

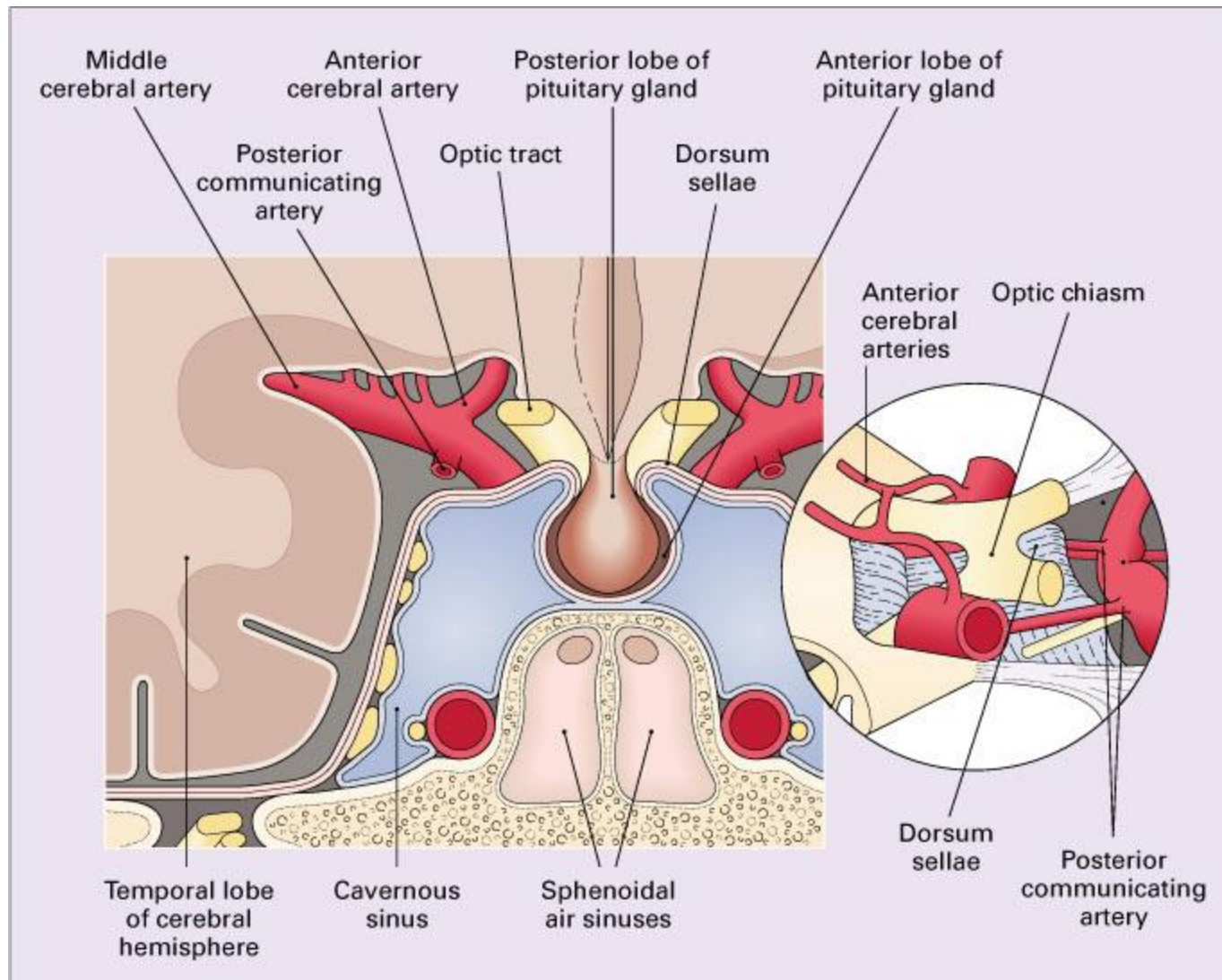
HİPOFİZ HASTALIKLARI

Prof. Dr. Aylin Okçu Heper

A.Ü.T.F

Patoloji ABD

Dönem III

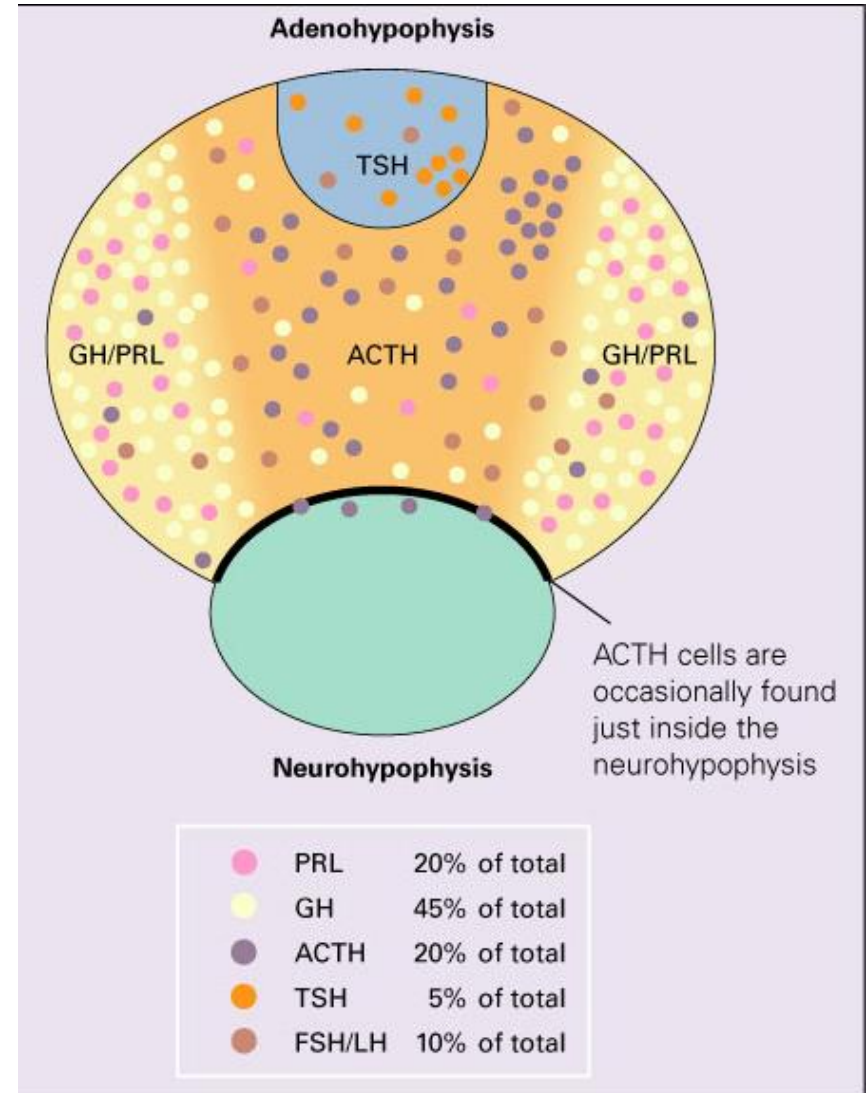


Hipofiz (Pituiter) Bezi

- Ön lob (adenohipofiz)
(bezin %80'i)

