

Apoplexie van de hypofyse: een endocrinologisch spoedgeval

M.J.Noordzij, L.J.M.de Heide, G.van den Berg en E.W.Hoving

Een 32-jarige vrouw, een 73-jarige man en een 26-jarige zwangere vrouw presenteerden zich met hoofdpijn, braken en wisselende aanwezigheid van dubbelzien, verlaagd bewustzijn en circulatoire shock. Bij alle drie bleek het te gaan om apoplexie van de hypofyse. De eerste patiënt had een lymfocyttaire hypofysitis, de tweede een niet-functionerend adenoom en de laatste vermoedelijk ook. Alle drie patiënten werden conservatief behandeld en hadden een goede uitkomst wat betreft klachten en herstel van oogbewegingen. Hypofyse-uitval echter bleef bij allen aanwezig. Apoplexie van de hypofyse (pituïtaire apoplexie) is een acute aandoening met aanzienlijke morbiditeit en sterfte. De oorzaak is een acute vergroting van een bestaande, vaak nog niet bekende, afwijking van de hypofyse (meestal een adenoom) door een bloeding of infarcering. Door onder meer massawerking ontstaan hypopituïtarisme, meningisme en compressie van het chiasma opticum en laterale oogzenuwen. Hoewel samenhangend met vele predisponerende aandoeningen treedt de aandoening vaak zonder aanleiding op. De diagnose wordt gesteld op basis van kliniek, laboratoriumonderzoek, oogheelkundig onderzoek en MRI-scan. De behandeling bestaat uit hormoonsuppletie en soms transsfenoïdale decompressiechirurgie.

Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2748-51

Apoplexie van de hypofyse is een acute aandoening. Het is een klinisch syndroom bestaande uit peracute hevige hoofdpijn, een verlaagd bewustzijn, braken, visuele stoornissen, oftalmoplegie en soms circulatoire shock. De oorzaak hiervan is een acute vergroting van de hypofyseregio door hemorrhagische necrose of bloeding. Door massawerking kunnen de genoemde symptomen ontstaan. Tevens ontstaat vaak een partieel of compleet hypopituïtarisme. Cortisoldeficiëntie kan hierbij resulteren in circulatoire shock en overlijden.

Hypofysaire apoplexie kan de eerste manifestatie van een hypofyseadenoom zijn. Gezien de ernst van de aandoening zijn snelle herkenning van het syndroom en adequate interventie noodzakelijk. Door de zeldzaamheid van en relatieve onbekendheid met het syndroom kan herkenning echter moeizaam en vertraagd zijn. Wij zagen in korte tijd drie patiënten met hypofyseapoplexie. Hun ziektegeschiedenissen worden hieronder beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 32-jarige vrouw, werd verwezen naar de neuroloog in verband met sinds een week bestaande hoofdpijn,

misselijkheid, braken en dubbelzien. Bij analyse door een gynaecoloog in verband met secundaire amenorroe in het voorgaande jaar waren hypogonadotroop hypogonadisme en lichte hyperprolactinemie gevonden. Afbeeldend onderzoek was niet verricht en evenmin was een behandeling met een dopamineagonist gestart. Een behandeling met clomifeen had geen effect. Er was gestart met de toediening van luteïniserend-hormoon-‘releasing’-hormoon (LHRH) subcutaan met behulp van een pomp. Drie dagen hierna kreeg patiënte peracute heftige hoofdpijn en braken gevolgd door dubbelzien.

De neuroloog zag een vrouw met helder bewustzijn en isocore, normaal reagerende pupillen. Er was uitval van de N. abducens rechts. De visus en gezichtsvelden waren ongestoord. Er waren geen klinische tekenen van acromegalie of het syndroom van Cushing en patiënte had geen klachten gehad van galactorroe. Behoudens een orthostatische hypotensie waren er geen verdere afwijkingen bij lichamelijk onderzoek.

