Gruczolaki przysadki w codziennej praktyce lekarza rodzinnego



Na co zwracać uwagę, aby ich nie przeoczyć?

IPSEN

Opracowanie:

dr n. med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska oraz dr n. med. Justyna Kuliczkowska-Płaksej z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu we współpracy z firmą Ipsen Poland sp. z o.o.

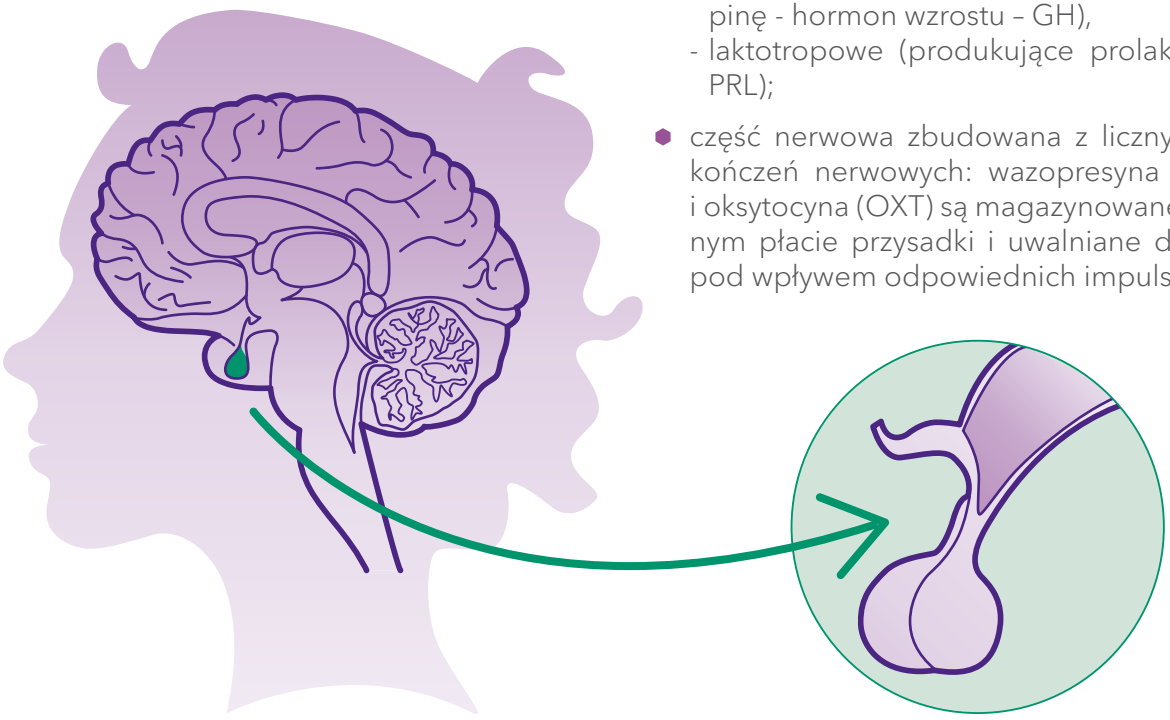
listopad 2023 r.

Spis treści

Przysadka 4
Guzy przysadki 5
Gruczolaki przysadki 6
Niedoczynność przysadki 7
Monitorowanie skuteczności leczenia substytucyjnego 8
Postępowanie diagnostyczne w guzach przysadki 9
Gruczolaki przysadki - typy 10

Przysadka[1,2]

- gruczoł wydzielania wewnętrznego (wielkość około 15x10x6mm);
- znajduje się w dnie siodła tureckiego, zamknięta przeponą siodła (fragment opony twardej);
- dzieli się na płat przedni (część gruczołowa) i tylny (część nerwowa);
- w części gruczołowej (sterującej pracą gruczołów obwodowych) znajdują się komórki:
  - tyreotropowe (produkujące tyreotropinę – TSH),
  - kortykotropowe (produkujące kortykotropinę - ACTH),
  - gonadotropowe (produkujące folitropinę- FSH i hormon luteinizujący - LH),
  - somatotropowe (produkujące somatotropinę - hormon wzrostu – GH),
  - laktotropowe (produkujące prolaktynę – PRL);
- część nerwowa zbudowana z licznych zakończeń nerwowych: wazopresyna (ADH) i oksytocyna (OXT) są magazynowane w tylnym płacie przysadki i uwalniane do krwi pod wpływem odpowiednich impulsów.



