

## Gonadotropinooman kahdet kasvot

*Timo Sane, Aila Tiitinen, Anders Paetau, Henrik Alfthan, Antti Poranen ja Matti Välimäki*

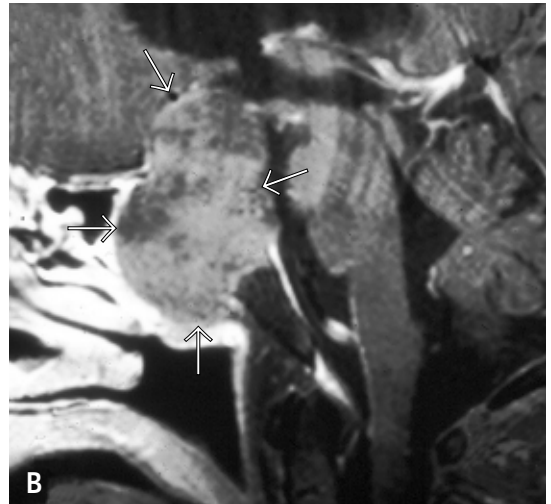
**Kuvaamme kaksi potilasta, joilla todettiin follikkelia stimuloivaa hormonia tuottava aivolisäkkeen adenooma eli gonadotropinooma. Gonadotropinoomat ovat verraten harvinaisia aivolisäkkeen hyvänlaatuisia kasvaimia, jotka useimmiten ilmenevät paikallisoirein. Kasvaimen biologiset ominaisuudet voivat myös paljastaa kasvaimen. Toisessa tapauksessa eturauhassyövän hormonihoido johti äkillisesti henkeä uhkaavaan tilaan ja toisessa kasvaimen hormonintuotanto aiheutti munasarjojen hyperstimulaatiotilalle tyypilliset oireet.**

Aivolisäkkeen etulohkon erittämät hormoniit säätelevät kasvua, sukupuolista erilaisuutumista, lisääntymistä ja monia keskeisiä elintoimintoja. Aivolisäkkeen kasvaimet voivat aiheuttaa paikallisoireita, tuottaa ylimäärin aivolisäkkeen hormoneja tai johtaa eriaistaiseen aivolisäkkeen vajaatoimintaan. Etulohkon rauhasoluista lähtöisin olevat hyvänlaatuiset adenoomat ovat yleisin kasvaintyyppi, mutta myös muita kasvaimia esiintyy aivolisäkkeen alueella. Adenoomista kaksi kolmasosaa on hormonaalisesti aktiivisia, ja tällöin kyse on useimmiten prolaktinoomasta (Thapar ym. 1995, Sane 2000). Kolmannes aivolisäkkeen adenoomista on kliinisesti toimimattomia, mutta modernien radioimmunologisten, immunohistokemiallisten ja molekyylibiologisten tutkimusten perusteella osa näistäkin kasvaimista tuottaa gonadotropiineja tai niiden alayksiköitä (Jameson ym. 1987). Gonadotropiinit koostuvat kaikille glykoproteiinihormoneille yhteisestä alfa- ja beta- osallekin hormonille spesifisestä beetaketjusta. Luteinisoivaa hormonia (LH) erittävät adenoomat ovat hyvin harvinaisia, mutta follikkelia stimuloivaa hormonia (FSH) tuottavien adenoomien osuudeksi kaikista aivolisäkkeen adenoomista on arvioitu jopa 6–15 % (Klibanski ym. 1987, Thapar ym. 1995).

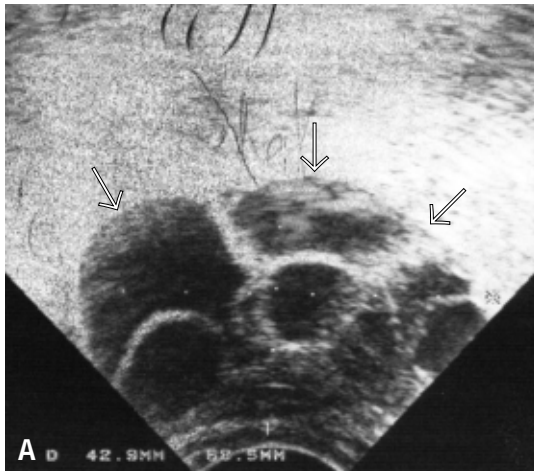
Miehillä gonadotropiineja tuottavat adenoomat voivat aiheuttaa enneaikaisen puberteetin (Ambrosi ym. 1990) tai kivesten suurenemista (Heseltine ym. 1989), mutta useimmiten ne ilmenevät paikallisoirein tai eriaistaiseen hypogonadismina. Naisilla potilaan ikä vaikuttaa oirekuvaan. Ennen menopaussia munasarjat reagoivat gonadotropiini- ja gonadotropiinipäästöihin, mutta menopaussin ohittaneilla naisilla gonadotropiiniin liittyvä tuotanto on kliinisesti merkityksetöntä.

