

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25 Version: 2.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	12
Sammanfattning.....	12
 Kapitel 2	 13
Inledning.....	13
2.1 Målgrupp	13
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	13
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	13
2.4 Lagstöd	13
2.5 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	14
2.6 Vårdprogrammets innehåll	15
2.7 Vårdnivåer.....	16
 Kapitel 3	 17
Mål med vårdprogrammet	17
 Kapitel 4	 18
Ärftlighet.....	18
4.1 Hypofystumörer.....	18
4.1.1 Familjärt isolerat hypofysadenom (familial isolated pituitary adenoma, FIPA)	19
4.1.2 Ärftliga syndrom associerade med hypofystumörer.....	21
4.1.3 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom.....	22
4.2 Hypofyssvikt.....	22
 Kapitel 5	 25
Symtom och tidig utredning	25
5.1 Symtom och kliniska fynd	25
 Kapitel 6	 26
Diagnostik	26
6.1 Biokemi	26
6.2 Bilddiagnostik	26
6.2.1 Diagnostisk MRT och DT	26

6.2.2	PET-DT eller PET-MRT	28
6.3	Ögonstatus och synundersökning	28
6.3.1	Bakgrund och orsaker.....	28
6.3.2	Symtom, tidiga och sena kliniska fynd	29
6.3.3	Tidig upptäckt	30
6.3.4	Diagnostik och utredning	31
6.3.5	Ögonundersökning och indikation för behandling	34
6.3.6	Uppföljning.....	35
6.3.7	Rehabilitering.....	35
6.3.8	Barn – särskilda aspekter	35
6.4	Diagnosbesked	40
Kapitel 7	42
Behandling	42
7.1	Val av behandling	42
7.2	Kirurgi	42
7.2.1	Indikationer för kirurgisk behandling	42
7.2.2	Val av kirurgisk approach och teknik.....	43
7.2.3	Perioperativt omhändertagande	44
7.2.4	Postoperativt omhändertagande.....	45
7.2.5	Komplikationer efter kirurgi	45
7.3	Strålbehandling	46
7.3.1	Strålbehandling av hypofystumörer	46
7.3.2	Strålbehandling av kraniofaryngiom	52
7.3.3	Remitteringsvägar för strålbehandling	53
7.4	Läkemedelsbehandling	54
Kapitel 8	55
Kategorisering av tumören	55
8.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	55
8.2	Anvisningar för hur provtagaren ska hantera provet	55
8.3	Anamnestisk remissinformation.....	56
8.4	Klassificering av tumören	56
8.5	NF-PitNET/NFPA	59
8.6	Laktotrof PitNET/adenom	60
8.7	Somatotrofa PitNET/ hypofysadenom	60
8.8	Kortikotrof PitNET/hypofysadenom.....	61
8.9	Tyreotrof PitNET/adenom	62
8.10	Kraniofaryngiom	62

8.11	Cystor	63
8.12	Aggressiva hypofystumörer/ hypofyskarcinom	63
8.13	Hypofysapoplexi.....	63
Kapitel 9	64	
Multidisciplinär konferens	64	
Kapitel 10.....	66	
NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma.....	66	
10.1	Bakgrund och orsaker	66
10.2	Symtom och kliniska fynd.....	67
10.3	Ärftlighet.....	67
10.4	Utredning	68
10.4.1	Bilddiagnostik	68
10.4.2	Biokemi.....	68
10.4.3	Ögonstatus och synundersökning	68
10.4.4	Patologi.....	69
10.4.5	MDK.....	69
10.4.6	Diagnoskod.....	69
10.5	Behandling	70
10.5.1	Kirurgi	70
10.5.2	Strålbehandling.....	71
10.5.3	Läkemedelsbehandling.....	71
10.6	Uppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom.....	72
10.6.1	Postoperativa komplikationer.....	72
10.6.2	Bilddiagnostisk uppföljning efter hypofyskirurgi	72
10.6.3	Ögonuppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom.....	73
10.6.4	Uppföljning av hormonfunktionen efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom	74
10.6.5	Uppföljning av icke-hormonproducerande makroadenom som inte opereras.....	74
10.7	Incidentalom i hypofysen.....	75
10.7.1	Uppföljning av incidentalom i hypofysen utan kliniska eller biokemiska tecken till hormonrubbing	75
10.8	Graviditet och icke-hormonproducerande hypofysadenom.....	76
10.9	Barn	77
Kapitel 11.....	78	
Prolaktinom.....	78	
11.1	Bakgrund och orsaker	78

11.2	Symtom och kliniska fynd.....	79
11.3	Utredning	80
11.3.1	Biokemi.....	81
11.3.2	Bilddiagnostik	83
11.3.3	Ögonstatus och synundersökning	83
11.3.4	Patologi.....	84
11.3.5	Diagnoskoder	84
11.4	Behandling	84
11.4.1	Läkemedelsbehandling.....	84
11.4.2	Biverkningar av dopaminagonister	86
11.4.3	Kirurgi	87
11.4.4	Strålbehandling.....	87
11.4.5	Resistenta prolaktinom	88
11.4.6	Maligna prolaktinom.....	89
11.5	Uppföljning och behandlingsutvärdering.....	89
11.6	Graviditet.....	91
11.7	Barn – särskilda aspekter	94
Kapitel 12.....		95
Akromegali		95
12.1	Bakgrund och orsaker	95
12.2	Symtom och kliniska fynd.....	95
12.3	Samsjuklighet.....	96
12.4	Utredning	98
12.4.1	Biokemi.....	98
12.4.2	Bilddiagnostik	100
12.4.3	Ögonstatus och synundersökning	100
12.4.4	Diagnoskoder	100
12.5	Behandling	101
12.5.1	Kirurgi	101
12.5.2	Läkemedelsbehandling.....	102
12.5.3	Strålbehandling.....	110
12.6	Uppföljning	111
12.6.1	Postoperativ uppföljning	111
12.6.2	Uppföljning av medicinskt behandlade patienter	112
12.6.3	Återfall	112
12.7	Graviditet.....	113
12.8	Amning.....	114
12.9	Barn – särskilda aspekter	114
12.9.1	Bakgrund och orsaker.....	115

Kapitel 13.....	117
Cushings sjukdom.....	117
13.1 Bakgrund och orsaker	117
13.2 Symtom och kliniska fynd.....	117
13.3 Ärftlighet.....	119
13.4 Utredning	119
13.4.1 Kliniska karaktäristika	119
13.4.2 Biokemi.....	120
13.4.3 Bilddiagnostik	125
13.4.4 Sinus petrosus-kateterisering	126
13.4.5 Patologi.....	126
13.4.6 Ögonstatus och synundersökning	127
13.4.7 Multidisciplinär konferens (MDK).....	127
13.4.8 Utvärdering av samsjuklighet vid påvisad Cushings sjukdom.....	127
13.4.9 Diagnoskoder	128
13.5 Behandling	128
13.5.1 Förstahandsbehandling	129
13.5.2 Andrahandsbehandling.....	130
13.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer	136
13.6 Behandlingsutvärdering.....	137
13.6.1 Utvärdering av hypofysoperation	138
13.6.2 Utvärdering av strålbehandling	139
13.6.3 Utvärdering av medicinsk behandling.....	140
13.6.4 Åtgärder vid utebliven remission.....	141
13.7 Uppföljning	141
13.7.1 Glukokortikoidersättning efter hypofyskirurgi	141
13.7.2 Biokemisk uppföljning	143
13.7.3 Ögonuppföljning	144
13.7.4 Bilddiagnostisk uppföljning	144
13.7.5 Multidisciplinär konferens	145
13.7.6 Åtgärder vid återfall.....	145
13.7.7 Samsjuklighet	145
13.8 Graviditet och fertilitet.....	146
13.9 Omvårdnad och rehabilitering	147
13.10 Barn – särskilda aspekter	148
13.10.1 Symtom	148
13.10.2 Utredning	149
13.10.3 Behandling.....	150
Kapitel 14.....	152
TSH-producerande hypofystumörer – TSHom	152
14.1 Bakgrund.....	152
14.2 Utredning	153

14.2.1	Diagnoskoder	155
14.3	Behandling	156
14.4	Långtidskonsekvenser	157
Kapitel 15	158
Kraniofaryngiom	158
15.1	Bakgrund och orsaker	158
15.2	Symtom och kliniska fynd	158
15.2.1	Symtom och kliniska fynd hos vuxna	158
15.2.2	Debutsymtom	159
15.2.3	Symtom under uppföljning	159
15.2.4	Hypotalamisk obesitas	160
15.2.5	Neuropsykiatriska problem	162
15.2.6	Sömnstörning	163
15.3	Hypofyssvikt	164
15.4	Utredning	165
15.4.1	Anamnes och status	165
15.4.2	Hormonell utvärdering	165
15.4.3	Bilddiagnostik	165
15.4.4	Ögonstatus och synundersökning	166
15.4.5	Övriga undersökningar	166
15.4.6	Multidisciplinär konferens (MDK)	166
15.4.7	Patologi	166
15.4.8	Diagnoskod	166
15.5	Behandling	167
15.5.1	Kirurgisk behandling	167
15.5.2	Strålbehandling av kraniofaryngiom	169
15.5.3	Intracystisk behandling av kraniofaryngiom	170
15.5.4	Läkemedelsbehandling av papillärt kraniofaryngiom	171
15.6	Uppföljning	172
15.6.1	Behandlingsutvärdering – bilddiagnostik	172
15.6.2	Hypofyssvikt	172
15.6.3	Ögonuppföljning	172
15.6.4	Återfall	173
15.6.5	Följsjukdomar	173
15.7	Graviditet	173
15.8	Barn – särskilda aspekter	174
15.8.1	Symtom och kliniska fynd	174
15.8.2	Symtom under uppföljning	174
15.8.3	Hypofyssvikt och hormonersättning	175
15.8.4	Uppföljning	175
15.8.5	Utredning och behandling	175

Kapitel 16.....	176
Cystor.....	176
16.1 Bakgrund och orsaker	176
16.2 Symtom och kliniska fynd.....	176
16.3 Ärftlighet.....	177
16.4 Utredning	177
16.4.1 Biokemi.....	177
16.4.2 Radiologi.....	177
16.4.3 Ögonstatus och synundersökning	178
16.4.4 Patologi.....	178
16.4.5 Diagnoskod.....	178
16.5 Behandling	178
16.5.1 Kirurgi	178
16.5.2 Strålbehandling.....	178
16.5.3 Läkemedelsbehandling.....	179
16.6 Uppföljning	179
16.7 Graviditet.....	179
 Kapitel 17.....	 180
Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom.....	180
17.1 Klinisk karaktäristik och patologi.....	180
17.2 Utredning	182
17.2.1 Diagnoskod.....	182
17.3 Behandling	183
17.4 Behandlingsutvärdering.....	185
17.5 Uppföljning	185
 Kapitel 18.....	 186
Hypofysapoplexi	186
18.1 Bakgrund.....	186
18.2 Symtom och kliniska fynd.....	186
18.3 Utredning	187
18.3.1 Diagnoskod.....	187
18.4 Primär behandling	188
18.5 Neurokirurgisk behandling.....	188
18.6 Uppföljning	189

Kapitel 19.....	190
Hypofysit.....	190
19.1 Bakgrund och orsaker	190
19.2 Symtom och kliniska fynd.....	191
19.3 Ärftlighet.....	191
19.4 Utredning	192
19.4.1 Biokemi.....	192
19.4.2 Ögonstatus och synundersökning	192
19.4.3 Radiologi.....	193
19.4.4 Patologi.....	193
19.4.5 Diagnoskod.....	194
19.4.6 Behandling.....	195
19.4.7 Läkemedelsbehandling.....	195
19.4.8 Kirurgi	196
19.4.9 Strålbehandling.....	196
19.5 Uppföljning	196
19.6 Graviditet.....	196
 Kapitel 20.....	 198
Hypofyssvikt	198
20.1 Bakgrund och orsaker	198
20.2 Utredning	198
20.2.1 Klinisk värdering	198
20.2.2 Biokemi.....	198
20.2.3 Diagnoskod.....	201
20.3 Behandling	201
20.4 Uppföljning	203
20.5 Fertilitet och graviditet	203
20.6 Peri- och postoperativ monitorering och behandling.....	204
20.6.1 Kortison	204
20.6.2 Vätskebalans	205
20.6.3 Generell hypofysfunktion	205
20.7 Barn – särskilda aspekter.....	206
20.7.1 Utredning	206
20.7.2 Behandling.....	206
20.7.3 Uppföljning.....	207
 Kapitel 21.....	 208
Omvårdnad och rehabilitering	208
21.1 Information och delaktighet	208
21.1.1 Psykosocialt stöd	208

21.2	Kontaktsjuksköterska	209
21.3	Aktiva överlämningar	210
21.4	Rehabilitering	211
21.5	Omvårdnad vid kirurgi	212
21.5.1	Preoperativ information.....	212
21.5.2	Postoperativ omvårdnad	212
21.5.3	Neurologstatus	212
21.5.4	Specifik omvårdnad	213
21.5.5	Postoperativ uppföljning	215
21.6	Egenvård.....	215
21.6.1	Rökning	215
21.6.2	Alkohol.....	216
21.6.3	Fysisk aktivitet	216
21.6.4	Hormonersättning	217
21.7	Utbildning av patient och närstående	218
21.8	GH-behandling hos barn och ungdomar.....	219
21.9	Sexuell hälsa.....	220
21.9.1	Bakgrund	220
Kapitel 22.....	223	
Kognitiv dysfunktion hos barn och vuxna patienter med hypofystumörer	223	
22.1	Bakgrund och orsaker	223
22.2	Utredning och uppföljning.....	224
Kapitel 23.....	226	
Palliativ vård och insatser.....	226	
Kapitel 24.....	227	
Uppföljning av vården	227	
24.1	Svenska Hypofysregistret.....	227
24.2	Cancerregistret.....	228
Kapitel 25.....	229	
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	229	
Kapitel 26.....	230	
Förslag på fördjupning.....	230	

Kapitel 27	232
Vårdprogramgruppen	232
27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	232
27.2 Vårdprogrammets nationella arbetsgrupp	232
27.3 Vårdprogramgruppens övriga medlemmar	233
27.4 Adjungerade författare	235
27.5 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	236
27.6 Jäv och andra bindningar	236
27.7 Vårdprogrammets förankring	236
Kapitel 28	239
Referenser	239
Bilaga 1	283
Sjukregler	283
Sjukregel 1	283
Sjukregel 2	283
Sjukregel 3	283
Bilaga 2	284
Förslag på behandlingsstart och uppföljning av vuxna som får tillväxthormon (GH)	284
Bilaga 3	285
Förslag på behandlingsstart och uppföljning av barn som får tillväxthormon (GH)	285
Bilaga 4	286
Etomidatbehandling vid Cushings syndrom	286
Bakgrund	286
Indikation för etomidatbehandling	286
Behandling	287
Vidare behandling	288

KAPITEL 1

Sammanfattning

Varje år diagnostiseras mer än 500 patienter med hypofystumörer i Sverige. Även om majoriteten av tumörerna är histologiskt godartade så kan konsekvenserna av själva tumören ha stor inverkan på patienternas livskvalitet, både genom påverkan på syn och hormonproduktion, samt genom konsekvenser av den behandling som krävs. Av stor betydelse är att samtliga patienter med hypofystumörer genomgår en strukturerad utredning, för att vården ska kunna erbjuda den behandling som bedöms som mest adekvat för den enskilde individen.

Vi anser att vårdprogrammet är viktigt för att svenska patienter med hypofystumörer ska utredas och behandlas på ett likartat sätt, oavsett var i landet de bor. I vårdprogrammet finns rekommendationer för bland annat hur de biokemiska, radiologiska och patologiska diagnoserna ställs på ett optimalt sätt, vilka behandlingsalternativ som är mest lämpliga utifrån tumörtyp, storlek och utbredning, samt hur patienterna följs upp. Vårdprogrammets rekommendationer är också viktiga för att undvika onödiga undersökningar hos patienter med mindre förändringar i hypofysen, ändringar som inte kommer att påverka patienternas hälsa.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av hypofystumörer och andra processer i hypofysen.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och version 2.0 är fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-06-25. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland.

Tabell 2.2. Tidigare versioner av vårdprogrammet.

Datum	Beskrivning av förändring
2021-06-15	Version: 1.0

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

Samtliga kapitel i vårdprogrammet har uppdaterats i den nya versionen. Dessutom har det tillkommit ett nytt kapitel om hypofysit.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att

uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen 2017:30) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är [Patientlagen](#) och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och metoder för att förebygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, få en ny medicinsk bedömning och få en fast vårdkontakt (3 kap. 1–2 §).

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

2.5 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

2.6 Vårdprogrammets innehåll

Detta vårdprogram gäller följande sjukdomar (ICD-10 koder):

- Icke-hormonproducerande hypofysadenom (D35.2).
- Prolaktinom (D35.2 + E22.1).
- Akromegali (D35.2 + E22.0).
- Cushings sjukdom (D35.2 + E24.0).
- TSH-producerande hypofysadenom (D35.2 + E05.8).
- Kraniofaryngiom (D35.3).
- Hypofyscystor. (Ingen specifik kod finns. D44.3 eller E23.6 används dock ofta.)
- Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom (D75.1).
- Hypofysapoplexi (D35.2).
- Hypofyssvikt (E23.0).
- Hypofysit (E23.6).