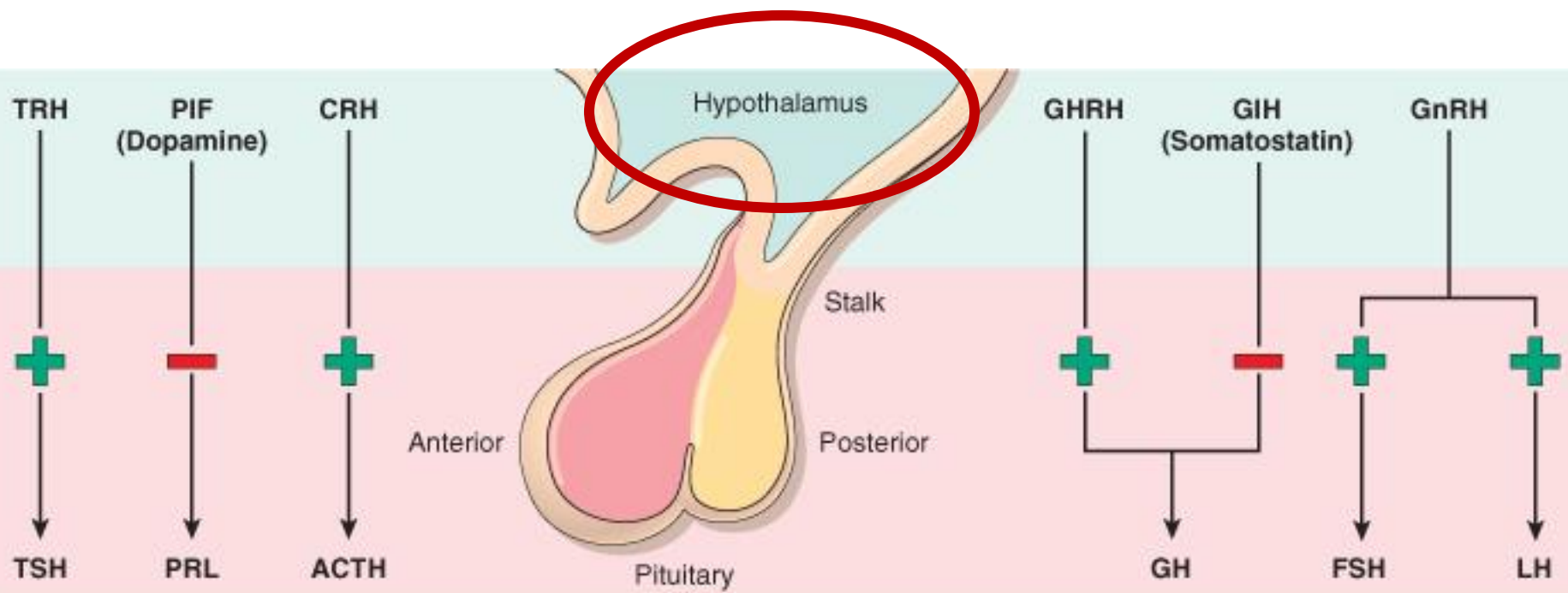
- ✓ somatotrop hücreler (GH) (hücrelerin %50'si)
- ✓ laktotrop hücreler (PRL)
- ✓ kortikotrop (ACTH, Proopiomelanokortin, MSH, endorfinler, lipotropin)
- ✓ tirotrop (TSH)
- ✓ gonadotrop (FSH, LH)

- Arka lob (nörohipofiz)



Hipofiz (Pituiter) Bezi

- Ön lob (adenohipofiz) (bezin %80'i)
- Arka lob (nörohipofiz)
 - pituosit (modifiye glial hücre)
 - aksonal uzantılar
 - oksitosin
 - ADH



© Elsevier 2005

Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Diseases

HİPOFİZ BEZ HÜCRELERİNİN MİKROSKOBİK ÖZELLİKLERİ

Asidofil hücreler (somatotrop, laktotrop)

Bazofilik hücreler (kortikotrop, tirotrop, gonadotrop)

Kromofob hücreler

Hipofiz hastalıkları-klinik bulgular(1)

- Hiperpituitarizm (trofik hormonların fazlalığı)
 - hipofiz adenomu
 - hipofiz hiperplazi
 - hipofiz karsinomu
 - hipofiz dışı tümörlerden hormon sekresyonu
 - hipotalamus hastalıkları
- Hipopituitarizm (trofik hormonların yetersizliği)
 - iskemik hasar
 - cerrahi, radyasyon
 - iltihabi hastalıklar
 - nonfonksiyonel hipofiz adenomları

Hipofiz hastalıkları-klinik bulgular(1)

- Hiperpituitarizm (trofik hormonların fazlalığı)

- hipofiz adenomu ★

- hipofiz hiperplazi

- hipofiz karsinomu

- hipofiz dışı tümörlerden hormon sekresyonu

- hipotalamus hastalıkları

- Hipopituitarizm (trofik hormonların yetersizliği)

- iskemik hasar

- cerrahi, radyasyon

- iltihabi hastalıklar

- nonfonksiyonel hipofiz adenomları

Hipofiz hastalıkları-klinik bulgular(1)

