



Diagnose, medicamenteuze en heelkundige behandeling van pathologieën van endocriene organen: Hypofyse

Prof. Dr. Bruno Lapauw – Dienst Endocrinologie
 Prof. Dr. Thibaut Van Zele – Dienst Neus-, Keel-, en Oorheelkunde
 Dr. Frank Dewaele – Dienst Neurochirurgie

Avondcolloquium Alumni Geneeskunde Ugent
 7 februari 2018



Hypofysaire fysiologie en hormonale evaluatie
 Beeldvorming
 Hypofysaire aandoeningen
 Het belang van een team
 Anatomie
 Heelkunde
 Complicaties



Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval
 Casus 2: acromegalie
 Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?



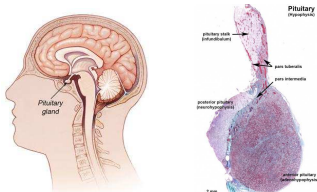
Hypofysaire fysiologie en hormonale evaluatie



De hypofyse

De hormonale orkestmeester?

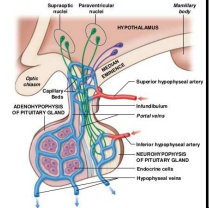
- ▶ Hypofyse of hersenaanhangsel, +/- 8 mm groot, 5 gram
- ▶ Speelt cruciale rol in groei en ontwikkeling, metabolisme en water- en zouthuishouding



De hypofyse

De hormonale orkestmeester?

- ▶ Productie en secretie verschillende hormonen o.i.v. perifere signalen (negatieve feedback) alsook centrale aansturing (vanuit hypothalamus)
 - ▶ Adenohypofyse (voorkwab) < suface endoderm
 - Bevoeit via capillaire plexus (o.a. blootstelling hypothalamische hormonen – *releasing factors TRF, GHRF, CRF, GnRF*)
 - Prolactine, groeihormoon, LH, FSH, ACTH, MSH, TSH
 - ▶ Pars intermedia < epitheliale ectoderm
 - ▶ Neurohypofyse (achterkwab) < neurale ectoderm
 - ADH (vasopressine); oxytocine



De hypofyse

Hormonale evaluatie: het negatief feedback principe

De hypofyse

Hormonale evaluatie: aandachtspunten

*Take home message

- Tijdstip afname!
- Cortisol en testosteron enkel betrouwbaar zo afname voor 10 AM (bij voorkeur nuchter)

De hypofyse

Hormonale evaluatie: aandachtspunten

*Take home message

- Medicamenteuze interferentie:
 - OAC: oestrogenen verhogen bindingseiwitten (TBG, CBG, ...)
 - Verhoogd totaal cortisol bij pilgebruikers
 - Totale schildklierhormoonspiegels niet betrouwbaar tijdens ZW
 - Antipsychotica, antidepressiva (met name zo anti-dopaminerg effect), gastroprokinetica, stress
 - Verhoging prolactinesecretie
- (Pre-)analytische factoren:
 - ACTH: afname op EDTA op ijs!
 - Macroprolactine, high-dose hook effect, onbetrouwbare IGF-1 assays
 - ...

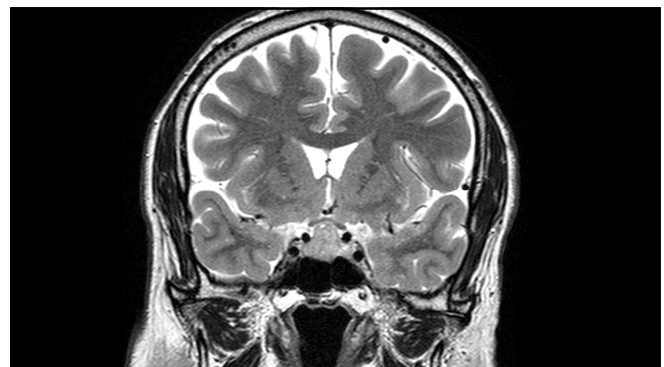
De hypofyse

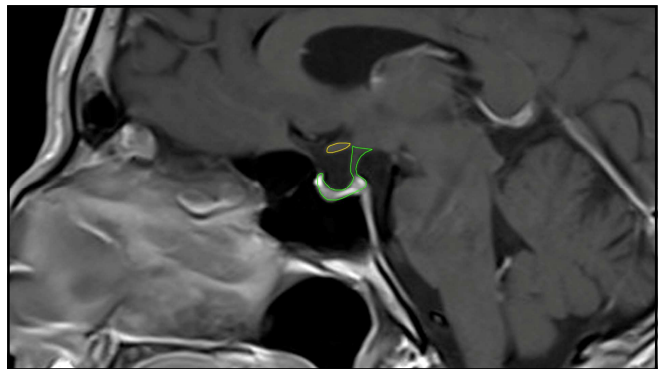
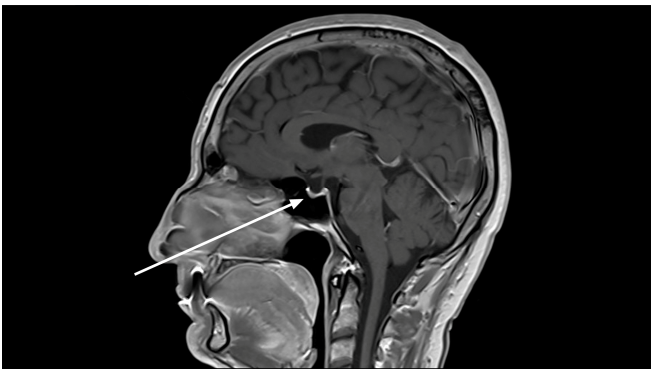
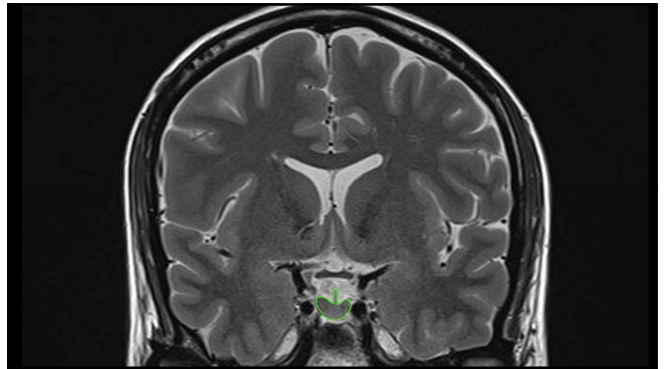
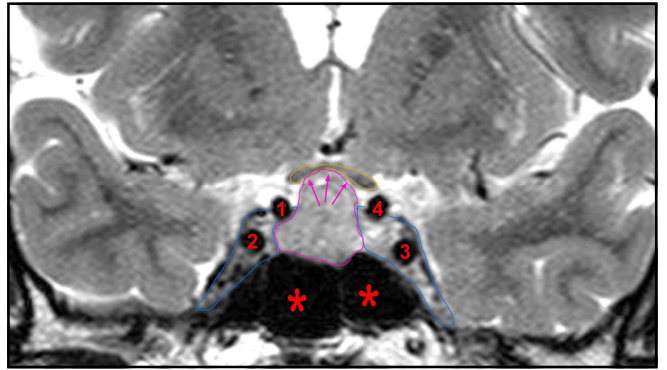
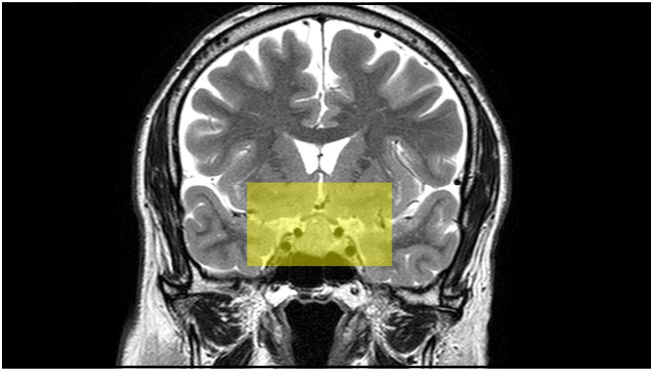
Hormonale evaluatie: voorstel oriënterend bilan

