

Kam kráčíš, hypofýzo? Hrst novinek a perspektiv

J. Marek

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Vývoj lékařských věd se nemohl vyhnout ani hypofýze. Nových poznatků ve fyziologii, patologii i léčbě hypofyzárních onemocnění je mnoho, vybrali jsme jen některé informace. Přibývají nové regulátory hypofyzární sekrece. Patří mezi ně hypothalamické chemokiny a produkt KISS-1 genu – kisspeptin. Impulzy, které přicházejí z mozkových center i z periferie do hypofýzy, se musí integrovat. K tomu slouží systém folikulostelárních buněk, parakrinní mechanizmy a hypofyzární mikrocirkulace. Existují v hypofýze též kmenové buňky? Zdá se, že ano. Kandidáty jsou jednak zmíněné buňky folikulostelárního systému, jednak nově objevené buňky SP (side population). Na kritická postižení organismu jako polytraumata, těžké popáleniny a šokové stavy, reaguje hypofýza dvoufázově. Akutní fáze je charakterizována hypersekreací většiny hypofyzárních hormonů a současně periferní rezistencí na jejich působení. Při následné chronické fázi dochází naopak ke snížené sekreci všech hypofyzárních hormonů s výjimkou ACTH. Klinicky relevantní hypofyzární adenomy postihují asi 1 % populace. Dvě třetiny z toho tvoří prolaktinomy. Většinu prolaktinomů léčíme bez větších potíží, komplikovaná může být léčba u prolaktinomů, které jsou rezistentní na medikamentózní léčbu. Zde může sehrát významnou úlohu Leksellův gama nůž. Mnohem obtížnější je léčba akromegalie. Vypracovali jsme vlastní postup při léčbě akromegalií. Adenomy necháváme operovat, případná rezidua u nich ozáříme Leksellovým gama nožem a do účinku ozáření léčíme medikamentózně. Efekt léčby zkusíme v pořadí podle nákladnosti léčby: kabergolin, somatostatinová analoga, pegvisomant. Podobný postup uplatňujeme i u nemocných s Cushingovým syndromem centrální etiologie pouze s tím rozdílem, že medikamentózní léčba do účinku gama nože se opírá o ketokonazol a metyrapon. Jak u akromegalie, tak u Cushingovy choroby jsou vyvíjeny nové medikamenty, od kterých si slibujeme větší léčebné výhody.

Klíčová slova: hypofýza – chemokiny – kisspeptin – kmenové buňky hypofýzy – kritické stavy organismu – hypofyzární adenomy – prolaktinomy – akromegalie – Cushingova nemoc

Quo vadis, hypophysis? Some news and prospects

Summary: Knowledge of hypophysis could hardly stagnate in a context of general progress in medical science as such. New knowledge in physiology, pathology and treatment of hypophysis diseases is vast and only some of it could be included in the article. New regulators of hypophysial secretion have been discovered. Among them are hypothalamic chemokines and the KISS-1 gene product – kisspeptin. Impulses coming to the hypophysis from the brain centres and the periphery need to be integrated. This is provided by a system of folliculo-stellate cells, paracrine mechanisms and hypophysial microcirculation. Are there stem cells in the hypophysis, too? It seems there are. It could be the above mentioned folliculo-stellate system cells, or the recently discovered SP (side population) cells. Massive injuries such as multiple traumas, severe burns and shock states provoke a double-phase response of the hypophysis. The acute phase is characterised by hypersecretion of most of hypophysial hormones and peripheral resistance to their action. In the subsequent chronic phase, however, the secretion of all hypophysial hormones is reduced, except for ACTH. Clinically relevant hypophysial adenomas affect approximately 1% of population. Two thirds of the above number are prolactinomas. Most prolactinomas can be cured without major difficulty, only those resistant to pharmacological treatment can become a problem. In such cases, Leksell gamma knife can play an important role. The treatment of acromegaly is far more difficult, though. We have developed our own acromegaly treatment method. We treat adenomas surgically, expose possible residua to Leksell gamma knife irradiation and apply pharmacological therapy until the effect of irradiation has been achieved. The therapeutic options are ordered in a cost sequence: cabergolin, somatostatin analogues, pegvisomant. Similar approach is applied to patients with central etiology Cushing's syndrome, the only difference being the fact that the pharmacological therapy preceding the effect of the gamma knife treatment uses ketoconazole and metyrapone. Like in the case of acromegaly, also in that of Cushing's disease, new drugs are developed which promise greater therapeutic advantages.