- Hiperpituitarizm (trofik hormonların fazlalığı)
 - hipofiz adenomu
 - hipofiz hiperplazi
 - hipofiz karsinomu
 - hipofiz dışı tümörlerden hormon sekresyonu
 - hipotalamus hastalıkları
- Hipopituitarizm (trofik hormonların yetersizliği)
 - iskemik hasar
 - cerrahi, radyasyon
 - iltihabi hastalıklar
 - nonfonksiyonel hipofiz adenomları

Hipofiz hastalıkları-klinik bulgular(2)

- Lokal kitle etkisi

-sella tursika'da radyolojik anormallikler (genişleme, kemik erozyonu, diafragma sella'da bozulma)

-görme alanı bozuklukları (bitemporal hemianopsi)

-kafa içi basınç artışı bulguları (baş ağrısı, bulantı, kusma)

-pituitar apopleksi (adenom içine akut kanama)

Hipofiz Adenomu

- En sık **hiperpituitarizm** nedenidir.
- Tümöral hücrelerin ürettiği hormona göre sınıflandırılır.
- İki (en sık GH+PRL) veya daha fazla hormon üreten adenomlar(**plurihormonal**) olabilir.
- **Fonksiyonel** (hormon fazlalığına bağlı klinik bulguların bulunması)
- **Non-fonksiyonel** (sessiz)(hormon fazlalığına bağlı klinik bulguların olmaması)