De laboratoriumuitslagen waren als volgt: prolactine: 784 mU/l (referentiewaarde: 70-500); vrij T₄: 10,4 pmol/l (11-24); cortisol: 0,32 µmol/l (0,14-0,55); luteïniserend hormoon (LH): 0,5 U/l (1,5-9); follikelstimulerend hormoon (FSH): 3,1 U/l (2-9) en groeihormoon: 1,4 mU/l (< 10). Een MRI toonde een grote hypofyseafwijking met uitbreiding boven de sellaregio, met een beperkte verplaatsing van het chiasma opticum (figuur). Tevens was er uitbreiding naar rechts lateraal in het gebied van de sinus cavernosus. Na intraveneuze toediening van gadolinium liet de T₁-gewogen opname een laagintens signaal van de massa zien, passend bij een subacute bloeding van de hypofyse (zie de

Medisch Centrum Leeuwarden, afd. Interne Geneeskunde, Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden.

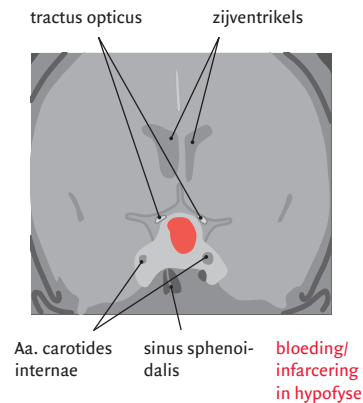
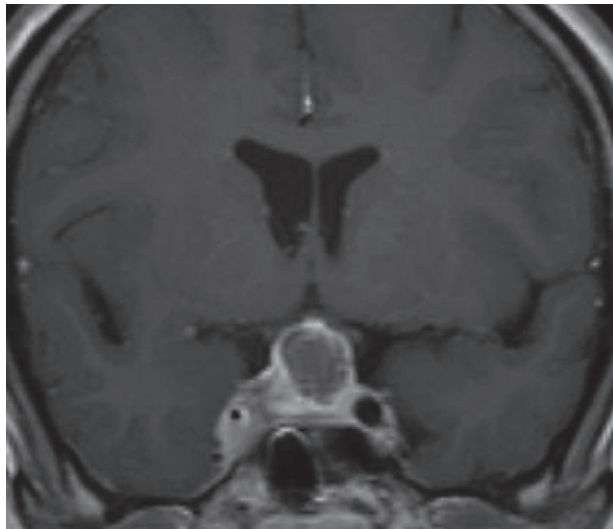
Mw.M.J.Noordzij, assistent-geneeskundige; hr.L.J.M.de Heide, internist-endocrinoloog.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Afd. Endocrinologie: hr.dr.G.van den Berg, endocrinoloog.

Afd. Neurochirurgie: hr.dr.E.W.Hoving, neurochirurg.

Correspondentieadres: mw.M.J.Noordzij (margaretha.noordzij@znb.nl).



T₁-gewogen MRI-opname van de hersenen van patiënt A: coronale coupe door de hersenen posterior van het chiasma opticum, waarop een massa zichtbaar is in de hypofyseregio met uitbreiding naar craniaal met centraal in de tumormassa een laagintens signaal.

figuur). De slechts licht verhoogde prolactineconcentratie paste niet bij de grootte van de tumor en werd geduid als passende bij hypofysesteelcompressie.

Er werd gestart met cortisoltoediening wegens het klinische vermoeden van bijnierschorsinsufficiëntie. Omdat er geen chiasmasyndroom was, werd besloten niet acuut te opereren. Na 1 week verdween de N.-abducensuitval en de overige klachten namen in de loop van enkele weken af. Bij controle-MRI bleken echter geen spontane involutie en persisterende verdringing van het chiasma. Vanwege de kans op eventuele groei van de afwijking in een toekomstige zwangerschap werd besloten een transsfenoïdale resectie van de massa te verrichten. Hierbij kwam het chiasma vrij te liggen. Bij pathologisch onderzoek werd een lymfocytair hypofysitis gevonden.

De uitval van de hypofysevoorkwab is blijvend, en patiënt wordt behandeld met levothyroxine en hydrocortison.

Patiënt B, een 73-jarige man, werd opgenomen op de afdeling Geriatrie in verband met acuut ontstane hoofdpijn, dubbelzien en verminderd bewustzijn. Patiënt bleek al meerdere jaren klachten te hebben van een progressief verminderd functioneren en initiatieverlies.

De geriater zag een verwarde patiënt met een licht verlaagd bewustzijn. Tevens was er een uitval van de N. trochlearis en oculomotorius beiderzijds. De gezichtsvelden leken ongestoord. De visus was niet te beoordelen door onrust van de patiënt. Hij was hypotensief.