### Omat potilaat

Potilas 1 on 75-vuotias mies, jota oli seurattu neljä vuotta eturauhassyövän varhaisasteen vuoksi. Seuranta-ikänsä aikana tehdyssä luostokartoituksessa todettiin kertymiä, ja seerumin prostataspesifisen antigeenin pitoisuus oli suurentunut. Potilaalle aloitettiin mieshormonieritystä lamaava hormonihoido pistämällä ihon alle 11,25 mg leuproreliiniasetaattia. Ensimmäisen pistoksen jälkeen samana iltana potilaalle ilmaantui äkillisesti päänsärkyä, huimausta, pahoinvointia ja kaksoiskuvia. Seuraavan yön aikana potilas menetti näkönsä. Seuraavana päivänä silmääläkärin tutkimuksessa molemmat yläluomet riippuivat ja mustaiset olivat laajat ja valojuväkät. Oikealla silmällä potilas erotti sormien lukumäärän mutta vasemmalla silmällä hän ei edes aistinut valoa. Potilas ohjattiin heti neurologiseen konsultaatioon, ja samana päivänä tehdyssä aivolisäkkeen magneettikuvauksessa todettiin näköhermojen ristiä voimakkaasti painava kookas kasvain (kuva 1). Potilaalle aloitettiin suonensisäinen deksametasonihoido. Kahdeksan tuntia deksametasonihoidon aloittamisen jälkeen seerumin



**Kuva 1.** T1-painotteinen magneettikuva potilaan 1 aivolisäkkeestä koronaalileikkeenä (A) ja sagittaalileikkeenä (B). Kookas aivolisäkkeen adenooma (nuolet) kasvaa suprasellaarialueella ja painaa voimakkaasti näköhermoristia. Sivukuvassa näkyy tuore verenvuoto harventuma-alueina (nuolet).

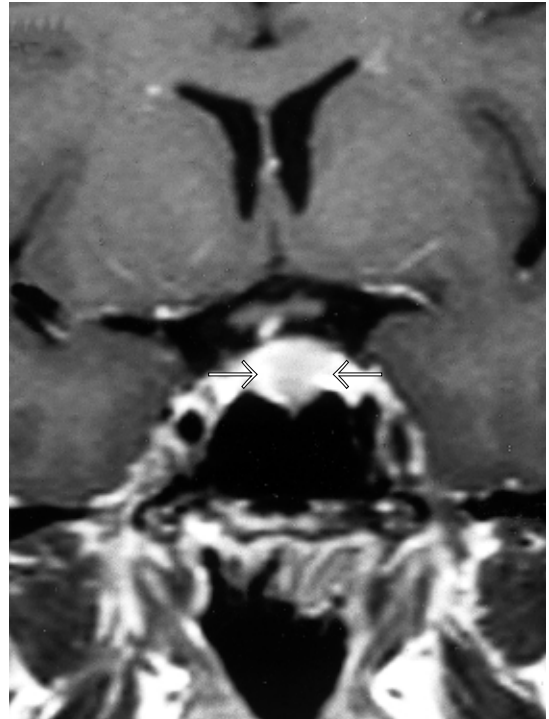


**Kuva 2.** Emättimen kautta otetut ultraäänikuvat potilaan 2 munasarjoista. A) Kookkaat kystat munasarjoissa (nuolet). B) Kohdun limakalvon paksuus on normaali.

kortisolipitoisuus oli 52 nmol/l (viitealue 150–650 nmol/l), tyroksiinipitoisuus 60 nmol/l (60–160), prolaktiinipitoisuus 17,9 mU/l (50–300), testosteronipitoisuus 1,6 nmol/l (10–38), LH-pitoisuus 1,6 IU/l (2–9) ja FSH-pitoisuus 25,4 mU/l (2–9). Deksametasonihoito ei korjannut näköä, ja siksi potilaalle tehtiin kiireinen dekompressioleikkaus kitaluun ontelon kautta. Kasvaimen poisto jäi osittaiseksi, mutta näköhermojen dekompression aste katsottiin riittäväksi. Kasvaimen immunohistokemiallisessa tutkimuksessa suurin osa verenvuodon vaurioittamista soluista värjäytyi FSH:n vasta-aineella. Leikkauksen jälkeen potilaalle kehittyi diabetes insipidus ja pysyvä hypokortisolismi, joihin aloitettiin korvaushoito. Näkö ei valitettavasti korjaantunut.

