor- en nadelen, maar beide zijn duidelijk complementair aan elkaar. Het immuunsysteem is een duidelijk van zenuwstelsel en endocrien stelsel te onderscheiden systeem waarin ook veel informatie-uitwisseling plaatsvindt, maar het wordt de laatste jaren steeds duidelijker, dat deze drie stelsels niet helemaal los van elkaar staan, maar elkaar juist op vele wijzen beïnvloeden.

De hypothalamus kan gezien worden als het centrum, waar alle systemen bij elkaar komen en waar ook de onderlinge beïnvloeding plaatsvindt. De hypofyse is het hart van het endocriene systeem en staat zeer sterk onder invloed van de hypothalamus. Bij problemen in de hypofyse heeft dit meestal dan ook consequenties voor een groot gedeelte, zonet het gehele endocriene systeem en bijgevolg voor het functioneren van het gehele lichaam. Het sparen van de normale endocriene functies van dit orgaan is derhalve regel bij ieder therapeutisch handelen.

Hoewel in vroeger tijden natuurlijk vooral grove problematiek werd aangepakt met complete hypofysectomiën, is het tegenwoordig zo, dat de operatieve technieken zoveel verbeterd zijn, dat eventueel slechts een gedeelte van de hypofyse of zelfs alleen maar de tumor verwijderd kan worden. De bepaling van de hypofysaire reserve is noodzakelijk om vóór de OK of andere vorm van therapie reeds in te kunnen schatten, wat de gevolgen zullen zijn. Verder is het bekend, dat ook bij niet-oncologische processen dynamische functies van de hypofyse veranderd kunnen zijn, hetgeen tot ziekte aanleiding geeft. Bij veroudering is de hypofysaire dynamiek in de volle breedte verminderd.

De hypofyse reguleert de werking van vele systemen en kan dan ook niet met de bepaling van een enkele stof voldoende beoordeeld worden. Maar zelfs de beoordeling van een van de hypofysaire assen is met een enkele bepaling onvoldoende; dit geeft slechts een momentopname. Dynamische functietesten brengen hier de oplossing, maar maken de beoordeling gelijktijdig bijzonder gecompliceerd. Een functie test van de hypofyse geeft informatie over het setpoint en de dynamiek van de hypofyse of een van de hypofysaire assen. Er zijn vele hypofyse functietesten bekend, maar ieder spreekt vaak slechts een gedeelte van de hypofyse aan. Hoewel wenselijk, is het ook niet altijd nodig om een compleet beeld te hebben van alle assen.

Pulsatiliteit

Het is belangrijk om bij de interpretatie van iedere hypofysetest rekening te houden met het gegeven, dat de hypofysaire hormonen niet constant worden uitgescheiden, maar dat dit op pulsatiele wijze gebeurt: de hormonen worden kortstondig in de bloedbaan afgescheiden, waarna er een exponentieel verval in concentratie is. Met name wanneer er gemeten wordt dichtbij de hypofyse (sinus petrosus of sinus cavernosus) is de pulsatiliteit van het hormoon veel gemakkelijker waarneembaar.

Het is belangrijk, dat de halfwaardetijd van het hormoon in ogenschouw genomen wordt bij de beoordeling. Van verschillen in halfwaardetijd kan gebruik worden gemaakt om bijvoorbeeld de aanvang van de puberteit te constateren middels een reeds meetbaar FSH concentratie in de vroege ochtend, terwijl de LH concentraties nog niet boven de detectiegrens uitkomen.

De organisatie en uitvoering van een hypofysefunctietest

Welke parameters moeten er getest worden op welke tijdstippen en na toediening van welke stof? Welke fysiologische stimulans zal er gebruikt gaan worden?

In onderstaande tabel zijn enkele van de meest voorkomende stimulerende functietesten opgenomen met hun indicatie en de hormonen, die bepaald moeten worden. Er is in totaal niet gestreefd naar volledigheid. Ook is de concentratie van het stimulerende agens, dat intraveneus moet worden toegediend opgenomen in de tabel, alsmede de tijdstippen, waarop vervolgens bloed moet worden afgenomen.

Testnaam	indicatie	Stimulator	te bepalen hormoon	Tijdstippen [min]
TRH	Hypofyse-schildklier-as	200 tot 400 [µg]	TSH (+ basaal fT4 en/of T4); eventueel Prolactine en hGH	0, 20 en 60
Gn-RH	Hypofyse-gonade-as	100 [µg]	LH, FSH (+basaal E2 bij de vrouw en Testosteron bij de man, eventueel aangevuld met Prl, DHEA'S, A'dion, 17-OH-P)	0, 30 en 60
Synacthen	Hypofyse-bijnier-as	250 [µg]	Cortisol (+ basaal ACTH)	0 en 30
Inspannings-test	Somatotrope-as	Bij voorkeur gestandaardiseerde inspanning	hGH	0, 30 en 60
Inslaaptest	Somatotrope-as	Inslapen	hGH	Per canule iedere 10min gedurende 90 min
Arginestimulatie	Somatotrope-as	0.6 [g/kg lichaamsgewicht]	hGH	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180
Insulinestimulatie	Hypothalamus-hypofyse-bijnier-as	0.1 [U/kg lichaamsgewicht]	Glucose, ACTH, hGH en Cortisol	0, 20, 30, 45, 60, 90
Clonidine-stimulatie	Somatotrope-as	0.3 [mg]	hGH	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180
(iv-)GTT	acromegalie	100 [g] glucose	hGH	0, 30, 60, 90, 120

De beoordeling van een hypofysefunctietest

Bij de beoordeling van de testen zijn er vele factoren die in ogenschouw moeten worden genomen. Allereerst is daar natuurlijk de basale waarde onder onbelaste omstandigheden. Deze kan niet los gezien worden van de concentraties op hetzelfde moment van die hormonen, waarvan de aanmaak juist door het hypofysaire hormoon gestimuleerd wordt (TSH en FT4, hGH en IGF-1, LH en testosteron/estradiol, enz).

Vervolgens wordt er gekeken naar de respons van het systeem. Dit betreft dan zowel de absolute stijging van het hypofysaire hormoon, als ook de tijd die er verstrijkt tussen de toediening van de stimulans en het moment waarop de hoogste waarde optreedt.

