

Pituitary macroadenoma

Case : ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 67 ปี ภูมิลำเนา ฉะเชิงเทรา

Chief complaint : ลานสายตาด้านนอกของตาขวามัวลง 3 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness :

1 ปี ก่อนมา รพ. มีอาการปวดหัวข้างขวา (Pain score 5/10) เป็นๆหายๆ ไม่มีร้าวไปบริเวณอื่น
กินยาพาราฯ แล้วอาการดีขึ้น มีปวดหัว ร่วมกับคลื่นไส้/อาเจียนเป็นเศษอาหารบางวัน

6 เดือน ก่อนมา รพ. ยังมีปวดศีรษะข้างขวาอยู่ ปวดมากขึ้น (Pain score 7/10) และปวดทุกวัน

3 เดือน ก่อนมา รพ. รู้สึกว่าลานสายตาด้านนอกของตาขวามัวลง มองเห็นเป็นฝ้าๆ

มีอาการปวดศีรษะมากขึ้น (Pain score 9/10) กินยาพาราฯ แล้วอาการไม่ดีขึ้น

มีเดินชนด้านขวาของร่างกายบางครั้ง เช่น ชนกับขอบประตู ไม่มีมองเห็นภาพซ้อน ไม่มีหน้าชา
ตอบสนองช้าลง

ไม่มีน้ำหนักไหลผิปกติ มีบุตร 4 คน หลังคลอดสามารถให้นมบุตรได้

ประจำเดือนหมดตอนอายุ 56 ปี ก่อนหน้านั้นประจำเดือนมาสม่ำเสมอ

ไม่รู้สึกว่าไอบหน้าเปลี่ยน/จมูกโต/โหนกคิ้วหนา/กรามยื่น ไม่มีเปลี่ยนไซส์แหวนหรือเบอร์รองเท้า

ไม่มีจ้ำเลือดออกง่ายตามตัว ไม่มีหน้าแดง ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง หิวผม เดินขึ้นบันไดได้ปกติ

ไม่มีรอยแตกของผิวหนังสีม่วงบริเวณท้อง

ไม่มีซีร่อน/หงุดหงิดง่าย/ใจสั้น

น้ำหนักเพิ่มขึ้นจาก 78 กก. เป็น 85 กก. ในช่วงเวลา 1 ปี

ปัสสาวะกลางวัน 3 ครั้ง ปัสสาวะกลางคืนบ่อยขึ้นเป็น 3 ครั้ง/คืน

Past history :

โรคประจำตัว : ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง

ยาที่กินปัจจุบัน :

Atenolol (50) 1 tab po pc

Amlodipine (5) 2 tab po pc

Simvastatin (40) 1 tab po hs

ไม่มีประวัติแพ้ยา/แพ้อาหาร ไม่มีประวัติการผ่าตัด

ไม่มีประวัติเนื้องอกหรือมะเร็งในครอบครัว

ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มสุรา

ไม่มีประวัติใช้ยาชุด/ยาหม้อ/ยาสมุนไพร/ยาลูกกลอน

Physical examination

Vital sign : BT 36.6 C, BP 115/73 mmHg, PR 76 bpm, RR 20 / min, O2sat 100 %

Measurement : BW 85 kg, height 170 cm, BMI 29.41 kg/m²

General appearance : alert, good cooperative, no pallor, no jaundice, no cyanosis

HEENT : no pale conjunctiva, anicteric sclera, no lymphadenopathy

Cardiovascular : full and regular pulse, capillary refill less than 2 seconds, regular S1, S2, no murmur

Respiratory : normal chest contour, symmetrical lung expansion, clear and equal breath sound both lungs, no adventitious sound

Abdomen : no distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, no hepatosplenomegaly

Extremities : no deformities, no edema, no petechiae, warm and dry skin

Neurological :

Mental status : alert, E4V5M6, orientate to time-place-person, follow to command

Motor : normal muscle tone, motor grade V/V all extremities

Sensory : normal sensation, normal in pain, temperature and touch stimulation

Reflex : DTR 2+ all extremities

Cerebellar sign : Romberg's test negative, no tandem gait, no truncal ataxia, normal finger-to-nose test, normal heel-to-knee, normal rapid alternate movement