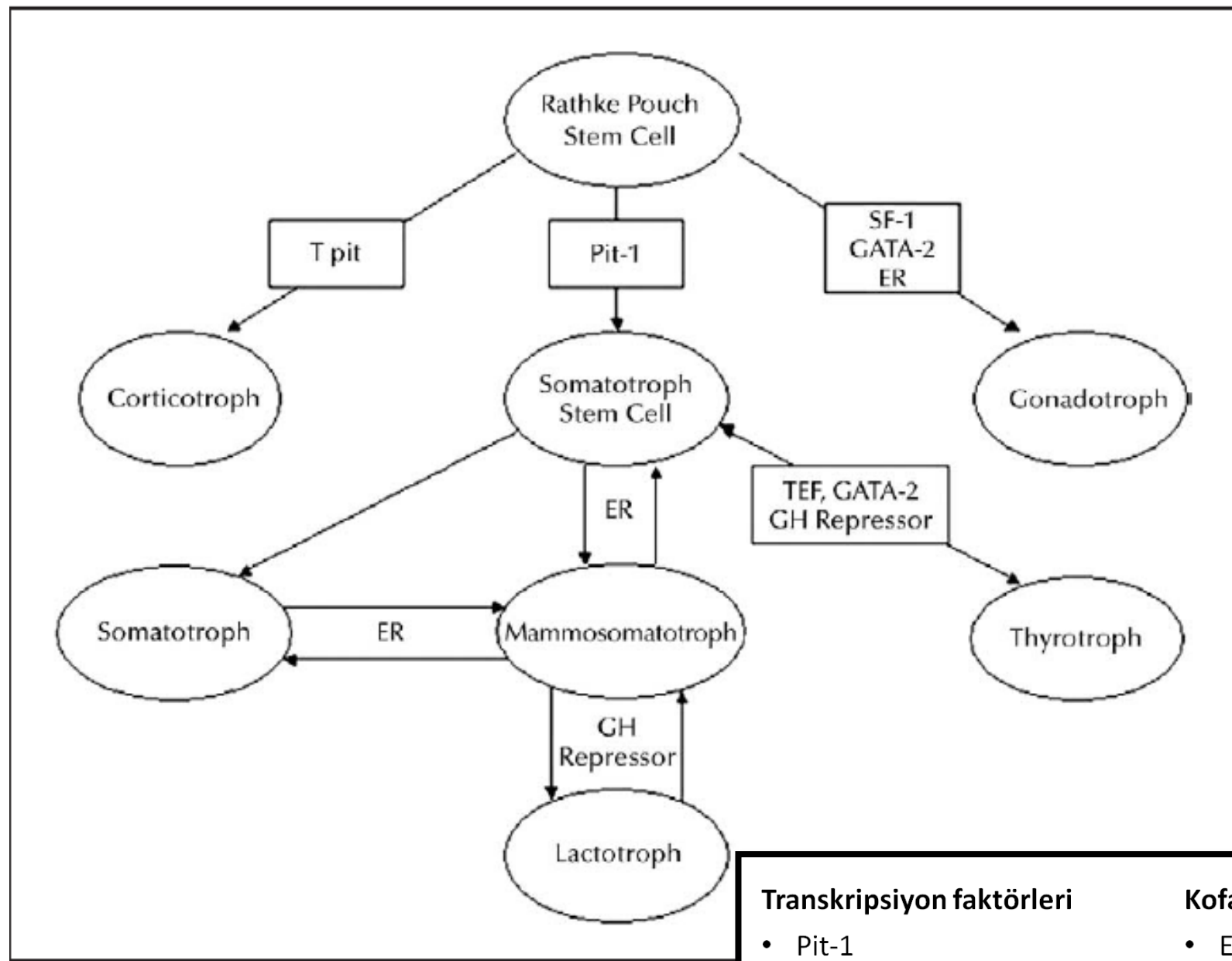


Table 2 The 2017 WHO pathological classification of pituitary adenomas

Adenoma types	Morphological variants	Pituitary hormones by immunohistochemistry	Transcription factors & other co-factors
Somatotroph adenomas			
	Densely granulated somatotroph adenoma	GH, α -subunit	Pit-1
	Sparsely granulated somatotroph adenoma	GH	Pit-1
	Mammosomatotroph adenoma	GH + PRL (in same cells) $\pm$ α -subunit	Pit-1, ER α
	Mixed somatotroph-lactotroph adenoma	GH + PRL (in different cells) $\pm$ α -subunit	Pit-1, ER α
Lactotroph adenomas			
	Sparsely granulated lactotroph adenoma	PRL	Pit-1, ER α
	Densely granulated lactotroph adenoma	PRL	Pit-1, ER α
	Acidophil stem cell adenoma	PRL, GH (focal and variable)	Pit-1, ER α
Thyrotroph adenoma		β -TSH, α -subunit	Pit-1, GATA2
Corticotroph adenomas			
	Densely granulated corticotroph adenoma	ACTH	Tpit
	Sparsely granulated corticotroph adenoma	ACTH	Tpit
	Crooke's cell adenoma	ACTH	Tpit
Gonadotroph adenoma		β -FSH, β -LH, α -subunit (various combinations)	SF-1, GATA2, ER α
Null cell adenoma		None	None
Plurihormonal adenomas			
	Pit-1-positive plurihormonal adenoma (previously termed Silent subtype 3 adenoma)	GH, PRL, β -TSH $\pm$ α -subunit	Pit-1
	Adenomas with unusual immunohistochemical combinations	Various combinations	

Yüksek riskli hipofiz adenomları