Tenslotte wordt de snelheid van daling van het hypofysaire hormoon beoordeeld: meestal duidt een vertraagde daling die volgt op een correcte stijging, op een hypofysesteelsyndroom. Hierbij is sprake van een hypofysesteelcompressie of -deviatie, waardoor de communicatie tussen hypothalamus en hypofyse gehinderd wordt. Dit moet altijd aanleiding zijn om uitgebreid onderzoek te verrichten naar de aanwezigheid van abnormale processen in of rondom de hypofyse.

Iedere interpretatie van de resultaten van een functietest moet rekening houden met leeftijds- en geslachtsverschillen enerzijds en met gebruik van geneesmiddelen, die de test kunnen beïnvloeden, anderzijds. Uiteraard geldt dit ook voor sommige specifieke situaties, waarin patiënten kunnen verkeren, zoals zwangerschap.

Inhibitie testen

Er zijn wat minder inhibitietesten voor de hypofyse bekend dan stimulatietesten. Ook worden remmingstesten minder gebruikt dan de stimulatietesten. Toch kunnen deze in hele speciale gevallen bijdragen aan diagnostiek. Om onderscheid te kunnen maken tussen hypothalamie en hypofysaire processen zijn deze vaak onvermijdelijk. In tabel 2 zijn enkele van deze testen genoemd, ook weer zonder enige poging om volledigheid na te streven.

Testnaam	Indicatie	stimulator	te bepalen hormoon	Tijdstippen
l-DOPA	Groeihormoondeficiëntie	500 [mg] L-DOPA	hGH	0, 30, 60, 90, 120, 150
Dexamethason	hypercortisolisme	1 [mg]	Cortisol	08.00 uur
T3	TSH-producerend adenoom	100 [µg] T3	TSH	7 dagen

Peroperatorie beoordeling van de hypofysefunctie en de succeskans van adenoomverwijdering

Het is logisch om bij hormonaal actieve processen, die zich in de hypofyse bevinden, te veronderstellen, dat door een operatie de overproductie (want daar gaat het dan meestal om) geheel of in ieder geval drastisch verminderd kan worden, zodat de schadelijke bijwerkingen van het verantwoordelijke hormoon geëlimineerd of verminderd worden. Omdat de hypofyse zo een belangrijke schakel is tussen het neurogene, het immunologische en het endocriene stelsel, is het tegenwoordig geen discussie meer om daarbij de hypofyse zelf zo veel mogelijk te sparen en slechts het adenoom te verwijderen. De operatietechnieken zijn sterk verbeterd, eerst met de introductie van de transsphenoidale toegangswijze en recent met de endoscopische transsphenoidale benadering. Ook is de beelddiagnostiek met de komst van MRI duidelijk beter geworden en aan de horizon reikt reeds het summum van de per-operatorie MRI.

Hoe goed beeldvorming ook kan zijn, het gaat in oorsprong om een biochemisch probleem, dat verholpen cq ingedamd moet worden. Een logische vervolgstap is dan ook te kijken tijdens de OK of ook de overproductie van het hormoon is afgenomen na verwijdering van het adenoom. Uiteraard heeft dit alleen zin, indien de neurochirurg bereid is om verder te exploreren, wanneer er biochemisch aanwijzingen zijn op onvolledige verwijdering van het adenoom. Dit houdt in dat snelheid geboden is, alhoewel de ervaring heeft geleerd, dat de meerwaarde van de biochemische diagnostiek tijdens de OK rechtvaardigt, dat de patiënt wat langer op tafel moet blijven liggen.

Om de gevoeligheid van de per-operatorie bepalingen te vergroten is het noodzakelijk om in de onmiddellijke omgeving van de hypofyse zelf het bloed af te nemen. Opties hierbij zijn sampling van de vena jugularis, de sinus petrosus of de sinus cavernosus. Tenzij van tevoren heel duidelijk is aan welke kant van de hypofyse het proces zich bevindt, houdt lokale sampling ook in, dat er beiderzijds een katheter moet worden ingebracht, naast de perifere katheter, die meestal in de vena iliaca wordt gebracht. Ook moet er meerdere keren centraal (en perifeer) gesampled worden om rekening te kunnen houden met het pulsatiele karakter van de hormoonuitscheiding. Na een snelle bepaling komt dan de meest belangrijke fase van dit proces: de beoordeling van de vraag of het

adenoom volledig verwijderd is. Kennis, ervaring en vertrouwen van zowel neurochirurg als klinisch chemicus zijn hierbij essentieel, maar bovenal is een goede samenwerking tussen beide van eminent belang.

De rol van de klinisch chemicus

Het is een gegeven dat de beoordeling van hypofysefunctietesten om extra competentie vraagt. De opleiding tot het deelspecialisme klinisch chemicus(/endocrinoloog) voorziet hierin. Uit de voordracht zal duidelijk worden, dat beoordeling van hypofysefunctietesten door een klinisch chemicus noodzakelijk is. Binnen ieder ziekenhuis in Nederland zijn meerdere klinisch chemici werkzaam, maar de meeste ziekenhuizen beschikken niet over een klinisch chemicus/endocrinoloog. Wanneer een klinisch chemicus(/endocrinoloog) elke hypofysefunctietest beoordeelt, bouwt hij een ervaring op, die vele malen groter is dan die van de aanvragers: meestal maken tientallen aanvragers gebruik van een en hetzelfde klinisch chemisch laboratorium en ziet een klinisch chemicus dus aanzienlijk meer hypofysetesten, als ieder van de aanvragers afzonderlijk.

De beoordeling dient hij schriftelijk vast te leggen, samen met de concentraties van de gemeten hormonen tijdens de test. Dit rapport moet in de status van de patiënt worden opgenomen. Door vallen en opstaan en vooral veel overleg met de kliniek zal hij een grote ervaring kunnen verkrijgen, die voor de aanvragende klinici van grote waarde zal zijn. Het adagium van klinici, dat zij geen getallen behandelen, mag, maar hoeft ook niet veranderd te worden. Wat wel moet veranderen is dat er slechts behandeld wordt op basis van correct geïnterpreteerde gegevens. De klinisch chemicus(/endocrinoloog) is de specialist bij uitstek, die voor die correcte interpretatie de verantwoordelijkheid moet nemen.