Guzy przysadki[1,2]

Guzy przysadki:

- zwykle pojedyncze, 1-2% - mnogie;
- częstość w populacji: 78-94 przypadki na 100 000.

Dorośli:
10-15% guzów wewnątrzczaszkowych

Dzieci:
do 2% guzów wewnątrzczaszkowych

- najczęstsza przyczyna występowania ubytków w polu widzenia oraz zaburzeń czynności przysadki;
- w blisko 90% przypadków rozpoznanie można ustalić w oparciu o typowy obraz kliniczny i wyniki badań hormonalnych;
- częstość rośnie z wiekiem.

Najczęstsze zmiany okolicy siodła tureckiego:

Torbiele: pajęczynówki, kieszonki Rathkego

Guzy przysadki:
- **gruczolaki (czynne i nieczynne hormonalnie)**
- czaszkogardlaki
- rozrodczaki pozagonadalne
- oponiaki
- struniaki
- przerzuty nowotworowe
- rak przysadki (bardzo rzadko)

Zmiany naciekowo-zapalne

Zmiany naczyniopochodne, udar przysadki, tętniak, naczyniak



Gruczolaki przysadki[1-4]

Podział gruczolaków przysadki ze względu na:

- **Przebieg**

- Łagodne, wolno rosnące
- Inwazyjne
- Agresywne, atypowe – oporne na leczenie farmakologiczne, liczne nawroty pomimo optymalnego leczenia - 2,5-10%
- Nowotwory złośliwe – 0,2% - obecność przerzutów do rdzenia kręgowego lub przerzutów odległych

- **Wielkość**

- Mikrogruczolaki < 1 cm
- Makrogruczolaki ≥ 1cm

- **Czynność hormonalną**

- **Nieczynne hormonalnie - 15%**
- **Czynne hormonalnie:** (PRL, GH, ACTH, TSH, FSH/LH) – najczęściej:
  - prolaktynoma 35-40%
  - gonadotropinoma – 30-35% („nieme" klinicznie)
  - somatotropinoma i kortykotropinoma 10-15%
  - tyreotropinoma – 2%

Około 25% gruczolaków przysadki to guzy mieszane wydzielające więcej niż jeden hormon (najczęściej GH i PRL).

Objawy można podzielić na:

- **Endokrynne** prowadzące do charakterystycznych objawów klinicznych nadczynności przysadki w zakresie wydzielania hormonów tropowych (GH, PRL, ACTH, TSH) lub niedoczynności przysadki w zakresie poszczególnych osi tropowych
- **Neurologiczne** będące konsekwencją efektu masy

EFEKT MASY

- **Bóle głowy**
- **Niedoczynność przysadki:** najczęściej niedobór GH i hipogonadyzm
- **Udar przysadki:** nagły silny ból głowy, utrata widzenia, nudności, wymioty, zaburzenia hormonalne, zaburzenia świadomości, objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych
- **Moczówka prosta** - bardzo rzadko, może być objawem przerzutu do tylnego płata przysadki, zawsze wymaga diagnostyki
- **Zaburzenia widzenia:** niedowidzenie połowicze dwuskroniowe (najczęściej zaburzenia asymetryczne lub jednooczne)
- **Inne:** diplopia – rzadko (na skutek nacieku na zatoki jamiste), światłowstręt

Niedoczynność przysadki[1-7]

Objawy charakterystyczne dla wypadnięcia funkcji poszczególnych osi tropowych przysadki

Najczęściej jako pierwsza wypada oś somatotropowa przysadki, a w dalszej kolejności oś gonadotropowa, tyreotropowa, na końcu oś adrenokortykotropowa. Wyjątek stanowi zapalenie przysadki, gdzie najczęściej w sposób izolowany dochodzi do niedoczynności osi adrenokortykotropowej.