Long tract sign : Babinski's sign plantar response, clonus negative

Cranial nerve :

CN I : normal both sides

CN II, III : pupils 3mm BRTL, no RAPD, VA by near chart : 20/70, **right temporal hemianopia** by confrontation test

CN III, IV, VI : full EOM, no nystagmus

CN V : corneal reflex positive, normal sensation on V1-V3

CN VII : no facial weakness, no dysarthria

CN VIII : normal hearing both ears by screening test

CN IX, X : gag reflex positive

CN XI : no weakness of trapezius and sternocleidomastoid muscle

CN XII : no tongue deviation

Eye examination

cornea : clear

anterior chamber : deep, no hyphema/hypopyon

lens : mild nuclear sclerosis

pupil : 2 mm RTLBE

fundus : undilate both eye

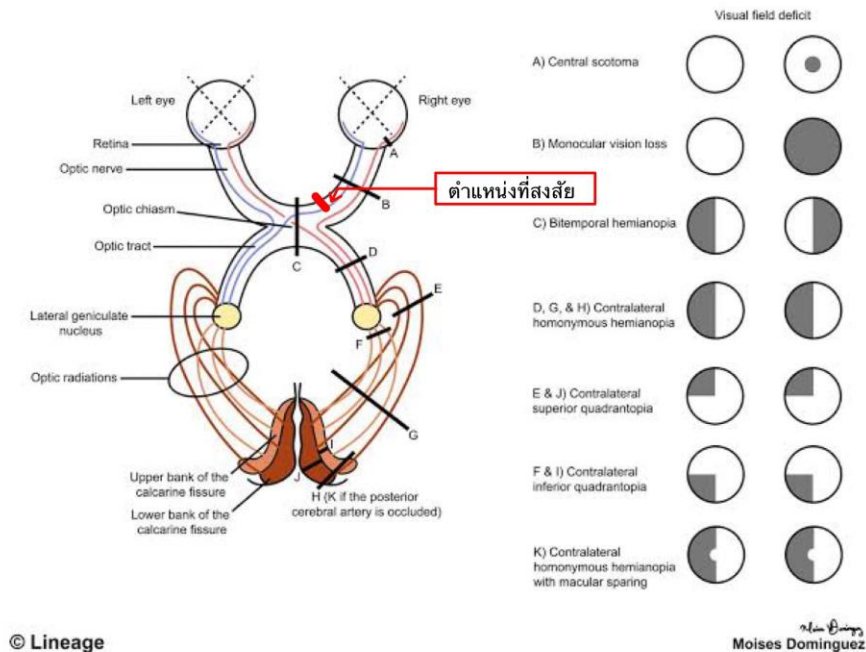
cup-to-disc ratio = 0.3 (left), 0.3 (right)

Problem list

1. Progressive headache with right temporal hemianopia
2. Underlying disease : hypertension, dyslipidemia

Localize lesion and Differential diagnosis

Visual Field Defects



จากประวัติและตรวจร่างกาย ผู้ป่วยมีอาการลานสายตาข้างขวามัวลง ร่วมกับการตรวจร่างกายพบ visual fields loss ลักษณะ right temporal hemianopia ทำให้นึกถึงความผิดปกติที่ chiasmatic lesion ที่ค่อนข้างขวา ทำให้สูญเสียการนำพาสัญญาณของ nasal retinal fibers จากตาข้างขวาเกิดเป็น right temporal hemianopia ซึ่งในผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะมากขึ้นเรื่อยๆ ประกอบกับลานสายตาที่เสียไป ทำให้นึกถึงการปวดศีรษะจาก secondary headache มากขึ้น

จากประวัติและการตรวจร่างกาย นึกถึงรอยโรคที่บริเวณ sellar region โดยคิดถึงสาเหตุจากเนื้องอกมากที่สุด เนื่องจากมีผู้ป่วยมีประวัติที่มีอาการมานานเรื่อยๆ มีอาการค่อยๆ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ โดยโรคที่คิดถึงในผู้ป่วยรายนี้ได้มีดังต่อไปนี้