MACROPROLACTIN: (ARTE)FACT?

G.L. Kovács^{1,2}, E. Toldy³ and I. Vermes²

Institute of Clinical Chemistry¹ and Diagnostics and Management², University of Pécs and Central Laboratory³, Markusovszky Teaching Hospital, Szombathely, Hungary

The molecular mass of the predominant forms of circulating prolactin (PRL) is either 23 or 50-60 kDa, or both (1,2). In a much lower concentration, macroprolactin (big-big PRL; bbPRL molecular mass of 150-170 kDa) is also present in the circulation. In the bbPRL molecule the hormone is likely to be bound to IgG-type antibodies and aggregates of PRL may also be present. The bioactivity of bbPRL is largely reduced, or absent (3-5). The relative proportion of the circulating forms (bbPRL versus monomeric PRL) may be quite different from patient to patient (6). The routinely available immunoassay methods usually measure all circulating fractions of PRL together. Depending on the assay design - mainly on the characteristics of the antibody used - bbPRL is picked up to varying degrees (5-14).

Due to these facts, a selective analytical procedure of the various forms of PRL is of diagnostic and clinical importance. The 'gold standard' of the determination of PRL fractions is the gel filtration chromatography (14-17). However, the routine application of this method is cumbersome and time-consuming. Faster, cheaper and simpler methods such as ultrafiltration, immunoseparation and PEG-precipitation are satisfactory for routine purposes (5,7,18-19). The PEG-precipitation method has recently been described and various investigators (5-9,14-15,20-28) have repeatedly reconfirmed its diagnostic applicability. However, the age-dependency of the occurrence of bbPRL and the significance of the simultaneous presence of high levels of biologically active PRL together with high bbPRL levels have not been studied in details so far.

The number of patients involved in comparative investigation of circulating bbPRL to various MRI findings is also limited in the literature (15,21,22,27). The present retrospective study on 306 patients with high immunoreactive PRL levels (hyperprolactinemia; HPRL) was performed to elucidate these questions, by measuring circulating PRL with an electrochemiluminescence assay (ECLIA) before and after PEG-

precipitation. The ECLIA method is one of the most widely used routine techniques for PRL measurement; it is known to be a high reading method for bbPRL (5-9). Using the PEG precipitation method, samples with HPRL were divided into a subgroup with bbPRL as the predominant form of PRL (macroprolactinemia, MPRL) and into a subgroup with predominantly high biologically active PRL (true hyperprolactinemia: tHPRL). PEG precipitation significantly decreased PRL levels in women and children. The mean PRL recovery values were significantly different in the MPRL and the tHPRL groups, thus the 40 % cut-off value resulted in a well defined (4-9-fold) difference between the recovery percentages of the MPRL and the tHPRL patient groups.

Clinical validity of the PEG-precipitation method has been investigated by comparing the frequency of the leading clinical symptoms of tHPRL (occurrence of galactorrhea, infertility, menstrual abnormality), symptoms of hyperandrogenism, headache, findings of pituitary MRI in the two patient groups (MPRL and tHPRL). Normal pituitary imaging was found in 88 cases (representing 72 %), but it was significantly more frequent in the MPRL group than in the tHPRL group. Pituitary macroadenoma or other major-sized MRI abnormalities (meningioma, craniopharyngeoma or Rathke's pouch cysta) did not occur in the MPRL group, whereas these abnormalities were diagnosed in 8 % of the tHPRL group. Pituitary microadenoma also occurred in a significantly (3-fold) higher percentage in the tHPRL than in the MPRL group.

Taken together, morphological abnormalities in pituitary imaging were found 4-fold more frequently in tHPRL than in MPRL. The native PRL levels in the MPRL group were not different from those in the tHPRL group. On the other hand, following PEG precipitation PRL showed a significant ($P < 0.001$) drop in the MPRL, but not the tHPRL group.

Age-related differences in the occurrence of MPRL were analyzed in the 254 female patients studied. PEG-precipitation resulted in a significant decrease in the PRL levels in all age groups. The frequency of the occurrence of MPRL in the female patients was gradually and significantly increasing ($P < 0.05$) with advancing age.

Some leading clinical symptoms of hyperprolactinemia (galactorrhea, infertility) occurred significantly more frequently in patients with tHPRL than in patients with MPRL only. Amenorrhea, on the other hand, occurred only slightly more frequently in tHPRL (6 %) than in MPRL (3 %). Other, less characteristic symptoms related to hyperprolactinemia (menstrual disorders, headache, acne, hirsutism, polycystic ovaries syndrome, alopecia) also appeared slightly - albeit statistically not significantly – more frequently in tHPRL than in MPRL. Significant differences were revealed in PRL levels of the tHPRL patients exhibiting symptoms of galactorrhea ($P < 0.01$) and amenorrhea ($P < 0.001$), as compared to tHPRL patients without these clinical symptoms. PRL values of tHPRL patients with galactorrhea and amenorrhea were significantly higher in the native serum as well as after PEG precipitation.

Taken together, bbPRL is a relatively frequent laboratory finding advancing with age, affecting clinical symptoms of the patient and the decision-making of the clinicians. Its discovery helps prevent unnecessary clinical investigations and reduce costs. The simple screening for bbPRL, therefore, should be integrated into the routine palette of laboratories.

References

- 1 Smith, C.R. and Norman, M.R. (1990). *Ann. Clin. Biochem.* 27, 542-550.
- 2 Leite, V., Cosby, H., Sobrinho, L.G., Fresnoza, M.A., Santos, M.A. and Friesen, H.G. (1992). *Clin. Endocrinol.* 37, 365-372.
- 3 Cavaco, B., Leite, V., Santos, M.A., Arranhado, E. and Sobrinho, L.G. (1995). *J Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 2342-2346.
- 4 Hattori, N., Ikekubo, K., Ishihara, T., Moridera, K., Hino, M. and Kurahachi, H. (1992). *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 126, 497-500.
- 5 Sapin, R. and Kertesz, G. (2003). *Clin. Chem.* 49, 502-504.
- 6 Smith, T.P., Suliman, A.M., Fahie-Wilson, M.N. and McKenna, T.J. (2002). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5410-5415.
- 7 Fahie-Wilson, M.N. (2000). *Clin. Chem.* 46, 2022-2023.