Vårdprogrammet riktar sig till alla som i sin kliniska vardag kan stöta på patienter med hypofyssjukdomar, till exempel primärvården, utredningsenheter och specialistenheter. Vanliga symtom hos patienter med hypofystumör,

såsom trötthet, huvudvärk och synförsämring, är också vanliga hos den allmänna befolkningen. Därför söker sig patienterna oftast först till primärvården för besvären. Vårdprogrammet vänder sig också till enheter som specifikt utreder patienter med hypofystumörer, ofta efter att ha blivit remitterade dit från primärvården. Slutligen riktar vårdprogrammet sig till högspecialiserade enheter som handlägger patienter med hypofystumörer av olika slag.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen för hypofystumörer och fastställts av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-06-25. Samverkan har även skett med Nationellt programområde (NPO) endokrina sjukdomar. Ansvarigt regionalt cancercentrum är RCC Stockholm Gotland. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner.

2.7 Vårdnivåer

Vårdprogrammet beskriver vård på fyra olika vårdnivåer:

- a. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.
- b. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga flertalet fall och som har möjlighet till kontakt med MDK.
- c. Sjukhus med väl subspecialiserad specialistsjukvård. Oftast universitetssjukhus.
- d. Enhet, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att skapa ett gemensamt nationellt dokument som täcker utredning, behandling och uppföljning av patienter med hypofystumörer. Även om det finns likheter i handläggningen av patienter med hypofystumörer, speciellt i början av den diagnostiska processen, så finns det stora skillnader när det gäller den fortsatta utredningen, behandlingen och uppföljningen. Målet med vårdprogrammet är således att ta fram handfasta evidensbaserade rekommendationer för samtliga steg i den ofta komplexa process som patienter med alla typer av hypofystumörer går igenom, från diagnos till långtidsuppföljning. Se även [Kapitel 25 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#).

KAPITEL 4

Ärftlighet

4.1 Hypofystumörer

Rekommendationer

Molekylärgenetisk utredning av en patient med hypofysadenom bör övervägas vid något av följande:

- Insjuknande med GH-producerande tumör före 19 års ålder.
- Förekomst av en annan endokrin tumör associerad med hypofystumör (se tabell 4.1.2).
- Förekomst av symtom eller labbfynd typiska för ett syndrom associerat med hypofystumör.
- Insjuknande före 50 års ålder med en nära släkting som insjuknat med hypofystumör före 50 års ålder eller annan endokrin tumör associerad med hypofystumör oavsett ålder.

De flesta hypofystumörer är sporadiska. Ärftliga former av hypofystumörer utgör cirka 5 % av alla fall [1-3] och kan förekomma isolerade med endast hypofysrelaterade symtom, eller vara en del av mer komplexa ärftliga syndrom (se tabell 4.1.2). Man bör alltid efterfråga familjehistoria och associerade symtom (se [Kapitel 26 Förslag på fördjupning](#): Coopmans 2022, Vasilev 2020, Sousa 2023).

Om en sjukdomsorsakande ärftlig mutation bekräftas hos en patient med hypofystumör, eller om det finns en släkting med ett syndrom associerat med hypofystumör (se tabell 4.1.2), rekommenderas remiss till klinisk genetisk mottagning för genetisk vägledning och familjeutredning. I fall med MEN1 eller syndrom med andra manifestationer rekommenderas syndrom-anpassad uppföljning. Vid FIPA finns dock låg penetrans och liten risk för kliniska symtom, och värdet av familjeutredning och kontroller är tveksamt [4, 5] varför individuell bedömning får ske. En lämplig uppföljning kan vara att informera vuxna om symtom på hypofystumör och hos barn och ungdomar erbjuda kliniska kontroller med avseende på accelererad längdtillväxt och GH/IGF-I och prolaktin.

4.1.1 Familjärt isolerat hypofysadenom (familial isolated pituitary adenoma, FIPA)

FIPA definieras som när en patient har två eller fler nära släktingar med hypofystumörer, och förekommer hos 2 % av alla fall av hypofysadenom.

Det är bara hos 15–30 % av FIPA-familjer som en genetisk orsak identifieras. Det finns två kända syndrom där hypofystumörer förekommer som en isolerad manifestation [6]:

Hypofystumör predisposition syndrom 1 (*AIP*-related FIPA, Pituitary Adenoma 1, multiple types PITA1) är ett autosomalt dominant ärftligt syndrom orsakat av mutationer i *AIP*-genen.

- Mutationer i *AIP*-genen identifieras hos cirka 17–30 % av familjer med FIPA och hos cirka 9 % av patienter med hypofystumör diagnostiserad före 30 års ålder [5, 7, 8]. I familjer med FIPA och hormonproducerande adenom påvisas *AIP*-mutationen i 40 % av fallen.
- I familjer med *AIP*-mutation är GH-producerande adenom vanligast. Därefter följer prolaktin-producerande, både GH- och prolaktin-producerande samt endokrint inaktiva hypofystumörer. TSH-, ACTH- och gonadotropin-producerande hypofystumörer är mycket sällsynta.
- Median debutålder hos patienter med *AIP*-associerad hypofystumör är cirka 20–24 år (range 6–66 år).
- Syndromet är autosomalt dominant vilket innebär att barn, syskon och föräldrar till indexpersonen har 50 % sannolikhet att ha samma anlag, och till följd av detta ha ökad risk för hypofystumörer.
- Penetrans: 15–30 % av *AIP*-mutationspositiva individer, identifierade via familjescreening och ursprungligen bedömda som friska, diagnostiseras prospektivt med hypofystumör [8–11].

X-bunden acrogigantism (X linked acrogigantism, X-LAG, chromosome Xq26.3 duplication syndrome) är en mycket sällsynt orsak till isolerat hypofysadenom med 36 rapporterade fall och endast 3 familjer med familjär presentation (FIPA) med drabbade individer i 2 generationer [6].

- Orsakad av heterozygot eller hemizygot duplikation av Xq26.3-region innehållande GPR101-gen.
- Xq26.3-duplikation kan förekomma som en ärftlig förändring eller som somatisk mosaicism.

- X-LAG kännetecknas av ökad tillväxt med debut i ung ålder (alla kända fall debuterade före 4 års ålder) orsakad av isolerad GH-överproduktion.
- I majoriteten av fall observeras associerad överproduktion av prolaktin.
- X-LAG-relaterade symtom: akral tillväxt, grova ansiktsdrag, ökad aptit, acanthosis nigricans, sömnapné eller snarkning och hyperhidros [6, 12].

I 70–85 % av alla FIPA-familjer påvisas ingen genetisk orsak. I de flesta fallen är orsaken sannolikt multifaktoriell. Ett fåtal studier har föreslagit mutationer i enstaka andra gener som sjukdomsorsakande, men på grund av låg frekvens har detta inte kunnat valideras, och genetisk testning av dessa gener rekommenderas inte [6, 12].

Lynchs syndrom är ett ärftligt cancerpredisponerande syndrom som framför allt medför ökad risk för att utveckla koloncancer och hos kvinnor även endometrie- och ovarialcancer. Fem hypofystumörer har hittills rapporterats med en anhopning av kortikotrofa aggressiva tumörer (varav 1 karcinom) (se [Kapitel 17 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom](#)). Orsaken är en germline-mutation i en av fyra gener (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS 2*) som är involverade i en mismatchning i reparationssystemet (DNA mismatch repair, MMR). MMR-systemet är ansvarigt för igenkänning och reparation av en felaktig basparning som kan uppstå under DNA-replikation och rekombination, samt även vid vissa DNA-skador. Vid mutationer av dessa gener utfaller immunhistokemisk färgning för motsvarande protein negativt. Eftersom Lynch-associerade tumörer svarar bra på behandling med immuncheckpointhämmare samt att det är enkelt att med immunhistokemi screena för om en mutation föreligger, bör denna undersökning utföras på aggressiva hypofystumörer hos patienter med hereditet för kolon-, endometrie- eller ovarialcancer respektive hos patienter som själva tidigare behandlats för någon av dessa tumörer. Avvikande resultat av immunhistokemisk färgning bör bekräftas med mutationsanalys.

4.1.2 Ärftliga syndrom associerade med hypofystumörer

Tabell 4.1.2. Syndrom associerade med hypofystumörer orsakade av ärftliga och somatiska mutationer.

Namn	Gen	Ärftlig/ somatisk	Penetrans för hypofystumörer	Fenotyp Mer information →
Multipel endokrin neoplasia typ 1 (MEN1)	MEN1	Ärftligt AD	30–40 %	Primär hyperparatyreoidism, hypofystumörer (främst prolaktin-producerande och endokrint inaktiva), neuroendokrina pankreastumörer → NVP Neuroendokrina bukumörer (GEP-NET)
Multipel endokrin neoplasia typ 4 (MEN4)	CDKN1B	Ärftligt AD	37 %	MEN1-liknande fenotyp → NVP Neuroendokrina bukumörer (GEP-NET)
McCune-Albright's syndrom	GNAS	Somatisk mosaik (ej ärftlig)	20–50 %	Cafe-au-lait-fläckar, fibrös dysplasi i skelettet, tidig pubertet, GH-överproduktion
Carney-komplex	PRKAR1A (70 %) PRKACB Okänd gen på 2p16	Ärftligt AD	10–20 %	Primär pigmenterad nodulär adrenokortikal sjukdom (PPNAD), pigmentering i hud och slemhinnor (lentiginos), myxom i hjärta, hud, brosk m.m., schwannom, testikeltumörer, duktala brösttumörer och andra endokrina tumörer i till exempel sköldkörtel
Ärftligt feokromocytom/ paragangliom med hypofystumör (3PA)	SDHA SDHB SDHC SDHD SDHAF2 MAX	Ärftligt AD	< 1 %	Hypofystumörer förekommer sällan som isolerat symtom. Främst hos patienter som redan har diagnostiserats med feokromocytom eller paragangliom. → NVP Binjuretumörer

Namn	Gen	Ärftlig/ somatisk	Penetrans för hypofystumörer	Fenotyp Mer information →
DICER1-syndrom	DICER1	Ärftligt AD	< 1 %	Hypofysblastom, pleuropulmonalt blastom, ovariala tumörer med ursprung i stromat av "sex cord", cystiskt nefrom, multinodulär struma, tyreoidacancer.
Neurofibromatos typ 1 (NF1)	NF1	Ärftligt AD	låg	→ NVP Neuroendokrina tumörer (GEP-NET) → uppföljning av barn och vuxna [13]
Lynchs syndrom	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS 2</i>	Ärftligt AD	låg	Kolorektalcancer, livmoderkroppscancer, ovarialcancer → NVP Tjock- och ändtarmscancer → NVP Livmoderkroppscancer

4.1.3 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom

Rekommendationer

- För handläggning av patienter med aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom rekommenderas genetisk utredning i samma kliniska situationer som hos patienter med icke-aggressiva hypofystumörer (se ovan) [14].

4.2 Hypofyssvikt

Ärftliga former av hypofyssvikt utgör cirka 7 % av alla fall [15]. Utredning kan göras med en genpanel som omfattar samtliga gener som är kända för att orsaka hypofyssvikt. Ett negativt resultat utesluter dock inte en ärftlig orsak. Om analysen påvisar en sjukdomsorsakande mutation, rekommenderar vi remiss till klinisk genetisk mottagning för genetisk vägledning, släktutredning samt i förekommande fall rekommendationer för anpassad uppföljning.

Utvecklingen av hypotalamus-hypofysaxel under embryogenes styrs av en komplex kaskad av transkriptionsfaktorer och signalmolekyler. Mutationer i de kodande generna för dessa orsakar kongenital hypofyssvikt som kan

manifesteras som isolerade hormonbrister, kombinerad hormonbrist eller en del av ett mer komplext ärftligt syndrom (se tabell 4.2).

Barn med sällsynta syndromala former av primär hypofyssvikt kan upptäckas redan i spädbarnsperioden på grund av typiska associerade medfödda missbildningar och avvikelser i sin neurologiska status:

- Kraniofaciala missbildningar och medellinjedefekter: läpp- eller gomspalt, synnervshypoplasi, mikroftalmi, anoftalmi (septo-optisk dysplasi).
- Neurologiska symtom till följd av missbildningar i strukturer som utvecklas från framhjärnan: agenesi av septum pellucidum eller corpus callosum, holoprosencefali.

Tabell 4.2. Ärftliga former av hypofyssvikt.

Gen	Ärvn.	Hormonbrist	Associerad fenotyp
Hormonbrister utan associerade missbildningar			
<i>PROP1</i>	<i>AR</i>	Progressiv hypofyssvikt CPHD*, tilltagande ACTH-brist	
<i>POU1F1</i>	<i>AD, AR</i>	GH, TSH, PRL	
<i>GH1</i>	<i>AD, AR</i>	GH	
<i>TBX19</i>	<i>AR</i>	ACTH	Gulsot hos nyfödda, hypoglykemi
Hormonbrister med kraniofaciala missbildningar			
<i>PITX2</i>	<i>AD</i>	GH	Axenfeld-Riegers syndrom, typ 1
<i>LHX4</i>	<i>AD</i>	CPHD	Missbildningar i lillhjärnan och bakre skallgropen
Hormonbrister med kraniofaciala missbildningar och avvikelser i andra organ			
<i>OTX2</i>	<i>AD</i>	CPHD	Ögonmissbildningar, gomspalt, epilepsi, hypotoni, utvecklingsstörning
<i>LHX3</i>	<i>AR</i>	CPHD	Begränsad rotation i nacken, hörselnedsättning
<i>SOX2</i>	<i>AD</i>	LH, FSH	Ögonmissbildningar, hörselnedsättning, esofagusatresi, genitila missbildningar, diplegi
<i>SOX3</i>	<i>X-bunden</i>	IGHD*, CPHD	Utvecklingsstörning, infundibulum hypoplasi
<i>HESX1</i>	<i>AD, AR</i>	IGHD, CPHD	Hypofyshypoplasi, septo-optisk dysplasi, neurologiska avvikelser, utvecklingsstörning
<i>GLI2</i>	<i>AD</i>	CPHD	Culler-Jones syndrom, polydactyli, holoprosencefali, partiell agenesi av corpus callosum, solitär median maxillar framtand
<i>FGF8</i>	<i>AD</i>	LH, FSH, DI*	Hypogonadotrop hypogonadism, hypo- eller anosmi, medellinjedefekter

* CPHD: combined pituitary hormone deficiency, IGHD: isolated growth hormone deficiency, DI: diabetes insipidus. För en komplett lista av gener med rapporterade mutationer associerade med hypofyssvikt, se [Förslag på fördjupning](#): Gregory 2019, Xatzipsalti 2019.

KAPITEL 5

Symtom och tidig utredning

5.1 Symtom och kliniska fynd

Hypofystumörer kan ge en mängd olika symtom hos patienterna. Kliniska situationer som kan tyda på hypofystumör:

- Ögonsymtom och synnedsättning som inte kan förklaras av en rutinmässig ögonundersökning.
- Symtom och tecken som indikerar brist på ett eller flera hypofyshormoner, inklusive menstruationsrubbningar hos kvinnor i fertil ålder.
- Symtom och tecken som indikerar överproduktion av GH (akromegali).
- Symtom och tecken som indikerar överproduktion av ACTH (Cushings sjukdom).
- Symtom och tecken som indikerar överproduktion av TSH.
- Barn med symtom som indikerar ökat intrakraniellt tryck.
- Barn med långsam längdtillväxt eller pubertetsavvikelser.

KAPITEL 6

Diagnostik

6.1 Biokemi

Bedömningen av eventuell hypofyssvikt är i högsta grad beroende av biokemiska analysmetoder. Samma gäller för bedömning av eventuell hormonöverproduktion från en hypofystumör. Det är därför viktigt att de metoder som används för hormonanalyser är standardiserade och av god kvalitet. Vidare är det viktigt att känna till eventuella svagheter hos den analysmetod som har använts för att tolka provsvaren, och huruvida skillnader mellan analysmetoder påverkar överförbarhet av klinisk beslutsgräns. För detaljer se respektive kapitel.

6.2 Bilddiagnostik

6.2.1 Diagnostisk MRT och DT

Rekommendationer

- Magnetkameraundersökning är förstahandsmetod för radiologisk utredning och uppföljning av patienter med förändringar i sella.
- När magnetkameraundersökning är kontraindicerad bör DT av hypofysen genomföras.

Magnetresonansundersökning (magnetkameraundersökning, MRT-undersökning) är förstahandsmetod för radiologisk utredning och uppföljning av hypofystumörer, kraniofaryngiom och cystiska förändringar i sella [16].

Datortomografi (DT) kan i vissa fall vara till hjälp vid misstanke om annan diagnos än hypofysadenom eller vid identifiering av förkalkningar.