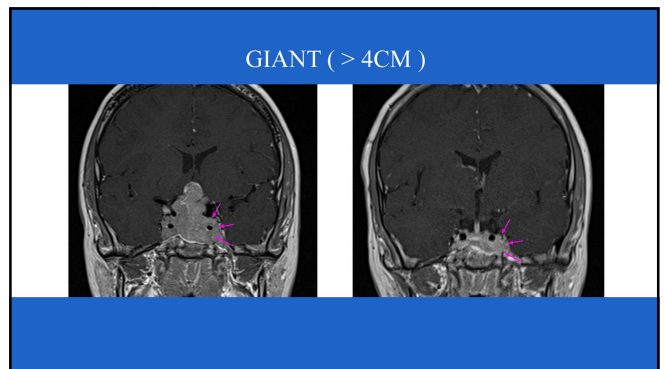
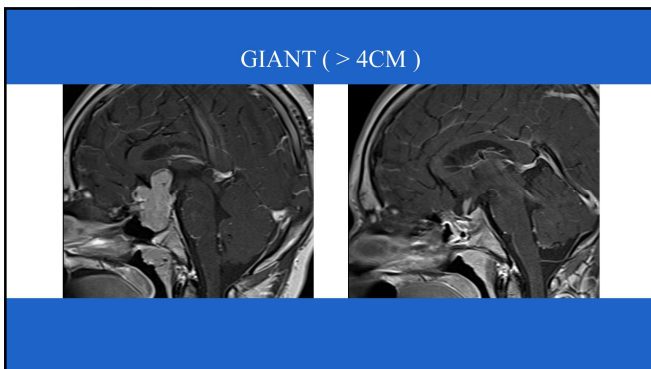
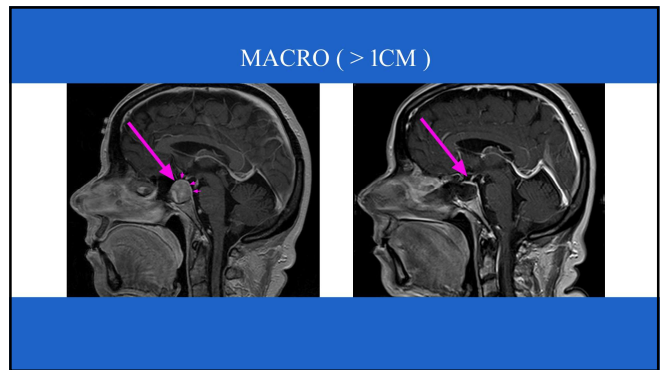
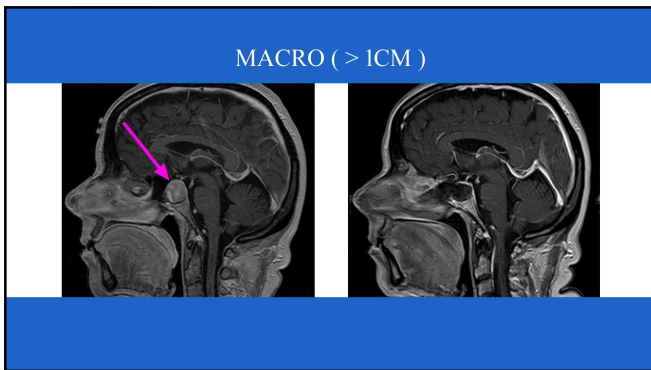
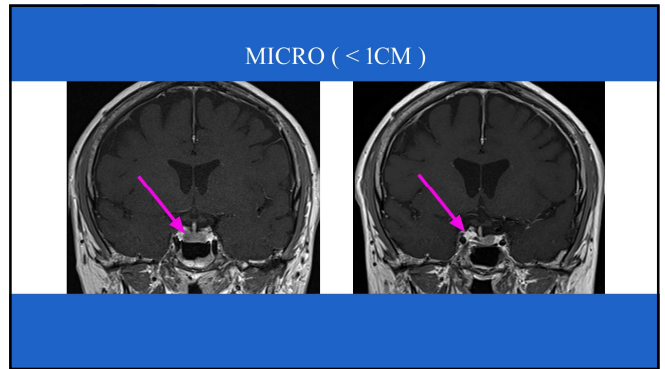
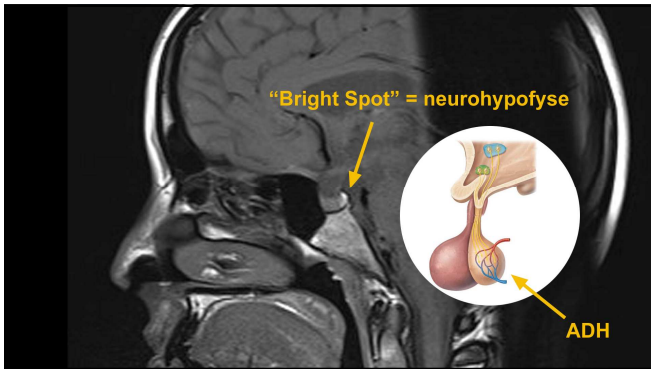
*Take home message