Najczęstsze objawy typowe dla niedoczynności przysadki to:

- **Niedoczynność osi somatotropowej (↓GH):**
  Dzieci - niedobór wzrostu;
  Dorośli - pacjenci skarzą się na osłabienie i zmęczenie, zmniejszenie i osłabienie masy mięśniowej, a zwiększenie masy tłuszczowej. Dochodzi do obniżonej wydolności fizycznej, zmniejszenia energii życiowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzane są zaburzenia gospodarki lipidowej, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, a w badaniu densytometrycznym obniżoną gęstość mineralną kości. Jakość życia pacjentów ulega znacznemu obniżeniu, pojawiają się problemy w kontaktach społecznych, a nawet wycofanie się z życia społecznego i izolacja.
- **Niedoczynność osi tyreotropowej (↓TSH) (objawy takie jak w niedoczynności pierwotnej tarczycy):** Występuje zmęczenie, brak koncentracji oraz spowolnienie. Pojawia się suchość skóry, przyrost masy ciała, pomimo często mniejszego apetytu, a także senność i apatia. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zaburzenia lipidowe, a także często niedokrwistość mikrocytarną.
- **Niedoczynność osi gonadotropowej (↓LH/FSH)** - zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia potencji, obniżone libido, utrata owłosienia płciowego.
- **Niedoczynność osi adrenokortykotropowej (↓ACTH)** - hipotensja ortostatyczna, brak apetytu i spadek masy ciała, blada skóra, zmęczenie, hipoglikemia, hiponatremia.
  Hiponatremia - ważny objaw niedoczynności osi adrenokortykotropowej (zwłaszcza przy współistnieniu hipoglikemii i hipotensji), **w diagnostyce różnicowej hiponatremii zawsze należy wykluczyć niedoczynność przysadki!**
- **Niedobór prolaktyny (↓PRL)** – brak laktacji po porodzie.
- **Niedobór wazopresyny (uszkodzony tylny płat przysadki):** poliuria, polidypsja, niski ciężar właściwy moczu.

Monitorowanie skuteczności leczenia substytucyjnego[3,5-7]

- L-tyroksyna – ocena stężenia fT4 + obraz kliniczny (TSH niewiarygodne)
- Hydrokortyzon – ocena kliniczna + ocena RR + ocena stężenia elektrolitów (sód, potas)
- GH – leczenie tylko w ramach programu lekowego
- HTZ/testosteron - monitorowane przez endokrynologa, ginekologa/urologa
- Desmopresyna – monitorowanie diurezy, ocena ciężaru właściwego moczu, elektrolity: sód i potas + ewentualnie osmolalność surowicy i moczu.



fT4 - tyroksyna; RR - ciśnienie tętnicze; HTZ - hormonalna terapia zastępcza

Postępowanie diagnostyczne w guzach przysadki[1,2,4]

- **wywiad**
- **badanie kliniczne** (w tym neurologiczne - objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego)
- **badania hormonalne**
- **badanie okulistyczne** (dno oka, ostrość wzroku, pole widzenia - charakterystyczne odskroniowe ubytki pola widzenia)
- **badania obrazowe:**
  - rezonans magnetyczny przysadki (MRI) z kontrastem.
  - tomografia komputerowa (TK) z kontrastem tylko w wybranych przypadkach (przeciwwskazania do MRI)



Gruczolaki przysadki - typy

SOMATOTROPINOMA - AKROMEGALIA / GIGANTYZM[1,2,8]

- **zespół chorobowy wynikający z nadmiernego, autonomicznego wydzielania hormonu wzrostu**
- **3-5 krotnie większe ryzyko zgonu w porównaniu ze zdrową populacją**
- **charakterystyczne objawy:**

- powiększenie twarzoczaszki, dłoni, stóp (za mały rozmiar butów, rękawiczek, pierścionków i obrączki, za ciasny kołnierzyk),
- rozrost tkanek miękkich oraz narządów wewnętrznych (hepatosplenomegalia, kardiomiopatia, powiększenie nerek)