Rekommendationer

- För patienter med hypofystumör bör specifika sellasekvenser användas. Snitten ska vara tunna, ha ett litet field-of-view (FOV) och bör inkludera bilder som är kontrastmedelsförstärkta med gadolinium (Gd). Undersökningarna bör omfatta T1 sag ≤ 2 mm, T1 cor ≤ 2 mm, T2 cor ≤ 2 mm, T1 Gd cor ≤ 2 mm och T1 Gd sag ≤ 2 mm. För makroadenom kan snittjockleken ökas till 3 mm.
- En 3D Spin-ekosekvens med rekonstruktioner i sagittellt och koronärt plan kan vara ett alternativ till 2D-sekvenser.

Rekommendationer

- För patienter med mikroadenom (≤ 1 cm), där en ACTH- eller GH-producerande tumör misstänks, bör även dynamisk undersökning efter gadoliniumtillförsel inkluderas.

Mikroadenom är normalt isointensa med normal hypofysvävnad på T1-viktad sekvens. Vid dynamisk bildtagning under Gd-tillförsel laddar adenomet generellt senare än normal hypofysvävnad. Observera dock att även isointens laddning kan förekomma såväl som ”retained contrast” med hyperintensitet. På T2-viktade sekvenser är adenom ofta något hyperintensa.

Makroadenom har jämfört med mikroadenom oftare en heterogen presentation, inte minst beroende på inslag av blödningar, cystor eller nekrosutveckling. Signalmönstret är ofta samma som vid mikroadenom, men jämförs här med gråsubstans och inte med omgivande hypofysvävnad, som kan vara svår att avgränsa mot tumören.

Rekommendationer

- Vid diagnostiserat adenom bör storleken anges (diametrar i de tre huvudplanen) samt den parasellära och suprasellära utbredningen.

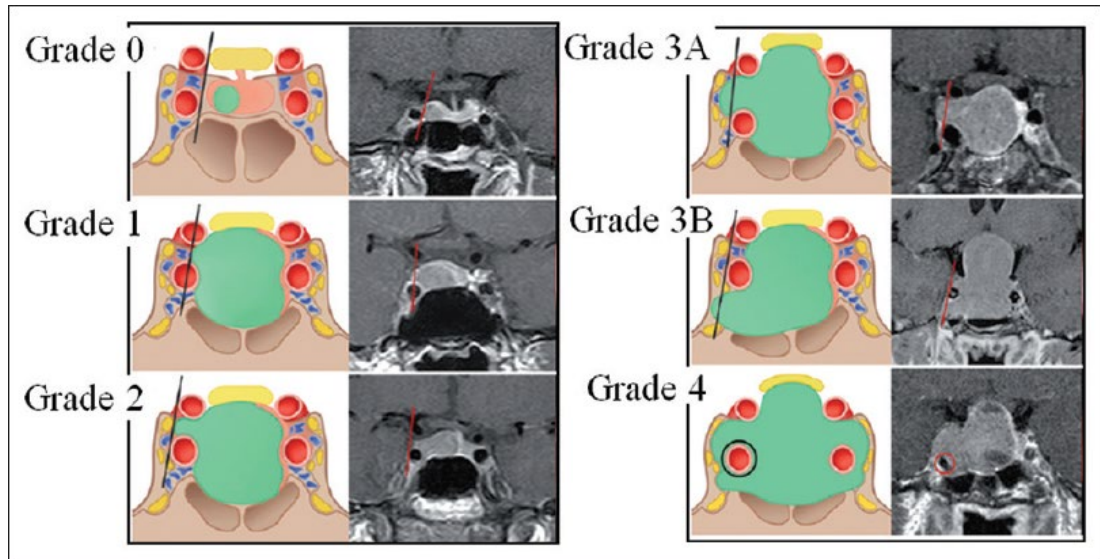
Vid diagnostiserat adenom bör storleken anges (diametrar i de tre huvudplanen) samt den parasellära utbredningen enligt modifierad KNOSP [17] och den suprasellära utbredningen enligt SIPAP (figur 6.2.2.1) [18].

Även förändringar omkring adenomet eller hypofysen bör noteras, såsom uppdrivning av hypofysen lateralt om adenomet vid mikroadenom, formförändringar och uttunning eller destruktion av sellabotten och deviation av infundibulum till kontralaterala sidan, suprasellära utbredning,

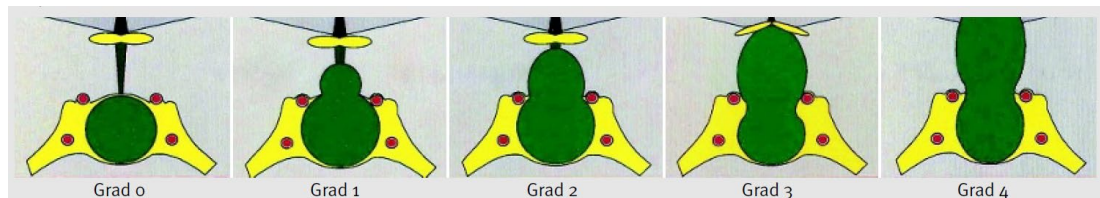
chiasmopåverkan och indentation genom diafragma sellae. Dessutom bör påverkan på kärl och sinus cavernosus dokumenteras.

Observera att incidentalom är vanligt förekommande med upp till 30 % i obduktionsmaterial.

Figur 6.2.2.1 a. Kategorisering av parasellär utbredning enligt KNOSP.



Figur 6.2.2.1 b. Kategorisering av suprasellär utbredning enligt SIPAP.



6.2.2 PET-DT eller PET-MRT

Utredning med PET ingår inte i klinisk rutin.

6.3 Ögonstatus och synundersökning

6.3.1 Bakgrund och orsaker

Synnervskorsningen (chiasma) ligger anatomiskt cirka en centimeter ovanför hypofysen. Små tumörer i hypofysen orsakar inte någon synpåverkan, medan stora tumörer kan ge upphov till synsymtom och då i första hand bitemporalt inskränkta synfält. Synnedsättningen beror på att tumören komprimerar synbanan, vanligtvis synnervskorsningen [19]. Ibland medför de anatomiska

förhållandena eller tumörens växtsätt att synnerven eller tractus opticus påverkas istället för chiasma. Synnedsättningen vid chiasmakompression är bitemporal medan den vid synnervskompression är monokulär eller asymmetrisk mellan ögonen och vid tractuspåverkan homonym.

Lateralt om hypofysen finns sinus cavernosus, där bland annat ögonrörelsenerverna (oculomotorius-, trochlearis- och abducensnerverna) passerar. En tumör som expanderar lateralt kan ge dubbelseende, anisokori, nedsatt känsel i och kring ögat samt hängande ögonlock.

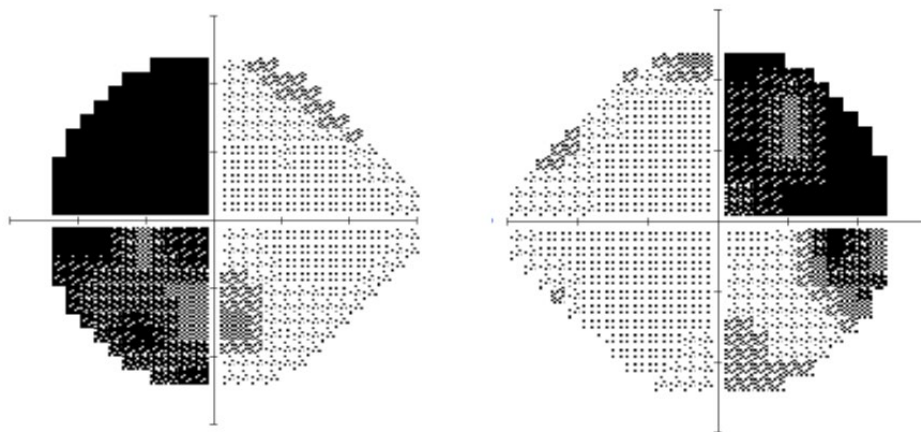
6.3.2 Symtom, tidiga och sena kliniska fynd

Synpåverkan som beror på en synbanekomprimerande tumör kan upptäckas för att patienten besöker optiker, primärvårdsläkare eller ögonläkare för en synnedsättning. Synnedsättningen kan ibland beskrivas som en synfältsdefekt, men också som en generell synförsämring på ett eller båda ögonen, försämrat djupseende eller dubbelseende. I ett tidigt skede kan synskärpan vara normal och synnerven ha normalt utseende. Avvikelse på synfältsundersökningen är vanligtvis det som leder till att ögonläkaren misstänker kompression av synbanan. Enligt en studie var det initiala symtomet på hypofystumör synrelaterat i så många som cirka 41 % av fallen [20].

Icke-hormonproducerande hypofysadenom upptäcks oftast inte förrän de blivit så stora att de ger synpåverkan. Cirka 70 % av patienterna uppvisar synfältsdefekter vid diagnos, och av dessa föreligger synnervsatrofi hos cirka 40 % [19, 21]. Enligt Svenska hypofysregistret 2008–2018 hade 50 % av patienterna synfältsdefekter vid diagnos.

Vanligast är att synnervskorsningen drabbas [19]. Kompressionen av synnervskorsningen ger upphov till en temporal synfältsdefekt för båda ögonen (bitemporal synfältsdefekt). När chiasma komprimeras nedifrån påverkas framför allt de övre temporala delarna av synfälten.

Figur 6.3.2. Bitemporal synfältsdefekt vid chiasmakompression av en hypofystumör.



Även synskärpan kan bli nedsatt om synbanekompressionen är uttalad och engagerar de centrala fibrerna i synnerverna. Synskärpan kan bli nedsatt mer på det ena än det andra ögat om kompressionen av synnerverna är asymmetrisk. Då ses också en relativ afferent pupilldefekt.

Synnervsatrofi utvecklas när chiasma och/eller synnerverna har komprimerats av en tumör under längre tid. Atrofin innebär att synen inte kan återhämta sig helt trots dekompression av nerverna [22].

Om ögonrörelsenerverna i sinus cavernosus också blir påverkade kan patienten se dubbelt, eventuellt kombinerat med anisokori och ptos.

6.3.3 Tidig upptäckt

Rekommendationer

- När en rutinmässig ögonundersökning inte förklarar en synnedsättning bör en ögonläkare göra en synfältsundersökning och papillbedömning.
- Patienter som har synnervsatrofi och/eller synfältsdefekter som kan bero på synbanekompression, bör utan fördröjning undersökas med magnetkameraundersökning av hypofys och synbanor.

När en person uppsöker en optiker eller primärvårdsläkare för gradvis försämring av synen, där byte av glasögon inte leder till en symptomförbättring, bör en remiss utfärdas till ögonläkare. Om ögonläkaren upptäcker synnervsatrofi eller inte kan förklara synsymtomen med en vanlig ögonundersökning bör synbanefunktionen kartläggas med

synfältsundersökning (perimetri). När en patient visar sig ha synnervsatrofi och/eller har synfältsdefekter som kan bero på synbanekompression bör ögonläkaren utan fördröjning beställa magnetkameraundersökning av synbanan. Om en hypofystumör upptäcks bör remiss utfärdas till endokrinolog för bedömning.

Med tidig diagnostik och behandling går det att undvika att patienten utvecklar synnervsatrofi och kvarstående synnedsättning.

6.3.4 Diagnostik och utredning

Rekommendationer

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av ett makroadenom i hypofysen.
- Hos en patient med hypofystumör bör ögonläkare bedöma om en nedsatt syn och synfältpåverkan kan förklaras av hypofystumören, ange om fynden är säkerställda samt bedöma betydelsen av undersökningsfyndet (klinisk signifikans).
- Vid en uppföljande synundersökning av en patient med hypofystumör görs en avvägd bedömning av om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Patienter med mikroadenom behöver inte synundersökas.

När en endokrinolog eller neurokirurg konstaterar att en tumör komprimerar eller misstänks kunna påverka synbanan bör remiss utfärdas till en ögonläkare (allmänöftalmolog eller neuroöftalmolog) för en fullständig ögonundersökning. Synundersökningens syfte är att kartlägga om en tumör nära synnerv och chiasma påverkar synen. Undersökningen bör i första hand innebära en undersökning av synskärpa och synfält. Men undersökningen bör också innefatta anamnes för tidigare synfel och ögonsjukdomar; undersökning av bästa korrigerade synskärpan (visus) och synfältsundersökning (perimetri); undersökning av hela ögat inklusive papill och näthinna (gärna med fotodokumentation och OCT av papill och makula) samt ögonrörlighet, pupillstatus och ev. förekomst av ptos.

Uppföljande undersökningar kan begränsas till att endast innefatta undersökning av visus samt perimetri.

Förnyad fullständig ögonundersökning bör göras om ögonläkaren utifrån visus- och perimetriresultaten misstänker någon annan synpåverkande sjukdom

eller när synen eller synfältet försämras och man radiologiskt inte kan konstatera en kompression av chiasma eller synnerv.

6.3.4.1 Synskärpa (visus)

Bästa korrigerade synskärpa (visus) på avstånd bör ingå. Resultatet bör anges som bättre, sämre eller oförändrat i förhållande till ev. tidigare synskärpevärden.

6.3.4.2 Synfält

Rekommendationer

- Synfältsundersökning bör helst utföras med statisk datorperimetri med tröskelmätande program.
- Vid uppföljning av en patient med synpåverkan bör man undvika att byta mellan olika program, eller typ av apparater.

Synfältsundersökning bör i första hand utföras med s.k. statisk datorperimetri med tröskelmätande program, till exempel Humphrey 24-2 eller 30-2 [23]. Undvik att på samma patient byta mellan olika program, eller typer av apparater. Olika ögonkliniker kan dock ha tillgång till olika apparatur. Om en synfältsundersökning ska följas upp på en annan klinik som har en annan typ av synfältsapparat bör ny perimetri göras i nära anslutning till överföringen mellan klinikerna för att kunna göra jämförelser mot ett baslinjeresultat.

Om statisk datorperimetri av någon anledning inte kan genomföras, kan man gå över till kinetisk perimetri (t.ex. Goldman) om sådan finns tillgänglig på ögonkliniken.

Synfältsdefekten är oftast bitemporal, men inte alltid, och därför behöver mönstret anges specifikt i bedömningen (bitemporalt/monokulärt/junction/homonymt) [19].

Synfältets tillförlitlighet bör bedömas. Någon fastställd rekommenderad gräns för när ett synfält har för svag tillförlitlighet för att kunna användas finns inte, och klinikerns bedömning blir därför avgörande. Som hjälp i bedömningen kan sedvanliga reliabilitetssiffror användas samt reproducerbarhet mot och variabilitet mellan tidigare synfältsundersökningar. Synfältsundersökningar kan behöva upprepas en eller flera gånger för att reproducerbarheten ska kunna avgöras. Beskriv synfältsdefekterna som irrelevanta eller icke-tolkningsbara om de inte korrelerar med tumörens storlek och lokalisation, om synfältsavvikelserna inte är reproducerbara och reliabilitetsparametrarna är

mycket svaga. Synfältsdefekterna bör givetvis också relateras till eventuell förekomst av annan synpåverkande ögonsjukdom.

Ange gärna s.k. Mean deviation (MD) eller Visual field index (VFI) i utlåtandet (gäller datorperimetri) för att grovt beskriva djup och storlek av synfältsavvikelsen.

Ögonläkaren bör i sitt utlåtande göra en tolkning av synfältsresultatet. En avvägd bedömning kan förslagsvis innehålla uppgift om synfältets tillförlitlighet och synfältsmönstrets relevans i förhållande till tumörens storlek och lokalisation. Ögonläkaren bör tolka om synfältsresultatet verkar vara bättre, sämre eller oförändrat i förhållande till tidigare undersökning(ar). Förändringen behöver vara större än vad man kan förvänta sig av metodens variabilitet. Om synfältet inte kan tolkas bör anledningen till det förklaras och åtgärd vidtas eller föreslås (t.ex. att upprepa perimetrin).

6.3.4.3 Synnervsatrofi

Rekommendationer

- Förekomst och grad av synnervsatrofi bör bedömas vid det första besöket på ögonmottagningen och därefter upprepas vid behov.

Vid avancerad chiasmaskada ses en horisontell bandformad atrofiering av nasala och temporala papillen. Optical coherence tomography (OCT) ger användbara mått på tjockleken av det peripapillära nervfiberlagret och gangliecellslagret i makula och kan påvisa avvikelser som undgår blotta ögat vid inspektion av synnerven. Resultaten från OCT-undersökningen kan användas som rutinmässiga kompletterande bedömningsmått och underlättar bedömningen framför allt när de subjektiva syntesternas tillförlitlighet brister. Graden av synnervsatrofi kan ha prognostisk betydelse. En redan utvecklad atrofi enligt OCT ger sämre prognos för synåterhämtning [22].

6.3.4.4 Ögonmotorik

Vid det första ögonläkarbesöket bör en eventuell ögonrörelsestörning, ptos eller anisokori dokumenteras. Undersökningen används som referens om symptom senare skulle uppträda.