1. Pituitary tumor

คิดถึงเนื่องจาก pituitary gland tumor เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มของ sellar mass และ อยู่ตำแหน่งใกล้กับ optic chiasm หากก้อนโตขึ้นไปกดด้านบนมักจะทำให้เกิด mass effect มีผลต่อ optic nerve ทำให้เกิด visual field loss ได้เหมือนในผู้ป่วยรายนี้

นอกจากอาการของ mass effect ใน Pituitary tumor ผู้ป่วยอาจมีอาการของ hormonal symptoms ทั้งจากภาวะ hypofunction หรือ hyperfunction ของ pituitary gland ได้ ซึ่งจากประวัติ ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้พบว่ามีอาการที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของ ฮอร์โมนจาก pituitary axis (growth hormone, TSH, GnRH, prolactin, ACTH, ADH, oxytocin) ไม่มีใบหน้าเปลี่ยน จมูกโต ไม่มีซีร่อน ขี้หงุดหงิด ใจสั่น ไม่มีน้ำนมไหลผิดปกติ ไม่มีหน้าแดง ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง ไม่มีรอยแตกของผิวหนังสีม่วงบริเวณท้อง

แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถวินิจฉัย pituitary tumor ได้จากอาการแสดงเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยจำเป็นที่จะต้องตรวจภาพถ่ายทางรังสีและตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค

2. Tumor of non-pituitary origin

คิดถึงโรคลกลุ่ม non-pituitary tumor ในตำแหน่ง sellar region เนื่องจากสามารถกดเบียดโครงสร้างข้างเคียงเหมือนกับกลุ่ม pituitary tumor เช่น ไปกดที่ตำแหน่ง optic chiasm ที่ค่อนข้างไปทางด้านขวา ทำให้มีภาวะ visual field loss เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ได้ ร่วมกับไม่มีอาการแสดงที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของ ฮอร์โมนจาก pituitary axis โดย Tumor of non-pituitary origin ที่คิดถึงได้เช่น meningioma, craniopharyngioma เป็นต้น แต่เนื่องจากในบางโรคพบใน age preference ที่ไม่เข้ากับผู้ป่วยรายนี้ เช่น craniopharyngioma มักพบใน bimodal age group (5-15 and 50-55 years old) หรือใน intracranial meningioma มักพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย และพบในช่วงอายุ 40-50 ปี เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามเนื้องอกบริเวณ sellar region ส่งผลให้มีอาการคล้ายๆกัน และยากต่อการวินิจฉัยแยกโรคจากอาการแสดงจำเป็นต้องส่งตรวจห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

3. Metastatic tumor

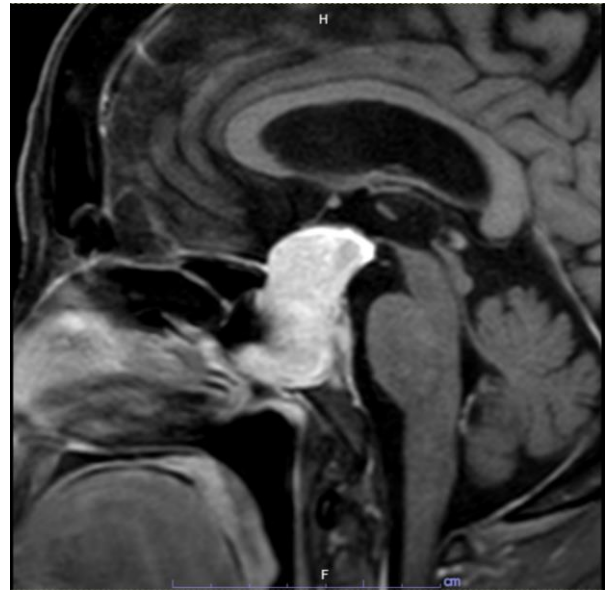
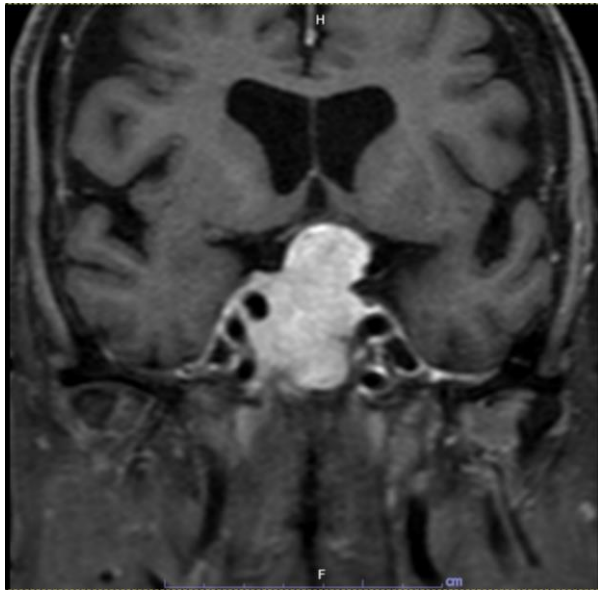
คิดถึงโรคจาก metastatic tumor ได้เนื่องจากอาจมี primary tumor ที่ตำแหน่งอื่นๆ เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งเต้านม, มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น แล้วแพร่กระจายมายังบริเวณ sellar region และกดเบียดทำให้มีภาวะ visual field loss เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ได้แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการแสดงที่สงสัย และประวัติการตรวจพบว่าเป็นมะเร็งที่ตำแหน่งอื่นๆมาก่อนจึงทำให้นึกถึงน้อยลง