Key words: hypophysis – chemokins – kisspeptin – stem cells of the hypophysis – emergency states of the human organism – hypophysial adenomas – prolactinomas – acromegalia – Cushing's disease

Regulace hypofyzární sekrece

Hypofýza je integrátorem endokrinních funkcí. Přicházejí do ní jednak signály z mozku, obvykle přes limbický systém a hypothalamus, jednak zpětnovazební informace z periferie. Přitom u moz-

kových signálů se nejedná pouze o klasické uvolňující a inhibiční hormony jako kortikoliberin, gonadoliberin, tyreoliberin, hormon uvolňující prolaktin, somatoliberin, ghrelin, somatostatin či dopamin, ale stále přibývají

další stimulační působky. Mezi ně patří i tzv. chemokiny.

Chemokiny

Chemokiny jsou tvořeny 4 rodinami peptidů o 60–100 aminokyselinách

(CXC, CX3C, CC a C) [1]. Celkem nyní známe asi 50 chemokinů, které se váží na chemokinové receptory (v současné době jich známe asi 20 druhů). Některé jsou zapojeny do hypofyzární regulace. Tvoří se v hypothalamických jádrech (paraventriculárním, supraoptickém) a v hipokampu a dostávají se portálním oběhem do hypofýzy, kde stimulují tzv. stresové hormony jako ACTH, růstový hormon a prolaktin. V hypothalamických jádrech jsou také lokalizovány s antidiuretickým hormonem a modulují jeho sekreci. Zvláštní úlohu mají při kritických postiženích organismu, kdy jsou schopny stimulovat sekreci ACTH i tehdy, je-li potlačena tvorba hypothalamického kortikoliberinu (stejně jako ostatních hypothalamických hormonů – viz níže).

Kisspeptin

V poslední době se intenzivně studuje úloha tzv. kisspeptinu [2,3]. Je to peptid o 54 aminokyselinách, produkt KISS-1 genu. Ten byl původně objeven při pátrání po účincích 6. chromozomu brzdících metastatické procesy. Kisspeptin se váže na receptor GPR 54. Je exprimován v mozku, zde především v hypothalamických jádrech, výrazná exprese je v placentě, ale tvoří se také v testes, ovariu, pankreatu a střevě. Kisspeptin je nutný pro normální reprodukční funkci. V hypothalamu stimuluje tvorbu gonadorelinu (GnRH) a pravděpodobně působí také přímo na gonadotropní buňky hypofýzy, v nichž stimuluje LH a FSH. Inaktivující mutace jeho receptoru GPR 54 způsobují hypogonadotropní hypogonadismus (dosud označovaný jako „idiopatický“). Naopak mutace senzibilizující receptor GPR 54 vedou k pubertae praecox. Kisspeptin se tak považuje za „dveřníka“ puberty a reprodukční schopnosti. Placentární kisspeptin zvyšuje krevní hladiny oxytocinu a inhibuje sekreci prolaktinu. O gonadálním kisspeptinu se domníváme, že stimuluje tvorbu gonadálních steroidů. Kisspeptiny jsou členy peptidické rodiny „RFamide“. Peptidy této

rodiny ovlivňují energetickou homeostázu, ale o kisspeptinu to prokázáno nebylo.