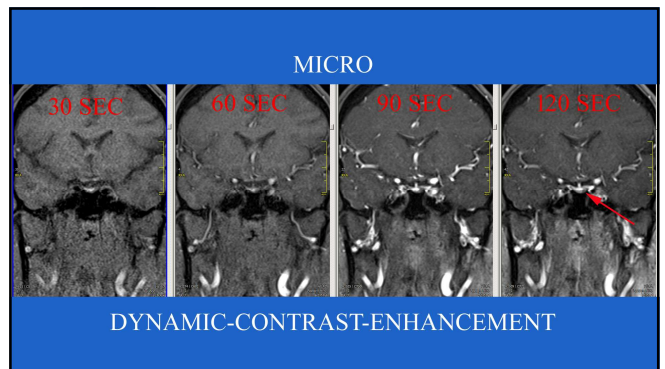
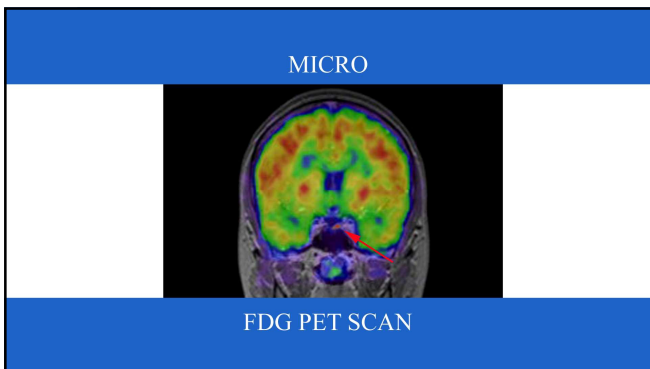
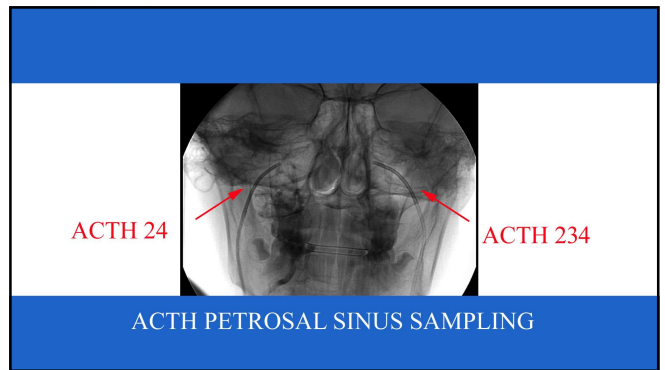
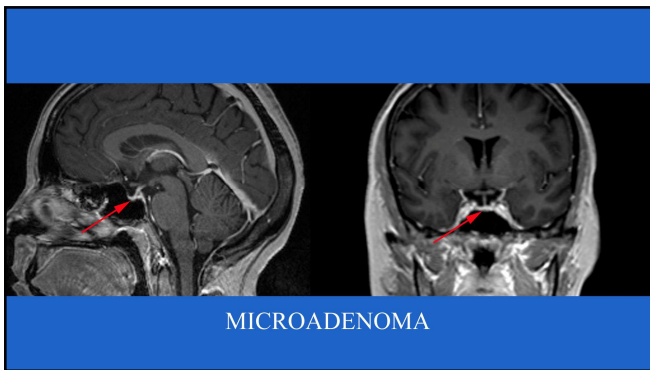
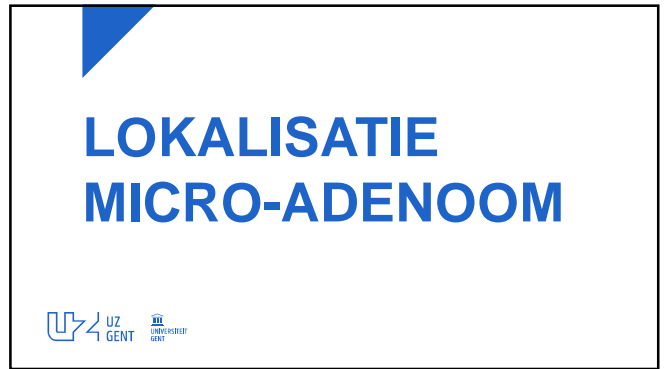
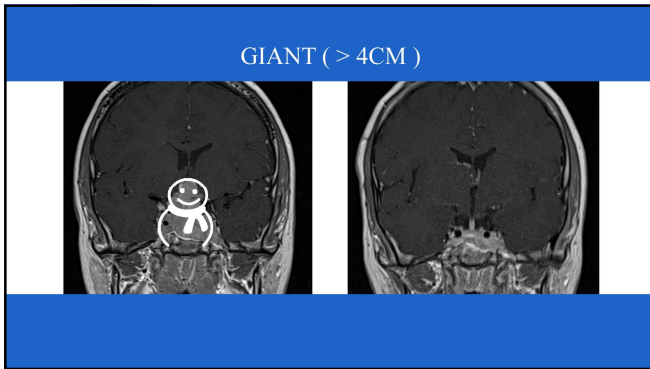
- Evaluatie normale functie:
 - Serum TSH, FT4, cortisol (< 10 AM; overweeg berekend vrij cortisol bij OAC), IGF-1, testosteron bij mannen (< 10 AM; overweeg berekend vrij T bij vb. obesitas of leverlijden), estradiol bij vrouwen (zo geen OAC en i.f.v. cyclus)
- Op indicatie:
 - Serum prolactine (bij vermoeden hyperprolactinemie)
 - 24-uurs urinair cortisol (bij vermoeden hypercortisolemie)
 - Plasma en urinair natrium en osmolaliteit (bij vermoeden diabetes insipidus)

BEELDVORMING







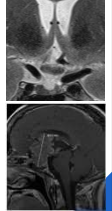


Hypofyse aandoeningen



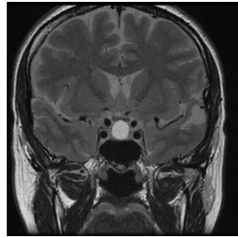
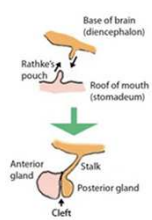
Morfologische aandoeningen

- ▶ Gezwellen hypofyse: hoofdzakelijk goedaardige tumoren (adenomen); <1% kwaadaardig (carcinomen)
- ▶ Relatief frequent: hypofyseadenomen +/- 13% van alle intracraniele tumoren
- ▶ Symptomen t.g.v.:
 - ▶ Lokale tumorexpansie (hoofdpijn, visusstoringen) . CAVE apoplexie!
 - ▶ Verstoring normale hypofysaire functie (hypopituitarisme, hyperprolactinemie door steeffect)
 - ▶ Hormonale hypersecretie (zie verder)
- ▶ Micro- vs. macroadenomen (grens 10 mm)

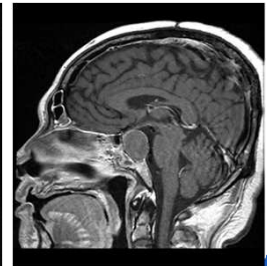
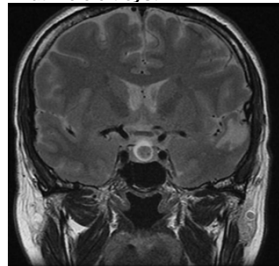


Differentiaal diagnose van sellaire massa's

Rathke cleft cyst

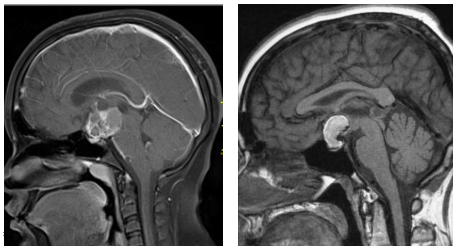


Rathke cleft cyst



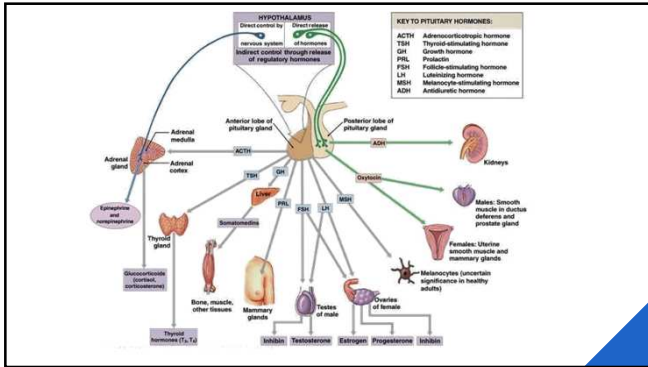
Differentiaal diagnose van sellaire massa's

Craniopharyngooma



Functioneel lijden

- ▶ Hyposecretie
 - ▶ Congenitaal vs. verworven (trauma, infiltratie, RIP, hypofysitis)
 - ▶ 1 of meerdere assen
- ▶ Hypersecretie, meestal t.g.v. functionele adenomen
 - ▶ Meestal 1 as; zeldzaam co-secretie
- ▶ Vaak hand in hand met morfologische aandoeningen
- ▶ Genetische aanleg (AIP mutatie, MEN-1)



Hypofyse-aandoeningen

Functioneel lijden

- ▶ **Hyposecretie** leidt tot verminderde functie doelorgaan: bv. gebrek aan gonadotrofines → hypogonadisme (amenorrhoea bij vrouw; erectiele dysfunctie bij man)
 - ▶ kan t.g.v. aanlegstoornis (Kallman syndroom met ook anosmie)
 - ▶ na trauma, bloeding (Sheehan syndroom)
 - ▶ na operaties, radiotherapie, (chemotherapie)
 - ▶ na ontsteking (hypofysitis -> vaak eerst diabetes insipidus; tuberculose, sarcoidose, IgG4-related disease, ...), ipilimumab, ...
 - ▶ door atrofie t.g.v. externe druk (meestal hypofysaire macroadenomen, craniopharyngeoom)