- **Zachorowanie:** 1-4 mln/rok (UWAGA – część pacjentów niezdiagnozowanych!) – do 11 mln/rok
- **Rozpoznanie** następuje dopiero po 5–10 latach od pojawienia się pierwszych objawów
- **Polska** – około 3000 chorych
- **M : K** – podobna częstość
- **Mężczyźni** diagnozowani w młodszym wieku < 45 r.ż., bardziej agresywny przebieg
- **Kobiety** diagnozowane szybciej w stosunku do pojawienia się pierwszych objawów



Typowe objawy akromegalii i ich następstwa kliniczne

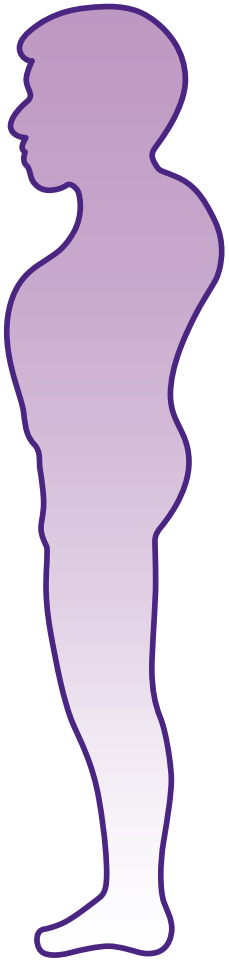
- **Ogólne:** Zwiększona potliwość niezależna od pory roku, często pojawiająca się w nocy, zmęczenie, przyrost masy ciała, powiększenie rąk i stóp (za mały rozmiar buta, za mały rozmiar rękawiczek, konieczność powiększenia pierścionków, obrączki), zmiana rysów twarzy, obniżenie głosu (kobiety często przez telefon są mylone z mężczyzną), obrzęk tkanek miękkich. Charakterystyczne są również problemy stomatologiczne jak: nowa wada zgryzu u osoby dorosłej, przerwy między zębami, chwiejność zębów i choroby przyzębia.
- **Układ sercowo-naczyniowy:** Pojawia się nadciśnienie tętnicze, przerost mięśnia sercowego, a zwłaszcza lewej komory, co w konsekwencji prowadzi do niewydolności serca, wad zastawkowych oraz zaburzeń rytmu serca. Charakterystyczne są również zaburzenia lipidowe i konsekwentnie miażdżyca i choroba niedokrwienna serca.
- **Układ pokarmowy:** Występują zaparcia, bóle brzucha, polipy i uchyłki, a także zwiększona skłonność do nowotworów przewodu pokarmowego.







- **Układ oddechowy:** Pacjent zaczyna chrapać, pojawia się obturacyjny bezdech śródsenny.
- **Układ kostno-stawowy:** Pacjenci skarżą się na silne bóle stawów wynikające z zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych wielu stawów. Mogą pojawić się problemy z ruchomością stawów, osteoporoza (gorsza jakość kości, pomimo że w badaniu densytometrycznym stwierdza się często prawidłową, a nawet podwyższoną gęstość mineralną kości), złamania.
- **Układ moczowo-płciowy:** Występują zaburzenia miesiączkowania lub zupełny brak miesiączki, obniżone libido, zaburzenia potencji.
- **Układ hormonalny i zaburzenia metaboliczne:** Pacjenci często zgłaszają się do lekarza z powodu wola wieloguzowatego i nadczynności tarczycy. Wraz z wzrostem gruczolaka mogą pojawić się objawy niedoczynności poszczególnych osi tropowych przysadki. Bardzo charakterystyczne są zaburzenia gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy, insulinooporność, cukrzyca) i gospodarki lipidowej (hiperlipidemia aterogenna). Może wystąpić mlekotok.



- **Układ nerwowy:** Dominują bóle głowy o różnym nasileniu. Charakterystyczne są odskroniowe zaburzenia pola widzenia, parestezje, niedowłady, zespół cieśni nadgarstka (często obustronny, wielokrotnie operowany).