6.3.4.5 Övrig ögonstatus

En undersökning av ögats medier och ögonbotten bör dokumenteras vid det första besöket samt om patienten har eller misstänks utveckla en annan ögonsjukdom som påverkar bedömningen av synen och synfälten.

Ögonläkaren bör tolka synresultatet så att det framgår om det är ögonsjukdomen eller synnervs-/chiasmanära tumören som påverkar synresultatet.

6.3.5 Ögonundersökning och indikation för behandling

Rekommendationer

- En patient med kort anamnes på synnedsättning, uttalad synskärpe- och synfältpåverkan, särskilt i kombination med frånvaro av synnervsatrofi, bör bedömas snabbt inför dekomprimerande åtgärd.

Synresultaten efter kirurgisk eller medikamentell dekompression av synbana varierar enligt studier. Enligt en metaanalys av resultat från endonasal kirurgisk dekompression på patienter med preoperativa synfältsdefekter konstaterades komplett återhämtning i 40 % (95 % CI = 35–46 %) av fallen, medan 81 % (95 % CI = 78–84 %) förbättrades och 2,3 % (95 % CI = 1,1–4,7 %) försämrades [24].

En kort anamnes (< 6 månader) av lindrigare grad av syn- och synfältpåverkan ger större chans till synåterhämtning efter åtgärd än om synförsämringen har skett under lång tid [25–28]. Patienter med snabb synförsämring, särskilt om synnedsättningen är uttalad (t.ex. stora synfältsdefekter och nedsatt synskärpa) bör följaktligen prioriteras. Särskilt gäller detta om synnervsatrofi ännu inte har hunnit utvecklas [27]. Det är i dessa fall viktigt att ögonläkare och endokrinolog har direktkontakt med varandra.

Vid hypofysapoplexi med allvarlig kvarstående synpåverkan rekommenderas kirurgisk avlastning av chiasma/synnerv tidigt (se [Kapitel 18 Hypofysapoplexi](#)) [29]. Dock har även senare dekompression än 7 dagar setts leda till en > 80 % återhämtning av synen enligt en metaanalys [30].

Vissa patienter med makroadenom kan ha svårt att genomföra ovan nämnda ögonundersökningar, till exempel på grund av svår allmänsjukdom och hög ålder. Hypofysoperation kan för dessa patienter vara riskabel och signifikant synförsämring kan vara huvudindikation för intervention. Dessa patienter bör uppmanas att rapportera subjektiv synförsämring. Syn- och ögonundersökningen får inriktas på det som går att undersöka och utifrån tillgänglig information får man avgöra om radiologisk utredning och avlastande kirurgi är motiverad.

Vid strålbehandling bör hänsyn tas till risken för chiasma-/synnervsskada. Stråldosen bör hållas under 8–12 Gy för att undvika skada på synbanan [14]. Fraktionerad stereotaktisk strålkirurgi rekommenderas framför singeldos om denna riskerar att påverka synbanan (se avsnitt [7.3 Strålbehandling](#)) [31]. Neurologiska skador av stereotaktisk strålkirurgi ligger på < 5 % och synnervspåverkan är vanligast [32]. En patient som har behandlats med strålning och som upplever snabb synförsämring bör bedömas av ögonläkare och genomgå MRT-undersökning för att utreda om det är frågan om tumörkompression respektive ödem/skada av strålning.

6.3.6 Uppföljning

Se [Kapitel 10 NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma](#), [Kapitel 11 Prolaktinom](#), [Kapitel 12 Akromegali](#), [Kapitel 13 Cushings sjukdom](#) och [Kapitel 15 Kraniofaryngiom](#).

6.3.7 Rehabilitering

Ögonläkaren bör remittera patienter med grav och handikappande synnedsättning till syncentralen. Patienter med ögonrörelsepåverkan och binokulärt dubbelseende bör erbjudas kontakt med ortoptist.

6.3.8 Barn – särskilda aspekter

6.3.8.1 Bakgrund och orsaker

Den vanligaste tumörtypen som engagerar hypofysen hos barn är kraniofaryngiom som utgör 5 % av alla intrakraniella tumörer samt 55–90 % av alla sellära och parasellära tumörer [33]. En annan relativt vanlig hypofysnära tumör är synbanegliom som debuterar vid 3–5 års ålder och i ungefär hälften är av fallen associerad till neurofibromatos typ 1 [34]. Även germinom samt Langerhans cellhistiocytyos ingår i differentialdiagnostik av pediatrika hypofystumörer.

Hypofysadenom är ovanliga i barndomen och utgör mindre än 3 % av pediatrika hjärntumörer och 3–8 % av alla hypofystumörer [35]. Majoriteten är prolaktinom (53 %). Debutsymtom kan uppträda vid alla åldrar, men oftast vid puberteten med en dominans av flickor.

Kraniofaryngiom har en dubbel peak-incidens; dels en i barndomen vid 5–14 års ålder, som utgör 30–50 % av fallen, dels en i vuxen ålder vid 50–74 års ålder [36]. Kraniofaryngiom kan ge reversibla och irreversibla skador på

synfunktionen genom kompression av synbanor. Kompressionen hindrar axonalt flöde vilket leder till demyelinisering och ischemi. Denna process är initialt reversibel men med tiden uppstår irreversibla skador med axondöd och tillbakabildning av neuron som följd.

6.3.8.2 Symtom, tidiga och sena kliniska fynd

Vid kraniofaryngiom hos barn är synpåverkan ett av de vanligaste debutsymtomen (62–84 %), antingen orsakad av synnervspåverkan eller på grund av kompression av tredje ventrikeln med påföljande hydrocefalus, papillödem och därav synpåverkan [34, 36-38]. En viktig orsak till den ibland uttalade förseningen mellan symtomdebut och diagnos anses vara barns svårigheter att identifiera och kommunicera progressiv synnedsättning. Den blandade symtombilden är dock snarast typisk och bör leda till kraniofaryngiom som differentialdiagnos [34].

Synpåverkan är blandad med ensidig eller dubbelsidig synnedsättning, nystagmus, afferent pupillpåverkan, synfältsinskränkningar, skelning, papillatrofi och/eller papillödem. En noggrann undersökning av en barnoftalmolog är mycket viktigt. Synskärpa, synfält (om möjligt med perimetri), fotodokumentation och OCT är viktiga undersökningar för att säkerställa kliniska fynd och följa förloppet vid osäkerhet. Papillödem är en positiv prognostisk markör för förbättrad långtidsutveckling av synpåverkan, eftersom det indikerar reversibla skador medan däremot synnervsatrofi är en negativ markör, som indikerar irreversibla skador [39].

Återfall av tumör och tumörcystor är vanliga och synbanorna kan fortsatt påverkas [34].

6.3.8.3 Tidig upptäckt

Låg ålder, dvs. < 6 år, vid symtomdebut har visat sig innebära en sämre prognos för synen, sannolikt beroende på försenad diagnos [40, 41]. Eftersom symtomatologin är blandad kan föräldrar söka olika instanser i sjukvården, beroende på dominerande symtom. Det är då viktigt att arbeta tvärprofessionellt och konsultera barnläkare, ögonläkare, endokrinolog samt radiolog för tidig diagnos. Tidig intervention har visat att synsystemet delvis kan återhämta sig, så tidsfaktorn kan vara avgörande för prognosen.

6.3.8.4 Diagnostik och utredning

Rekommendationer

- Barn med oklar huvudvärk bör genomgå en fullständig syn- och ögonundersökning.
- Eftersom synfältsundersökning hos barn kan vara svårtolkad bör ögonbottenfoto och OCT göras så tidigt som möjligt.
- Barn med känt kraniofaryngiom bör följas regelbundet på ögonklinik med 3–6 månaders intervall, samt dessutom vid behov. Barnets ålder avgör intervallen, med tätare kontroller för de yngre barnen.

I diagnostik och utredning ingår mätningar av synfunktion, bedömning av eventuell skelning samt om möjligt fotodokumentation av ögonbottenfynd och kvantifiering av nervfiberlagret i näthinnan med optical coherence tomography (OCT). Vid osäkerhet eller svårigheter för barnet att medverka adekvat bör undersökningar göras om. Barn behöver inte sällan vänja sig vid undersökningssituationen för att ge förutsättningar för en rättvisande klinisk bedömning.

6.3.8.5 Synskärpa

Synskärpan mäts med åldersadekvat metod. Hos barn under 2,5 år kan symbolsynskärpa vara svår att genomföra. Förutom att testa fixation kan randmönstersynskärpa mätas med preferential looking-metod. Dessa metoder har en stor normalvariation som innebär en viss osäkerhet vid tolkning av resultaten. Från 2,5 år kan enkla symbolsyntavlor användas, såsom Lea Hyvärinen-tavla [42], HVOT-tavla [43] och så småningom KM-tavla [44]. Monokulär synskärpetestning eftersträvas alltid. Ofta måste man dock hos små barn börja med binokulär testning.

6.3.8.6 Synfält

Synfältsundersökning med Humphrey Field Analyzer (HFA) går att genomföra med barn från cirka 6–7 års ålder och kräver då en viss träning [45]. Samma program gäller som för vuxna. Hos yngre barn kan man med fördel använda Goldmann-perimeter, för att testa yttergränser [45]. Om detta inte kan utföras görs bedömning utifrån grovt konfrontationssynfält. Hos de allra minsta används boll på pinne, som endast ger information om komplett bortfall och inte kan kvantifieras [46].

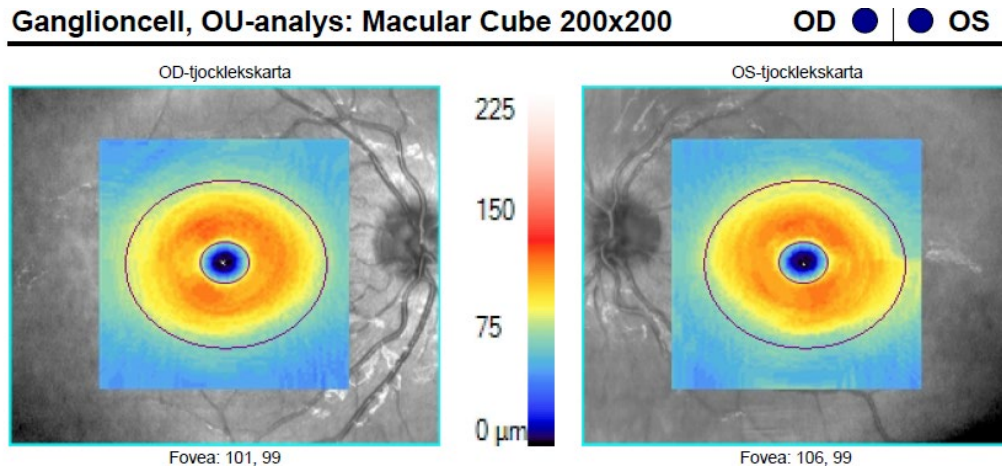
6.3.8.7 Ögonbottenfoto

Ögonbottenfoto bör alltid göras som ett led i undersökningen. Detta är särskilt viktigt på barn, som det kan vara svårt att få en adekvat oftalmoskopisk undersökning av. Ögonbottenfoto medger även en objektiv jämförelse för uppföljning. Ytterligare en fördel är att ögonbottenfoto kan tas utan dilaterande ögondroppar. Det finns numera handhållna ögonbottenkameror, som ger rimliga bilder av centrala fundus.

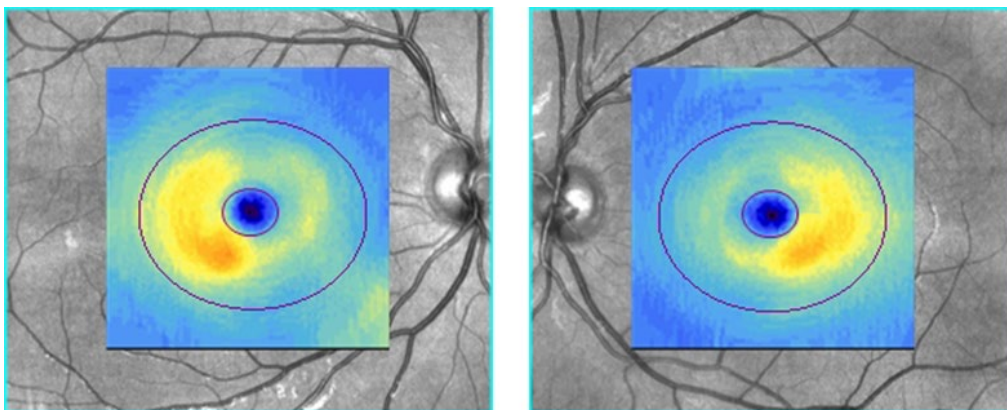
6.3.8.8 Optical coherence tomography

Optical coherence tomography (OCT) är en bildteknologi som bygger på interferens av ljusvågor och som ger tvärsnittsbilder med hög upplösning genom de olika cellagren i näthinnan. Mätning av retinala gangliecellslagret och peripapillära nervfiberlagret kan användas för att följa progressiva degenerativa sjukdomar som kan drabba främre och bakre synbanorna. Referensvärden för barn saknas ännu i apparaterna, men för barn från 5–6 års ålder kan metoden komplettera uppföljningen av synfunktionen, i synnerhet när tolkningen av resultaten är osäker. OCT har också visat sig kunna predicera prognos för synskada [47].

Figur 6.3.8.8 a. OCT av gula fläcken som visar normala tjocklekar av det retinala gangliecellslagret på vardera ögat hos en frisk individ.



Figur 6.3.8.8 b. OCT av gula fläcken hos en patient med chiasmakomprimerande tumör som visar förtunning av det retinala nervfiberlagret på grund av gangliecellsöd.



6.3.8.9 Ögonmotorik

Undersök alltid ögonmotoriken, dvs. eventuella pareser eller dubbelseende. Undersök och följ även binokulära funktioner, såsom stereoseende och tecken på skelning.

6.3.8.10 Behandling

Tidig behandling har visat förbättrad prognos för synutveckling, i synnerhet vid papillödem. Tumörcystor kan ge snabb synförsämring, som dock kan vara helt reversibel vid snabb behandling.

6.3.8.11 Behandlingsutvärdering och uppföljning

Kontroller bör individualiseras, men generellt rekommenderas täta kontroller initialt, cirka var 3:e månad, med utglesning vartefter. Det är viktigt att beakta

att tumöråterfall samt cystbildning kan komma sent i förloppet. Föräldrar ska göras medvetna om detta så att de söker vid tecken på synpåverkan. Uppföljningen sker under många år. Det är viktigt med tvärprofessionella team för planering av kontrollintervall.

6.3.8.12 Rehabilitering

Synnedsättning och synfältsdefekter medför svårigheter att läsa och att orientera sig. Ögonläkaren ska därför sända remiss till syncentralen för hjälpmedel och utbildning av skola och föräldrar. Med hjälp av scanningträning som kompensation för synfältsbortfall kan läshastigheten förbättras. Ögonläkaren måste även värdera möjligheter till att ta körkort och ge information samt utfärda intyg. I de fall barnen har komplicerade funktionsnedsättningar, även kognitiva samt endokrina rubbningar bör rehabiliteringen planeras med hjälp av tvärprofessionella team.

6.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig och individuellt anpassad information om diagnosen för att kunna göra ett välgrundat ställningstagande när det gäller sjukdomen, den behandling som erbjuds och förväntat resultat. Diagnosbeskedet ska ges av läkare, och en närstående person bör närvara. Om möjligt bör diagnosbeskedet ges av den patientansvariga läkaren tillsammans med en kontaktsjuksköterska.
- Vid behov bör patienterna också få ett eller flera uppföljande samtal och/eller skriftlig information som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [48, 49].

Den absoluta majoriteten av alla hypofystumörer är benigna. Primär malignitet i hypofysen är ytterst sällsynt. Nedan beskrivs vissa hållpunkter som bör beaktas när beskedet rör konstaterad eller misstänkt malign diagnos.

Hållpunkter för diagnosbesked om malign diagnos och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Säkerställ att patienten får såväl skriftlig som muntlig information. Det finns patientinformation om hypofystumörer och hypofyssvikt för utskrift på Endokrinologföreningen webbplats: endokrinologforeningen.se/patientinfo
- Ge patienten kontaktuppgifter till aktuell vårdenhet samt kontaktsjuksköterska.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som hen kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper patienter med allvarliga sjukdomar en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal, komplettera informationen från diagnosbeskedet och be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

KAPITEL 7

Behandling

7.1 Val av behandling

Rekommendationer

- Vid val av behandling av en hypofystumör bör hänsyn tas till symtom, tumörstorlek, tumörtyp, radiologisk tillväxt, endokrin funktion, patientens ålder, eventuella övriga sjukdomar samt patientens önskan.

Det finns flera olika behandlingsalternativ för patienter med hypofystumörer. Kirurgi är förstahandsalternativet för de flesta patienter med icke-hormonproducerande tumörer samt akromegali, Cushings sjukdom och TSH-producerande hypofysadenom. För majoriteten av patienter med prolaktinom är läkemedelsbehandling förstahandsalternativet. Det finns dock undantag från detta som diskuteras nedan, samt i [Kapitel 10 NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma](#), [Kapitel 11 Prolaktinom](#), [Kapitel 12 Akromegali](#), [Kapitel 13 Cushings sjukdom](#) och [Kapitel 14 TSH-producerande hypofystumörer – TSHom](#).