Integrace hypofyzární funkce

Stimuly z mozku i z periferie je nutno nějakým způsobem integrovat, výsledkem je pak stimulace nebo suprese tvorby a sekrece vlastních hypofyzárních hormonů. Jakým způsobem k této integraci dochází? V hypofýze nejsou žádná nervová vlákna. Ty jsou však funkčně zastoupeny systémem folikulostelárních buněk [4]. Kromě toho se integrující informace předávají parakrinním způsobem a hypofyzární mikrocirkulací.

Folikulární a stelární buňky tvoří 5 až 10 % všech hypofyzárních buněk a tvoří v hypofýze hustou síť. Signály ze sekrečních buněk jsou informovány o změnách tvorby a sekrece a tyto informace rychle přenášejí po celé hypofýze a tím zajišťují bezprostřední koordinaci všech sekrečních buněk.

Parakrinní mechanismy jsou pak složitým procesem zahrnujícím spoluúčast cytokinů, hormonů a hormonálních fragmentů, pro které jsme dříve neměli vysvětlení. Tak kupř. gonadoliberin stimuluje nejen tvorbu a sekreci LH a FSH v gonadotropních buňkách, ale také tvorbu prolaktinu v laktotropních buňkách. Tato tvorba se děje zprostředkovaně: v gonadotropních buňkách se uvolňuje N-terminální fragment proopiomelanokortinu (N-POMC 74-80) a α -podjednotka gonadotropinů. Teprve ty jsou vlastními stimulatory tvorby a sekrece prolaktinu.

Kmenové buňky hypofýzy

Folikulární a stelární buňky jsou také žhavým kandidátem pro funkci kmenových buněk hypofýzy [5]. Dokonce se podařila jejich diferenciaci i na buňky příčně pruhovaných svalů [6]. Dalším kandidátem jsou nově objevené buňky SP (side population) [7]. Není tedy vyloučeno, že se nám v budoucnu podaří nahradit substituční

hormonální terapii regenerací buněk hypofýzy.

Reakce hypofýzy na kritické stavy organismu

Znalosti o dynamické reakci hypofýzy na kritické stavy organismu obohatily naše vědomosti zásluhou především Belgičanky prof. Greet van den Berghe, která sledovala hypofyzární hormonální reakce u svých těžce nemocných při septickém a kardiogenním šoku, při polytraumatech, rozsáhlých popáleninách a podobných život ohrožujících stavech na jednotce intenzivní péče v Lovani [8,9]. Všimla si, že hypofyzární reakce za těchto stavů má 2 zásadně odlišné fáze: akutní hormonální reakce a hormonální reakce při prolongovaném kritickém stavu. Akutní reakce je charakterizovaná hypersekreční většiny hypofyzárních hormonů (růstového hormonu, ACTH, TSH, prolaktinu a přechodně i LH), jejich účinek se však setkává s rezistencí periferních tkání, která je způsobena zvýšenou sekrecí prozánětlivých cytokinů. Tak můžeme sice zjistit vysoké hodnoty růstového hormonu, ale IGF I zůstává nízké, jsou vysoké hladiny TSH, ale vážne tkáňová konverze tyroxinu (T_4) na trijodtyronin (T_3), jsou vysoké hladiny LH, ale je nízká tvorba testosteronu v Leydigových buňkách. Výjimkou je ACTH, jehož stimulace glukokortikoidů v buňkách nadledvinové kůry zůstává neporušena a zřejmě také prolaktin, o kterém nyní víme, že jeho úlohou je aktivace imunitní kaskády, a je tak vlastně schopen vyvažovat imunosupresní působení kortikoidů [10].

Pokud se podaří akutní fázi zvládnout, nastupuje fáze chronická. Ta je charakterizována naopak sníženou sekrecí hypofyzárních hormonů v důsledku redukované tvorby hypothalamických stimulačních hormonů. Suprimována je i sekrece negativně regulovaného prolaktinu. Jak jsme již uvedli výše, výjimkou je ACTH, který je však stimulován z hypothalamu nikoliv utlumenou tvorbou kortikoliberinu,

Tab. 1. Faktory vedoucí k transformaci hypofyzární buňky na buňku, která iniciuje vznik hypofyzárního adenomu.