Diagnostyka

- obecność typowych objawów klinicznych
- zwiększone wydzielanie IGF-1 i brak supresji GH w teście OGTT < 1 ng/ml
- rezonans magnetyczny przysadki z kontrastem

- **Badanie przesiewowe – IGF-1 (norma wg wieku i płci)**

KIEDY POWINNIŚMY OZNACZYĆ IGF-1



- pacjenci z typowymi objawami zewnętrznymi (głównie twarz + kończyny)
- pacjenci ze współistniejącymi chorobami jak:
  - zespół bezdechu śródsennego
  - cukrzyca typu 2 o nietypowym przebiegu
  - zespół cieśni nadgarstka (obustronny)
  - wczesny początek choroby sercowo-naczyniowej (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, przerost lewej komory, dysfunkcja rozkurczowa)
  - zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej
  - osteoporoza ze złamaniami
  - utrzymujące się nadciśnienie tętnicze
  - choroby stawów
  - zaburzenia węglowodanowe pomimo włączonego leczenia
  - nadmierna potliwość

Trudności

- wolna progresja objawów,
- nieprawidłowa supresja GH w OGTT: otyłość, kobiety, starszy wiek, zła kontrola cukrzycy,
- fałszywie (+) IGF-1: ciąża, późny okres dojrzewania,
- fałszywie (-) IGF-1: antykoncepcja hormonalna, niewydolność nerek/wątroby, niedożywienie, ciężka infekcja, choroby wątroby, źle kontrolowana cukrzyca,
- różne zestawy do oznaczeń IGF-1/ GH.

KORTYKOTROPINOMA: ACTH – ZALEŻNY ZESPÓŁ CUSHINGA[1,2,9]

Gruczolak przysadki produkujący ACTH (choroba Cushinga), prowadzący do hiperkortyzolemii

- najczęstsza przyczyna endogennej hiperkortyzolemii
- odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga
- nieleczony zwiększa śmiertelność
- 1,2-2,4/mln/rok (duża grupa niezdiagnozowanych chorych)
- Częściej u kobiet (K:M = 4-8:1)
- Szczyt zachorowań – 20-30 rż.
- **Badania przesiewowe: test hamowania z 1 mg deksametazonu, wolny kortyzol w moczu dobowym, nocny kortyzol w ślinie.**

Objawy kliniczne hiperkortyzolemii

- przyrost masy ciała, z charakterystyczną redystrybucją tkanki tłuszczowej głównie na brzuchu i twarzy + zaniki mięśniowe. Pojawia się zaokrąglenie twarzy oraz jej zaczerwienienie,
- ścieńczenie skóry + zwiększona skłonność do siniaków oraz trądzik i hirsutyzm. U kobiet może pojawić się łysienie,
- zmęczenie i zaniki mięśniowe, pacjent może mieć problem z poruszaniem się, zwłaszcza z wchodzeniem po schodach, wstawaniem z głębokiego fotela, występują skurcze mięśniowe,
- zaburzenia miesiączkowania, obniżone libido, zaburzenia potencji,
- zwiększona skłonność do infekcji, zwłaszcza oportunistycznych, złamania,
- nadciśnienie tętnicze,
- badania laboratoryjne.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych z odchyleń uwagę powinny zwrócić następujące nieprawidłowości:

- **Morfologia:** leukocytoza z przewagą neutrofili, nadpłytkowość, nadkrwistość,
- **Glukoza:** nieprawidłowa glikemia na czczo, nietolerancja glukozy, insulinooporność lub cukrzyca,
- **Lipidogram:** hiperlipidemia mieszana,
- **Elektrolity:** hipokaliemia.

Diagnostyka

- typowe objawy somatyczne;
- badania laboratoryjne: podwyższone stężenie ACTH, brak rytmu dobowego wydzielania kortyzolu, brak hamowania kortyzolu w teście z deksametazonem, zwiększone wydalenie kortyzolu w DZM (dobowa zbiórka moczu);

WAŻNE

- pojedyncze oznaczenie kortyzolu – nie pozwala na rozpoznanie hiperkortyzolemii
- doustna antykoncepcja, ciąża - wyższe stężenia kortyzolu

- badania obrazowe: rezonans magnetyczny przysadki z kontrastem;
- potwierdzenie i wykluczenie hiperkortyzolemii wymaga wykonania ≥2 różnych badań.