- 8 Fahie-Wilson, M.N., Brunsten, P., Surrey, J. and Everitt, A. (2000). *Clin. Chem.* 46, 1993-1995.
- 9 Gibson, G., Schmit, P., Thix, J., Hoffman, J.P. and Humbel, R.L. (2001). *Clin. Chem.* 47, 331-333.
- 10 Sanchez-Eixeres, M.R., Mauri, M., Alfayate, R., Graells, M.L., Miralles, C., Lopez, A. and Pico, A. (2001). *Horm. Res.* 56, 87-92.
- 11 Sapin, R., Gasser, F. and Grucker, D. (2002). *Clin. Chim. Acta* 316, 33-41.
- 12 John, R., McDowell, I.F., Scanlon, M.F. and Ellis, A.R. (2000). *Clin. Chem.* 46, 884-885.
- 13 Ahlquist, J.A., Fahie-Wilson, M.N. and Cameron, J. (1998). *Clin. Endocrinol.* 48, 123-124.
- 14 Schlechte, J.A. (2002). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5408-5409.
- 15 Cattaneo, F., Kappeler, D. and Müller, B. (2001). *Swiss Med. Wkly.* 131, 122-126.
- 16 Heaney, A.P., Laing, I., Walton, L., Seif, M.W., Beardwell, C.G. and Davis, J.R. (1999). *Lancet.* 353, 720.
- 17 Schneider, W., Marcovitz, S., Al-Shammari, S., Yago, S. and Chevalier, S. (2001). *Clin. Biochem.* 34, 469-473.
- 18 Schiettecatte, J., De Schepper, J., Velkeniers, B., Smitz, J. and Van Steirteghem, A. (2001). *Clin. Chem. Lab. Med.* 39, 1244-1248.
- 19 Pascoe-Lira, D., Duran-Reyes, G., Contreras-Hernandez, I., Manuel-Apolinar, L., Blanco-Favela, F. and Leanos-Miranda, A. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 924-929.
- 20 Fahie-Wilson, M.N. and Soule, S.G. (1997). *Ann. Clin. Biochem.* 34, 252-258.
- 21 Hauache, O.M., Rocha, A.J., Maia, A.C., Maciel, R.M. and Vieira, J.G. (2002). *Clin. Endocrinol.* 57, 327-331.
- 22 Pascoe-Lira, D., Duran-Reyes, G., Contreras-Hernandez, I., Manuel-Apolinar, L., Blanco-Favela, F. and Leanos-Miranda, A. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 924-929.
- 23 Fahie-Wilson, M.N. and Soule, S.G. (1997). *Ann. Clin. Biochem.* 34, 252-258.
- 24 Hauache, O.M., Rocha, A.J., Maia, A.C., Maciel, R.M. and Vieira, J.G. (2002). *Clin. Endocrinol.* 57, 327-331.

- 25 Leslie, H., Courtney, C.H., Bell, P.M., Hadden, D.R., McCance, D.R., Ellis, P.K., Sheridan, B. and Atkinson, A.B. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2743-2746.
- 26 Sapin, R., Gasser, J., Fischbach, E. and Grucker, D. (2000). *Ann. Biol. Clin.* 58, 729-734.
- 27 Cavaco, B., Prazeres, S., Santos, M.A., Sobrinho, L.G. and Leite, V. (1999). *J. Endocrinol. Invest.* 22, 203-208.
- 28 Bonhoff, A., Vuille, J.C., Gomez, F. and Gellersen, B. (1995). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 103, 252-255.
- 29 Cattaneo, F.A. and Fahie-Wilson, M.N. (2001). *J. Neurosurg.* 95, 334-337.
- 30 Vallette-Kasic, S., Morange-Ramos, I., Selim, A., Gunz, G., Morange, S., Enjalbert, A., Martin, P.M., Jaquet, P. and Brue, T. (2002). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 581-588.
- 31 Suliman, A.M, Smith, T.P., Gibney, J. and McKenna, T.J. (2003). *Clin. Chem.* 49, 1504-1509.

INVASIEVE EN NON-INVASIEVE RADIODIAGNOSTIEK

Beeldvorming bij Hypofyse pathologie

*A.R. Roozeboom, Afdeling Radiologie
Medisch Spectrum Twente, Enschede*

Doel is het afbeelden van de anatomie en pathologie van de sella inhoud en omgeving.

Voor de komst van de Computertomograaf in het midden van de jaren zeventig was de clinicus en de radioloog aangewezen op technieken die slechts indirect de afwijkingen zichtbaar konden maken en dan nog slechts ten dele.

De conventionele X-foto van de schedel was routine en weinig belastend echter het encephalografisch onderzoek als enige andere beeldvormende techniek naast de angiografie was een marteling voor de patiënt. Gelukkig is deze tijd voorbij.

Vereiste klinische informatie voor beeldvormend onderzoek is:

- Aard van klachten en/of symptomen
- Relevante co-morbiditeit en voorgeschiedenis
- Aard van de eventueel uitgevoerde operatie
- Klinisch differentiaal diagnostische overwegingen
- Relevant laboratoriumonderzoek

Zonder adequate informatie is het niet mogelijk een adequaat onderzoek te verrichten. Het kan niet zo zijn dat de patiënt een uitgebreid onderzoek ondergaat dat achteraf onnodig blijkt te zijn. Niet goed voor het welzijn van de patiënt noch voor de kosten. Erger nog als het onderzoek niet conclusief blijkt en overgedaan dient te worden. Dit komt dan voor rekening van de gemakzuchtige aanvrager die blijkbaar liever wil bezuinigen op de inkt in zijn ballpoint dan op onderzoekskosten. Penny wise, pound foolish.

Belangrijkste indicaties:

- Microadenoom
- Macro-adenoom
- Craniofaryngeoom

- Meningeoom
- Opticusglioom
- Metastasen
- Controle op restafwijkingen en recidieven

Beeldvormende methodieken:

X-Schedel

Hier bestaat nauwelijks nog een indicatie voor. Weliswaar kan men hierop de destructie zien die grote tumoren veroorzaken doch de kliniek is meestal zo duidelijk dat men direct voor CT of MRI kiest.

Wel kunnen calcificaties beter worden beoordeeld dan met MRI dit geldt ook voor de benige structuren, doch CT kan dit nog beter.