7.2 Kirurgi

7.2.1 Indikationer för kirurgisk behandling

Rekommendationer

- Alla patienter med hormonproducerande hypofysadenom, med undantag av prolaktinom, bör erbjudas kirurgisk resektion som förstahandsbehandling (++) (vårdsnivå C).

Patienter med symptomgivande hypersekretion av ACTH (Cushings sjukdom), GH (gigantism eller akromegali) eller TSH bör erbjudas kirurgisk resektion [[50-52](#)]. Operation av patienter med prolaktinom bör övervägas vid intolerans eller resistens mot dopaminagonister.

Rekommendationer

- Alla patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom med symtom bör erbjudas kirurgisk resektion (++) (vårdsnivå C).

Patienter med symptomgivande påverkan på synbanor (synfältpåverkan och/eller visuspåverkan) eller annan neurologisk påverkan orsakad av hypofysadenom bör erbjudas kirurgisk resektion.

Rekommendationer

- Patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom utan synsymtom eller andra neurologiska symtom kan erbjudas operation vid en samlad bedömning av adenomets storlek, radiologisk tillväxt och endokrin funktion, samt patientens ålder och önskan.

Noggrann preoperativ information till patienten om ingreppets art, förväntat resultat samt komplikationsrisker är nödvändigt för att möjliggöra patientens deltagande i behandlingsbeslutet.

Återhämtning av funktion i hypofysen förekommer hos cirka 30 % av opererade patienter [53]. Samtidigt innebär operationen i sig en risk på 2–15 % att ny hypofyssvikt uppkommer [54, 55]. Hormonbrist utgör därför oftast inte en operationsindikation, men individanpassad bedömning rekommenderas.

Huvudvärk förekommer hos patienter med hypofysadenom men det är oftast svårt att förutsäga om patienten blir av med huvudvärken med hjälp av kirurgi [56].

Vid beslut om konservativ behandling bör patienten följas upp och diskuteras vid multidisciplinär konferens.

7.2.2 Val av kirurgisk approach och teknik

Rekommendationer

- Kirurgisk resektion av hypofysadenom bör ske transsfenoidalt när så är möjligt. Transkraniell operation är endast aktuell när tumören har sin huvudsakliga utbredning lateralt om karotiderna eller ovan synnerverna och synnervskorsningen.

Transsfenoidal kirurgi är förstahandsval vid operativ behandling av hypofysadenom och används idag i > 95 % av fallen [57]. Vid stora och

exofytiskt växande adenom, som inte går att komma åt med transsfenoidal approach, rekommenderas transkraniell operation.

Rekommendationer

- I de fall man beslutat om transsfenoidal resektion av hypofysadenom, kan endoskopisk eller mikroskopisk teknik användas.

Transsfenoidal operation kan utföras med mikroskopisk eller endoskopisk teknik. Det finns inget underlag för att rekommendera någon av teknikerna före den andra och valet baseras på lokala traditioner och kirurgens erfarenhet [58, 59].

7.2.3 Perioperativt omhändertagande

Rekommendationer

- Patienter med Cushings sjukdom som ska opereras för hypofysadenom bör få trombosprofylax (++).

Patienter med Cushings sjukdom har ökad risk för att få djup ventrombos och lungemboli i samband med kirurgi. Den ökade risken gör att dessa patienter bör få trombosprofylax [60]. Se även [Kapitel 13 Cushings sjukdom](#).

Övriga patientkategorier med hypofysadenom har inte ökad risk för trombos. Trombosprofylax för dessa patienter får individanpassas bland annat beroende på hur snabbt de kan mobiliseras efter operation och om det finns några eventuella riskfaktorer.

När det gäller antibiotikaprofylax vid transsfenoidal kirurgi är det nationell konsensus att ge cefuroxim. Detta rekommenderas också i Svenska Infektionsläkarföreningens vårdprogram (2020) men är baserat på retrospektiva mindre serier samt fallrapporter. Randomiserade studier saknas [61].

För utredning och behandling av perioperativ hypofyssvikt, SIADH och diabetes insipidus samt perioperativ kortisonbehandling, se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#).

7.2.4 Postoperativt omhändertagande

Rekommendationer

- För att minska risken för likvorläckage bör patienten instrueras att undvika valsalva-manöver och tunga lyft fyra veckor efter operation (+).
- Återinsättning av blodförtunnande medicin efter operation bör individanpassas bland annat baserat på vilken operationsteknik som har använts, eventuella komplikationer, indikationer för den blodförtunnande behandlingen och typ av preparat.

Patienter som opererats transsfenoidalt bör undvika manövrer som ger ökat intrakraniellt tryck efter operationen eftersom det kan öka risken för likvorläckage. Patienterna ska exempelvis undvika valsalva-manöver och tunga lyft. De ska också instrueras att nysa med öppen mun och inte kväva eventuella nysningar [62]. Patienterna kan också ordineras att undvika att snyta sig 4–6 veckor postoperativt.

Efter transsfenoidal operation kan patienter också ordineras att skölja näsan med koksaltlösning för återfuktningen efter att slemhinnan har manipulerats under operationen. Sköljningen kan också bidra till att sårskorpor sköljs bort. Användande av en näsoljesprej kan också vara av värde för att undvika torrhet i nässlemhinnan postoperativt.

Hur länge patienten ska vara sjukskriven efter operation bör individanpassas, bland annat baserat på vilken operationsteknik som har använts, eventuella komplikationer och vilken typ av arbete patienten har. Vid komplikationsfri operation med transsfenoidal teknik blir ofta sjukskrivningslängden 2–6 veckor.

I de flesta fall återinsätts blodförtunnande medicinering 1–2 veckor postoperativt.

7.2.5 Komplikationer efter kirurgi

Rekommendationer

- Vid misstanke om likvorläckage via näsa eller svalg efter ett transsfenoidalt ingrepp bör utredning initieras skyndsamt och kontakt tas snarast med den neurokirurgiska klinik där operationen utförts.

Komplikationer efter transsfenoidal kirurgi av hypofysadenom kan förekomma men är inte vanligt. Mindre än 5 % av patienterna får läckage av

cerebrospinalvätska, meningit, kärlskada, behandlingskrävande näsblödning, bestående diabetes insipidus eller försämrad synfunktion [53]. Kontakta den neurokirurgiska klinik där operationen utförts vid misstanke om att en patient fått komplikationer efter genomgången kirurgi.

En utredning för att ta reda på om det rör sig om likvorläckage innefattar att analysera vätskan och leta efter beta-trace-protein eller beta-2-transferrin [63, 64]. Glukosstickor, som Glucostix, har låg sensitivitet och specificitet för att upptäcka cerebrospinalvätska och rekommenderas inte [65]. DT hjärna med särskild frågeställning kan utföras som led i utredningen av misstänkt likvorläckage.

7.3 Strålbehandling

7.3.1 Strålbehandling av hypofystumörer

7.3.1.1 Indikation för strålbehandling

Rekommendation

Strålbehandling bör övervägas hos patienter med;

- Symtomgivande hypofystumör som på grund av samsjuklighet inte bedöms vara operabla eller inte önskar operation.
- Tumörrest som ökar i storlek efter operation och där lokaliseringen försvårar ytterligare kirurgi, speciellt om ökad växt hotar syn eller andra kranialnervers funktion.
- Hormonproducerande hypofystumör där hypofysoperation och/eller medicinsk behandling inte har lett till biokemisk kontroll.

Strålbehandling kan bli aktuell hos patienter med invasiv tumör med snabb tillväxt efter operation och/eller när PAD indikerar hög proliferation med högt Ki-67, mitostal och/eller extensiv p53 färgning.

Behov för strålbehandling av hypofysadenom hos barn är mycket ovanligt och ska alltid diskuteras i ett multidisciplinärt forum med strålonkologer med speciell utbildning i barnstrålbehandling.

Indikationen för strålbehandling och val av strålbehandlingsmodalitet diskuteras lämpligtvis på MDK inklusive de sjukvårdsregionala MDK med strålkunnig onkolog närvarande.

Strålbehandling används idag primärt som ett alternativ efter medicinsk behandling eller kirurgi. Indikationerna kan vara subtotal kirurgi, vid progress, och där lokaliseringen försvårar ytterligare kirurgi (t.ex. invasion av skallbas, para- eller suprasellär växt med risk för permanenta nerv- eller kärlskador). Strålbehandling kan också vara ett alternativ för patienter som på grund av samsjuklighet inte bedöms vara operabla eller inte önskar operation. Vid stora tumörer som redan på förhand anses omöjliga att radikaloperera kan man också på MDK diskutera möjligheten att utföra debulking med primär avlastning av synnerver/chiasma. Detta för att minska risken för synpåverkan vid ytterligare tillväxt, underlätta strålbehandlingen och avlasta temporär svullnad under strålbehandlingen. Effekten av strålterapi är oftast långsam (kan jämföras med den långsamma adenomväxten) och månaderna efter avslutad behandling kan man också eventuellt se svullnad av det bestrålade området som en temporär strålreaktion.

7.3.1.2 Önskad effekt av strålbehandling

- Reduktion av tumörstorlek och/eller växthämning med syfte att minska eller förhindra tryck på närliggande strukturer, framför allt synnerver
- Reduktion eller upphävande av hormonsekretion

7.3.1.3 Resultat av strålbehandling

I stora retrospektiva studier rapporteras en lokal kontroll på 90–95 % vid 5–10 års uppföljning och 50–60 % normalisering av hormonnivåer vid secernerande tumörer [66]. Det ska noteras att det saknas randomiserade studier som jämför de olika strålteknikerna, och många studier baseras på många års uppföljning där den använda tekniken idag är helt obsolet [67]. Utöver detta används olika endpoints i studierna. Vidare varierar val av strålteknik, stråldoser, timing av strålbehandlingen i sjukdomsförloppet, samt tumörstorlek i hög grad. Eventuell förekomst av sen toxicitet från behandlingarna blir därför också svår att jämföra.

7.3.1.4 Tidpunkt för strålbehandling

Där finns inga klara riktlinjer för vad som är den optimala tidpunkten för strålbehandling. Retrospektiva studier har inte visat någon skillnad i tumörkontroll eller toxicitet för patienter som antingen får strålbehandling direkt postoperativt eller vid återfall eller progress [68, 69]. Indikationen för tidig strålbehandling istället för konservativ handläggning med primär observation är snabb tillväxt av invasiv tumörrest samt högt mitostal

och Ki67 och/eller extensiv p53 färgning. Var god se även [Kapitel 17 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom](#).

Om patienten i förväg är helt hypofysinsuffICIENT kan detta också bidra till beslut om strålbehandling eftersom man inte behöver bekymra sig om denna vanliga biverkning av strålbehandling.

7.3.1.5 Strålbehandlingsteknik

Rekommendation

Val av strålbehandlingsteknik bör styras utifrån hypofystumörens storlek, avstånd till synnerv, övriga kranialnerv och hjärnstam, samt tillgänglighet.

Idag finns det flera avancerade metoder att välja bland för att behandla hypofystumörer [70]. Dagens strålbehandlingstekniker har högre konformitet som tillåter koncentration av stråldosen till tumören, medan kringliggande vävnader sparas i högre grad än med äldre teknik. Vidare bygger dagens behandlingar på betydligt bättre radiologiskt underlag (högupplösta MR/DT-bilder), vilket ytterligare förbättrar precisionen. Med stereotaktisk teknik (patienten immobiliserad i stereotaktisk ram eller motsvarande) kan man ge hög dos i engångsbehandling, vilket kan vara att föredra, och några studier indikerar en något snabbare insättande antihormonell effekt vilket kan vara önskvärt hos en del patienter. Vid större tumörer och närhet till känsliga strukturer ges fraktionerad strålbehandling under 5–6 veckors tid.

Det finns inga randomiserade studier som jämför modaliteterna, förmodligen mest mot bakgrund av att man väljer behandling beroende på tillgång till teknik och selektion av patienter.

Förslag på val av strålbehandlingstekniker:

- *Liten tumör (<2–3 cm) utan involvering av synbanor, hjärnstam, andra kranialnerv:* Singelfraktion med stereotaktisk teknik (gammakniv, cyberknife, linacc).
- *Liten tumör (<3 cm) och med närhet till synbanor, hjärnstam, andra kranialnerv:* Hypofraktionerad (3–5 fraktioner) stereotaktisk teknik (gammakniv, cyberknife, linacc) Alternativt konventionell fraktionering.
- *Större tumörer (>3 cm):* Konventionell fraktionering (25–30 behandlingar) med modern fotonteknik alternativt protonterapi. Protonterapi kan hos vissa patienter ge fördelar när det gäller doser till riskorgan och hjärnvävnad.

Protoner ger möjlighet att signifikant reducera stråldosen i frisk vävnad. Protonstrålbehandling bör därför övervägas vid de större tumörerna för att minska dosen i hjärnan, temporalloberna och hippocampus. Speciellt gäller detta barn, yngre patienter och patienter med mutationer som ökar risk för sekundär cancer.

7.3.1.6 Stråldos

Rekommendation

Valet av stråldos bör styras utifrån hypofystumörens storlek, eventuell hormonproduktion samt avstånd till synnerver, övriga kranialnerver och hjärnstam.

Konventionell fraktionering:

Vid icke-hormonproducerande tumörer och med konventionell fraktionering rekommenderas 1,8 Gy/fraktion till 45,0–50,4 Gy (den högre dosnivån vid större tumörer).

Vid hormonproducerande tumörer rekommenderas 1,8 Gy/fraktion till 54 Gy. Eventuell dosreduktion bör övervägas vid påverkan av synen innan uppstart av strålbehandling.

Hur stor marginal man vill lägga från adenomet (GTV (Gross Tumour Volume) = tumör) till CTV (Clinical Target Volume = GTV + subklinisk sjukdom) är beroende av hur väldefinierat adenomet är och eventuell invasion av sinus cavernosus. Vanligtvis används 2–5 mm vid konventionell fraktionering. Sinus cavernosus inkluderas vid invasion. CTV korrigeras för anatomiska barriärer.

Vid atypi kan man överväga att öka slutdosen till 54–60 Gy, dock saknas evidens för optimal dosnivå på grund av låg incidens. Marginal till CTV 5–10 mm som korrigeras för anatomiska barriärer.

Stereotaktisk fraktionering (singelfraktion):

Vid singelfraktionsbehandling ges vanligen 16 Gy, doserat till tumörens periferi för icke hormonproducerande tumörer.

Vid de hormonproducerande tumörerna rekommenderas 20–25 Gy till tumörens periferi.

Stereotaktisk hypofraktionerad behandling:

För icke hormonproducerande tumörer 21 Gy i 3 fraktioner (med en veckas intervall) eller 25 Gy i 5 fraktioner.

I övrigt se översikten av Minniti et al 2018 [71] och Loeffler et al. 2011 [67].

Resultat av strålbehandling för olika tumörtyper:

Se [Kapitel 10 NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma](#), [Kapitel 11 Prolaktinom](#), [Kapitel 12 Akromegali](#), [Kapitel 13 Cushings sjukdom](#) och [Kapitel 15 Kraniofaryngiom](#).

7.3.1.7 Uppehåll av antihormonell behandling under strålbehandlingen

Rekommendation

Om en patient med hormonproducerande hypofysadenom kan klara sig utan antihormonell behandling bör uppehåll göras med denna under 1–2 månader före till 1 månad efter avslutad strålbehandling.

Några studier pekar på att det är större chans för biokemisk remission om patienten pausar sin antihormonella behandling en viss tid före, under och kort efter behandlingen [72-77].

Eventuell paus med antihormonell behandling bör alltid diskuteras med patientens ansvariga endokrinolog.

7.3.1.8 Biverkningar av strålbehandling

De vanligaste biverkningarna på kort sikt (under och månaderna efter avslutad behandling) är trötthet, lätt hudrodnad, huvudvärk och en risk för temporärt håravfall. På längre sikt (månader-flera år-livslångt) bör patienterna kontrolleras mot bakgrund av strålbehandlingen för

1. progredierande hypofysinsufficiens
2. optikusneuropati (speciellt vid samsjuklighet såsom diabetes, hypertension och hos rökare) [67].

Hypofysinsufficiens ses hos 20–30 % av patienterna 5 år efter avslutad strålbehandling och prevalensen ökar ytterligare med tid. Risk för synnervsskada rapporteras hos 1–5 % av patienterna vid konventionellt använda doser. Efter strålbehandling kan det även finnas en risk för neurokognitiv påverkan vilket man bör vara uppmärksam på vid långtidsuppföljning.