MRI van de hersenen liet in de T₁-gewogen opname een vergrote hypofyse van 2 cm hoog zien met grillige signaalintensiteiten, passend bij een hypofyseadenoom. De tumor

raakte het chiasma opticum, zonder compressie hiervan. Na toediening van gadolinium was er aankleuring van de rand en delen van het centrum van de tumor en ook van de hypofysesteel tot in de hypothalamus. Geconcludeerd werd dat het ging om een apoplexie van de hypofyse in een pre-existent hypofyseadenoom.

Na afname van bloed werd onmiddellijk gestart met hydrocortison. Er bleek een hypopituitarisme te bestaan met een onmeetbaar lage cortisolconcentratie: < 0,05 µmol/l; thyreoïdstimulerend hormoon (TSH): 0,28 mU/l (referentiewaarde: 0,3-4); vrij T₄: 6,7 pmol/l; FSH: 2,3 U/l; LH: 0,9 U/l; testosteron: < 0,4 nmol/l (10-35); prolactine: 89 mU/l (90-400).

De sufheid, hoofdpijn en parese van de oogspieren verdwenen na enkele dagen. Na suppletie met hydrocortison en thyroxine trad een sterke mentale en lichamelijke verbetering op. Vermoedelijk had patiënt al langer uitval van de hypofysevoorkwab. Op een MRI-scan drie maanden later werd een afname van de grootte van de hypofyseafwijking gezien.

Patiënt C, een 26-jarige vrouw, werd in de 26e week van haar tweede zwangerschap opgenomen op de afdeling Gynaecologie in verband met ernstige, plotseling ontstane hoofdpijn, misselijkheid, braken en fotofobie.

Bij lichamelijk onderzoek bleken een verminderd bewustzijn en extreme fotofobie. Er was dubbelzien beiderzijds bij een laterale blik. Visus en gezichtsvelden waren niet te beoordelen door de fotofobie. Bij fundoscopie bleek er papiloedeem te bestaan. Laboratoriumonderzoek toonde een ernstige hyponatriëmie (natrium: 107 mmol/l;

referentiewaarde: 135-145). De urinenatriumconcentratie was verlaagd: 3 mmol/l. De geconsulteerde neuroloog liet wegens het vermoeden van sinus-sagittalis-superior-trombose een MRI-scan maken. Er werd een massa in de hypofyse gezien met een hoge signaalintensiteit in de T₁-gewogen opname, passende bij een hypofysebloeding.

Patiënte raakte in circulatoire shock en na afname van bloed werd een stressdosering hydrocortison intraveneus gegeven. Tezamen met volume-expansie leidde dit tot hemodynamische stabilisatie. Na hydrocortison-suppletie bleek tevens een diabetes insipidus aanwezig met een diurese van meer dan 7 l per 24 uur. Na behandeling met desmopressine verdween de polyurie en herstelde de vochtbalans. Het reeds afgenomen laboratoriumonderzoek liet de volgende waarden zien: cortisol: 0,69 µmol/l; prolactine: 912 mU/l (70-500); vrij T₄: 5,9 pmol/l; insulineachtige groeifactor I: 4,9 nmol/l (10-45).

De uitgevallen Nn. trochleares herstelden beiderzijds compleet na enkele dagen. Na suppletie met hydrocortison, thyroxine en desmopressine knapte patiënt goed op. Een vervolgmri-scan 8 weken later toonde regressie van de tumormassa met resterende invasie van de sinus cavernosus links, suggestief voor een preëxistent hypofyseadenoom. Er waren vooraf en ook later geen klinische verschijnselen van hormonale overproductie van deze tumor. De zwangerschap verliep daarna voorspoedig en bij 38 weken beviel patiënte van een gezonde zoon.