Computertomografie (CT)

Naast de preoperatieve planning is een ander voordeel van CT de mogelijkheid tumorcalcificaties (craniofaryngeoom) en boterosies aan te tonen wat in een enkel geval van aanvullende diagnostische betekenis kan zijn.

Voordelen:

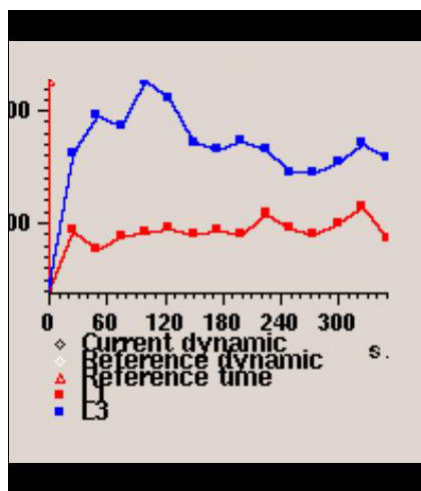
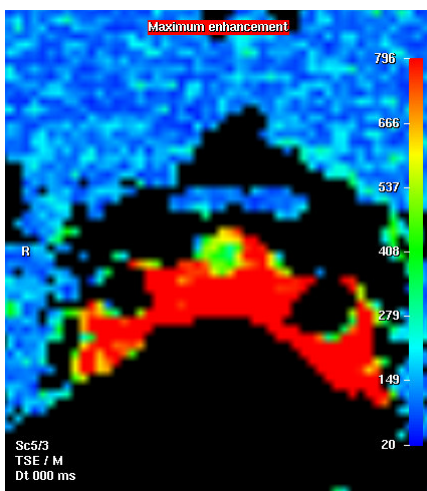
- Minder duur dan MRI
- Sneller
- Calcificaties en boterosies beter te beoordelen
- Voor de operateur betere beoordeling van de transsfenoïdale route

Nadelen:

- Geen goede afbeelding van juxtasellaire gebieden
- Ongemakkelijk onderzoek bij coronale sneden in cervicale hyperextensie, hoewel dit probleem met een multislice scanner verleden tijd is.
- Ioniserende stralen, met multislice scanner een nog groter probleem

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

- Standaard series in sagittale en transversale richting door het gehele brein.
- Coronale en sagittale series voor en na contrast.
- Dynamische series met Gadolinium i.v. met behulp van een injectiepomp waarbij de opname van gadolinium in de tijd wordt afgebeeld (filmpje).
- Voor macro-adenomen en andere juxtasellaire massa's zeer sensitief en zeer hoge specificiteit.
- Bij micro-adenomen sensitiviteit hoog en specificiteit gemiddeld



Voordelen:

- Geen stralenbelasting.
- Paramagnetische contrastmiddelen veiliger
- Multiplanaire studies mogelijk

Nadelen:

- Claustrofobie
- Onderzoeksduur: circa 30-60 minuten.
- Ook bij MRI kunnen incidentele hypofyse-adenomen zonder klinische betekenis worden aangetoond. Aangezien het hier vooral micro-adenomen betreft, zal het aantal foutpositieve bevindingen dus toenemen naarmate de techniek verbetert.

Conclusie:

MRI de techniek van eerste keus.

Wat betreft de afbeelding van hypofysaire micro-adenomen is bij een optimale toepassing van techniek (dunne sneden, eventueel met driedimensionale acquisitie, i.v. injectie van gadoliniumcontrastmiddel met daaropvolgend een dynamische opname serie) MRI beter dan CT met i.v. contrast.

Toetsing van de beelden aan de klinische endocrinologische bevindingen blijft strikt noodzakelijk.

Literatuur:

- 1 Bonneville JF, Cathin F, Gorczyca W, Hardy J. Pituitary microadenomas: early enhancement with dynamic CT-implications of arterial blood supply and potential importance. *Radiology* 1993; 187:857-861
- 2 Buchfelder M, Nistor R, Fahlbish R, Huh WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of ACTH secreting adenomas in Cushing's disease. *AJNR* 1993; 14:1183-1190
- 3 Davis PC, Hoffmann JC et al. Gadolinium DTPA and MR imaging of pituitary adenoma: a preliminary report . *AJNR* 1987; 8:817-823
- 4 Doppman JL, Frank JA, Dwyer AJ et al. Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH secreting microadenomas of the pineal gland: *J Comput Assist Tomogr* 1998; 12:728-735
- 5 Elster AD. Modern Imaging of the pituitary. *Radiology* 1993; 187:1-14
- 6 Finelli DA, Kauffman MD et al. Varied microcirculation of pituitary adenomas at rapid dynamic contrast enhanced MRI *Radiology* 1993; 189: 205-10
- 7 Gao R, Isoda H, Tanaka T, et al. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: Usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *Eur J Radiol* 2001; 39: 139-46.
- 8 Gorczyca W, Hardy J. Microadenomas of the human pituitary and their vascularization. *Neurosurgery* 1988; 22:1-6
- 9 Korogi Y, Takahashi M, Sakamoto Y et al Cavernous sinus: correlation between anatomic and dynamic gadolinium –enhanced MR Imaging findings *Radiology* 1991; 180: 235-7
- 10 Lundin P, Bergstorm K. Gd DTPA enhanced MR imaging of pituitary macroadenoma. *Acta Radiologica* 1992; 33:323-332.

- 11 Markus JB, Franchetto AA, Goh R. The use of intravenous contrast postoperative MR imaging of pituitary macroadenomas. *Clin Imaging* 1999; 23: 5-10.
- 12 Rand T, Kink E, Sator M et al. MRI of microadenoma in patients with hyperprolactinemia. *Neuroradiology* 1996; 38:744-46
- 13 Sakamoto Y, Takahashi M, Korogi Y, Bussakhi H, Ushio Y. Normal and abnormal pituitary glands: gadopentate dimeglumine enhanced MR imaging. *Radiology* 1997; 178:441- 445
- 14 Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A, et al. MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 77-87.
- 15 Sato N, Sze G, Endo K. Hypophysitis: Endocrinologic and dynamic MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 439-44.
- 16 Tien RD. Sequence of enhancement of various portions of pituitary gland on gadolinium enhanced MRI Imaging. *AJR* 1992; 158:651-654
- 17 Yoon PH, Kim DI, Jeon P, et al. Pituitary adenomas: Early postoperative MR imaging after transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1097-104.
- 18 Yuh WTC, Fisher DJ, Nguyen Hd et al. Sequential MR enhancement patterns in normal pituitary gland and in pituitary adenoma. *AJNR* 1994; 15:101-108

INVASIEVE EN NON-INVASIEVE RADIODIAGNOSTIEK

Sinus petrosus sampling: een waardevolle aanvulling voor de diagnose van de ziekte van Cushing

*A.B. Huisman, Afdeling Radiologie
Medisch Spectrum Twente, Enschede*

Veneuze sampling in de sinus petrosus inferior is het meest zinvol bij patiënten met ACTH producerende hypofyse tumoren die met MRI niet aantoonbaar zijn.