สรุปจากประวัติและตรวจร่างกาย provisional diagnosis คือ **sellar region tumor** เพื่อให้ได้ definitive diagnosis จึงจำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายทางรังสีเพิ่มเติม เพื่อยืนยันการวินิจฉัยดังต่อไปนี้

Investigation

MRI brain with contrast (28/6/64)

3 x 3.8 x 4.2 cm lobulated well defined suprasellar lesion



laboratory investigation

Cortisol : 0.944	ACTH : 3.26
FT4 : 0.682 (0.93-1.7)	TSH : 1.17 (0.27-8.2)
LH < 0.3	FSH : 2.02
Prolactin > 470	
IGF-1 : 61.5 (37-219)	
Na : 137	Urine specific gravity : 1.014

Diagnosis

Macroprolactinoma with central adrenal insufficiency with central hypothyroidism, with hypogonadotropic hypogonadism

Treatment

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น Macroprolactinoma with panhypopituitarism รักษาโดยการผ่าตัด ทำ endoscopic endonasal approach with tumor removal

Post-operative

CT brain with contrast (8/12/64)



Pathology (8/12/2564)

- Invasive pituitary adenoma
- pending immunostains

Pituitary macroadenoma

pituitary adenoma เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในตำแหน่ง sellar region พบได้ 10-15% ของเนื้องอกในสมอง โดยเนื้องอกที่มีขนาดมากกว่า 10 mm. จะจัดว่าเป็น macroadenoma ส่วนเนื้องอกที่มีขนาดน้อยกว่า 10 mm. จะจัดว่าเป็น microadenoma โดยส่วนมาก pituitary adenoma มักจะเป็น microadenoma

Epidermiology

อุบัติการณ์: พบได้ 1-7: 100,000 คนต่อปี ในสหรัฐอเมริกา

อัตราการป่วย: อัตราการป่วยจาก mass effects เช่น bilateral hemianopia, hormonal imbalance, และความเจ็บป่วยเดิมของผู้ป่วย

เพศ: พบได้ในผู้ป่วยชายและหญิงในอัตราส่วนพอๆ กัน ยกเว้น corticotropinomas ที่จะพบในอัตราส่วนหญิง:ชาย = 4:1

โดยทั่วไป มักพบ pituitary adenomas ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ได้มากกว่าผู้ชาย

เนื่องจากผู้หญิงมักจะมาด้วยอาการ amenorrhea ซึ่งถือว่าเป็นอาการที่พบได้บ่อยของ macroadenoma

อายุ: พบได้มากที่สุด ช่วงอายุ 30-60 ปี

Signs and symptoms of pituitary macroadenomas:

ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการ หรือมีอาการของ hormonal imbalance หรือ mass effect ได้ ในระยะหลังอาจมาด้วยการมองเห็นผิดปกติ, ปวดศีรษะ, intracranial pressure สูง หรือมาด้วยความผิดปกติของฮอร์โมน เช่น hyperthyroidism, cushing syndrome, hyperprolactinemia

- Corticotropin excess มาด้วย Cushing disease ขณะที่ corticotropin suppression จะมีอาการแสดงของ glucocorticoid insufficiency
- Hyperprolactinemia มาด้วย hypogonadism, infertility, amenorrhea และ galactorrhea ซึ่ง hyperprolactinemia อาจเป็นผลจาก prolactinoma สร้างฮอร์โมนมากขึ้น หรือเป็นผลจาก stalk compression โดย macroadenoma เองก็ได้ ซึ่ง stalk effect คือการที่มีก้อนเนื้องอกกด stalk ทำให้ dopamine ที่หลั่งจาก hypothalamus ลงมาผ่าน stalk ได้น้อยลง จึงทำให้การหลั่ง prolactin เพิ่มขึ้น
- Thyrotropin excess มาด้วย secondary hyperthyroidism

- Excess growth hormone มาด้วย acromegaly จากผลของ somatotropinoma ขณะที่ inadequate growth hormone จะส่งผลให้เจริญเติบโตช้าในเด็ก แต่จะไม่ค่อยมีผลในผู้ใหญ่
- Gonadotropinomas โดยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ และมักหลังเป็น inactive FSH, LH ถ้าขาด gonadotropin จะมีอาการของ hypogonadism และ infertility ได้
- Mass effects ของ macroadenoma ส่งผลให้เกิด visual deficits, headache, elevated intracranial pressure

Differential diagnosis:

- craniopharyngiomas
- Granulomatous disease (eg. tuberculosis, syphilitic gumma, sarcoidosis)
- Histiocytosis
- Lymphocytic hypophysitis
- Metastasis tumors
- Pituitary hyperplasia (ใน pregnancy, longstanding hypothyroidism, และ ectopic hypothalamic factor production เช่น CRH, GHRH)
- Tuberculosis
- Vascular aneurysms

Diagnosis and management of pituitary macroadenomas

- Laboratory studies:

ระบบฮอร์โมน	Hyperfunction	Hypofunction**
Prolactin	Prolactin	-
FSH/LH	FSH, LH, T or E2	FSH, LH, T or E2
GH	IGF-I	IGF-I
ACTH	UFC or 1 mg DST	morning cortisol
TSH	FT4, TSH	FT4, TSH

** ในกลุ่ม Hypofunction แนะนำให้ตรวจเฉพาะผู้ที่มี macroadenoma หรือ microadenoma ที่มีขนาดตั้งแต่ 6 mm ขึ้นไป

- Imaging studies:

- CT : มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง tumors และ calcifications
- MRI : ใช้ศึกษา pituitary ได้ดีกว่า CT เนื่องจากให้รายละเอียดของ soft tissue และ vascular ได้ดีกว่า



- Visual field testing โดยเฉพาะเนื้องอกที่อยู่บริเวณ optic chiasm

เป้าหมายการรักษา macroadenoma คือ การรักษาหายขาด โดยใช้การรักษาด้วย medications, surgery และ radiation เพื่อลดขนาดของก้อน, ให้การทำงานของฮอร์โมนกลับมาปกติ และการมองเห็นปกติ โดย pituitary macroadenoma มักจำเป็นต้องรักษาด้วย surgical intervention จึงจะหายขาด ยกเว้น macroprolactinoma ซึ่งจะตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วย medical therapy โดยจะช่วยให้ก้อนมีขนาดเล็กลงได้ แต่จะไม่สามารถทำให้หายขาดได้สมบูรณ์