I den största studien för evaluering av risk för sekundära tumörer efter strålbehandling av hypofystumörer var risken för att utveckla maligna hjärntumörer 3,3 [95 % CI 1,06–10,6] och för meningiom 4,1 (95 % CI, 1,5–10,9) gånger högre jämfört med patienter som endast opererats [78]. Risken var åldersberoende, och patienter som hade fått strålbehandling före trettioårsåldern hade en 14 (2,7–73) och 7,7 (2,4–24) gånger högre risk att senare utveckla maligna hjärntumörer respektive meningiom. Andra studier har rapporterat en kumulativ risk på 1,9 % vid uppföljning efter 20 år [79, 80]. Incidensen av stroke har i en nyligen publicerad artikel inte pekats på ökad risk efter strålbehandling [81].

Generellt är riskerna för långtidsbiverkningar små om man använder modern mer konform strålteknik och håller de dosrestriktioner som finns. Också dosen till hypofysstjälk (med blodkärl till hypofysen) och hypothalamus bör beaktas. Där ser det heller inte ut att finnas någon signifikant skillnad i biverkningsförekomst mellan stereotaktisk teknik och fraktionerad teknik.

7.3.1.9 Uppföljning efter avslutad strålbehandling

Första MR rekommenderas 6–12 månader efter avslutad behandling om inte patienten har tecken på oönskade biverkningar (synpåverkan, persisterande huvudvärk, annan neuropati). Därefter rekommenderas årlig MR inklusive hormonstatus och klinisk undersökning för eventuell neurologisk påverkan. Atypi hos tumören föranleder tätare kontroller. Efter 5 år kan kontrollintervallet eventuellt förlängas men man ska vara uppmärksam på att både önskad behandlingseffekt och biverkningar, inkl hypofysinsufficiens kan visa sig först efter 5–10 år.

7.3.1.10 Rebestrålning av hypofysadenom

Hos enstaka patienter kan rebestrålning av hypofysadenom övervägas, speciellt där strålområdet har varit mycket begränsat. Patienterna bör alltid diskuteras på MDK, också för att diskutera andra behandlingsmöjligheter. Högsta möjliga konformitet bör eftersträvas för att bevara synfunktionen.

7.3.2 Strålbehandling av kraniofaryngiom

7.3.2.1 Indikation för strålbehandling

Se avsnitt [15.5.2 Strålbehandling av kraniofaryngiom](#).

7.3.2.2 Strålbehandlingsteknik

Liksom vid hypofysadenom kan strålbehandling ges med konventionell teknik (3D konform, VMAT) eller protonterapi. Protonterapi kan göra det möjligt att i ännu högre grad ge en konform behandling till de större tumörerna och reducera dosen i den omkringliggande vävnaden. Genom att jämföra dosplaner kan man bedöma vilka patienter som är lämpliga för protonbehandling.

Stereotaktisk teknik kan i vissa tillfällen vara ett bra alternativ, till exempel vid mindre residualtumör eller vid små recidiv (<3 cm) och med avstånd till chiasma eller synnerv >3 mm. Singel- eller hypofraktionerad behandling kan väljas på samma sätt som vid hypofysadenom.

Kraniofaryngiom innehåller ofta en cystisk komponent som kan öka i storlek under strålbehandlingen, varför regelbundna DT/MR rekommenderas under strålperioden. Det är också något man ska vara uppmärksam på under månaderna närmast efter avslutad behandling.

7.3.2.3 Stråldoser

Vid konventionell fraktionering rekommenderas 1,8-54 Gy (30 behandlingar) där det vid nedsatt syn och påverkan på synnerv/chiasma går att välja en lägre slutdos på 50–52 Gy [\[82\]](#).

Kraniofaryngiom är ofta välavgränsade, och 5 mm marginal från GTV till CTV är oftast tillräckligt.

Vid stereotaktisk behandling med singelfraktion rekommenderas 12–15 Gy, med samma riktlinjer för säkerhetsavstånd till känsliga strukturer som vid hypofysadenom [\[83\]](#).

7.3.2.4 Interstitiell/intrakavitär behandling

Hos enstaka patienter med huvudsakligen cystisk tumör kan intrakavitär behandling vara ett alternativ. Behandling med till exempel Yttrium-90, kan leda till destruktion av det sekretoriska epitelet, eliminering av vätskeproduktion och skumpning av cystan. Räckvidden för beta-partiklarna och eventuell gammastrålning kan dock ge bekymmer med närliggande

riskorgan. Andra lokala behandlingsalternativ är bleomycin eller interferon alfa [84].

7.3.2.5 Förväntad effekt av strålbehandling

Se [Kapitel 15 Kraniofaryngiom](#).

7.3.2.6 Biverkningar efter strålbehandling av kraniofaryngiom

Som vid all annan strålbehandling mot hjärnan kan patienterna akut och subakut (<3 månader) uppleva trötthet, huderytem, tillfälligt håravfall motsvarande strålfälten, huvudvärk och illamående.

På längre sikt utvecklar kraniofaryngiopatients en hel del signifikant sjuklighet inte bara mot bakgrund av strålbehandlingen, men också på grund av tumörens lokalisering och kirurgisk resektion [84]. Strålbehandling i sig kan bidra till nedsatt neurokognitiv funktion, hormonell insufficiens, hypothalamisk övervikt, och risk för synnedsättning, speciellt hos de patienter som har påverkad syn innan behandlingen.

7.3.3 Remitteringsvägar för strålbehandling

Indikation för strålbehandling bör alltid diskuteras på en multidisciplinär konferens med en strålkunnig onkolog närvarande. Onkologen kan guida vidare när det gäller val av strålmodalitet och remissvägar.

Linacc-baserad fotonstrålbehandling utförs på 17 onkologkliniker i Sverige, där ett mindre antal kliniker också kan erbjuda stereotaktisk behandling med enkelfraktionsbehandling. Patienter kan remitteras direkt till den närmast belägna onkologkliniken för bedömning och behandling.

Gammaknivsenheten i Stockholm erbjuder gammaknivsbehandling till patienter i hela landet. Remisser skickas till neurokirurgiska kliniken på Karolinska universitetssjukhuset.

Protonterapi i Sverige erbjuds vid den nationella protonkliniken i Uppsala, Skandionkliniken. Skandionkliniken tar inte emot direkta remisser utan patienterna ska remitteras till en av de sju onkologiska universitetsklinikerna i Sverige (Umeå, Uppsala, Stockholm, Örebro, Linköping, Göteborg och Lund) som gör den förberedande bedömningen av patienterna.

Behandling med Yttrium-90 kan ges vid Neurokirurgiska kliniken Universitetssjukhuset i Linköping, dit remisser kan skickas.

7.4 Läkemedelsbehandling

Det finns effektiv läkemedelsbehandling för samtliga hormonproducerande hypofysadenom. Läkemedelsbehandling är således förstahandsbehandling för patienter med prolaktinom. Andra typer av hormonproducerande tumörer behandlas oftast primärt kirurgiskt, men läkemedelsbehandling kan vara ett viktigt behandlingsalternativ där operation eller reoperation inte anses vara lämpliga. För detaljer se [Kapitel 11 Prolaktinom](#), [Kapitel 12 Akromegali](#), [Kapitel 13 Cushings sjukdom](#) och [Kapitel 14 TSH-producerande hypofystumörer – TSHom](#).

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Rekommendationer

- En histopatologisk undersökning bör utföras på alla operationspreparat för att bestämma typ av hypofystumör enligt WHO 2022 – klassifikation av tumörer i endokrina organ [85]. Samtidigt bör även uttryck av prognostiska markörer och vid behov även prediktiva markörer bedömas.
- Histologiska subtyper som enligt WHO:s klassifikation har potentiellt mer aggressivt beteende bör identifieras [85].
- Operationspreparat från hypofysen och sellaregionen bör bedömas av en specialist i patologi med erfarenhet inom neuropatologi eller endokrin patologi.

8.2 Anvisningar för hur provtagaren ska hantera provet

Rekommendationer

- All vävnad som tagits från patienten bör sändas till patologen så att ett representativt material kan väljas för mikroskopisk undersökning.
- Lokala rutiner bör utvecklas för att kunna frysa färsk, ofixerad, representativ tumörvävnad i biobank.

Med tanke på det ökande behovet av analyser av biomarkörer rekommenderas att lokala rutiner utvecklas för att kunna frysa färsk, ofixerad, representativ tumörvävnad i biobank. Utifrån den lokala rutinen skickas vävnaden färsk eller formalinfixerad. Färska prov som skickas till patologen bör transporteras snabbt, enligt rutiner som gäller för fryssnitt, svalt eller kallt, men inte ligga direkt på is (skapar artefakter). Om preparatet inte kan omhändertas direkt på

patologen bör det fixeras direkt efter uttaget i 4-procentig buffrad formaldehydlösning.

För alla operationsfall ska en del av den tillvaratagna vävnaden fixeras och paraffininbäddas. Är materialet begränsat ska allt material undersökas mikroskopiskt.

Det paraffininbäddade materialet sparas i befintliga arkiv och det frysta i minst -70 °C. Vävnaden sparas i enlighet med biobanklagens bestämmelser om vård, behandling eller annat medicinskt ändamål i vårdgivarens verksamhet. Den opererande kliniken ska inhämta samtycket till detta.

8.3 Anamnestisk remissinformation

Informationen som följer med preparatet bör innehålla uppgifter om hormonstatus (hormonproducerande tumör, icke-hormonproducerande tumör), eventuell preoperativ farmakologisk behandling eller strålbehandling, uppgift om tidigare operationer, eventuellt MRT-fynd.

8.4 Klassificering av tumören

Rekommendationer

- Tumörer som utgår från adenohypofysen betecknas enligt WHO-klassifikationen 2022 som neuroendokrina hypofystumörer (pituitary neuroendocrine tumour, PitNET) och terminologin PitNET/hypofysadenom rekommenderas i en övergångsfas. Alla PitNET/hypofysadenom bör klassificeras i enlighet med WHO 2022 [86]. Ovanliga metastaserande PitNET betecknas som metastatiska PitNET men begreppet hypofyskarcinom kan fortsatt användas [85].
- Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp, inklusive antikroppar mot framlobshormon (tillväxthormon, prolaktin, TSH, FSH, LH, ACTH) och de hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna (PIT1, SF1, TPIT).
- Mitoser och Ki-67-proliferationsindex är av prognostiskt värde och bör undersökas rutinmässigt.

Alla PitNET/hypofysadenom bör klassificeras i enlighet med den senaste WHO-klassifikationen av endokrina och neuroendokrina tumörer (tabell 8.4 a) [86]. Icke-hypofysära tumörer i sellaregionen bör klassificeras i enlighet med respektive WHO-klassifikation beroende av tumörtyp (t.ex. CNS,

hematologiska neoplasmer) [87, 88]. Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp samt kliniskt relevanta prognostiska och prediktiva biomarkörer som är bedömda med hjälp av immunhistokemi och/eller molekylärgenetiska analyser. Immunhistokemisk analys med antikroppar mot framlobshormon (tillväxthormon, prolaktin, TSH, FSH, LH, ACTH) och de hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna (PIT1, SF1, TPIT) används för att bedöma tumörtyp. Den kombinerade användningen av antikroppar mot framlobshormon och de hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna behövs för att på ett precist sätt kunna klassificera icke-funktionella tumörer, särskilt vid svaga eller negativa hormonimmunfärgningar, samt för att identifiera ovanliga typer av hypofystumörer som till exempel plurihormonella tumörer eller tumörer med 2 eller 3 olika tumörkomponenter [89, 90]. Mitoser och Ki-67-proliferationsindex är av prognostiskt värde och ska rutinmässigt undersökas. Betydelsen av p53-uttryck i hypofystumörerna är omdiskuterad, men immunhistokemisk analys kan komplettera övriga prognostiska markörer och proliferationsmarkörer. Vid misstanke om aggressiv/metastaserande PitNET bör immunhistokemisk analys med antikropp mot ATRX utföras [91]. Molekylärgenetiska analyser med en bred NGS (next generation sequencing) panel rekommenderas vid aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom (se även [Kapitel 17 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom](#)).

Tabell 8.4 a. Modifierad från “WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO Classification of Tumours Series, 5th Ed.; Vol. 10)” [89].

Tumortyp	Transkriptionsfaktor	Framlobshormon	Tumor undertyp
<i>PIT1 cellinje</i>			
Somatotrof	PIT1	GH, α -Subenhet	DG/SG* (Cam5.2 IHC)
Laktotrof	PIT1, ER- α	PRL	DG/SG* (PRL IHC)
Mammosomatotrof	PIT1, ER- α	GH, PRL, α -Subenhet	
Thyrotrof	PIT1, GATA2/3	β -TSH, α -Subenhet	
Plurihormonell PIT1	PIT1, ER- α , GATA2/3	GH, PRL, β -TSH, α -Subenhet	Mogen/omogen
<i>TPIT cellinje</i>			
Kortikotrof	TPIT	ACTH	DG/SG*/Crooke cell
<i>SF1 cellinje</i>			
Gonadotrof	SF1, ER- α , GATA2/3	β -FSH, β -LH, α -Subenhet	
<i>Okklar cellinje</i>			
Plurihormonell	Multipla TF**	Multipla hormoner	
Null cell	Ingen	Ingen	

* Densely granulated/Sparsely granulated

** Tumörer som uttrycker mer än en TF i olika kombinationer t.ex. SF1 och PIT1 i alla celler eller population av celler PIT1 pos, en annan population SF1 positiv etc.

Hypofystumörer med förhöjd proliferation och histologiska subtyper med potentiellt aggressivt kliniskt beteende enligt WHO:s klassifikation (tabell 8.4 b) bör identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning. WHO:s klassifikation anger inte något gränsvärde för mitotal eller Ki-67-index. Förekomst av > 2 mitoser per 10 HPF (high power field) i standard eosin-hematoxylin-färgning och Ki-67 > 3 % anses dock oftast indikera förhöjd proliferation i endokrina hypofystumörer.

Tabell 8.4 b. Neuroendokrina hypofystumörer/hypofysadenom med potentiellt mer aggressivt kliniskt beteende. Från Lopes, Acta Neuropathol 2017 [89].

Subtypes of pituitary tumours with potentially aggressive behavior
Sparsely granulated somatotroph tumour
Lactotroph tumour in men
Silent corticotroph tumour
Crooke cell adenoma
Omogen Pit-1 positive tumour

8.5 NF-PitNET/NFPA

Mer än 80 % av icke-hormonproducerande hypofystumörer är gonadotrofa tumörer, följt av kortikotrofa tumörer (cirka 15 %) och sällan andra tumörtyper. Immunhistokemisk analys med transkriptionsfaktorerna rekommenderas alltid och bör utföras för att närmare klassificera icke-funktionella hypofystumörer utan påvisbart hormonuttryck, med svagt hormonuttryck eller ovanlig kombination av uttryckta hormon [86]. Silent kortikotrofa tumörer kan ha högre risk för invasiv växt och återfall och bör identifieras med hjälp av ACTH- och TPIT-immunhistokemisk analys [86, 92-96]. En andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre PIT1-cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), omogen PIT1-positiv tumör eller tidigare silent subtype 3-adenom, kan vara kliniskt icke-funktionella. Dessa tumörer bör identifieras med histopatologisk och immunhistokemisk undersökning eftersom de anses vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO:s klassifikation [85, 97]. Tumörer som inte uttrycker framlobshormon och/eller någon av de tre hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna klassificeras som ett s.k. ”null-cell-adenom”. Null-cell-adenom är mycket ovanliga och representerar en omdiskuterad grupp inom hypofystumörer [90]. De utgör < 1 % av alla neuroendokrina hypofystumörer [85, 96]. Annan neuroendokrin tumör, primär eller metastatisk, bör övervägas och utvidgad immunhistokemisk analys med andra organspecifika markörer bör utföras för att försöka närmare klassificera en hypofystumör som uppfyller diagnostiska kriterier för ”null-cell-adenom” [85, 90, 98, 99].

8.6 Laktotrof PitNET/adenom

Laktotrofa hypofystumörer karakteriseras av immunhistokemiskt uttryck av prolaktin och transkriptionsfaktor PIT1. Laktotrofa makroadenom kan ha potentiellt mer aggressivt beteende, speciellt hos yngre män [86]. Det är oklart vad detta beror på, men enstaka studier indikerar att lågt immunhistokemiskt uttryck av östrogenreceptor i tumörcellerna kan utgöra en potentiellt negativ prognostisk och även prediktiv faktor i laktotrofa tumörer [100].

Immunhistokemisk analys med antikropp mot östrogenreceptor alfa kan vara fördelaktig, men det finns inga säkra riktlinjer för tolkning av resultat. Somatisk SF3B1-hotspot-mutation kan påvisas i ca 20 % av laktotrofa tumörer och är associerad med högre prolaktinvärde och kortare progressfri överlevnad [101].

Morfologiska förändringar i form av minskad cellvolym, ökad kärn-cytoplasma-ratio, fibros och blödningsrester ses ofta i laktotrofa tumörer efter preoperativ behandling med dopaminagonister. Förändringarna kan försvåra diagnostik och PRL- och PIT1-immunhistokemisk analys kan vara avgörande för diagnos [85].