Table 2 The 2017 WHO pathological classification of pituitary adenomas

Adenoma types	Morphological variants	Pituitary hormones by immunohistochemistry	Transcription factors : other co-factors
Somatotroph adenomas			
	Densely granulated somatotroph adenoma	GH, α -subunit	Pit-1
	Sparsely granulated somatotroph adenoma	GH	Pit-1
	Mammotroph adenoma	GH + PRL (in same cells) $\pm$ α -subunit	Pit-1, ER α
	Mixed somatotroph-lactotroph adenoma	GH + PRL (in different cells) $\pm$ α -subunit	Pit-1, ER α
Lactotroph adenomas			
Erkeklerde laktotrop adenom	Sparsely granulated lactotroph adenoma	PRL	Pit-1, ER α
	Densely granulated lactotroph adenoma	PRL	Pit-1, ER α
	Acidophil stem cell adenoma	PRL, GH (focal and variable)	Pit-1, ER α
Thyrotroph adenoma		β -TSH, α -subunit	Pit-1, GATA2
Corticotroph adenomas			
Sessiz kortikotrop adenom	Densely granulated corticotroph adenoma	ACTH	Tpit
	Sparsely granulated corticotroph adenoma	ACTH	Tpit
	Crooke's cell adenoma	ACTH	Tpit
Gonadotroph adenoma		β -FSH, β -LH, α -subunit (various combinations)	SF-1, GATA2, ER α
Null cell adenoma		None	None
Plurihormonal adenomas			
	Pit-1-positive plurihormonal adenoma (previously termed Silent subtype 3 adenoma)	GH, PRL, β -TSH $\pm$ α -subunit	Pit-1
	Adenomas with unusual immunohistochemical combinations	Various combinations	