KIEDY MYŚLIMY O HIPERKORTYZOLEMII



- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza z hipokaliemią,
- Nietypowy przebieg cukrzycy,
- Osteoporoza zwłaszcza ze złamaniami,
- Hiperandrogenizm + otyłość/lub zaniki mięśniowe i ścieńczała skóra.

Trudności

- subkliniczna hiperkortyzolemia,
- cykliczna hiperkortyzolemia,
- interpretacja testów biochemicznych (różne protokoły, różne odczynniki),
- pseudo-Cushing (alkoholizm, depresja, otyłość, przewlekły stres),
- Leki (np. GKS - glikokortykosteroidy, OC - doustna antykoncepcja, Ritonavir).

GRUCZOLAK LAKTOTROPOWY - PROLAKTYNOMA[1,2,10]

- najczęstszy hormonalnie czynny guz przysadki (40%)
- u mężczyzn rozpoznawany w późnym okresie, zwykle osiąga wówczas duże rozmiary i występują objawy neurologiczne
- zachorowalność 35-50/mln/rok
- Częściej u kobiet (20-50 rż.)

KIEDY MYŚLIMY O HIPERPROLAKTYNEMII



- Zanik miesiączki lub nieregularne cykle,
- Mlekotok,
- Zaburzenia potencji, obniżone libido,
- Niepłodność,
- Ginekomastia.

Trudności

- efekt haka – błąd pomiaru PRL przy jej bardzo wysokich stężeniach,
- makroprolaktynemia – występowanie dominującej formy wielkocząsteczkowej tj. PRL związana z antyPRL-IgG,
- inne przyczyny hiperprolaktynemii: niewydolność nerek, polekowa, niedoczynność tarczycy,
- choroby naciekowo-zapalne oraz przerzuty do przysadki powodujące ucisk na lejek przysadki,
- fizjologicznie podwyższone stężenie prolaktyny występuje w ciąży i laktacji, podczas wysiłku fizycznego, stosunku płciowego, pod wpływem stresu, w trakcie snu oraz przy drażnieniu brodawek sutkowych.

TYREOTROPINOMA - TSH-OMA [1,2,11]

- Rzadki (występowanie 1/mln, kobiety = mężczyźni)
- Objawy nadczynności tarczycy + wole
- Często dominują objawy miejscowe (efekt masy) + objawy niedoczynności przysadki, zwłaszcza osi gonadotropowej

Typowe objawy nadczynności tarczycy i prawidłowe lub nieco podwyższone stężenie TSH - ważne oznaczenie stężenia hormonów obwodowych fT4 i fT3, jeśli obraz kliniczny sugeruje nadczynność tarczycy.



GONADOTROPINOMA [1,2,12]

- Większość gruczolaków – "niema" hormonalnie – często zaliczona do nieczynnych hormonalnie gruczolaków
- Dominują objawy „efektu masy"
- W badaniach:
  - ↑↑ FSH, ↓ LH, ↑ stosunek FSH/LH
  - ↑α-podjednostka

Objawy:

Kobiety przed menopauzą:
- zaburzenia miesiączkowania,
- niepłodność,
- mlekotok
- objawy hiperstymulacji jajników
- nawracające torbiele jajników

Kobiety po menopauzie:
- brak objawów
- czasem krwawienie

Mężczyźni:
- efekt masy
- u nastolatków – przyspieszone dojrzewanie
- powiększone jądra
- czasami nerwowość + agresja

INCYDENTALOMA PRZYSADKI[1,2,4,12]

Guz okolicy siodła tureckiego wykryty przypadkowo w badaniu obrazowym (TK lub MRI) tej okolicy wykonywanym z innej przyczyny najczęściej z powodu udaru mózgu, urazu głowy czy diagnostyki uporczywych bólów głowy.