BESCHOUWING

De hierboven beschreven ziektegeschiedenissen tonen de typische manifestatie van een hypofyseapoplexie. Het syndroom werd voor het eerst beschreven door Baily in 1898.¹ Het betreft, zoals hierboven geïllustreerd, een ernstige aandoening met een hoge morbiditeit en zelfs sterfte indien het syndroom niet adequaat herkend en behandeld wordt. De meest constante klacht is acuut ontstane hoofdpijn (88-98% van de patiënten), gevolgd door misselijkheid (60-80%) en gezichtsvelduitval (70%).²⁻⁴ Tevens wordt partiële of volledige uitval van hypofysaire hormonen gezien bij alle patiënten op het moment van presentatie.²⁻⁴ Een veranderd bewustzijn komt in 30% van de gevallen voor.²⁻⁴

Apoplexie van de hypofyse wordt veroorzaakt door een bloeding en/of infarct in een bestaande hypofyseafwijking. In de meeste gevallen is er een preëxistent hypofyseadenoom. Hierbij kan de apoplexie curatie geven van een hyperfunctioneel syndroom.⁵ Apoplexie bij een lymfocyttaire hypofysitis is ook beschreven, maar is zeldzaam.⁶ Een hypofysaire apoplexie kan de eerste manifestatie van een hypofyseadenoom zijn. Van de patiënten met een apoplexie was 80% vooraf niet bekend wegens de primaire hypofysaire afwijking.

Prevalentie. Uit chirurgische studies blijkt dat patiënten die geopereerd worden in verband met een hypofysetumor in 0,5 tot 10% van de gevallen een bloeding of infarct van de hypofyse hebben doorgemaakt.⁷⁻¹⁰ Minder dan 1% presenteert zich echter met het klinische syndroom van een apoplexie.⁷

Gerelateerde aandoeningen. Bij een aantal aandoeningen is het risico op een apoplexie van de hypofyse mogelijk vergroot. Vooral hypertensie, diabetes mellitus, dynamisch testen van de hypofysefunctie, LHRH-analogen, bromocriptine, anticoagulantia en algemene anesthesie worden genoemd als provocerende factoren.¹¹⁻¹⁵ Slechts in 20% van de gevallen blijkt echter achteraf een uitlokkende factor te identificeren.¹¹

Diagnostiek. De diagnose 'hypofysaire apoplexie' wordt gesteld op basis van het klinische beeld en bevestigd door middel van een MRI-scan. Deze heeft een sensitiviteit van bijna 100% om een apoplexie van de hypofyse aan te tonen en is hiermee superieur ten opzichte van de CT-scan.^{2,16} Een hyperintens signaal op de T₁-gewogen opname is typisch voor een vroege apoplexie. Behalve met beeldvormende diagnostiek moet met laboratoriumonderzoek de hypofysaire functie worden beoordeeld.

Behandeling. De behandeling bestaat allereerst uit suppletie van de deficiënte hormonen en klinische observatie. Bij klinische aanwijzingen voor cortisoldeficiëntie is adequate suppletie essentieel ter voorkoming van circulatoire shock en overlijden. Vaak treedt er spontane verbetering op van de oogspierparesen. Een harde indicatie voor acute transsfenoïdale decompressiechirurgie is een fulminant of progressief chiasmasyndroom. Oftalmoplegie lijkt geen acute operatie-indicatie te vormen.¹⁷⁻²¹ Of snelle chirurgie het behoud van de resterende endocriene functie bewerkstelligt, is onbewezen.^{2,3,17}

Prognose. Bij adequate behandeling is de sterfte laag, met name door het snel parenteraal toedienen van glucocorticoiden bij cortisoldeficiëntie.^{2,3,17,18} Het natuurlijke beloop leidt meestal tot partieel of compleet herstel van de neurologische en oftalmologische symptomen.^{17,18} Chirurgische decompressie verbetert de uitkomst voornamelijk bij het chiasmasyndroom en mogelijk ook bij oogspierparesen en symptomen van hypopituitarisme.¹⁷ Langdurige thyroxine-, cortisol- en testosteron-suppletie is bij 50-90% van de patiënten nodig. Desmopressinetoediening lijkt slechts in 6-11% van de gevallen nodig.^{2,3,17} Een recidief van een apoplexie treedt vrijwel nooit op.³

CONCLUSIE

Apoplexie van de hypofyse is een zeldzame, maar ernstige aandoening, veroorzaakt door een infarcering of bloeding, meestal in een bestaand, maar vaak nog niet bekend hypofyseadenoom. Er zijn uitlokkende factoren bekend, maar deze

zijn slechts bij een minderheid van de patiënten aanwezig. Adequate hormonale suppletie, nauwkeurige controle van de patiënt en eventuele transsfenoïdale decompressie bij een chiasmasyndroom kunnen de morbiditeit en sterftekans aanzienlijk reduceren.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 augustus 2005