Hücre Tipi	Hormon	Tümör Tipi	Eşlik Eden Sendromlar
Kortikotrop	ACTH, diğer POEMC-kökenli peptitler	ACTH hücreli (kortikotrop) adenom	Cushing sendrom Nelson sendrom
Somatotrop	GH	GH hücreli (somatotrop) adenom	Gigantism Akromegali
Laktotrop	Prolaktin (PRL)	PRL hücreli (laktotrop) adenom	Galaktore, amonere, cinsel fonksiyon bozukluğu, infertilite
Mammosomatotrop	Prolaktin, GH	Mammosomatotrop	GH ve PRL fazlalığına bağlı bulgular
Tirotrop	TSH	TSH hücreli (tirotrop) adenom	Hipertiroidi
Gonadotrop	FSH, LH	Gonadotrop, “null cell,” onkositik adenom	Hipogonadizm, kitle etkisi, hipopituitarizm

Hipofiz Adenomu

- Erişkinlerde (35-60 yaş)
- İnsidansı %14 (çoğu **insidental**)
- %5 **ailevi** predispozisyon

Hipofiz Adenomu

- Mikroadenom (<1cm)
- Makroadenom (>1cm) (sıklıkla non-fonksiyonel)

Hipofiz tümörlerindeki genetik değişiklikler-I

FONKSİYON ARTIŞI:

- G protein: $G\alpha$ 'da aktivasyona neden olan mutasyon; *GH hücreli adenom*
- Protein kinaz A(PKA)*: PRKARIA'da germline inaktivasyona neden olan mutasyon (Carney kompleksi); *GH ve PRL hücreli adenom*
- Siklin D1: Aşırı ekspresyon; *Agresif adenom*
- HRAS: Aktive edici mutasyon; *Hipofiz bezi karsinomu*

* Ailevi predispozisyona eşlik eden genetik değişiklikler

Hipofiz tümörlerindeki genetik değişiklikler-II

FONKSİYON AZALMASI

- Menin*: MEN1 geninde (MEN tipl) “germline” inaktive edici mutasyon; GH, PRL, ACTH hücreli adenomlar
- CDKN1B*: CDKN1B geninde (MEN1-benzeri sendrom) “germline” inaktive edici mutasyon; ACTH hücreli adenom
- AIP* (aryl hydrocarbon receptor interacting protein); AIP’da (hipofiz adenomu predispozisyon sendromu) “germline” mutasyon; GH hücreli adenom
- RB protein: RB gen promoter bölgesinde metilasyon; Agresif adenom

* Ailevi predispozisyona eşlik eden genetik değişiklikler

- sella tursika yerleşimli
- yumuşak, iyi sınırlı
- makroadenomlarda suprasellar alanlara büyüme
- optik kiazma, kafa sinirlerine, komşu organlara bası

HİPOFİZ ADENOMU

İNVAZYON

- %30'u **kapsüllü değil**
- komşu dokulara (kavernoz sinus, sfenoid sinus, dura, beyin) **infiltrasyon**
- sıklıkla **makroadenom**
- kanama
- nekroz

- uniform, poligonal, epitelyal
- tabakalar, kordonlar
- retiküler stroma az
- asidofilik, bazofilik, kromofobik



**Sadece mikroskopik
bulgular ile biyolojik
davranış öngörülemez**

HİPOFİZ ADENOMU

Prolaktinoma (Laktotrop adenom)

- Fonksiyonel adenomların en sık formu
- Klinik olarak tanı alan olguların %30'u.
- Mikroadenom-makroadenom
- Zayıf asidofilik veya kromofobik hücreler
- Distrofik kalsifikasyon, psammom cisimcikleri
- Hipofiz taşı

Prolaktinoma (Laktotrop adenom)

- Adenomun boyutu, serum PRL düzeyi ile ilişkili.
- Amenore, galaktore, libido kaybı, infertilite
- Kadınlarda erken yaşlarda bulgu/sıklıkla mikroadenom
- Erkek ve postmenapozal kadınlarda geç bulgu / makroadenom
- Tdv: cerrahi veya ilaç