Hypofyse-aandoeningen

Functioneel lijden - hyposecretie

- ▶ Symptomatie i.f.v.:
 - ▶ Leeftijd: tijdens kindertijd met name effect op groei, ontstaan hypoglycemieën
 - ▶ Fysiopathologisch verloop: insidieus vs. acuut
 - ▶ Welke assen aangetast
 - LH-FSH: progressief verlies libido, seksuele functie
 - GH / TSH / ACTH: asthenie, apathie, anorexie, koude-intolerantie, orthostatisme
 - ADH: diabetes insipidus met polyuria en -dypsie

Hypopituitarisme

Hypofyse-aandoeningen

Functioneel lijden

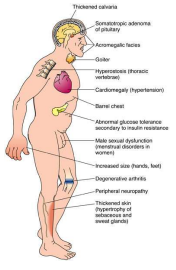
- ▶ **Hypersecretie** leidt tot verhoogde functie doelorgaan: bv. teveel GH -> acromegalie; teveel ACTH -> morbus Cushing
 - ▶ kan t.g.v. micro- of macroadenoom
 - ▶ soms geen adenoom, diffuse hyperplasie, CAVE ectopische secretie door andere tumoren
 - ▶ t.g.v. medicijnen, vb. antidepressiva en gastroprokinetica - prolactine
 - ▶ stress!
 - ▶ t.g.v. dysfunctie doelorgaan en wegvallen negatieve feedback (vb. hyperplasie bij langdurige primaire hypothyroidie)

Hyperprolactinemie


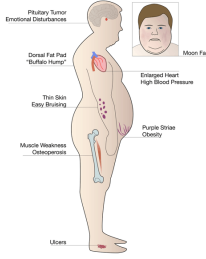
Galactorrhea 30-80%	Galactorrhea <30%
Menstrual irregularity	Impotence
Infertility	Visual field abnormalities
	Headache
	Extracocular muscle weakness
	Anterior pituitary malfunction

Hypersecretie GH – gigantisme / acromegalie

Sporting hero?
Or someone with acromegaly?



Hypersecretie ACTH – morbus Cushing

HYPOFYSE TEAM

1° MAANDAG VAN DE MAAND
IEDEREEN WELKOM




13.00 – 14.00: STAFF

14.00 – 18.00: GEMEENSCHAPPELIJKE CONSULTATIE

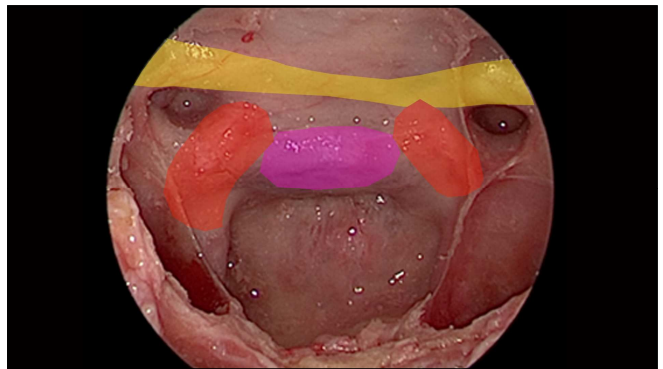
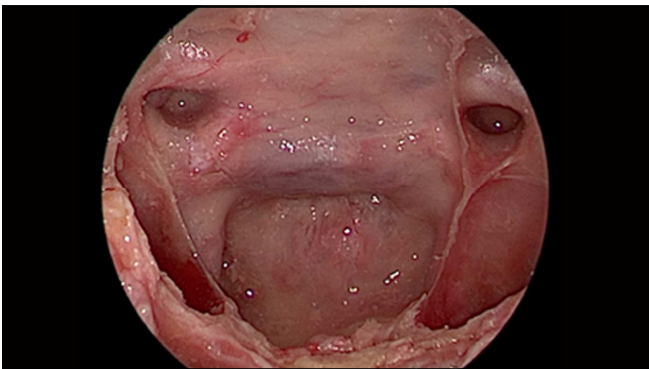
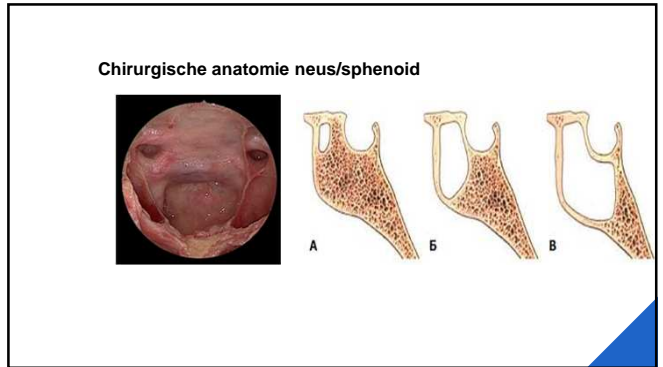
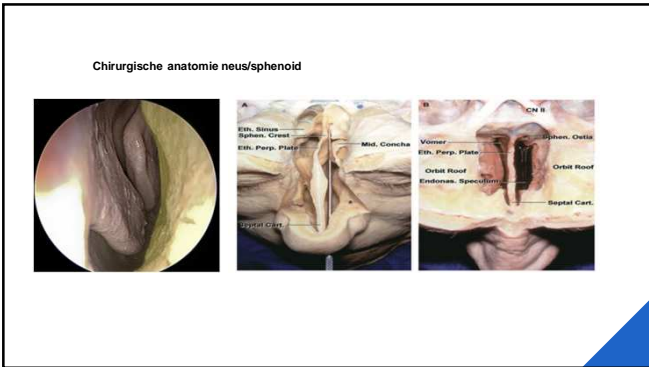
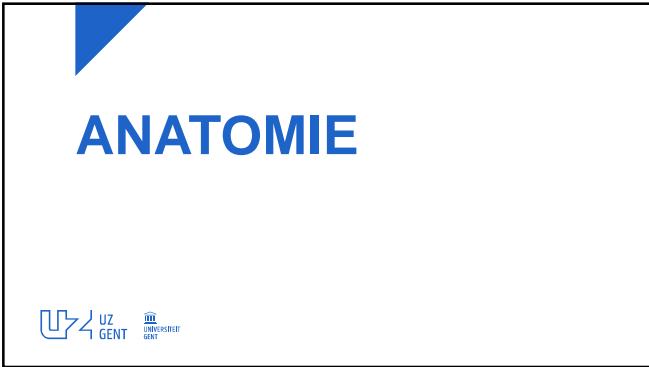
- +zelfde vertellen
- +van elkaar leren
- +comfort