Het principe van deze vorm van diagnostiek berust op het feit dat CRH toediening de ACTH en cortisol spiegels in het plasma verhoogt bij de ziekte van Cushing, terwijl dit bij ectopische ACTH producerende tumoren niet het geval is.

Vanuit de sinus cavernosus stroomt het veneuze bloed via de sinus petrosus naar de vena jugularis interna. Een selectieve ligging van de sampling catheters hoog in de sinus geeft de meest betrouwbare meting.

Voor het veilig catheteriseren van de sinus petrosus is een gedegen kennis van de anatomie met haar variaties van groot belang. In een klein percentage is het niet mogelijk de sinus petrosus inferior te bereiken aangezien er soms geen verbinding bestaat tussen de sinus en de v.jugularis interna. Het bloed stroomt dan terug via de v.condylaris anterior.

Het is van essentieel belang dat er gelijktijdig bloed wordt verkregen uit zowel de linker als de rechter sinus omdat lateraal gelegen afwijkingen in de hypofyse ook slechts een éézijdige verhoging van de hormoonspiegels laat zien.

De procedure verloopt als volgt.

Na joderen en afdekken van beide liezen wordt beiderzijds een sheath in de v.femoralis gebracht. Vervolgens wordt 5.000 IE heparine toegediend om trombusvorming in de catheter maar vooral in de sinus cavernosus te voorkomen. Vanuit de rechter lies wordt de sampling catheter met een eindstandige opening (Multipurpose A1, 5 Fr, Cordis) in de rechter v.jugularis opgevoerd waarna met gedoseerde contrastinjecties de sinus

petrosus wordt gevisualiseerd. Met behulp van een Terumo Glide wire wordt de catheter selectief in de sinus gepositioneerd. Vervolgens wordt vanuit de linker v.femoralis een zelfde catheter opgevoerd via de v.cava superior in de v.brachiocephalica sinistra. Het kan soms zeer lastig zijn om de klep tussen de v.jugularis interna links en de v.brachiocephalica te passeren. Wanneer dit gelukt is wordt wederom met gedoseerde contrast injecties de sinus links opgezocht en wordt ook hier de catheter zo selectief mogelijk in de sinus gepositioneerd. Als beide catheters op de juiste plaats liggen wordt vanuit één kant contrast gespoten om de sinus cavernosus in beeld te brengen en de veneuze afvoer via de sinus petrosus inferior te beoordelen.

Voordat CRH wordt toegediend wordt eerst tweemaal een z.g. nul-bloedmonster genomen uit de beide sinussen en perifeer uit de v.femoralis. Vervolgens wordt op een aantal vaste tijdstippen gelijktijdig een bloedmonster genomen uit de linker en rechter sinus en de v. femoralis (na 2, 5, 10 en 20 minuten).

Na het beëindigen van de procedure worden de sheaths uit de liezen verwijderd en wordt er gedurende 10 minuten afgedrukt. Het is aan te bevelen hierna nog een drukverband aan te leggen aangezien gebleken is dat bij deze categorie patiënten er een verhoogd risico op nabloeden bestaat.

Literatuur:

- 1 Miller, D.L., Doppman, J.L. Petroal sinus sampling: Technique and rationale. Radiology 1991; 178:37-47
- 2 Graham, K.E., Samuels, M.H., Nesbit G.M., Cook, D.M., O'Neill, O.R., Barnwell, S.L., Loriaux, D.L. Cavernous sinus sampling is highly accurate in distinguishing Cushing's disease from ectopic adrenocorticotropin syndrome and in predicting intrapituitary tumor location. J. of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 1602-1610.



Contrastinjectie via één van de catheters in de sinus petrosus inferior. Normale anatomie van de sinus cavernosus en beiderzijds afvloed via de sinus petrosus.

MEDICAMENTEUZE THERAPIE VAN HYPOFYSETUMOREN

Medical therapy of pituitary adenomas

*W.W de Herder, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Sector Endocrinologie
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

Prolactinomas are a common cause of reproductive/sexual dysfunction. Once other causes of hyperprolactinemia have been excluded with a careful history and physical examination, routine chemistries, a pregnancy test and a TSH, imaging with MRI or CT will delineate the size and extent of the tumor. Medical therapy is the initial treatment of choice. When infertility is the primary indication for treatment, bromocriptine (Parlodel) use has an extensive safety experience and is preferred. However, for other indications, cabergoline (Dostinex) appears to be more efficacious and better tolerated. Transsphenoidal surgery remains an option, especially for patients with microadenomas, when medical therapy is ineffective.

The available somatostatin analogs for subcutaneous administration like octreotide (Sandostatin) and somatuline (Lanreotide) lower growth hormone (GH) levels in more than 90% of patients with acromegaly and Insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in up to 60%. They are also capable of reducing tumor size in up to 50%. Therapy with long-acting somatostatin analogs (Sandostatin LAR, Lanreotide Autosolution) can result in normalization of IGF-1 in 60% of patients after 1 year and in 75% after 3 years. The new generation of dopaminergic drugs, like Cabergoline (Dostinex) also form a potentially effective and well tolerated therapy that should be considered in the management of those acromegalic patients, which have relative low serum IGF-I concentrations, along with high serum prolactin levels. Finally, using growth hormone receptor (GHR) antagonists, like pegvisomant (Somavert) normalization of IGF-I concentrations can be reached in at least 92% of patients.