- stwierdzany u około 10-20% populacji
- ponad 80% to mikrogruczolaki
- makrogruczolaki występują rzadko (częściej u mężczyzn)
- najczęściej są to łagodne gruczolaki, nieczynne hormonalnie lub gonadotropinoma wydzielające gonadotropiny lub ich wolne podjednostki („nieme" klinicznie)

Wskazane leczenie operacyjne, gdy:

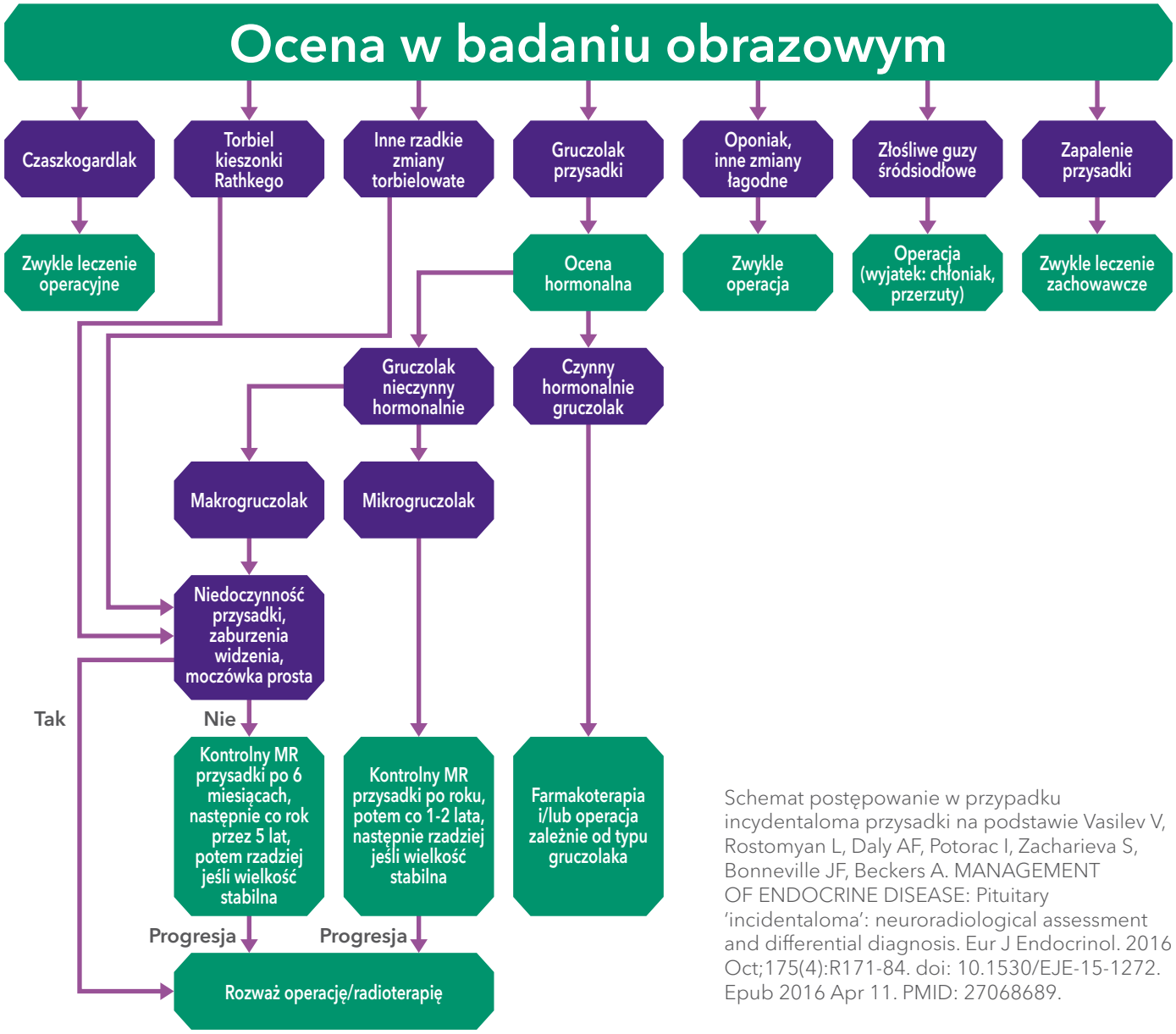
- Zaburzenia pola widzenia
- Inne zaburzenia widzenia taki jak np. oftalmoplegia lub objawy neurologiczne wynikające z ucisku guza
- Guz przylegający lub uciskający na skrzyżowanie widoczne w MRI przysadki
- Guzy hormonalnie czynne (z wyjątkiem prolaktynoma)