Literatuur

- 1 Baily P. Pathological report of a case of acromegaly, with special reference to the lesion in the hypophysis cerebri and in the thyroid gland; and a case of haemorrhage into the pituitary. *Philadelphia Med J*. 1898;1:789-92.
- 2 Bills DC, Meyer FB, Laws jr ER, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 1993;33:602-9.
- 3 Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:181-8.
- 4 Onesti ST, Wisniewski Th, Post KD. Clinical versus subclinical pituitary apoplexy: presentation, surgical management, and outcome in 21 patients. *Neurosurgery*. 1990;26:980-6.
- 5 Roelfsema F, Berg G van den, Dulken H van, Veldhuis JD, Pincus SM. Pituitary apoplexy in acromegaly, a long-term follow-up study in two patients. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:298-303.
- 6 Lee MS, Pless M. Apoplectic lymphocytic hypophysitis. *J Neurosurg*. 2003;98:183-5.
- 7 Mohr G, Hardy J. Hemorrhage, necrosis, and apoplexy in pituitary adenomas. *Surg Neurol*. 1982;18:181-9.
- 8 Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg*. 1981;55:187-93.
- 9 Jefferson M, Rosenthal FD. Spontaneous necrosis in pituitary tumours (pituitary apoplexy). *Lancet*. 1959;1(7068):342-4.
- 10 Epstein S, Pimstone BL, de Villiers JC, Jackson WP. Pituitary apoplexy in five patients with pituitary tumours. *Br Med J*. 1971;2(756):267-70.
- 11 Biousse V, Newman NJ, Oyesiku NM. Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:542-5.
- 12 Levy A. Hazards of dynamic testing of pituitary function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:543-4.
- 13 Masago A, Ueda Y, Kanai H, Nagai H, Umemura S. Pituitary apoplexy after pituitary function test: a report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol*. 1995;43:158-64.
- 14 Yamaji T, Ishibashi M, Kosaka K, Fukushima T, Hori T, Manaka S, et al. Pituitary apoplexy in acromegaly during bromocriptine therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;98:171-7.
- 15 Nourizadeh AR, Pitts FW. Hemorrhage into pituitary adenoma during anticoagulant therapy. *JAMA*. 1965;193:623-5.
- 16 Kannuki S, Bando K, Shirakawa N, Matsumoto K, Bando H, Saito S, et al. [MRI findings and endocrinological dysfunction in hemorrhagic pituitary adenoma]. *No Shinkei Geka*. 1993;23:1005-12.
- 17 Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:323-8.
- 18 Maccagnan P, Macedo CL, Kayath MJ, Nogueira RG, Abucham J. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2190-7.
- 19 Reid RL, Quigley ME, Yen SS. Pituitary apoplexy. A review. *Arch Neurol*. 1985;42:712-9.
- 20 Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:747-52.
- 21 Agrawal D, Mahapatra AK. Visual outcome of blind eyes in pituitary apoplexy after transsphenoidal surgery: a series of 14 eyes. *Surg Neurol*. 2005;63:42-6.

Abstract

Pituitary apoplexy: an endocrinologic emergency. – A 32-year-old woman, a 73-year-old man and a 26-year-old pregnant woman presented with headache, vomiting, and variable presence of visual disturbances, impaired consciousness, and circulatory shock. All three had pituitary apoplexy. In the first patient lymphocytic hypophysitis was diagnosed, the second had a nonfunctional adenoma and the last patient probably also. All three patients were treated conservatively with full recovery of signs and symptoms. However pituitary insufficiency remained in all three. Pituitary apoplexy is an acute event with significant morbidity and mortality. The cause is a rapid expansion of, usually, a pre-existing, often not yet known, adenoma by massive haemorrhage or infarction. Pressure, among other things, causes hypopituitarism, meningism, compression of the chiasma opticum and visual disturbances. Although many predisposing factors have been identified, pituitary apoplexy is often an unpredictable event. Diagnosis is made by the typical clinical presentation, eye examination, MRI and by measuring pituitary hormones. Treatment is with suppletion of the deficient hormones and in selected patients by transsphenoidal decompression surgery. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149:2748-51