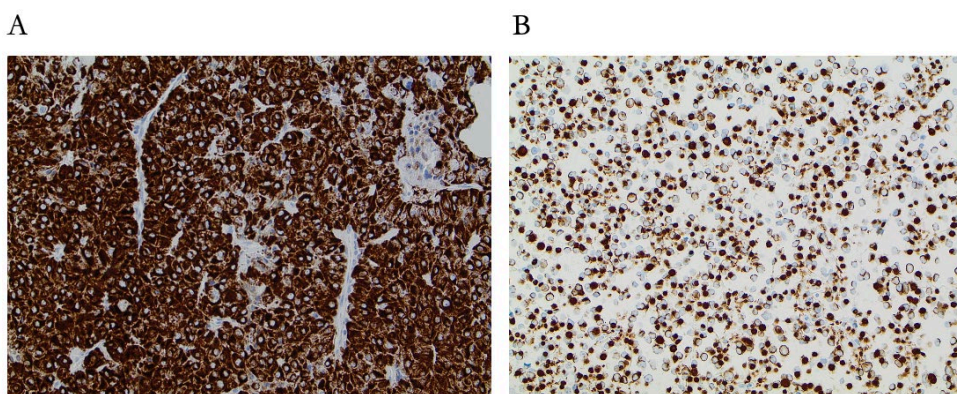
I sällsynta fall kan patienterna med plurihormonell PIT1-positiv hypofystumör ha hyperprolaktinemi. Eftersom en andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre PIT1-cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), omogen PIT1-positiv hypofystumör eller tidigare silent subtype 3-adenom, kan vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO:s klassifikation bör dessa identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning [86, 97].

8.7 Somatotrofa PitNET/ hypofysadenom

Somatotrof hypofystumör diagnostiseras utifrån cellmorfologi och med hjälp av immunhistokemisk analys med antikropp mot tillväxthormon. Somatotrofa hypofystumörer kan subklassificeras som ”densely-” eller ”sparsely-granulated” på basen av cytokeratin CAM5.2-uttryck (figur 8.7). Denna immunhistokemiska analys bör utföras på alla somatotrofa tumörer för att identifiera den ”sparsely-granulated” tumörvariant som även korrelerar med T2-hyperintensitet vid MRT-undersökning [102] och förknippas med ökad risk för invasiv växt och återfall, samt potentiellt sämre svar på behandling med första generation av somatostatinanaloger [86, 103-107]. Patienter med ”sparsely-granulated” somatotrof tumör som inte svarar på oktreotid-behandling kan potentiellt ha nytta av pasireotid-behandling [108, 109]. Immunhistokemisk analys med monoklonala antikroppar mot somatostatin-receptorerna bör övervägas och bör vid begäran från endokrinologer utföras

på tumörvävnaden i ett specialiserat laboratorium [110-114]. En väsentlig andel av somatotrofa tumörer uttrycker prolaktin som tillägg till GH och ett fåtal tumörer kan uttrycka även TSH. En andel av de hypofystumörer som uttrycker alla tre PTT1-cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), omogen plurihormonell PTT1-positiv tumör eller tidigare silent subtype 3-adenom, anses vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO-klassifikationen och bör identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning [86, 97].

Figur 8.7. Immunhistokemisk analys med antikropp mot cytokeratin Cam 5.2 visar diffus cytoplasmatisk infärgning i "densely-granulated" somatotrof tumör (A) och punktformig infärgning motsvarande så kallade fibrösa kroppar i cytoplasma i "sparsely-granulated" somatotrof tumör (B).



8.8 Kortikotrof PitNET/hypofysadenom

Histopatologisk diagnos av kortikotrof hypofystumör hos en patient med Cushings sjukdom baseras på en morfologisk bild av en neuroendokrin hypofystumör samt immunhistokemiskt uttryck av ACTH och/eller transkriptionsfaktor TPIT i tumörcellerna [86, 96]. Om ingen säker tumörvävnad kan påvisas rekommenderas retikulin-färgning och immunhistokemisk cytokeratin Cam5.2-färgning som ofta visar stark cytoplasmatisk infärgning i kortikotrofa tumörer och kan vara till hjälp vid identifikation av små områden av representativ tumörvävnad. Crooke cell kortikotrof tumör är en ovanlig variant av kortikotrof PitNET/adenom uppbyggd av tumörceller som visar så kallad Crookes hyalina degeneration i cytoplasma samt ACTH- och TPIT-uttryck vid immunhistokemisk analys. Crooke cell adenom klassificeras som en tumör med högre risk för invasiv och återkommande växt och ska identifieras vid histopatologisk undersökning [86]. Kortikotrofa tumörer dominerar bland ATRX-muterade aggressiva och metastatiska PitNET och ATRX-immunhistokemisk analys rekommenderas vid misstanke om aggressivt förlopp [91]. ACTH-producerande

hypofystumörer kan i sällsynta fall förekomma i kombination med icke-kortikotrof tumörkomponent. Immunhistokemisk analys med alla framlobshormoner kombinerad med de hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna rekommenderas därför i alla tumörer.

8.9 Tyreotrof PitNET/adenom

Uttryck av TSH och PIT1 påvisas i tyreotrofa hypofystumörer. Mycket sällan kan patienterna med förhöjd TSH eller kliniska tecken på hypersekretion av TSH ha en plurihormonell PIT1-positiv hypofystumör. En andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre PIT1-cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL) klassificeras som omogen PIT1-positiv tumör, tidigare silent subtype 3-adenom, och kan vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO:s klassifikation. Dessa tumörer bör därför identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning [86, 97].

8.10 Kraniofaryngiom

Kraniofaryngiom är ofta cystisk, histologiskt benign, WHO grupp I, skivepiteltumör i den sellära och suprasellära regionen som sannolikt utvecklas från embryonala rester av Rathkes ficka. På basen av histomorfologiska karakteristika kan man skilja mellan en adamantinomatös och en papillär variant av kraniofaryngiom. Utveckling av dessa två varianter drivs av olika molekyllärgenetiska mekanismer [87, 115, 116].

- Adamantinomatöst kraniofaryngiom visar oftast CTNNB1-mutation, och kärnuttryck av betakatenin kan påvisas vid immunhistokemi fokalt inom tumören i 95 % av fallen [115, 117].
- Papillärt kraniofaryngiom karakteriseras i upptill 90 % av fallen av BRAFV600E-mutation [115-117]. Förekomst av BRAFV600E-mutation kan påvisas immunhistokemiskt, men bör också bekräftas vid molekyllärgenetisk analys. Det är nödvändigt att utföra molekyllärgenetisk analys hos patienter som är kandidater för farmakologisk behandling riktad mot muterat BRAF-protein. Riktad behandling med BRAF-hämmare och/eller mitogen-aktiverat proteinkinase (MEK)-hämmare har rapporterats ha haft god effekt [118-124]. BRAF-mutationer i tumörvävnad kan analyseras med riktade molekyllära metoder på landets alla molekylläropatologiska laboratorier.

8.11 Cystor

Olika typer av benigna cystor, oftast små och asymtomatiska, kan förekomma i sella och parasellärt region. Om de är tillräckligt stora kan de förorsaka symtom såsom hypofyssvikt, huvudvärk och synpåverkan. Diabetes insipidus och/eller hyperprolaktinemi kan förekomma även vid mindre cystor som ligger suprasellärt. Mycket ovanliga komplikationer är hydrocefalus, aseptisk meningit eller abscessbildning.

Den vanligaste typen av cista i hypofysområdet är Rathkes cista, en benign icke-neoplastisk cista som utvecklas från embryonala epiteliala rester av Rathkes ficka i hypofysens mellanlob. Cystan är fylld av mucinöst innehåll och cystväggen är uppbyggd av cylindriskt ciliärt epitel som i vissa fall uppvisar atrofi eller skvamös metaplasi. Majoriteten av Rathkes cystor är av mikroskopisk storlek och asymtomatiska och kallas då även pars intermediacystor. Cystor som är > 1 cm i diameter kan förorsaka symtom. Det är ovanligt att en Rathkes cista rupturerar men om det skulle ske kan det orsaka en inflammatorisk xantogranulomatös reaktion kring den rupturerade cystan. Samexistens av Rathkes cista och hypofystumör är ovanlig, men kan förekomma. Rathkes cista har ingen potential att utvecklas till tumör, men kan återkomma efter inkomplett kirurgi.

Flera andra typer av benigna cystor kan förekomma i sellaregionen som till exempel epidermal cista, dermoid cista, araknoidal cista, kolloid cista och mucocoele.

8.12 Aggressiva hypofystumörer/ hypofyskarcinom

Se även [Kapitel 17 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom](#).

8.13 Hypofysapoplexi

Om det finns viabel tumörvävnad i en hypofystumör som har genomgått en apoplexi bör immunhistokemisk analys med antikroppar mot framlobshormon och de hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna utföras. Kategoriseringen av en hypofystumör i vävnaden som har genomgått ischemiska förändringar kan dock vara svår, och immunhistokemiska resultat bör tolkas med försiktighet.

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Vid multidisciplinär konferens (MDK) för patienter med hypofystumörer bör en neuroradiolog, neurokirurg och endokrinolog närvara.
- Vid MDK är det även önskvärt att en neurooftalmolog, patolog och öron-, näsa- och halsläkare närvarar.
- Vid MDK för patienter med hypofystumörer där strålbehandling, eller annan onkologisk behandling, bedöms vara ett av behandlingsalternativen bör även en erfaren onkolog närvara.
- Vid MDK för barn med hypofystumörer bör även en erfaren barnendokrinolog närvara.
- Kontaktsjuksköterskor för de patienter som diskuteras bör närvara på MDK.

Remisser till MDK för patienter med hypofystumörer bör innehålla information om

- tumörtyp
- tidigare radiologiska undersökningar av hypofystumören
- kliniska endokrinologiska fynd
- hypofysfunktion och ev. hormonersättning
- tidigare behandling (operation, strålning och/eller medicinsk behandling) för hypofystumören samt histopatologisk diagnos för patienter som har opererats
- aktuell ögonstatus och synundersökning
- andra kliniskt signifikanta sjukdomar, inklusive behandling med antikoagulantia och trombocythämmare.

Rekommendationer för vad som bör diskuteras på MDK

- Samtliga patienter med nydiagnostiserade icke-hormonproducerande makroadenom, och makroprolaktinom, speciellt tumörer som orsakar synskärpe- och synfältspåverkan, bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter med nydiagnostiserad akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngiom och TSH-producerande hypofysadenom, oavsett storlek, bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter som har opererats på grund av makroadenom bör diskuteras på MDK efter att den första postoperativa magnetkameraundersökningen är genomförd.
- Patienter som har opereras på grund av akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngiom och TSH-producerande hypofysadenom, och har resttumör eller återfall, bör diskuteras på MDK.

Rekommendationerna ovan anser vi vara ett minimikrav på varje enhet som har MDK för patienter med hypofystumörer. Lokala anpassningar kan dock vara oundvikliga.

KAPITEL 10

NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma

10.1 Bakgrund och orsaker

Tumörer som inte insöndrar något hypofyshormon kallas icke-hormonproducerande adenom, men även endokrint eller kliniskt inaktiva adenom (NFPA = Non-Functioning Pituitary Adenoma), eftersom det inte går att påvisa någon förhöjd hormonnivå och det saknas kliniska tecken på hormonöverproduktion. Däremot kan tumörerna färga immunhistokemiskt för olika framlobshormoner utan att det orsakar hormonöverproduktion, vanligen gonadotropiner (LH och FSH), men även ACTH och GH, kan ibland uttryckas (se [Kapitel 8 Kategorisering av tumören](#)). Tumörerna är i regel godartade och uppkommer från celler i hypofysens framlob (adenohypofysen) och kan kategoriseras i olika undergrupper beroende på olika faktorer i cellernas karaktäristik. Hypofystumörer klassificeras enligt den senaste WHO-klassifikationen av neuroendokrina tumörer och baseras på immunhistokemiskt påvisat hormonuttryck samt uttryck av hypofysspecifika transkriptionsfaktorer i tumörcellerna [86].

Tumörer < 10 mm kallas mikroadenom. De upptäcks oftast som så kallade incidentalom (dvs. de hittas i samband med en annan undersökning) och ger sällan allvarliga symtom.

I svenska hypofysregistret har majoriteten av registrerade patienter med icke-hormonproducerande hypofystumörer makroadenom (större än eller lika med 10 mm) redan vid diagnos, och inte sällan hittas tumörerna på grund av symtom relaterade till storleken. Det vill säga tryck på omgivande strukturer vilket kan medföra huvudvärk, synfälts- eller synpåverkan (40–50 %) och brist på hypofyshormoner (> 50 %). Förstahandsbehandlingen för symtomgivande icke-hormonproducerande hypofysadenom är operation via transsfenoidal kirurgi [125].

Patienter med icke-hormonproducerande hypofystumörer har en ökad risk för andra tillstånd såsom diabetes mellitus typ 2, stroke, hjärtinfarkt, frakturer

och sepsis samt ökad dödlighet [126, 127]. Hypofyssvikt med otillfredsställande hormonsättning kan bidra till den höga sjukligheten [126, 127].

Prevalensen av icke-hormonproducerande hypofystumörer har rapporterats vara 70–413 per miljon invånare och de utgör cirka 50 % av alla hypofystumörer [128]. Antalet nya fall av icke-hormonproducerande hypofystumörer rapporterade i Svenska hypofysregistret har legat på 20–22 per miljon invånare och år sedan 2010, vilket är en kraftig ökning jämfört med tidigare tidsperioder. Att allt fler icke-hormonproducerande hypofystumörer diagnostiseras anses vara relaterat till att allt fler radiologiska undersökningar av hjärnan utförs, och då hittas dessa tumörer incidentellt. Till detta kommer en allt äldre befolkning och andelen tumörer som hittas hos personer äldre än 80 år har ökat markant. Om en hypofystumör upptäcks vid röntgenundersökning utförd av annan orsak än misstanke om hypofyssjukdom, kallas förändringen incidentalom. Naturalförloppet för incidentalom är i de flesta fall godartat.

I Svenska hypofysregistret [129, 130] var medianåldern vid diagnos 62 år för män och 57 år för kvinnor med diagnos 1991–2018.

10.2 Symtom och kliniska fynd

Överväg icke-hormonproducerande hypofysadenom vid

- ögonsymtom där en rutinmässig ögonundersökning inte förklarar en synnedsättning eller synfältpåverkan
- symtom och tecken som indikerar brist på ett eller flera hypofyshormoner, inklusive menstruationsrubbningar hos kvinnor i fertil ålder.

De vanligaste symtomen hos patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom är nedsatt syn, huvudvärk samt symtom på grund av hypofyssvikt. Det är särskilt viktigt att fånga upp eventuella symtom och tecken på sekundär binjurebarkssvikt samt synsymtom som tyder på chiasmakompression. Gonadaxeln påverkas ofta tidigt vid hypofystumör så fråga alltid efter nedsatt sexuell lust, erektil förmåga och menstruationsrubbning. Diabetes insipidus är mycket ovanligt vid diagnos hos patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom.

10.3 Ärftlighet

En mindre andel av NFPA är ärftliga. Se [Kapitel 4 Ärftlighet](#).

10.4 Utredning

10.4.1 Bilddiagnostik

Rekommendationer

- Vid konstaterad icke-hormonproducerande hypofysadenom som upptäckts via MRT eller DT hjärna ska kompletterande utredning i form av MRT hypofys med kontrast utföras (+++).
- Vid kontraindikation mot MRT-undersökning bör DT hypofys genomföras.

Ett stort antal andra förändringar i sellan kan likna ett hypofysadenom och diagnosen ställs ofta histologiskt efter operation. Metastaserande hypofystumörer är mycket ovanliga. Däremot är extrasellär växt vanligt förekommande. För ytterligare information se avsnitt [6.2 Bilddiagnostik](#).

10.4.2 Biokemi

Rekommendationer

- Patienter med nyupptäckt icke-hormonproducerande hypofysadenom bör genomgå strukturerad utredning för att utesluta eventuell hypofyssvikt (vårdnivå B–C).
- Den biokemiska utredningen bör bedrivas skyndsamt för att identifiera patienter som behöver hormonersättning, samt för att utesluta prolaktinom.

För ytterligare information se avsnitt [6.1 Biokemi](#).

10.4.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendationer

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av ett icke-hormonproducerande hypofysadenom som radiologiskt når upp till chiasma.

Icke-hormonproducerande hypofysadenom upptäcks oftast inte förrän de blivit så stora att de ger synpåverkan. Cirka 70 % av patienterna uppvisar synfältsdefekter vid diagnos, och av dessa har cirka 40 % synnervsatrofi [[19](#), [21](#)]. Enligt Svenska hypofysregistret 2008–2018 hade 50 % av patienterna

synfälsdefekter vid diagnos. Makroadenom som på grund av sin storlek komprimerar eller riskerar att påverka synbanan bör kontrolleras med en fullständig syn- och ögonundersökning vid diagnos. Undersökningen bör ske prioriterat om man på den radiologiska undersökningen ser att synbanan är påverkad och patienten rapporterar synsymtom.