Chromozomální aberace (abnormální karyotyp)

Zvýšená exprese protoonkogenů (c-fos, c-jun, ras, p53) a jejich mutace vedoucí k tvorbě onkogenů

Zvýšená exprese cyklinů (D1, E)

Expresí genů s vysokou schopností transformovat buňky: Mezi tyto geny patří zejména hPTTG (pituitary tumor transforming gene) ve 3 homologních formách: hPTTG1, hPTTG 2 a hPTTG 3

Mutace α -Gs proteinu v buněčné stěně vedoucí k vzniku onkogenu gsp, který způsobuje trvalou (konstitutivní) stimulaci tvorby cAMP v postižené buňce.

Mutace proteinkinázy C

Inaktivace supresorových genů

Mutace některých z těchto onkogenů jako ras a p53 vede k vzniku adenomů s vysokou agresivitou

Cykliny jsou regulační proteiny aktivující proteinkinázy, které řídí fáze buněčného cyklu

hPTTG koduje onkoprotein o 202 aminokyselinách. Působí jako aktivátor transkripce, stimulátor fibroblastového růstového faktoru (viz text) a inhibuje separaci chromatid a tím vede k chromosomální aberaci ve smyslu aneuploidizmu.

Tato mutace je přítomna u 40 % nemocných s akromegalií. Za fyziologického stavu je stimulace G proteinů zprostředkována somatoliberinem (GH-RH) a je pouze přechodná.

Byla zjištěna u agresivně rostoucích adenomů

Vedle inaktivujících mutací je jedním z mechanismů inaktivace tzv. hypermetylace

ale chemokiny. Takto změněná sekrece hypotamických a sekundárně i hypofyzárních hormonů vede jednak ke katabolizmu svalové tkáně a současně k podpoře ukládání tukových depozit tukové tkáně, především v trunkální oblasti. Nedostatečná tvorba prolaktinu při pokračující zvýšené tvorbě kortikoidů přispívá současně také k imunitní dysfunkci.

Prevalence klinicky relevantních hypofyzárních adenomů

V patologii hypofýzy zaujímají hlavní místo hypofyzární adenomy. Podle patologů se vyskytují u 10–25 % veškeré populace a tomu odpovídá i náleznost náhodně zjištěných expanzivních procesů hypofýzy, tzv. incidentalomů, u 10–20 % nemocných vyšetřovaných magnetickou rezonancí z nejrůznějších příčin [11,12]. Většinou se jedná o malé adenomy do 10 mm (mikroadenomy) nebo dokonce jen do 2 mm (pikoadenomy), které navíc se v 93 až 95 % po dosažení průměru několika milimetrů přestávají dále zvětšovat a nositelům nepůsobí žádné obtíže ani svou sekrecí. Jak velká je ale prevalence adenomů, které musíme léčit? Podle recentních studií [13] je to v celkové populaci přibližně 1 %. Vztaheno na naše poměry, mělo by být u nás v ČR léčeno asi 10 000 nemocných,

z toho 2/3 prolaktin secernujících adenomů (prolaktinomů). Prevalenci akromegalií bychom mohli interpolovat na 580 nemocných.

Vznik a vývoj hypofyzárních adenomů

Předpokládáme, že hypofyzární adenomy vznikají monoklonálně, tj. proliferací z jedné transformované buňky. Faktory, které k této poměrně časté buněčné transformaci přispívají, jsou uvedeny na tab. 1 [14–16]. Vznik hypofyzárních adenomů je však podmíněn dvoustupňovým procesem, vyžaduje ještě klonální expanzi transformované buňky. To zajišťují tzv. promoční faktory. Mezi ně patří zvýšená tvorba růstových faktorů v hypofýze (kupř. tvorba fibroblastových růstových faktorů FGF-2 a FGF-4, což jsou velmi účinné stimulatory mitogeneze a angiogeneze, ve folikulostelárních buňkách hypofýzy), zvýšená sekrece hypotalamických hormonů, hormonální stimulace (kupř. vliv placentárních estrogenů na růst prolaktinomů za gravidity), nebo naopak negativní zpětná vazba z periferie (jak ji známe kupř. u Nelsonova syndromu – růst hypofyzárního adenomu po bilaterální adrenalectomii) aj. K růstu adenomu přispívá také přítomnost receptorových alterací, kupř. snížená exprese recep-