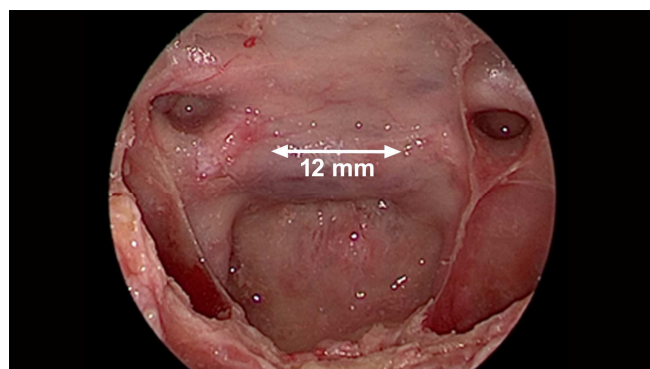
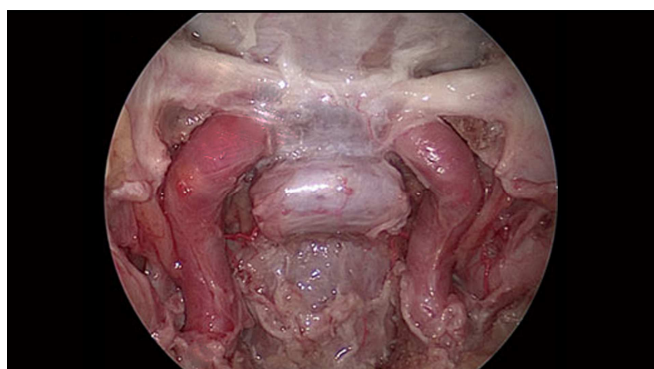
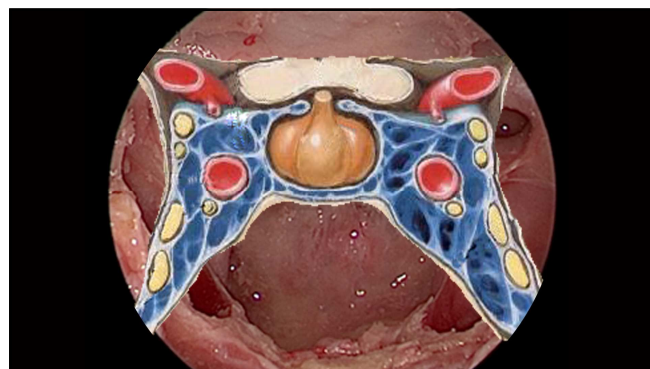
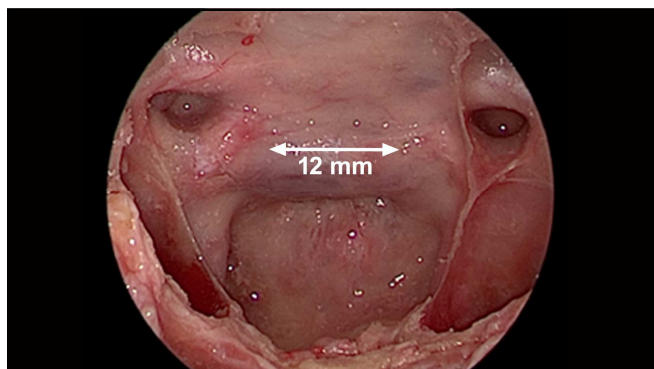


UZ GENT HEEFT HYPOFYSECENTRUM

De kracht van samenwerking





WAAR?

ANATOMIE - KADAVER LAB

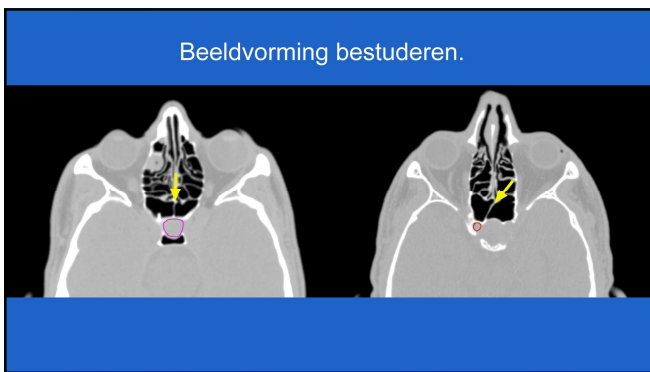
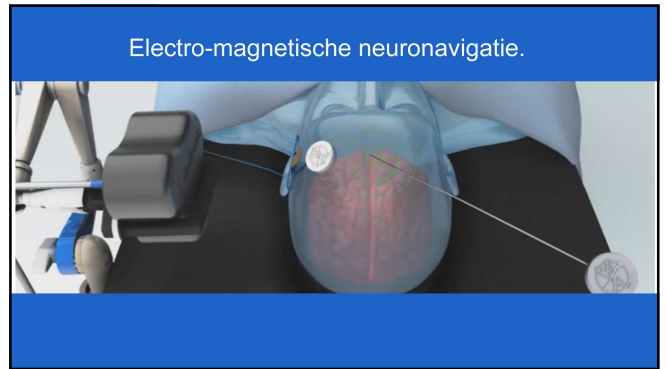
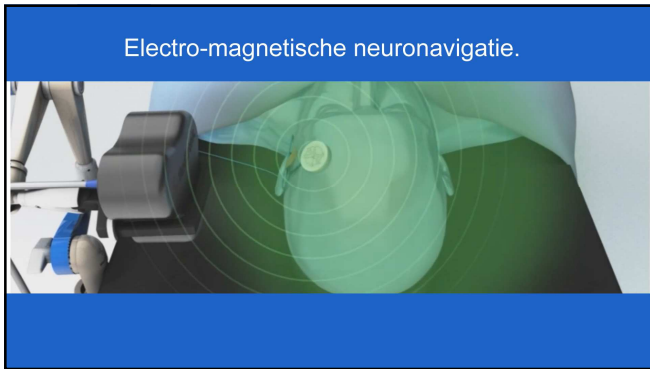
NEURONAVIGATIE

BEELDVORMING

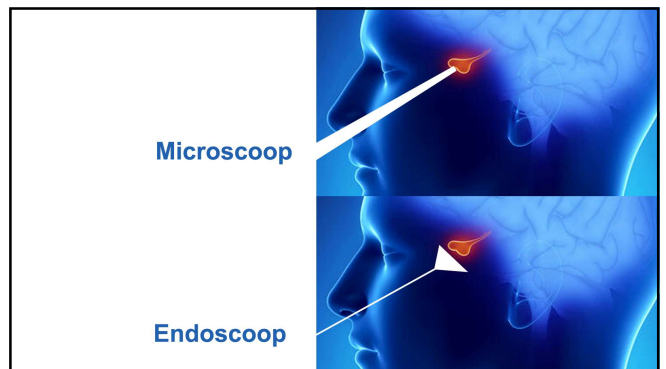
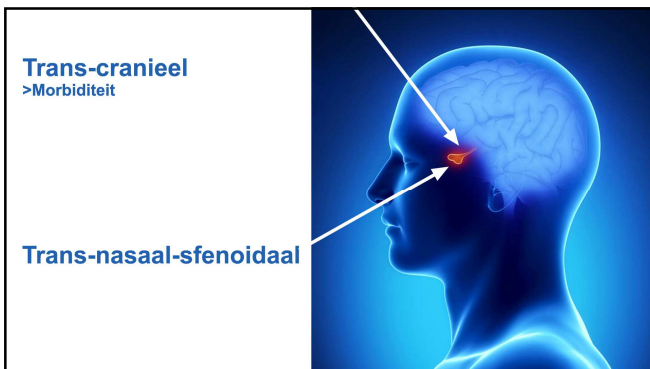

2 CHIRURGEN

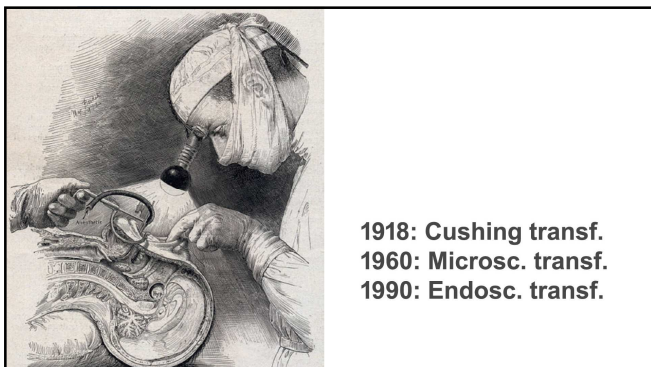
Electro-magnetische neuronavigatie.