Surgical excision of an ACTH-producing pituitary tumor is the optimal therapy for Cushing's disease. However, medical therapy may have either a primary or adjunctive role if the patient cannot safely undergo surgery, if surgery fails, or if the tumor recurs. When medication is the only therapy, a major disadvantage is the need for lifelong

therapy; in general, recurrence follows discontinuation of treatment. These compounds work through three broad mechanisms of action. “Neuromodulatory” compounds modulate corticotropin (ACTH) release from a pituitary tumor, steroidogenesis inhibitors reduce cortisol levels by adrenolytic activity and/or direct enzymatic inhibition and glucocorticoid antagonists block cortisol action at its receptor.

In general, neuromodulatory compounds (bromocriptine, cyproheptidine, somatostatin and valproic acid) are not very effective agents for Cushing's disease. Treatment with a glucocorticoid antagonist and radiation therapy has been reported on a single patient only. Steroidogenesis inhibitors, including mitotane, metyrapone, ketoconazole, and aminoglutethimide, are the agents of choice for medical therapy of Cushing's disease. In general, ketoconazole is the best tolerated of these agents and is effective as monotherapy in about 70% of patients. Mitotane and metyrapone may be effective as single agents, while aminoglutethimide generally must be given in combination. The intravenously-administered etomidate may be used when patients cannot take medications by mouth.

References

- 1 Medical management of Prolactin-secreting Pituitary Adenomas Mark E. Molitch Pituitary Volume 5, Issue 2, Jan 2002:55-65
- 2 Medical Management of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas Michael S. Racine; Ariel L. Barkan Pituitary Volume 5, Issue 2, Jan 2002: 67-76
- 3 Medical therapy for Cushing's disease. Sonino N, Boscaro M. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999 Mar;28(1):211-22.

HYPOFYSECHIRURGIE: VERLEDEN – HEDEN - TOEKOMST

*E.J. van Lindert, Afdeling Neurochirurgie
UMC St Radboud, Nijmegen*

Alhoewel incidentele pogingen tot het verwijderen van een hypofysetumor reeds voor die tijd plaats vonden, werd de hypofysechirurgie pas echt in 1907 geboren. De eerste succesvolle transssphenoidale hypofysetumor operatie werd in dat jaar door de kno-arts Schioffer in Wenen verricht. Dit was echter nog een zeer traumatische ingreep. Op 4 juni 1910 werd op dezelfde dag door Harvey Cushing, neurochirurg te Boston, en Oskar Hirsch, kno-arts te Wenen, de transssphenoidale operatie in verband met een hypofysetumor verricht zoals we die nu kennen, alhoewel met enig onderling verschil in benadering. Met name Harvey Cushing, de naamgever van de ziekte van Cushing, stond aan de basis van de verdere ontwikkeling van de hypofysechirurgie waarbij hij meer dan 300 patienten op die manier opereerde.

In de begindagen van de neurochirurgie kwamen vele chirurgen naar Cushing om de transssphenoidale chirurgie te leren beheersen. Vreemd genoeg is het ook Cushing, die in het begin van de jaren twintig van de vorige eeuw de transssphenoidale chirurgie weer liet voor wat het was en terugkeerde naar de trancraniële chirurgie bij hypofysetumoren. De reden is nooit duidelijk geworden, maar het lijkt waarschijnlijk, dat intraoperatieve fatale complicaties een rol hebben gespeeld. Echter een van Cushing's leerlingen, Norman Dott uit Edinburgh, bleef echter de decennia erna de transssphenoidale chirurgie praktiseren en verbeterde de operatieve techniek. Via Dott kwam de transssphenoidale chirurgie in Parijs terecht, alwaar Gerard Guiot de techniek van deze chirurgie weer verbeterde door het invoeren van de peroperatieve röntgencontrole (fluoroscopie) en de endoscopie. De Canadees Jules Hardy reïntroduceerde daarna via de Parijse school de transssphenoidale chirurgie op het Amerikaanse continent en voerde de operatiemicroscoop in. In de jaren 70 werd de microchirurgische transssphenoidale ingreep wereldwijd verbreid en de standaard techniek voor de meerderheid van de hypofysetumoren.

De transspheoidale chirurgie werd een relatief succes, met name door de lage morbiditeit van de ingreep, maar genezing kan nog steeds maar bij 2/3 van de patiënten bereikt worden. In het begin van de jaren negentig worden dan de eerste pogingen ondernomen om via de introductie van de endoscopie de transspheoidale chirurgie te verbeteren. Er werd gehoopt, dat met de introductie van een betere verlichting van het operatieve gebied en het naar binnen brengen van de camera een betere tumorresectie zou kunnen volgen en bovendien, dat dit bereikt wordt met minder operatief weefseltrauma. 10 jaar later lijkt deze techniek zo veelbelovend, dat met name de jongere generatie neurochirurgen wereldwijd de overstap maakt naar deze techniek. Het zal echter nog jaren duren voordat duidelijk wordt of inderdaad de resultaten van de chirurgie verder verbeterd zijn.

Ook de toekomst zal ons nog nieuwe ontwikkelingen brengen, die de hypofysechirurgie verder kunnen doen verbeteren. De beeldvormende techniek zal verder verbeteren en daardoor zowel preoperatief als peroperatief middels neuronavigatie de precisie van tumorresectie doen toenemen. Intraoperatieve mri kan tijdens de chirurgie tumorrestanten aantonen, die dan alsnog verwijderd kunnen worden. De introductie van robots zal de chirurg een aantal handelingen uit handen kunnen nemen, c.q. die handelingen preciezer laten worden. Anderzijds kan het echter ook zo zijn, dat verbetering van medicamenteuze therapie en verdere innovatie op het gebied van de stralenterapie (Gammaknife, LINAC), de noodzaak van radicale chirurgische tumorresectie zal doen afnemen.

Met alle ontwikkelingen die gaande zijn zullen we spoedig in staat zijn meer dan 95% van de patiënten met hypofysetumoren adequaat te behandelen. *Conditio sine qua non* is echter de tijdige diagnosestelling en hieraan hapert het helaas nog maar al te vaak.

MST: ONZE TWENTSE ERVARING

*Dr. R. Groote Veldman, Afdeling Interne Geneeskunde
Medisch Spectrum Twente, Enschede*

Het Medisch Spectrum Twente is al geruime tijd het regionale centrum voor patiënten met pathologie van de hypofyse regio. In 1981 werd in ons centrum de eerste transspheenoïdale operatie verricht.