Potilas 2. 28-vuotias nainen hakeutui tutkimuksiin kuukautiskierron häiriöiden ja alavatsakipujen vuoksi. Oireet ilmaantuivat potilaan lopetettua kuusi vuotta kestäneen ehkäisytablettien (gestodeenin ja etinyyliestradiolin yhdistelmä) käytön. Kuukautisvuodot muuttuivat epäsäännöllisiksi vuotojen välin ja keston pitkittyessä. Vatsakivut paikantuivat alavatsaan ja lantion seutuun, ja ne olivat voimakkaimmillaan ennen vuotoja. Kaikukuvauksessa munasarjat olivat kookkaat (oikean pituus 65 mm ja vasemman 45 mm) ja niissä oli useita kystia. Tähytysleikkauksessa toisessa sairaalassa poistettiin vasemmasta munasarjasta 4 cm:n läpimittainen kysta ja kuorittiin muutamia pienempiä kystia. Johtavana laboratoriolöydöksenä oli huomattava hyperestrogenismi (seerumin estradiolipito-

suus 1 900 pmol/l; viitealue follikulaarivaiheessa 80–300 pmol/l). Tutkimuksia jatkettiin toisessa sairaalassa potilaan muutettua. Emättimen kautta tehdyssä uusintakaikukuvauksessa munasarjat olivat edelleen kystisesti suurenuneet ja kohdun limakalvon paksuus oli 8,5 mm (kuva 2). Seerumin estradiolipitoisuus oli 2 600 pmol/l, ja FSH-pitoisuus 8,1 IU/l oli siihen nähden epätarkoituksenmukaisen suuri (viitealue follikulaarivaiheessa 4–12 IU/l). Seerumin LH-pitoisuus oli 0,3 IU/l (viitealue 2–10 IU/l). Seerumin vapaan tyroksiinin pienenyneen pitoisuuden (8,8 pmol/l, viitealue 10–20 pmol/l) ja TRH-kokeessa havaitun kiihtyneen TSH-vasteen (6,5–48 mU/l) perusteella potilaalle aloitettiin tyroksiinihoito, mutta puolen vuoden kuluessa ei havaittu vaikutusta potilaan oireisiin, seerumin estradiolipitoisuuteen tai munasarjojen rakenteeseen. TRH-koe uusittiin, ja siinä seerumin FSH:n, LH:n, vapaan alfa-alayksikön ja LH:n beeta-alayksikön pitoisuudet suurenevät (Välimäki ym. 1999). Aivolisäkkeen seudun magneettikuvauksessa todettiin aivolisäkkeen kasvain (kuva 3). Kitaluun ontelon kautta tehdyssä leikkauksessa kasvain poistettiin täydellisesti, eikä kasvainta enää havaittu magneettikuvauksessa. Kasvain osoittautui adenoomaksi, ja sen immunohistokemiallisessa tutkimuksessa 20–30 % soluista värjäytyi FSH:n vasta-aineella. Seerumin estradiolipitoisuus normaalistui leikkauksen jälkeen, eivätkä gonadotropiinien ja niiden alayksiköiden pitoisuudet enää suurentuneet TRH-kokeessa. Potilaan alavatsakivut hävisivät, kuukautiskierto palautui normaaliksi, ja munasarjojen koko ja rakenne todettiin kaikukuvauksessa normaaleiksi. Kaikukuvauksen ja seerumin progesteronipitoisuuden perusteella ovulaatio oli normaali.



**Kuva 3.** Sellan yläpuolelle ulottuva aivolisäkkeen adenooma (nuolet) potilaan 1 T1-painotteisen magneettikuvauksen koronaalileikkeessä. Aivolisäkkeen varsi on oikealle vino.