A 3D computer-generated model of a human head and neck. The model is light blue and is shown in a surgical position. A dark grey rectangular device is attached to the side of the head, representing an electromagnetic navigation system. The model is set against a dark background.



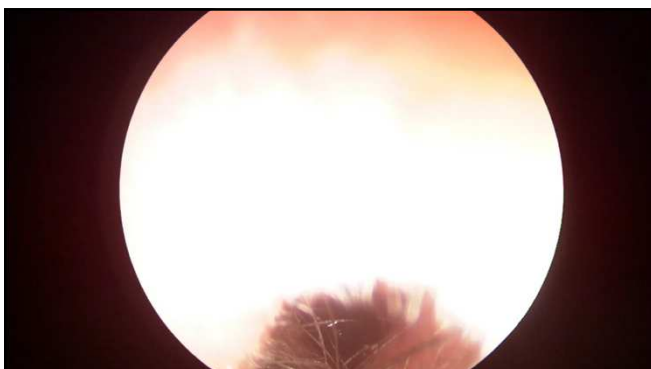
**MICROSCOOP
VS
ENDOSCOOP**





Endoscoop = state-of-the-art

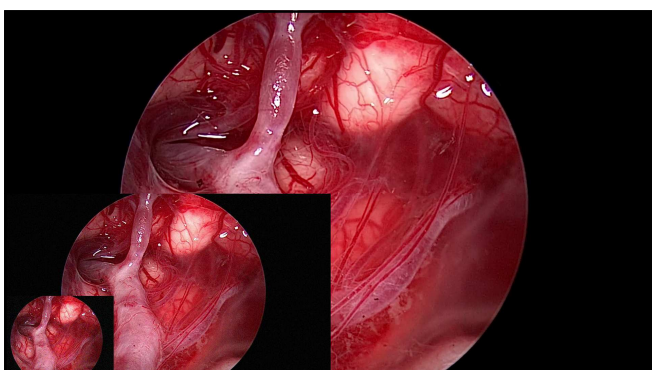
Visus
Achter hoekje
Comfort

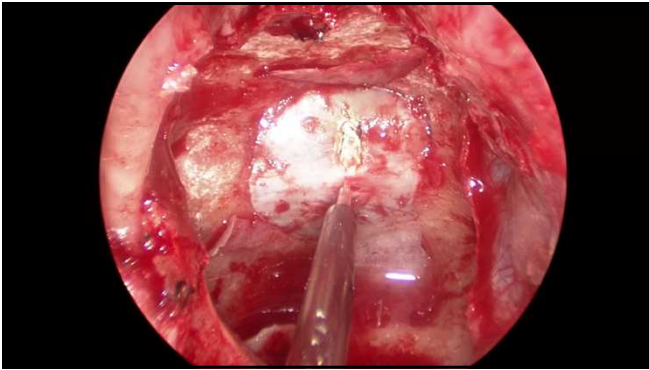


4K Ultra HD

Full HD

SD





4 HANDEN CHIRURGIE

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

DE KRACHT VAN SAMENWERKEN: 4 HANDENCHIRURGIE DOOR 2 NEUSGATEN

DE KRACHT VAN SAMENWERKEN: 4 HANDENCHIRURGIE DOOR 2 NEUSGATEN

DE KRACHT VAN SAMENWERKEN: 4 HANDENCHIRURGIE DOOR 2 NEUSGATEN

- Wijde expositie
- "zwaardvechten"
- Instrumenten botsen/wippen rond endoscoop
- Anderhalve sinus noodzakelijk
 - Sphenoid + posterieur ethmoid

COMPLICATIES

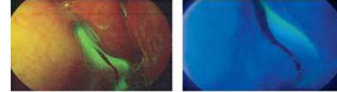
UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

COMPLICATIES

CSF LEK & MENINGITIS

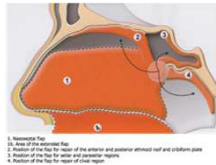
COMPLICATIES VAN HYPOFYSEHEELKUNDE : CSF-lekkage

- Incidentie 4,5%
- Diagnose
 - Beta-trace proteïne
 - Beta 2 transferrin
- Fluoresceïne intratheciaal
- Risicofactoren
 - intraventriculaire extensie
 - Oudere leeftijd



COMPLICATIES VAN HYPOFYSEHEELKUNDE : CSF-lekkage

- Lumbale drainage
- Heelkundig sluiten:
 - reconstructie sella/schedelbasis
 - abdominaal vet
 - fascia
 - gevasculariseerde lokale flap
 - nasoseptale flap
 -



COMPLICATIES

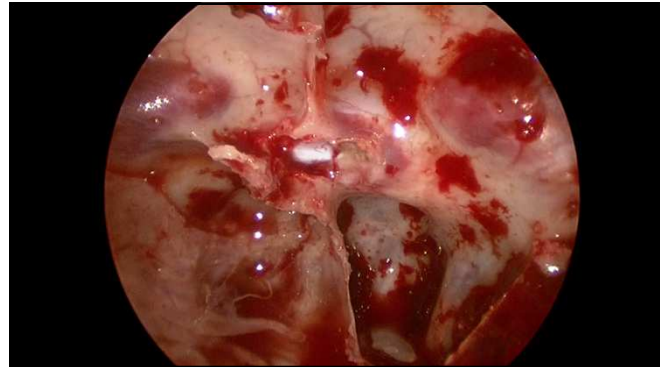
RESIDU

> ZEKERHEID TIJDENS ENDOSCOPIE

< TWIJFEL → NMR POSTOP

GROOT STUK: BIJKOMENDE RESECTIE
KLEIN STUK & RISICO: WAIT AND SEE
(MEDICATIE – RT)