Sedert november 1994, nu 10 jaar geleden, is er maandelijks regulier overleg tussen de verschillende specialisten betrokken bij de diagnostiek en behandeling. Tijdens deze werkgroepbesprekingen^{*)} werden in de afgelopen 10 jaar de ziektegeschiedenissen van ongeveer 500 patiënten gepresenteerd.

In mijn presentatie zullen de behandelresultaten van de geopereerde patiënten worden besproken. Al deze patiënten zijn geopereerd door één en dezelfde neurochirurg.

Bij de analyse over een periode vanaf 1981 tot 1 januari 2004 konden de gegevens achterhaald worden van in totaal 128 patiënten die geopereerd werden wegens een hypofyse-adenoom. Van deze groep hadden 82 (64%) patiënten een klinisch niet-functionerend adenoom, 31 (24%) een acromegalie en 15 (12%) de ziekte van Cushing. In de presentatie zal nader op de demografische en klinische karakteristieken worden ingegaan. Tevens zullen de behandelingswijze en de uitkomst daarvan belicht worden.

*) Disciplines Hypofysewerkgroep Medisch Spectrum Twente:

Endocrinologie

Neurochirurgie

Radiologie

Oogheelkunde

Neurologie

Radiotherapie

Klinisch chemie

Literatuur:

- 1 Mindermann, T. and Wilson, C.B. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endo* 1994;41:359-364.
- 2 Biermasz, N.R., van Dulken, H., Roelfsema, F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4596-4602.
- 3 Swearingen, B., Barker F.G., Katznelson L. et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426.
- 4 Sonino, N., Zielesny, M., Fava, G.A., et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2647-2652.
- 5 Yap, L.B., Turner, H.E., Adams, B.T. et al. Undetectable post-operative cortisol does not always predict long term remission in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:25-31.
- 6 Greenman, Y., Ouaknine, G., Veshchev, I., et al. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:763-769.

FOLLOW-UP VAN PATIENTEN MET HYPOFYSEPATHOLOGIE

Follow-up of patients with pituitary disorders

*A.J. van der Lely, Afdeling Endocrinologie
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

There are three modalities for treatment for pituitary disorders: surgery, radiation therapy and medical therapy. As for the non-functioning pituitary tumors no effective medical treatment is available, still virtually all these tumors are treated with the combination of neurosurgery and radiotherapy. The follow-up is therefore relatively simple and includes regular assessment of anterior pituitary functions and MRI when regrowth can be expected in e.g. those patients in whom radiotherapy is not applied for various reasons.

The follow-up of prolactinomas is also relatively simple as almost all these tumors respond to cabergoline therapy. When a clear response in prolactin levels is observed, regular follow-up by MRI is not necessary as these tumors do not tend to escape in volume alone. In Cushing's disease, mostly small tumors are present before neurosurgery. After surgery, it depends whether or not a complete biochemical remission can be observed. If not, either reoperation or radiotherapy are advocated in literature. Long-term follow-up includes biochemical assessments only. In acromegaly, the efficacy of radiation therapy, when judged by the strict criterion of normalization of IGF-1, is significantly less than was reported in the past when success was measured by GH levels. Also, the existing data on stereotactic surgery fail to confirm its higher efficacy compared with conventional radiotherapy. The available imaging and surgical techniques allow us to detect the presence or re-growth of a pituitary adenoma in acromegalic subjects with accuracy and to remove it with a high degree of precision and success.

Therefore we must conclude that the indiscriminate use of radiotherapy in acromegaly can no longer be defended. The incidence of tumor growth during long-term therapy with pegvisomant alone, somatostatin analogues alone, or the combination of these two is very low, while the efficacy of these therapies in controlling disease activity reaches

the 100%. Thus, both biochemical and morphological goals of therapy can be achieved pharmacologically without exposing the patients to increased risks which might be related to radiation therapy as e.g. hypopituitarism, vascular damage, optic nerve problems and secondary tumor formation.

The use of radiotherapy might only be justified in those rare patients whose tumors are unresponsive to somatostatin and continue to grow. However, when costs are concerned, radiation may remain the only available alternative but this should not be an argument for promoting radiotherapy in hormone producing pituitary tumors, which in case of somatotropinomas can be controlled, both in activity and size with available medical therapies.

Referenties:

- 1 Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004 75 Suppl 3:iii47-52. iii47-iii52.
- 2 Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim. Care* 2003 30 765-789.
- 3 Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary*. 2003 6 19-27.
- 4 Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *New England Journal of Medicine* 2003 349 2035-2041.
- 5 Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm. IGF. Res.* 2003 13 Suppl A:S38-44. S38-S44.
- 6 Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004 89 3099-102.
- 7 Pedroncelli AM, Montini M, Albizzi M, Barbo R, & Pagani G. The effects of somatostatin analogs on tumor shrinkage in acromegaly. *J. Endocrinol. Invest* 2003 26 50-54.
- 8 Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, Vitale G, & Lombardi G. The treatment algorithm of acromegaly. *J. Endocrinol. Invest* 2003 26 39-45.
- 9 Garcia C, Biller BM, & Klibanski A. The role of the clinical laboratory in the diagnosis of Cushing syndrome. *American Journal of Clinical Pathology* 2003 120 Suppl:S38-45. S38-S45.

- 10 Atkinson JL & Nippoldt TB. Pituitary neurologic surgery: a unique subspecialty in evolution. *Endocr. Pract.* 2002 8 356-361.
- 11 Hurley DM & Ho KK. MJA Practice Essentials--Endocrinology. 9: Pituitary disease in adults. *Medical Journal Of Australia* 2004 180 419-425.
- 12 Schuff KG. Issues in the diagnosis of Cushing's syndrome for the primary care physician. *Prim. Care* 2003 30 791-799.
- 13 Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumors--when and under what circumstances? *Pituitary.* 2003 6 103-108.
- 14 Boelaert K & Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* 2001 144 569-575.
- 15 Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, Di Somma C, Cerbone G, Landi ML, Faggiano A, Merola B, & Lombardi G. New medical approaches in pituitary adenomas. *Hormone Research* 2000 53 Suppl 3:76-87. 76-87.