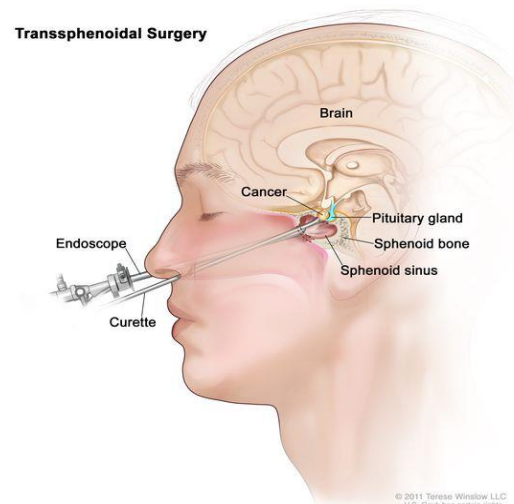
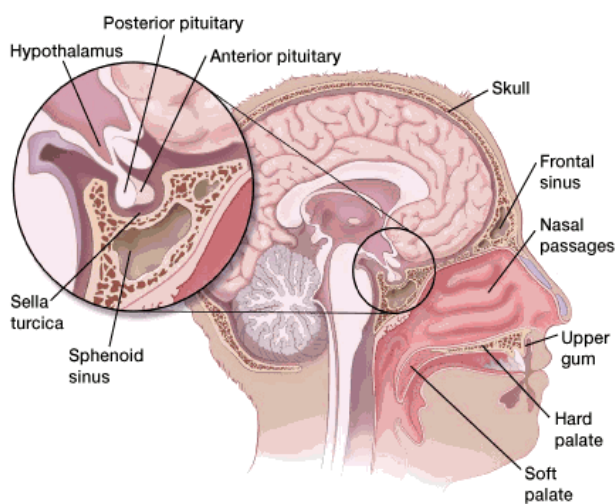
การรักษาด้วย medical มีบทบาทสำคัญในการลดขนาดก้อนควบคุมไม่ให้ฮอร์โมนทำงานมากเกินไปหรือน้อยเกินไป

Medical care:

1. Prolactin-secreting macroadenomas: ตอบสนองได้ดีต่อ dopaminergic agonists ยาที่ใช้ได้แก่ bromocriptine, cabergoline
2. Growth-hormone-secreting tumors ควรรักษาด้วย surgery และมักจะตามด้วย radiation therapy, โดย radiation therapy ช่วยลดระดับ growth hormone ได้ 50% ภายใน 2 ปี และลดอีก 25% ใน 2 ปีต่อมา จะเห็นว่าระดับของ growth hormone ค่อนข้างลดลงช้า ดังนั้นจึงต้องมีการใช้ medical treatment หลังจาก surgery ในระหว่างรอผลการรักษาจาก radiation ร่วมด้วย ซึ่งยาที่ใช้คือ octreotide
3. Corticotropin-secreting pituitary tumors: ใช้ surgery ร่วมกับ radiation
4. Gonadotropin-secreting macroadenomas: ใช้ surgery ตามด้วย radiation, medical therapy จะใช้ในผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาด้วย 2 วิธีข้างต้น ยาที่ใช้คือ bromocriptine, octreotide, LH-releasing hormone antagonists อาจจะช่วยลดระดับฮอร์โมน แต่ไม่ได้ช่วยลดขนาดของ tumor
5. Non-secreting macroadenomas: รักษาด้วย surgical
6. Thyrotropin-secreting tumors รักษาด้วย surgical ตามด้วย radiation

Surgical care:

1. Transsphenoidal surgery: เป็นวิธีที่ทำบ่อยที่สุดในการ remove pituitary tumors ซึ่งจะเป็นการผ่าตัดผ่าน sphenoid sinus โดยผนังด้านหลังของ sinus จะคลุม pituitary gland ไว้อยู่ เริ่มแรก แพทย์จะกรีดผ่าน nasal septum หรือใต้ริมฝีปากบน แล้วใช้เครื่องมือเลาะไปตาม sphenoid sinus เพื่อให้ไปถึง pituitary gland อีกวิธีคือใช้ endoscope ซึ่งจะมีข้อดีคือแพทย์ไม่ต้องกรีดแผล ข้อดีของการทำ transsphenoidal surgery คือ เป็นหัตถการที่ไม่ได้สัมผัส brain โดยตรง จึงมีโอกาสน้อยมากที่จะเกิดความเสียหาย ต่อ brain อีกทั้งยังไม่มีรอยแผลเป็นให้เห็น อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อเสียคือ มีโอกาสเกิดการ รั่วไหลของน้ำไขสันหลัง (CSF leakage)