torů D2 na laktotropních buňkách hypofýzy a somatostatinného receptoru SST-R2 u akromegalií či mutace glukokortikoidních receptorů na kortikotropních buňkách hypofýzy u ACTH secernujících adenomů. Aditivní úlohu může mít zvýšená hypofyzární tvorba vazoaktivního intestinálního polypeptidu (VIP) a peptidu aktivujícího hypofyzární adenylcyclázu (PACAP). Při vzniku karcinomu hypofýzy se objevuje ještě další stupeň – druhotné mutace.

Je něco nového v léčbě prolaktinomů?

Léčba prolaktinomů je v současné době díky dopaminergním agonistům většinou velmi uspokojivá, a to často i u gigantických adenomů se změnami na perimetru, které se vyskytují převážně u mužů. Problematika této léčby byla shrnuta i v poslední době v řadě přehledů [17–19] a světová Hypofyzární společnost vydala v minulém roce své doporučené postupy [20], které byly publikovány i v češtině [21].

Léčba rezistentních prolaktinomů

Přes úspěchy při medikamentózní léčbě prolaktinomů se setkáváme i s na léčbu rezistentními makroprolaktinomy, vzácně i s rezistentními mikroprolaktinomy. U nich se doporučuje především odstranit léky, které mohou

sekreci prolaktinu stimulovat (u žen estrogeny, u mužů testosteronové deriváty, které se mění aromatizací na estrogeny, dále prolaktin stimulující psychofarmaka aj.). Velké adenomy je vhodné již od začátku léčit dopaminergním agonistou II. generace kabergolinem: efekty jsou lepší, než když se léčba začne dopaminergním agonistou I. generace (tergurid, bromokriptin) a pak se teprve přechází na kabergolin [20]. Dále je možno vystupňovat dávku kabergolinu nad dávky obvykle používané. Sami léčíme s dávkami až 1 mg kabergolinu denně, ale v literatuře je popsán nemocný, který dostával 3 mg kabergolinu denně [22]. Zde se ale objevuje v poslední době určité CAVE! U parkinsoniků léčených vysokými dávkami dopaminergních agonistů se mohou po čase objevit srdeční chlopenní vady ve smyslu insuficience [23,24]. Nejsme-li schopni zvládnout prolaktinom medikamentózně, ozařujeme Leksellovým gama nožem, je-li však příliš velký nebo je v kontaktu se zrakovou dráhou, nastupuje neurochirurgie. Ta sice prakticky nikdy makroprolaktinom kompletně neodstraní, ale dá se kombinovat s ozářením Leksellovým gama nožem.

Použití Leksellova gama nože u prolaktinomů

Leksellova gama nože užíváme u prolaktinomů stále častěji. Ozáření adenomu nám zastaví až na malé výjimky proliferaci adenomu a často přivodí zánik nebo alespoň snížení jeho sekrece. Doba do klinické a hormonální normalizace je však obvykle několikaletá. Přesto – léčba dopaminergními agonisty tak nemusí být již celoživotní (likvidace makroprolaktinomu dlouhodobou léčbou jen dopaminergními agonisty je sice možná, ale vzácná) a již záhy po ozáření se dají redukovat dávky dopaminergních agonistů. Tato redukce dávek je významná zejména tam, kde vyšší množství podávaných dopaminergních agonistů vyvolává nežádoucí účinky. V našem souboru 26 ozářených nemocných s makropro-

laktinomy jsme dosáhli klinické normalizace u 70 % nemocných.