## Pohdinta

Potilaan 1 tapauksessa FSH:ta tuottanut gonadotropinooma ilmeni pituitaarisen apopleksian oirein (Sane 2000). Tila johtuu kookkaaseen, aiemmin toteamattomaan aivolisäkekasvaimen ilmaantuvasta verenvuodosta ja nekroosista, jonka aiheuttaa äkillinen verisuonispasmi tai kasvaimen metabolian muutos (Rohli ja Ober 1993). Kaksoiskuvat ja yläluomen riippuminen aiheutuvat silmän liikehermojen vaurioitumisesta äkillisen verenvuodon ja turvotuksen laajentaessa kasvainta sinus cavernosuksiin. Pituitaarisen apopleksian tunnettuja riskitekijöitä ovat antikoagulanttihoito, diabetes, raskaus ja aivolisäkekasvaimen sädehoito. Laskaisevana tekijänä voivat olla myös kaulavaltimoiden varjoainekuvaukset, aivolisäkkeen toiminnan tutkimiseen käytetyt TRH- ja GnRH-kokeet tai bromokryptiinihoidon aloitus (Masago ym. 1995).

Viime vuosina pituitaarista apopleksiaa on kuvattu esiintyneen eturauhassyövän GnRH-analogihoidon aloittamisen jälkeen potilailla, joilla on ollut diagnosoimaton aivolisäkkeen adenooma (Ando ym. 1995, Chanson ja Schaison 1995, Morsi ym. 1996, Reznik ym. 1997). Kolmessa tapauksessa kasvain on tuottanut FSH:ta, ja Reznikin ym. kuvaamassa tapauksessa se tuotti myös LH:ta. Oma potilaamme mukaan luettuna kolmessa tapauksessa aiheuttajana on ollut leuproreliiniasetaatti, yhdessä gosereliini ja yhdessä triptoreliini. Pituitaarisen apopleksian oireet ovat kehittyneet jopa muutamassa minuutissa pistoksen jälkeen (Chanson ja Schaison 1995) tai hitaammin runsaan viikon kuluessa hoidon aloituksen jälkeen (Ando ym. 1995). Oman potilaamme pituitaarisen apopleksian oireet alkoivat noin 8–10 tunnin kuluttua pistoksesta. GnRH-analogit kiihdyttävät aivolisäkkeen ja gonadotropiinia tuottavan kasvaimen solumetaboliaa voimakkaammin kuin

luonnon GnRH. Solumetabolian lisääntyminen on luultavimmin johtanut kasvaimen turvotukseen, iskeemiseen vaurioon ja siitä aiheutuneeseen vuotoon.

GnRH-analogit stimuloivat aluksi aivolisäkkeen gonadotropiinintuotantoa, mikä johtaa seerumin LH-pitoisuuden kasvuun 4–8 tunnin kuluttua pistoksesta (Santen ym. 1986). Seerumin testosteronipitoisuus suurenee 2–3 vuorokauden kuluttua. Gonadotropiinintuotannon jatkuva stimulaatio johtaa kuitenkin viikon kuluessa gonadotropiinin erityksen vähentymiseen (desensitisaatio), minkä seurauksena saavutetaan hoitotavoitteena oleva kivesten testosteronintuotannon lamaanuminen. Hoidon alkuaan liittyvä stimuloiva vaikutus voi aiheuttaa eturauhassyövän »leahduksen», ja siksi hoitoon suositellaan liitettäväksi antiandrogeni kahden viikon ajaksi (Suomen urologiyhdistys ry 1999). Yhdessä julkaistuista tapauksista potilas oli saanut kuukauden ajan antiandrogenihoitoa ennen GnRH-analogipistosta (Chanson ja Schaison 1995). GnRH-analogihoito suurentaa aluksi seerumin testosteronipitoisuutta, jos kasvain tuottaa LH:ta kuten Reznikin ym. (1997) julkaisemassa tapauksessa. FSH:ta tuottavissa adenoomissa seerumin testosteronipitoisuus on jo alun perin pienentynyt, eikä GnRH-analogin anto suurena sitä.

Pituitaarisen apopleksian ensihoitona on suunensisäinen deksametasonihoito (Maccagnan ym. 1995). Kiireinen dekompressioleikkaus on aina aiheellinen, jos potilaan näkö on heikentynyt tai hänellä todetaan näkökenttäpuutos. Silmälihasten liikehermojen halvaukset korjaantuvat usein alkuvaiheen steroidihoidolla, eivätkä ne ole sellaisenaan kiireellisen dekompression aihe.

Pituitaarisen apopleksian ennuste on useimmiten hyvä. Kaksoiskuvat häviävät lähes aina, ja näkökyky korjaantuu, mutta aivolisäkkeen vajaatoiminta voi jäädä pysyväksi. Oman potilaamme pysyvä näönmenetys on luultavasti johtunut näköhermon verenkierroon vauriosta.