GH Hücreli (Somatotrop) Adenom

- İkinci sıklıktaki fonksiyonel adenom
- Saptandığı zaman nisbeten büyük
- GH fazlalığı bulguları daha hafif
- Asidofilik, kromofobik hücre
- Bihormonal formlar(mammosomatotrop: GH+PRL)

GH Hücreli (Somatotrop) Adenom

- GH, karaciğerden “insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1)” salgısını arttırır.
- **Gigantizm** (epifizleri kapanmamış çocuklar) (tüm vücut boyutunda yaygın artış, kollar ve bacaklar orantısız uzun)
- **Akromegali** (erişkinler) (deri, yumuşak doku, organlarda, yüz kemikleri, el ve ayaklarda büyüme, hiperosteoza)
- Gonadal fonksiyon bozukluğu, DM, yaygın kas güçsüzlüğü, hipertansiyon, artrit, konjestif kalp hastalığı, gastrointestinal kanser riski ↑↑
- Tdv: cerrahi ve/veya ilaç

ACTH Hücreli (Kortikotrop) Adenom

- Sıklıkla mikroadenom
- Bazofilik, kromofobik hücre
- PAS boyası ile pozitif
- Adrenal kortizol salımı ↑↑ (hiperkortizolizm, Cushing hastalığı)
- Nelson sendromu (adrenal bezlerin çıkarılmasından sonra kortikotrop hipofiz adenomu gelişmesi, hiperkortizolizm olmaz.)

Diğer Ön Hipofiz Adenomları(1)

Gonadotrop Adenom

- FSH, LH
- Endokrin bozukluğa yol açmayabilir.
- Sıklıkla **kitle** bulguları verir
- **Hipopituitarizm**
- Enerji ve libido kaybı, amenore
- Sekonder gonadal fonksiyon bozukluğu

Tirotrop Adenom

- Nadir (%1↓, tüm hipofiz adenomları içinde)
- Hipertiroidizm

Diğer Ön Hipofiz Adenomları(1)

Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomları

- Tüm hipofiz tümörlerinin %25-30'u
- Sessiz adenom
- “null cell” adenom
- **Kitle** etkisi
- **Hipopituitarizm**
- **Pituiter apopleksi**

Hipofiz (Pituiter) Hiperplazisi

- Laktotrop (gebelik, laktasyon, östrojen tedavisi)
- Kortikotrop (CRH üreten tümörler, Addison hastalığı)
- Tirotrop (kronik primer hipotiroidizm)
- Somatotrop (GH-RH salgılayan tümörler)
- Gonadotrop (Kleinfelter sendromu)
- Nedeni belirlenemeyen hiperplaziler

Hipofiz karsinomu

- Hipofiz tümörlerinin %1'inden ↓↓
- Kraniospinal/sistemik **metastaz**
- Hormon üretimi açısından **fonksiyonel** tümörler
- PRL, ACTH
- Metastaz geç dönemde olur.

Hipopituitarizm

- Ön hipofiz parankiminin %75 veya daha fazlasının kaybı
- Hipofiz hastalıkları
- Hipotalamus hastalıkları
- Konjenital / edinsel
- Hipofizer(pituiter) cücelik, amenore, infertilite, libido kaybı, impotans, pubik ve aksiller kıllarda kayıp
- Doğum sonrası laktasyonda yetmezlik
- Deride pigmentasyon kaybı

Hipopituitarizm

Tümör veya kitle lezyonu

- Hipofiz adenomları
- Sella tursika'da primer veya metastatik malign tümörler
- Sella tursika'da kistler

Travmatik beyin hasarı / subaraknoid kanama

- En sık hipopitüitarizm nedeni

Hipofiz ameliyatı / radyasyon

- Hipofiz adenomu tedavisi sonrası

Hipopituitarizm

Pituiter (hipofiz) apopleksi

- Hipofiz bezi içinde **ani kanama**
- Sıklıkla **zemindeki adenom** içinde
- Ani şiddetli baş ağrısı, diplopi
- Kardiovasküler kollaps, bilinç kaybı, ani ölüm
- **Acil tedavi** gerektirir.