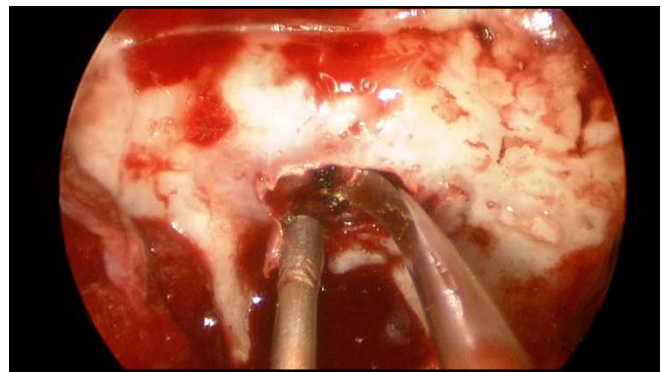
COMPLICATIES
BLOEDING



Carotid Artery Injury
=
Most feared & disastrous complication

Incidence 1.1%

R/ Nasal packing
Endovascular balloon occlusion



COMPLICATIES
VISUS UITVAL



COMPLICATIES
HORMONALE UITVAL



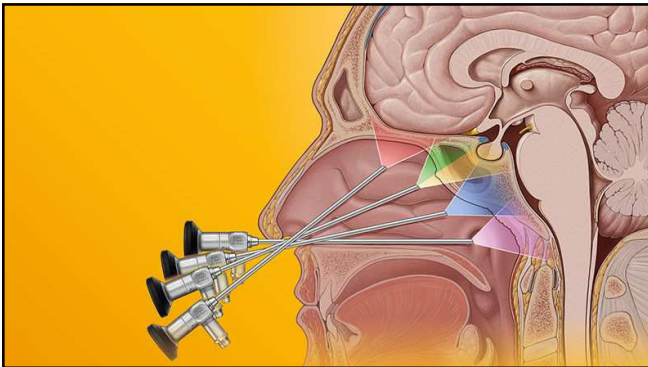
Hypofyse heekkunde

Postoperatieve evaluatie

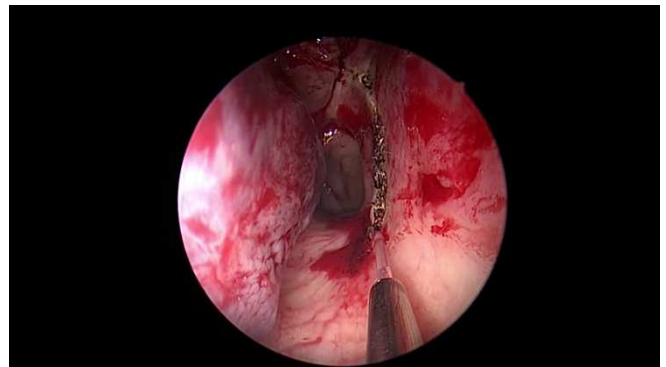
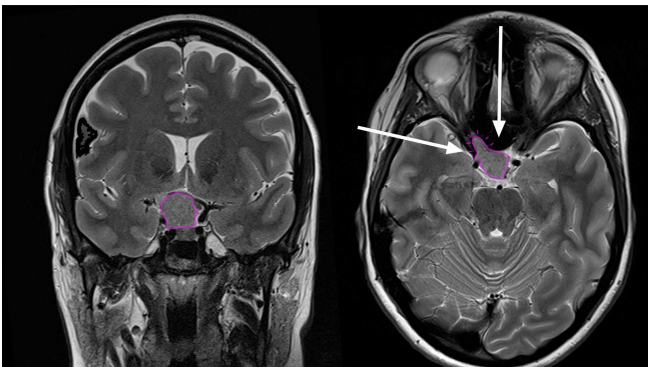
- ▶ Diabetes insipidus: <3% permanent; <15% transiënt
- ▶ Hormonale evaluatie (1 week postoperatief):
 - ▶ Basaal cortisol, FT4, IGF-1
 - ▶ Simulatietesten
 - TRF: TSH-respons
 - GnRH: LH- en FSH-respons
- ▶ Sowieso hydrocortisone eerste 6 weken (2x adequaat ochtendcortisol)
- ▶ Levothyroxine, testosterone / E2 + P: upfront starten of tijdelijk afwachtende houding (herstel mogelijk in 30-50%)



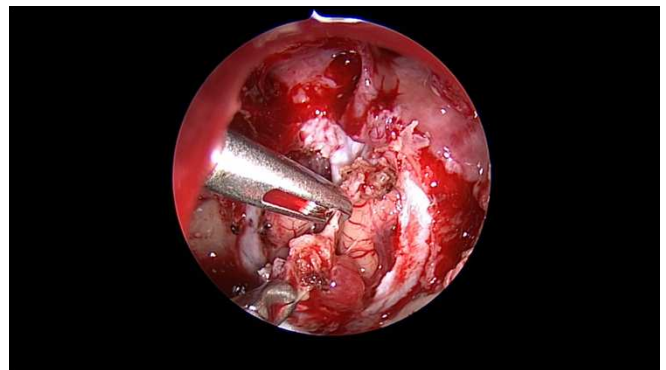
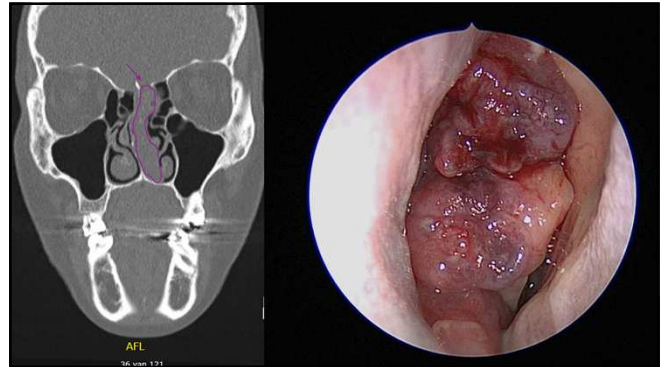
VOORBIJ DE HYPOFYSE



VB1 MENINGEOM



VB2 OLFACTOIR NEUROBLASTOMA



Casuïstiek

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

Casus 2: acromegalie

Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

Mr. GT, 1777/1965

- ▶ Aanmelding via spoedgevallendienst wegens acuut ontstane hoofdpijn deze NM, na heffen zwaar voorwerp
- ▶ Scheurend gevoel, nadien continue drukkende, centrale hoofdpijn
- ▶ Tevens visusverlies = rechtzijdige hemianopsie
- ▶ KO
 - ▶ 165/95 mmHg, 87 bpm, SatO2 97%
 - ▶ Georiënteerd in tijd, ruimte & plaats; geen centrale of perifere uitvalsverschijnselen
 - ▶ Wat bleek voorkomen, verder banaal

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

Mr. GT, 1777/1965

- ▶ Voorgeschiedenis
 - ▶ resectie basocellulair carcinoom thv neusvleugel
 - ▶ nefrolithiasis
 - ▶ vasectomie
- ▶ Allergie –
- ▶ Medicatie: -
- ▶ Usus: -

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

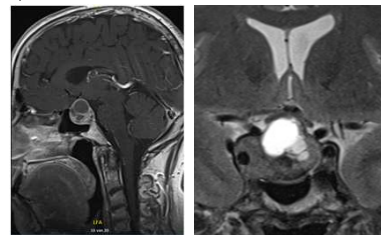
Mr. GT, 1777/1965

▶ Algemene biochemie

Hb	12.5 g/dL (.)	12.9-17.3
WBC	9.31*10 ⁹ /μL	3.65-9.30
Bloedplaatjes	222*10 ⁹ /μL	149-319
Natrium	142 mmol/L	135-144
Kalium	3.8 mmol/L	3.6-4.8
Calcium	2.68 mmol/L (.)	2.12-2.62
Fosfaat	0.77 mmol/L (.)	0.80-1.45
Chloor	109 mmol/L (.)	99-106
Glucose	85 mg/dl	74-106
Creatinine (eGFR)	0.94 mg/dL (>90 mL/min)	0.71-1.17
AST	21 U/L	0-37
ALT	22 U/L	7-40
gammaGT	19 U/L	12-64
Alkalisch fosfatase	122 U/L (.)	30-120

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

Mr. GT, 1777/1965

**Hypofysaire apoplexie**

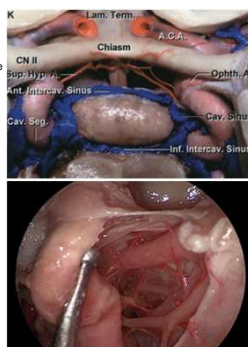
bloeding in hypofysair adenoma en/of verminderde bloedtoevoer naar hypofyse
: infarct van hypofyse

Pathofysiologie

hoge metabole activiteit vs beperkte bloedvoorziening: verhoogd risico op vasculaire events

Symptomen

- plotse heel hevige hoofdpijn 78-96%
- Visueel veld deficit: bitemporale hemi-anopsie tot amaurosis 50-80%
- Diplopie: NVI abducens> NIII en NIV
- blindheid/intacranieële hypertensie/coma
- Later hypofysaire uitval
 - adrenaal insufficiëntie

**Hypofysaire apoplexy**

Zeldzaam:

Prevalentie 6.2 per 100,000 inwoners
Incidentie 0.17 per 100,000 inwoners per jaar
in 7.9% van alle hypofyse adenomen

Diagnose:

MRI > CT

Risicofactoren

majeure heekkunde (cardiale/orthopedie)
hoofdtrauma
arteriële hypertensie
anticoagulantia

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval
Mr. GT, 17/7/1965

› Dag 5 postoperatief: hormonale stimulatietesten

	0 min	0.21 mU/L		Post-op	Pre-op	
TSH	20 min	0.43 mU/L	FT3	1.8 pg/mL (L)	2.3 pg/mL (L)	
	60 min	0.40 mU/L		FT4	0.9 ng/dL (L)	0.5 ng/dL (L)
					Cortisol	3.7 µg/dL
		Testosteron	23 ng/dL		<10 ng/dL (L)	
LH	0 min	0.88 U/L				
	20 min	1.00 U/L				
	60 min	1.10 U/L				
FSH	0 min	1.3 U/L				
	20 min	1.5 U/L				
	60 min	1.6 U/L				

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval
Mr. GT, 17/7/1965

› **Besluit:**

- › Presentatie met apoplexie van vermoedelijk voorafbestaand non-functioning hypofysair adenoom
- › Clinico-anamnestisch vermoedelijk reeds langer bestaand hypopituitarisme
- › Postoperatief persisterende voorkwab dysfunctie; recuperatie D1
- › Instellen onderhoudsbehandeling met hydrocortisone, levothyroxine en testosterone
- › Hormonale herevaluatie te overwegen na 6-12 maand i.f.v. verdere evolutie
- › Halfjaarlijkse monitoring middels MRI
- › Kans op herstel hypofysaire functie: < 10%
- › Kans op lokaal recidief: 10-60% binnen de 5 jaar!

Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

Casus 2: acromegalie

Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

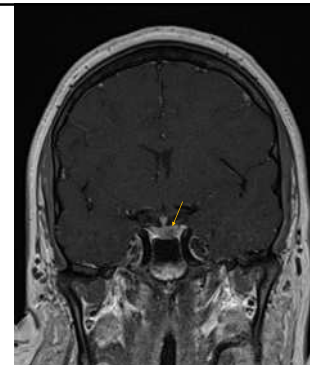
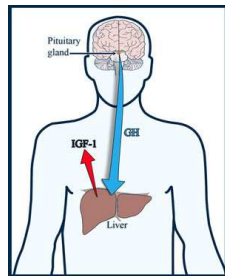


66j
Beroepsduiker
D/ dr Huisarts

BILAT CTS
 AHT
 REGENT DM II
 SCHOENMAAT 42 - 44
 RING AANGEPAST
 SNURKT

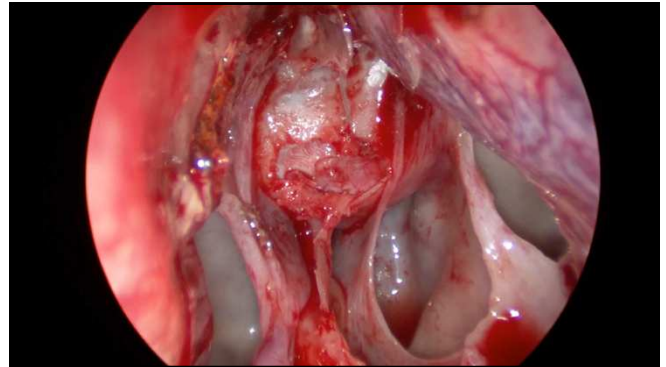


IGF-1 453 ng/mL (60-182)



PREOP:

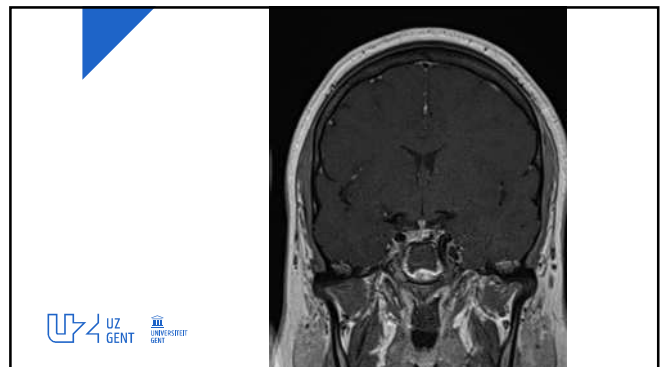
GEZICHTSVELDEN
LABO + RX + EKG
TYPE & SCREEN
CT + NMR VOOR NAVIGATIE

**POSTOP:**

1d IZ
3d op NCH
2d op Endocrino

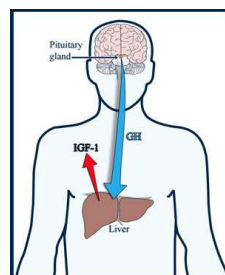
HALFZITTEND 3W
SNUITVERBOD 3W
GEEN ZWARE INSPANNINGEN 3M

CO NMR
4 x NKO + VLIEGEN



IGF-1 185 ng/mL (60-182)

Follow up
Nmr na 6m, jaarlijks
Hormonaal na 3,6,12m, jaarlijks



Casus 1: een man met plotse hoofdpijn en gezichtsvelduitval

Casus 2: acromegalie

Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?



Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

Mevr. VAK, 19/9/1976

- ▶ Consulteert bij HA wegens secundaire amenorree sinds 3-4 maand
- ▶ Tevens wat mastodynie en spontane galactorrhoe sinds 6-tal weken
- ▶ Zwangerschapstest negatief

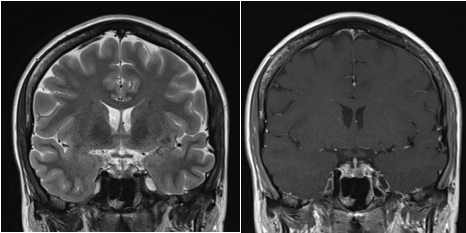
Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

Mevr. VAK, 19/9/1976

LH	2,3 U/L	*
FSH	1,9 U/L	*
Prolactine	118 µg/L (t)	6-30
Oestradiol	<12 ng/L (t)	*
Cortisol	12,3 µg/dL	5.15-23.6
IGF-1	187 ng/mL	63-215
TSH	0,74 mU/L	0.27-4.2
FT3	3,2 pg/mL	2.5-4.4
FT4	1,2 ng/dL	0.9-1.7

Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

Mevr. VAK, 19/9/1976

**Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?**

Mevr. VAK, 19/9/1976

- ▶ MVG:
 - ▶ G2A0P2
 - ▶ Appendectomie
 - ▶ Aspecifieke darmklachten type IBD
- ▶ R/ sulpiride 2x 200 mg, domperidone IN – beide gestart via gastro-enteroloog 8 maand geleden

Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

Mevr. VAK, 19/9/1976 – lab na 2 weken staken sulpiride - domperidone

LH	11 U/L	*
FSH	3,2 U/L	*
Prolactine	21 µg/L	6-30
Oestradiol	<12 ng/L (t)	*

Casus 3: een prolactinoom, of toch niet?

Mevr. VAK, 19/9/1976

- ▶ Drug-induced hyperprolactinemie én hypofysair micro-incidentaalom
- ▶ In overleg:
 - ▶ Stop sulpiride en domperidone
 - ▶ Verwijzing voor FODMAP dieet
- ▶ Spontaan herstel menstruele cyclus na 3-tal maand
- ▶ Blijvend normale prolactinemie
- ▶ MRI stabiel na 1 jaar → verdere opvolging?