Tässä kuvatut ja muut julkaistut tapaukset herättävät kysymyksen, onko aivolisäkkekasvaimen mahdollisuus otettava huomioon aloitettaessa GnRH-analogihoitoa eturauhassyöpää sairastavalle. Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä-

tauti ja siihen arvioidaan sairastuvan vuosittain noin 3 000 miestä. Osa potilaista ohjautuu endokriiniseen hoitoon. Erikokoisia aivolisäkkeen adenoomia todetaan ruumiinavauksessa 6–20 %:lla vainajista. Aivolisäkkekasvaimia esiintyy kaikenikäisillä, mutta gonadotropiinia tuottavat kasvaimet ovat varsin harvinaisia. Aivolisäkkeen kuvantaminen ennen GnRH-hoidon aloittamista ei siksi ole perusteltua. Sen sijaan seerumin testosteronipitoisuuden määrittäminen ennen hoidon aloitusta on suositeltavaa. Seerumin pieni testosteronipitoisuus olisi oman potilaamme tapauksessa todennäköisesti johtanut aivolisäkkekasvaimen jäljille ja luultavasti myös kyseenalaistanut GnRH-analogihoidon tarpeellisuuden.

Potilaan 2 tapauksessa FSH:n liikaeritys johti munasarjojen monirakkulaiseen suurenemiseen samaan tapaan kuin indusoitaessa raskautta gonadotropiinihoitojen avulla. Kystat olivat kookkaita ja kaikukuvauslöydös erosi huomattavasti munasarjojen monirakkulataudin yhteydessä todettavista pienistä kapselinalaisista kystista. Myöskään seerumin pieni LH-pitoisuus ei sopinut monirakkulatautiin. Potilaan seerumin estradiolipitoisuus oli hyvin suuri, ja tällaisissa tapauksissa on perusteltua epäillä munasarjojen estrogeenia tuottavaa granuloosolukasvainta. Estrogeenia tuottavien kasvainten yhteydessä seerumin gonadotropiinipitoisuudet ovat kuitenkin pienet, joten potilaallamme todettu seerumin suuri FSH-pitoisuus ei sopinut tähän vaihtoehtoon. Estrogeenia tuottavien kasvainten hormonintuotanto voi kuitenkin olla sen verran vähäistä tai vaihtelevaa, ettei gonadotropiinin erityksensä aina ole selvästi heikentynyt. Tähestysleikkauksen perusteella voitiin munasarjojen kasvain sulkea pois. Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä on kuvattu myös vaikean primaarisen hypotyreoosin yhteydessä (Hansen ym. 1997), mutta omalla potilaallamme hypotyreoosi ei ollut niin vaikea, että se olisi aiheuttanut tämänasteista munasarjojen hyperstimulaatiota.

Kirjallisuudessa on ennen omaa tapaustamme (Välimäki ym. 1999) kuvattu kaksi fertiiliikäistä naista, joilla todettiin FSH:ta tuottava aivolisäkkeen adenooma (Djerassi ym. 1995, Christen-Maitre ym. 1998), ja myöhemmin on julkaistu vielä neljäskin tapaus (Catargi ym.

1999). Kaikilla potilailla todettiin munasarjojen hyperstimulaatiotila ja huomattavan suuri seerumin estradiolipitoisuus. Yksi potilaista oli enätetty leikata kahdesti aivolisäkekasvaimen vuoksi ennen kasvaimen luonteen selviämistä (Djerassi ym. 1995). Kahdessa muussa tapauksessa diagnoosi oli tehty ennen leikkausta. Djerassin ym. (1995) ja Christen-Maitren ym. (1998) julkaisemissa tapauksissa kohdun limakalvo oli hyperplastinen. Oman potilaamme endometriumin normaali paksuus johtui todennäköisesti hänen saamastaan syklisestä progesteriinihoidosta, joka aiheutti tyhjenemisvuotoja. Seerumin FSH-pitoisuus on jokaisessa tapauksessa ollut suuri suhteessa estradiolipitoisuuteen. Omalla potilaallamme todettiin FSH:n, LH:n vapaan alfa-alayksikön ja LH:n beeta-alayksikön suureneminen TRH-kokeessa, mikä osoittaa kasvaimen ilmentäneen solukalvollaan TRH-reseptoreita. TRH-koe soveltuukin hyvin sen tutkimiseen, miten näennäisesti toimimattomat adenoomat erittävät gonadotropiineja ja niiden alayksiköitä.