Hipopituitarizm

Sheehan Sendromu

- Ön hipofizin **doğum sonrası nekrozu**
- Gebelik sırasında ön hipofiz 2 katı kadar büyür.
- Venöz sistemden sağlanan kanlanma sabit kalır.
- **Göreceli anoksi** olur.
- Doğum sırasında ve sonrasında şiddetli kanama ve şok sonrasında ön hipofizde infarktüs olur.

Hipopituitarizm

Hipofizin İskemik Nekrozu

- DIC
- Orak hücreli anemi
- Kafa içi basınç artışı durumları
- Travma
- Şok

Hipopituitarizm

Ratke kleft kisti

- Silialı kuboidal epitel hücreleri ve ön hipofiz hücreleri ile döşeli kist

Hipopituitarizm

Boş sella sendromu

- Hipofiz bezinin kısmen veya tamamen ortadan kalkması
- Sella tursika boş ve genişlemiştir.
- Primer (diafragma sella'da defekt(+), obez, kadın, multiple gebelik hikayesi)
- Sekonder (opere edilmiş veya spontan nekroza gitmiş hipofiz adenomu)

Hipopituitarizm

Genetik bozukluk

- Transkripsiyon faktörlerinde konjenital yetmezlik (ör: POU1F1 geninde mutasyon-kombine hipofiz hormon yetmezliği)

İltihabi hastalıklar ve enfeksiyon

- Sarkoidoz, tuberküloz menenjit

Hipopituitarizm

Hipotalamik hastalıklar

- Hem ön hipofiz, hem de arka hipofiz yetmezlik bulguları birlikte olur.
- Tümörler (kraniofarenjioma, metastatik tümörler)
- Beyin ve nazofarinks tümörlerinde radyoterapi sonrası

Arka Hipofiz Sendromları

Diabetes insipidus

- **Santral ADH yetmezliği**
- Böbreklerden fazla su atılımı olur.
- **Poliüri** (dilue idrar)
- Serum sodyum ve osmolalite↑↑
- Aşırı susama, **polidipsi**
- **Dehidratasyon**
- Kafa travması, tümör
- Hipotalamus ve hipofizin iltihabi hastalıkları
- Spontan olabilir

Uygunsuz aşırı ADH salgılanması

- Böbreklerde fazla su emilim olur.
- **Hiponatremi, serebral ödem**
- Nörolojik bozukluklar
- **Vücut sıvı miktarı ↑**
- Kan volumü normal
- **Perifer ödemi (-)**
- Malign tümörlerden (sıklıkla akciğer küçük hücreli karsinomu) ektopik ADH salgılanması
- İlaçlar
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu, travması

Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors

Ozgur Mete^{1,2,3} • M. Beatriz Lopes⁴

Table 1 Tumors of the pituitary gland

Pituitary adenoma

Somatotroph adenomas

Lactotroph adenomas

Thyrotroph adenomas

Corticotroph adenomas

Gonadotroph adenomas

Null cell adenomas

Plurihormonal and double adenomas

Pituitary carcinoma

Pituitary blastoma

Tumors of the posterior pituitary

Pituicytoma

Granular cell tumor of the neurohypophysis

Spindle cell oncocytoma

Sellar ependymoma

Neuronal and paraneuronal tumors

Gangliocytoma and mixed gangliocytoma-pituitary adenoma

Neurocytoma

Paraganglioma

Neuroblastoma

Craniopharyngioma

Adamantinomatous craniopharyngioma

Papillary craniopharyngioma

Mesenchymal tumors

Meningioma

Schwannoma

Chordoma

Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma

Others

Germ cell tumors

Hematological tumors

Secondary tumors

DESIGNATED COUNTRIES ONLY • FOR SALE IN DESIGNATED COUNTRIES ONLY • FOR SALE IN DESIGNATED COUNTRIES ONLY



Robbins and Cotran

Pathologic Basis of Disease

EIGHTH EDITION



KUMAR
ABBAS
FAUSTO
ASTER

StudentConsult

Activate @ studentconsult.com

Searchable full
Text Online



Restricted South Asia Edition

This edition is limited for sale in Bangladesh, Bhutan, India, Maldives,
Nepal, Pakistan and Sri Lanka only.

This edition is not authorized for export outside these countries.

Violations of this law carry heavy penalties for exportation and seizure.