Léčit hyperprolaktinemií nebo její příznaky?

Mikroprolaktinomy (prolaktinomy s průměrem do 10 mm) se často léčí zbytečně. Zapomíná se na to, že bychom měli léčit klinické příznaky, nikoliv hladiny prolaktinu. Není nutné ani ovlivňovat velikost mikroprolaktinomu, jeho růst se v 93 % zastaví na průměru několika milimetrů a dále nepokračuje. Takové nemocné pouze sledujeme. Zejména je zbytečné léčit mikroprolaktinomy v menopauze, během níž nadto po odpadnutí estrogenů stimulační dochází k jejich spontánní involuci.

Proč hájíme vlastní schéma léčby akromegalie?

Akromegalie rozhodně není kosmetická vada a výrazně poškozuje organismus, zejména postižením srdce, kloubů, nervosvalovým postižením, metabolickými projevy apod. [25]. Toto klinicky zjevné postižení se však plně rozvíjí až po mnohaletém nadměrném působení růstového hormonu, kdy hypofyzární adenom je již rozsáhlý a naděje na jeho kompletní neurochirurgické odstranění jsou relativně malé (asi u 40 % nemocných). Průměrná doba od prvních příznaků k diagnóze se u nemocných s akromegalií nad 50 let věku pohybuje kolem 12 let. Pečlivá inspekce postižených by mohla odhalit nemocné s akromegalií podle akrálních změn podstatně dříve. Některá pracoviště proto preferují medikamentózní léčbu somatostatinovými analogy jako primární léčbu [26].

Alespoň 50 % nemocných s akromegalií musíme tedy po operaci dále léčit. Ve světě běžně užívanou praxí je v tomto případě zahájit léčbu somatostatinovými analogy. Nám se však osvědčuje reziduum adenomu, které zbude po operaci, pokud je to možné (vadí kontakt se zrakovou dráhou a velikost nad 25 mm v průměru) nejprve ozářit Leksellovým gama nožem

[27]. Stejně jako u prolaktinomů, k normalizaci hladin STH a IGF I je však potřeba po ozáření více let, v mezidobí je třeba snížit hormonální aktivitu akromegalie medikamentózně. Použití gama nože však opět umožňuje, že medikamentózní léčba nemusí být celoživotní. Medikamentózní léčbu u nepřilíživých aktivních adenomů a u adenomů se smíšenou sekrecí STH a prolaktinu zahajujeme dopaminergními agonisty (kabergolinem). Má sice účinek jen asi u 30 % nemocných, ale jedná se o pohodlnou tabletovou léčbu, relativně lacinou [28]. Nemocné s vysokou hormonální aktivitou a ty nemocné, kteří na kabergolin dostatečně nereagují, je třeba léčit somatostatinovými depotními analogy oktreotidem či lanreotidem. Efekt léčby je však opět pouze asi u 50–70 % nemocných [29].

Suverénním lékem akromegalie (účinnost v 95–97 %) je receptorový antagonist a růstového hormonu pegvisomant [30]. Musí se aplikovat v podkožních injekcích denně a léčba je velmi drahá (v průměru 100 000 Kč za měsíc). Zkouší se proto možnost kombinovat pegvisomant s depotními analogy somatostatinu. Tato kombinace umožní aplikovat dávku pegvisomantu jen jednou či dvakrát týdně [31]. V české literatuře podal vynikající přehled o medikamentózní léčbě akromegalie Čáp a v podrobnostech na něj odkazujeme [32].