Kliinisesti toimivan, FSH:ta tuottavan gonadotropinooman ilmaantuminen fertiili-ikäiselle naiselle on perin harvinaista, mutta tämä mahdollisuus on otettava huomioon munasarjojen hyperstimulaatiotilan erotusdiagnoosiin, kun potilas ei ole saanut ovulaationinduktihoitoa. Tärkein diagnostinen vihje ovat hyperestrogenismin aikana todettu seerumin suuri FSH-pitoisuus ja samanaikainen pieni LH-pitoisuus. Tila ja siitä aiheutuvat oireet ovat hoidettavissa leikkauksella kuten oman potilaamme tapauksessa.

## Kirjallisuutta

- Ambrosi B, Basset M, Ferrario R, ym. Precocious puberty in a boy with PRL-, LH, and FSH-secreting pituitary tumour: hormonal and immunocytochemical studies. *Acta Endocrinol* 1990;122:569-76.
- Ando S, Hoshino T, Mihara S. Pituitary apoplexy after goserelin. *Lancet* 1995;345:458.
- Catargi B, Felicie-Dellan E, Tabarin A. Comment on gonadotroph adenoma causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3404.
- Chanson P, Schaison G. Pituitary apoplexy caused by GnRH-agonist treatment revealing gonadotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2267-8.
- Christen-Maitre S, Rongieres-Bertrand C, Kottler M-L, ym. A spontaneous and severe hyperstimulation of the ovaries revealing a gonadotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3450-3.
- Djerassi A, Coutifaris C, West VA, ym. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:591-4.
- Hansen KA, Tho SPT, Hanly M, ym. Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism. *Fertil Steril* 1997;67:169-71.
- Heseltine D, White M, Kendall-Taylor P, ym. Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle-stimulating hormone. *Clin Endocrinol* 1989;31:411-23.
- Jameson JL, Klibanski A, Black PM, ym. Glykohormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Invest* 1987;80:1472-8.
- Klibanski A, Deutsch JL, Jameson LJ, ym. Luteinizing hormone secreting pituitary tumor: biosynthetic characterization and clinical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:535-42.
- Maccagnan P, Clayton L, Macedo D, ym. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2190-7.
- Masago A, Ueda Y, Kanai H, ym. Pituitary apoplexy after pituitary function test: a report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1995;43:158-65.
- Morsi A, Jamal S, Silverberg JD. Pituitary apoplexy after leuprolide administration for carcinoma of the prostate. *Clin Endocrinol* 1996;44:121-4.
- Reznik Y, Chapon F, Lahlou N, ym. Pituitary apoplexy of a gonadotroph adenoma following releasing hormone agonist therapy for prostatic cancer. *J Endocrinol Invest* 1997;20:566-8.
- Rolih CA, Ober KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:291-302.
- Sane T. Hypotalamus, aivolisäkkeen etulohko ja käpylisäke. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim, 2000, s. 36-100.
- Santen RJ, Manni A, Harvey H. Gonadotroph releasing hormone (GnRH) analog for the treatment of breast and prostatic cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986;7:129-45.
- Suomen urologiyhdistys ry. Eturauhassyövän hoito. *Duodecim* 1999;115:1507-16.
- Thapar K, Kovacs K, Muller PJ. Clinical-pathological correlations of pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:243-70.
- Välimäki M, Tiittinen A, Alfthan H, ym. Ovarian hyperstimulation caused by gonadotroph adenoma secreting follicle-stimulating hormone in 28-year old woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4204-8.

**TIMO SANE, dosentti, erikoislääkäri**  
timo.sane@hus.fi

**HYKS, Meilahden sairaala,  
endokrinologian klinikka**  
PL 340, 00029 HUS

**AILA TIITINEN, dosentti, erikoislääkäri**  
HYKS, naistensairaala  
PL 140, 00029 HUS

**HENRIK ALFTAN, FK, sairaalakemisti**  
HYKS-diagnostiikka  
PL 366, 00029 HUS

**ANDERS PAETAU, dosentti, osastonylilääkäri**  
HYKS-diagnostiikka, patologian toimiala  
PL 401, 00029 HUS

**ANTTI PORANEN, LKT, erikoislääkäri**  
HYKS, Töölön sairaala, neurokirurgian klinikka  
PL 301, 00029 HUS

**MATTI VÄLIMÄKI, dosentti, ylilääkäri**  
HYKS, Meilahden sairaala, endokrinologian klinikka  
PL 340, 00029 HUS

Hyväksytty julkaistavaksi 16.2.2001