Wskazane rozważenie operacji, gdy:

- Wzrost guza
- Niedoczynności przysadki
- Lokalizacja w pobliżu skrzyżowania i plany prokreacyjne
- Uporczywe bóle głowy



INCYDENTALOMA PRZYSADKI



Schemat postępowanie w przypadku incydentaloma przysadki na podstawie Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, Potorac I, Zacharieva S, Bonneville JF, Beckers A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. Eur J Endocrinol. 2016 Oct;175(4):R171-84. doi: 10.1530/EJE-15-1272. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27068689.

ŹRÓDŁO

1. Zgliczyński W. Wielka Interna. Endokrynologia. 2020, 39-129

2. Milewicz A. Endokrynologia Kliniczna. 2012, 125-194

3. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018 Jan;178(1):G1-G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29046323.

4. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, Potorac I, Zacharieva S, Bonneville JF, Beckers A. Management of endocrine disease: Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. Eur J Endocrinol. 2016 Oct;175(4):R171-84. doi: 10.1530/EJE-15-1272. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27068689.

5. Miljic D, Doknic M, Stojanovic M, Nikolic-Djurovic M, Petakov M, Popovic V, Pekic S. Impact of etiology, age and gender on onset and severity of hyponatremia in patients with hypopituitarism: retrospective analysis in a specialised endocrine unit. Endocrine. 2017 Nov;58(2):312-319. doi: 10.1007/s12020-017-1415-1. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28913704.

6. Chanson P. Severe hyponatremia as a frequent revealing sign of hypopituitarism after 60 years of age. Eur J Endocrinol. 2003 Sep;149(3):177-8. doi: 10.1530/eje.0.1490177. PMID: 12943518.

7. Lewiński A, Smyczyńska J, Stawerska R, Hilczer M, Stasiak M, Bednarczuk T, Bolanowski M, Junik R, Ruchała M, Syrenicz A, Walczak M, Zgliczyński W, Karbownik-Lewińska M. National Program of Severe Growth Hormone Deficiency Treatment in Adults and Adolescents after Completion of Growth Promoting Therapy. Endokrynol Pol. 2018;69(5):468-524. doi: 10.5603/EP.a2018.0054. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30117531.

8. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A. Diagnostics and treatment of acromegaly - updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol Pol. 2019;70(1):2-18. doi: 10.5603/EP.a2018.0093. PMID: 30843181.

9. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, Casanueva FF, Castinetti F, Chanson P, Findling J, Gadelha M, Geer EB, Giustina A, Grossman A, Gurnell M, Ho K, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Kelly DF, Lacroix A, McCormack A, Melmed S, Molitch M, Mortini P, Newell-Price J, Nieman L, Pereira AM, Petersenn S, Pivonello R, Raff H, Reincke M, Salvatori R, Scaroni C, Shimon I, Stratakis CA, Swearingen B, Tabarin A, Takahashi Y, Theodoropoulou M, Tsagarakis S, Valassi E, Varlamov EV, Vila G, Wass J, Webb SM, Zatelli MC, Biller BMK. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34687601; PMCID: PMC8743006.

10. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. PMID: 21296991.

11. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048. PMID: 21474686; PMCID: PMC5393422.

12. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S; French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. Ann Endocrinol (Paris). 2015 Jul;76(3):239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26072284.



Ipsen Poland sp. z o.o.
ul. Chmielna 73
00-801 Warszawa
www.ipsen.com

listopad 2023 r.

DRSC-PL-000160