Záhy se v léčbě akromegalie uplatní také nové analogy somatostatinových analogů jako je pasireotid (SOM 230), který účinkuje nejen na somatostatinové receptory 2. typu, ale především 5. typu [33]. Ve vývoji jsou také analogy oktreotidu s prodlouženým účinkem. Prodloužený účinek až 6 měsíců budou mít zřejmě i vyvíjené oktreotidové podkožní implantáty. S velkým zájmem se očekává příchod na trh dopastatinu, BIM-23A760, tzv. chimerická molekula. Je to somatostatinový analog se schopností účinkovat kromě somatostatinových receptorů 2 a 5 i na dopaminergní D2 receptory. Jeho účinek není pouze aditivní, jak jsme

zyklů při použití kombinace somatostatínového analoga a dopaminergního agonisty, ale vzájemně se potencující [34]. Chimerická molekula by se měla objevit v klinických pokusech snad již příští rok.

Cushingova nemoc

Podobným způsobem jako u akromegalie postupujeme v léčbě adenomů způsobujících Cushingovu nemoc. Většinou zachováváme sled: operace hypofýzy – ozáření rezidua Leksellovým gama nožem a v mezidobí do jeho účinku medikamentózní léčba. Účinek Leksellova gama nože je u hyperkortizolizmu oproti adenomům s akromegalií větší a rychlejší. V našem souboru 23 nemocných byl medián hormonální normalizace 24 měsíců a za 4 roky bylo normalizováno 73 % nemocných [35]. Do účinku gama nože je však nutno intenzivně léčit medikamentózně, hyperkortizolizmus výrazně poškozuje organismus. Používáme ketokonazol nebo metyrapon, případně jejich kombinaci. Metyrapon se považuje za lék, který je možno použít i za gravidity [36]. Pouze v 9 % tyto léky nebyly u našich nemocných dostatečně účinné a museli jsme použít mitotan.

Budeme moci léčit v budoucnu tyto adenomy primárně medikamentózně jako léčíme prolaktinomy? Vyloučeno to není. Belgičtí autoři již dříve doporučili zkoušet léčbu ketokonazolem jako primární u všech seniorů nad 75 let [37]. Objevují se však nové možnosti. Zklamalo sice podávání thiazolidindionových přípravků, ale antiproliferativní účinky na kortikotropní buňky hypofýzy a inhibici sekrece ACTH působí kupř. retinová kyselina, kde jsou však zatím zkušenosti pouze u myší a psů [38]. Prvé pozitivní zkušenosti i v humánní patologii jsou s výše uvedeným somatostatínovým analogem SOM 230 [39]. Účinek SOM 230 je dán tím, že se váže s výraznou afinitou na somatostatínové receptory 5. typu (sst5), a ty jsou na adenomech se sekrecí ACTH zastoupeny nejvíce [40]. Naději jsou také tzv. SEGRA – se-

lektivní agonisté glukokortikoidních receptorů, které mohou zablokovat nežádoucí účinky působení zvýšených hladin kortizolu [41].

Závěr

Cesta hypofýzy za podrobným poznáním její funkce a ke snadné diagnostice a léčbě jejích onemocnění tedy není zdaleka u konce.