2. Craniotomy เป็นวิธีที่ใช้สำหรับ pituitary tumors ที่มีขนาดใหญ่กว่าและซับซ้อนกว่า วิธีนี้คือจะต้องเปิดด้านหน้าของ skull และต้องค่อยๆ หา tumor ที่อยู่ระหว่าง lobes ของ brain ซึ่งมีโอกาสที่จะเกิด brain injury และผลข้างเคียงอื่นๆ ได้มากกว่า transsphenoidal อย่างไรก็ตามถ้าหาก tumor มีขนาดใหญ่และซับซ้อนมากกว่า วิธีนี้จะดีกว่า เนื่องจากแพทย์สามารถเห็น tumor, nerves และ blood vessels ได้ชัดเจนกว่า

References

- Alzhrani G, Sivakumar W, Park MS, Taussky P, Couldwell WT. Delayed Complications After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017; Oct 5.
- Graillon T, Castinetti F, Fuentes S, et al. Transcranial approach in giant pituitary adenomas: results and outcome in a modern series. *J Neurosurg Sci.* 2017 Jan 12.
- Guo-Dong H, Tao J, Ji-Hu Y, et al. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. *J Craniofac Surg.* 2016;27(7):e648-e655.
- Han S, Gao W, Jing Z, Wang Y, Wu A. How to deal with giant pituitary adenomas: transsphenoidal or transcranial, simultaneous or two-staged? *J Neurooncol.* 2017;132(2):313-321.
- Han Y, Jiang ZQ, Zheng XL, et al. Curative effect analysis of two surgical methods for removal of pituitary adenoma via endonasal transsphenoidal approach. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97(19):1479-1483.
- Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, et al. Congress of Neurological Surgeons (CNS) and the AANS/CNS Tumor Section. Guidelines Management Patients Non Functioning Pituitary Adenomas. *Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas.* 2016. Accessed at www.cns.org/guidelines/guidelines-management-patients-non-functioning-pituitary-adenomas/Chapter_6 on October 13, 2017.
- Li A, Liu W, Cao P, et al. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2017;101:236-246.
- Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017;8(3):33-48.
- Sanmillán JL, Torres-Díaz A, Sánchez-Fernández JJ, et al. Radiological Predictors for Extent of Resection in Pituitary Adenoma Surgery. A Single-center study. *World Neurosurg.* 2017 Sep 9.
- You L, Li W, Chen T, et al. A retrospective analysis of postoperative hypokalemia in pituitary adenomas after transsphenoidal surgery. *PeerJ.* 2017;5:e3337.
- Zhou Q, Yang Z, Wang X, et al. Risk Factors and Management of Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leaks in Endoscopic Treatment of Pituitary Adenoma: Analysis of 492 Patients. *World Neurosurg.* 2017;101:390-395.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE.//(2021).//transsphenoidal surgery.//retrieved december 11,2021.//from/<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/transsphenoidal-surgery>
- James R Mulinda, MD, FACP Consulting Staff, Department of Endocrinology, Endocrinology Associates, Inc.//2021.//pituitary macroadenomas.//retrieved august 11,2021.//from/<https://emedicine.medscape.com/article/123223-overview>
- Assoc Prof Frank Gaillard.//2021.//pituitary macroadenoma.//retrieved December 14,2021.//from/<https://radiopaedia.org/cases/pituitary-macroadenoma-2>

คณะผู้จัดทำ

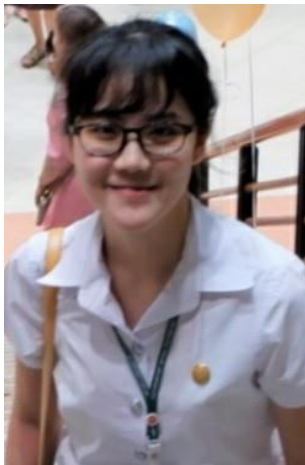
นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 6 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ



นายพีรณัฐ ใหญ่สถิตย์
5911670528



นายศิริชัย แพ้อัฐ
5911670338



นางสาวปิญญรัตน์ ชวนเสงี่ยม
5911670163



นายสรวิทย์ ฤกษ์ปฐมศักดิ์
5911670585