Literatura

1. Callewaere C, Banisadr G, Rostène W et al. Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2007; 38: 355–363.
2. Murphy KG. Kisspeptins Regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis). *J Neuroendocrinol* 2005; 17: 519–525.
3. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254–255: 91–96.
4. Shirasawa N, Mabuchi Y, Sakuma E et al. Intercellular communication within the rat anterior pituitary gland: Immunohistochemistry of S-100 and connexin 43 of folliculo-stellate cells in the rat anterior pituitary gland. *Anat Rec Part A* 2004; 278A: 462–473.
5. Horvath E, Kovacs K. Folliculo-stellate cells of the human pituitary: a type of adult stem cell? *Ultrastruct Pathol* 2002; 26: 219–228.
6. Inoue K, Mogi C, Ogawa S et al. Are folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland supportive cells or organ-specific stem cells? *Arch Physiol Biochem* 2002; 110: 50–53.
7. Chen J, Hersmus N, Van Duppen V et al. The adult pituitary contains a cell population displaying stem/progenitor cell and erealy embryonic characteristics. *Endocrinology* 2005; 146: 3985–3998.
8. van den Berghe G. Dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Frontiers Neuroendocrinol* 2002; 23: 370–391.
9. Gauna C, van den Berghe GH, van der Lely AJ. Pituitary function during severe and life-threatening illnesses. *Pituitary* 2005; 8: 213–217.
10. Fomicheva EE, Nemirovich-Danchenko EA, Korneva EA. Immunoprotective effects of prolactin during stress-induced immune dysfunction. *Bull Exp Biol Med* 2004; 137: 544–547.
11. Molitch ME, Russel EJ The pituitary „incidentaloma“. *Ann Intern Med* 1990; 112: 925–931.
12. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817–820.
13. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4769–4775.
14. Faglia G, Spada A Genesis of pituitary adenomas: state of the art. *J Neuro-Oncol* 2001; 54: 95–110.
15. Lania A, Mantovani G, Spada A. Genetics of pituitary tumors: Focus on G-protein mutations. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1004–1017.
16. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 7–15.
17. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485–534.
18. Crosignani PG Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 152–164.
19. Colao A, di Sarno A, Pivonello R et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 787–800.
20. Casanueva FF, Molitch ME, Schlecht JA et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 265–273.
21. Doporučení hypofyzární společnosti pro diagnostiku a léčbu prolaktinomů. *Diabetol Metabol Endokrinol Výživa* 2006; 9: 149–155.
22. Gillam GP, Middler S, Freed DJ et al. The novel use of very high doses of cabergoline and combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4447–4451.
23. Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29–38.
24. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39–46.
25. Melmed S Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558–2573.

26. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 737–740.
27. Ježková J, Marek J, Hána V et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 588–595.
28. Abs R, Verhelst J, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3105–3112.
29. Cook DM, Cook MB. Managing acromegaly with somatostatin analogs. *Endocrinologist* 2006; 16: 100–108.
30. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. Efficacy of 12 month treatment with growth hormone antagonist pegvisomant in patients resistant to long-term, high dose somatostatin analog treatment: effect on IGF I levels, tumour mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 467–477.
31. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frytjekj J et al. Cotreatment of acromegaly with somatostatin analogs and growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5627–5631.
32. Čáp J. Medikamntózní léčba akromegalie. *Diabetol Metab Endokrinol Výživa* 2004; 7 (Suppl 2): 19–23.
33. Fedele M, De Martino I, Pivonello R et al. SOM230, a new somatostatin analogue, is highly effective in the therapy of growth hormone/prolactin-secreting pituitary adenomas. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2738–2744.
34. Jaquet P, Gunz G, Savenau A et al. BIM-23A760, a chimeric molecule directed towards somatostatin and dopamine receptors, vs universal somatostatin receptors ligands in GH-secreting pituitary adenomas partial responders to octreotide. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (Suppl 11): 21–27.
35. Liščák R, Vladyka V, Marek J. Pituitary radiosurgery. *Techniques Neurosurg* 2003; 9: 143–151.
36. Hána V, Dokoupilová M, Marek J et al. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 277–281.
37. Berwaerts JJ, Verhelst JA, Verhaegen AA et al. Corticotropin-dependent Cushing's syndrome in older people: presentation of five cases and therapeutical use of ketokonazole. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 880–884.
38. Sonino N, Boscaro M, Fallo F. Pharmacologic management of Cushing syndrome: new targets for therapy. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 87–94.
39. Arnaldi G, Polenta B, Cardinaletti M et al. Potential indications for somatostatin analogs in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (Suppl 11): 106–110.
40. van der Hoek J, Lamberts SWJ, Hofland LJ. The role of somatostatin analogs in Cushing's disease. *Pituitary* 2004; 7: 257–264.
41. Buijsman RC, Hermkens PH, van Rijn RD et al. Non-steroidal steroid receptor modulators. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1017–1075.

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: jmarek@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 30. 5. 2007

www.vnitrnilekarstvi.cz