Tumörens storlek och tillväxthastighet är direkt korrelerad till risken för synfälsdefekter [131]. Enligt en studie var tillväxt > 20 % av icke-hormonproducerande hypofysadenom vanligare för makroadenom än för mikroadenom (13,8 vs 5,0 per 100 levnadsår; [132]. Se även avsnitt [6.3 Ögonstatus och synundersökning](#).

10.4.4 Patologi

Se [Kapitel 8 Kategorisering av tumören](#).

10.4.5 MDK

Rekommendationer

- Samtliga patienter med nydiagnostiserade icke-hormonproducerande makroadenom, speciellt tumörer som orsakar synskärpe- och synfältspåverkan, bör diskuteras på MDK.

För ytterligare information se [Kapitel 9 Multidisciplinär konferens](#).

10.4.6 Diagnoskod

ICD-10-diagnoskoden för icke-hormonproducerande hypofysadenom är D35.2.

10.5 Behandling

10.5.1 Kirurgi

Rekommendationer

- Alla patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom som gett symtom bör erbjudas kirurgisk resektion (++) (vårdsnivå C).
- Patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom utan synsymtom eller andra neurologiska symtom kan erbjudas operation vid en samlad bedömning avseende adenomets storlek, radiologisk tillväxt, patientens ålder, patientens önskan och endokrin funktion.

Icke-hormonproducerande tumörer opereras regelmässigt vid synfältpåverkan och vid tumörprogress där man kan förvänta sig att tumören kommer att kunna ställa till med problem (se avsnitt [7.2.1 Indikationer för kirurgisk behandling](#)). Akuta fall som upptäcks på grund av synnedsättning remitteras direkt till neurokirurg för vidare omhändertagande. Serumprolaktin måste kontrolleras före operation för att utesluta ett prolaktinom.

Hypofyssvikt är vanligt redan vid diagnos. Även om en operation kan förbättra hormonfunktionen hos en mindre andel, kan man inte garantera att hormonfunktionen förbättras mer än undantagsvis [\[133\]](#). Om patienten har normal hormonfunktion är operationsindikationen relativ vid måttligt stora tumörer och risken för iatrogen hypofyssvikt måste vägas in.

Profylaktisk operation innan hormonbrister uppstår kan vara av värde då man inte kan garantera att hormonfunktionen återkommer efter operation. Viss återhämtning av hypofysfunktionen har rapporterats i upp till 30 % av opererade fall [\[53\]](#), medan andra rapporterat en risk för ny hypofyssvikt hos 2–15 % [\[54, 55\]](#).

Svår huvudvärk kan vara en indikation för operation, men det är svårt att förutsäga i det individuella fallet om patienten blir hjälpt av kirurgi [\[56\]](#).

Kirurgi resulterar i komplett resektion i över 50 % av fallen med låg komplikationsrisk [\[53\]](#). Tumöråterfall eller -progression ses ändå hos cirka 10–20 % efter makroskopisk komplett resektion och upp till 50–60 % hos dem med subtotal resektion vid stora tumörer med para- och suprasellär växt [\[134, 135\]](#).

Se även avsnitt [7.2 Kirurgi](#).

10.5.2 Strålbehandling

Rekommendationer

- Strålbehandling bör övervägas hos patienter med symtomgivande icke-hormonproducerande hypofystumör som på grund av samsjuklighet inte bedöms vara operabla eller inte önskar operation.
- Strålbehandling bör övervägas hos patienter med resttumör som ökar i storlek efter operation och där lokaliseringen försvårar ytterligare kirurgi.

Strålbehandling kan övervägas om patienten inte är lämplig för kirurgi, men man är återhållsam om diagnosen är osäker eller patienten har full hypofysfunktion.

Vid strålbehandling sker en långsam skruppling av tumören och mindre vanligt totalt svinn sker hos cirka 2/3 av patienterna [136]. Strålbehandling har i studier visat en lokal kontroll på upp till 90 % vid 10 års uppföljning [71]. Man har dock varit återhållsam med strålbehandling mot bakgrund av risk för långtidsbiverkningar i form av neurokognitiv påverkan och hypofyssvikt. Nyare foton- och stereotaktiska tekniker ger skarpa dosgradienter och mindre dos till omkringliggande frisk vävnad. Också partikelterapi såsom protoner kan minimera doser till riskorgan och är lämpligt vid större tumörer [137].

I övrigt se avsnitt [7.3 Strålbehandling](#).

10.5.3 Läkemedelsbehandling

Hos patienter med nedsatt gonadfunktion till följd av hyperprolaktinemi orsakat av stjälkkompression kan dopaminagonister vara av värde att pröva. Det finns ingen medicinsk behandling som har visats effektiv vid icke-hormonproducerande hypofysadenom, även om dopaminagonister kan ha en partiell effekt på återväxt av resttumörer [138].

I mycket sällsynta fall av aggressiva icke-hormonproducerande hypofystumörer kan cytostatikabehandling (temozolomid) ges.

10.6 Uppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom

Icke-hormonproducerande tumörer som opererats är till största delen makroadenom och har alltså visat på en tillväxtpotential. Om det finns en resttumör med hög tillväxtpotential kommer återfallen tidigt, inom 5 år från operation. Många undersökningar (de flesta retrospektiva) visar även på en hög återfallsrisk som kommer först efter 10–15 år. Om tumören är strålbehandlad verkar risken för återfall minska avsevärt, men återfall efter 15–20 år finns beskrivna.

10.6.1 Postoperativa komplikationer

Komplikationer efter transsfenoidal kirurgi av hypofysadenom kan förekomma, inklusive läckage av cerebrospinalvätska, meningit, kärlskada, behandlingskrävande näsblödning, bestående diabetes insipidus eller försämrad synfunktion, se avsnitt [7.2 Kirurgi](#).

10.6.2 Bilddiagnostisk uppföljning efter hypofyskirurgi

Rekommendationer

- Postoperativ MRT-undersökning utförs rutinmässigt efter 3–6 månader.
- Om ingen resttumör eller resttumör < 10 mm ses vid 3–6-månaderskontrollen är 1, 3, 5 och 10 år lämpliga kontrollintervall för MRT och därefter ställningstagande till att avsluta de radiologiska kontrollerna.
- Vid resttumör ≥ 10 mm ska fortsatt uppföljning beslutas på MDK. Om stabilt och utan tillväxt utförs MRT vanligen efter 1, 3, 5, 7 och 10 år och därefter vart 5:e år eller individualiserad uppföljning.
- För patienter med progredierande resttumör samt hypofystumörer med högt Ki-67 ($> 3\%$) och/eller ökat antal mitoser behövs individualiserad uppföljning med MRT var 3–12 månad.

Det finns en påtaglig risk för återväxt av tumören efter första operationen, beskrivet i olika studier mellan 15 och 66 %, vilket motiverar lång uppföljning [\[125\]](#). Risk för återväxt ses framför allt vid stor resttumör, inväxt i sinus cavernosus, vid tysta kortikotrofa tumörer samt högt Ki-67, medan risken minskar om samtidig strålbehandling ges [\[139\]](#). Reoperation kan förordas vid signifikant återväxt av resttumör men kirurgin är svårare på grund av invasiv växt och ärriga förhållanden [\[140\]](#). Det finns inga riktigt tillförlitliga siffror

i vetenskaplig litteratur på hur stor frekvens som reopereras, men i Svenska hypofysregistret ligger reoperationer på minst 10–15 %.

10.6.3 Ögonuppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom

Rekommendationer

- Patienter som opereras på grund av makroadenom i hypofysen bör genomgå en syn- och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation och ytterligare en 9–15 månader senare för bedömning av om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Patienter som opereras på grund av makroadenom i hypofysen och har resttumör eller återfall som ligger nära synnerven eller chiasma bör kontrolleras regelbundet med årlig syn- och synfältsundersökning i upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerven eller chiasma.

Efter kirurgisk dekompression av synnerverna eller chiasma kan synåterhämtningen starta redan under den första postoperativa dagen eller veckan. Den största delen av synförbättringen inträffar under de första 3–6 månaderna, men kan fortsätta med en avplanande kurva under ett år och ibland även fortsätta därefter [141, 142]. En rimlig tidpunkt för att bedöma synresultatet efter en dekomprimerande åtgärd torde i de flesta fall ligga kring cirka 9–15 månader. Patienter med resttumör som inte ligger nära synbanan (och följaktligen inte ger synsymtom) och i övrigt följs med MRT-undersökningar behöver som regel inte följas på ögonmottagning. Om tumörstatus därefter följs radiologiskt rekommenderas årlig uppföljning upp till 5 år på ögonmottagning om resttumör eller återfall växer till en storlek som hotar synbanan och om synsymtom tillstöter [143].

Om ytterligare åtgärder såsom strålning eller operation planeras, föreslås en ny baslinjeundersökning med synskärpa och perimetri.

Särskilda omständigheter kan motivera längre och/eller tätare uppföljning, till exempel om patienten från början har en djup synnedsättning; om syn- och synfältsresultaten försämrats eller är svårbedömda; om en chiasmanära tumör är särskilt stor eller uppvisar aggressiv tumörväxt.

10.6.4 Uppföljning av hormonfunktionen efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom

Se avsnitt [20.6 Peri- och postoperativ monitorering och behandling](#).

10.6.5 Uppföljning av icke-hormonproducerande makroadenom som inte opereras

Rekommendationer

- Rutinuppföljning vid makroadenom efter 6 månader, 2, 5 och 10 år och därefter individualiserad uppföljning.
- Vid progress av makroadenom görs individuell uppföljning via MDK och ställningstagande till operation.
- Patienter med makroadenom i hypofysen som ligger nära synnerven eller chiasma bör kontrolleras med fullständig ögonundersökning vid diagnos och därefter med syn- och synfältsundersökning efter 3–6 månader, 9–15 månader och därefter årligen upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerven eller chiasma.
- Synundersökning kan i en del fall ersätta MRT-undersökning, framför allt hos äldre personer där operationsindikation är synpåverkan.
- Patienter med mikroadenom behöver inte följas rutinmässigt med synundersökning.

Makroadenom som inte opereras bör kontrolleras regelbundet med fullständig ögonundersökning vid diagnos och därefter med syn- och synfältsundersökning efter 3–6 månader, 9–15 månader och årligen upp till 5 år. Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerven eller chiasma.

10.7 Incidentalom i hypofysen

10.7.1 Uppföljning av incidentalom i hypofysen utan kliniska eller biokemiska tecken till hormonrubbnig

Rekommendationer

- Mikroincidentalom ≤ 3 mm behöver inte följas upp om patienten inte har några hormonella avvikelser eller symtom.
- Mikroincidentalom (≥ 4 mm till < 1 cm) kontrolleras kliniskt samt med MRT 1 och 2 år efter diagnos. Om tumörstorleken är oförändrad görs ny MRT efter 5 år, och därefter görs ställningstagande till att avsluta kontrollerna eller utglesade kontroller.
- Vid mikroincidentalom som inte tillväxer behöver inte biokemisk kontroll och synfältsundersökningar utföras regelmässigt (++).
- Makroincidentalom (> 1 cm) som upptäcks incidentalt kontrolleras på samma sätt som övriga icke-hormonproducerande makroadenom.
- Samtliga patienter med incidentalom bör utredas avseende eventuell hormonöverproduktion respektive -underfunktion.
- Synfältsundersökning behöver inte utföras om tumören inte är chiasmanära (++)

Utöver anamnes och klinisk bedömning bör tumörerna utredas avseende både eventuell hormonöverproduktion respektive -underfunktion. Vid makroadenom (≥ 1 cm i diameter) och närhet till chiasma bör även en fullständig ögonundersökning utföras (se avsnitt [6.3 Ögonstatus och synundersökning](#)). Vid makroadenom större än 2 cm är risken för chiasmapåverkan stor och kirurgi bör övervägas.

Naturalförloppet för incidentalom i hypofysen är i de flesta fall benign. De flesta tumörer som upptäcks är klart mindre än 10 mm och tillväxer sällan. Att de små tumörerna har låg tillväxtpotential stöds av omfattande obduktionsstudier där mycket få stora hypofystumörer hittades. Om tumören är större eller lika med 10 mm har den redan visat en tillväxtpotential och bör följas noggrant avseende tillväxt och komplikationer (synpåverkan och hypofyssvikt).

Enligt Endocrine Society Clinical Guidelines bör mikroincidentalom (5–9 mm) följas kliniskt under flera år och ny MRT bör utföras ett år efter diagnos, och om tumörstorleken är oförändrad kan nästa MRT utföras efter 2 år

och därefter glesas kontrollerna ut vid oförändrad tumörstorlek [\[143\]](#).
Det vetenskapliga stödet för denna rekommendation är dock svagt.

Makroincidentalom är vanligare med stigande ålder och hos män. Dessa patienter följas kliniskt och biokemiskt avseende utveckling av eventuell hypofyssvikt efter 6 månader, därefter årligen. MRT bör utföras efter 6 månader och därefter årligen under 3 år, därefter kan kontrollerna glesas ut vid stabilt tillstånd. Förnyad synfältsundersökning bör utföras med samma tidsintervall som för makroadenom som upptäcks på grund av kliniska symtom (se avsnitt [10.4.3 Ögonstatus och synundersökning](#)). Vid båda tumörtyperna bör förnyad hormonell evaluering utföras vid behov (tillväxt, kliniska symtom). Observera att det är större risk för tillväxt vid makroadenom.

10.8 Graviditet och icke-hormonproducerande hypofysadenom

Rekommendationer

- Om hypofyskirurgi behöver utföras görs det säkrast i andra trimestern.
- Beakta risken för hypofysapoplexi vid icke-hormonproducerande makroadenom och graviditet.
- Gravida patienter med chiasma- eller synnervsnära tumörer bör genomgå synfältsundersökning och därefter var tredje månad samt vid nytillkomna synsymtom.

Graviditet kan medföra att en hypofystumör tillväxer. För patienter med chiasma- eller synnervsnära tumörer rekommenderas synfältsundersökning vid konstaterad graviditet och därefter var tredje månad samt vid nytillkomna synsymtom.

För behandling av hypofyssvikt under graviditet, se avsnitt [20.5 Fertilitet och graviditet](#).

10.9 Barn

Rekommendationer

- Hypofystumörer kan orsaka avplanande längdtillväxt och en för tidig, avstannad eller utebliven pubertet.
- Både längdtillväxt, vikt- och pubertetsutveckling bör bedömas.
- En pubertetsbedömning ingår.
- Icke-hormonproducerande hypofysadenom < 10 mm som inte opereras följs med MRT efter 1 år, 3 år och därefter var 3:e år till efter pubertet.

NFPA-tumörer är mycket ovanliga hos barn och utgör cirka 4–6 % av de pediatrika fallen. De utgörs oftast av makroadenom och består oftast, som hos vuxna, av gonadotropa celler. NFPA-tumörer kan indirekt påverka både längdtillväxt och viktutveckling genom mekaniska effekter på hormonfrisättning. Beställ kopia av tillväxtkurvan från BVC eller skola. Både tillväxt- och tyreoidahormon behövs för normal längdtillväxt efter spädbarnsfasen. En pubertetsbedömning ingår med bedömning av genitalia, pubesbehåring och testikeltillväxt hos pojkar och bröstutveckling och pubesbehåring hos flickor, efterfråga även ålder för menarche och menstruationsmönster. Hypofystumörer kan orsaka en både för tidig, avstannad eller utebliven pubertet. NFPA-tumörer kan leda till GH-brist (upp till 75 %), LH/FSH-brist (cirka 40 %) och ACTH/TSH-brist (cirka 25 %).

För utredning av hypofyssvikt se avsnitt [20.7 Barn – särskilda aspekter](#).

KAPITEL 11

Prolaktinom

11.1 Bakgrund och orsaker

Prolaktinproducerande tumörer i hypofysen (prolaktinom) är den vanligaste hypofystumören och drabbar framför allt kvinnor i fertil ålder men är en viktig orsak till hypogonadism och infertilitet hos bägge könen.

Den exakta incidensen av prolaktinom kan vara svår att fastställa eftersom många tumörer är små och inte alltid är behandlingskrävande. I en svensk studie var incidensen av prolaktinom 1,6/100 000 personår [128], och i en liknande studie från norra Finland var incidensen 2,2/100 000 [144].

Tvärsnittsstudier har visat en prevalens av prolaktinom på 44 respektive 62/100 000 invånare [145, 146]. Majoriteten av prolaktinomen uppkommer sporadiskt men kan i ovanliga fall vara ett delfenomen i exempelvis MEN1-syndrom eller mutation av AIP-genen. Nästan alla prolaktinom är benigna, och prolaktinproducerande hypofyskarcinom är mycket ovanligt.

Prolaktinom är vanligast hos kvinnor mellan 20 och 40 års ålder, men efter menopaus är incidensen lika mellan könen. Medelålder vid diagnos är cirka 30 år för kvinnor [144, 147] och 40 år för män [145]. Majoriteten av alla prolaktinom är små intrasellära tumörer som sällan ökar i storlek.

Mikroprolaktinom (< 10 mm i diameter) är vanligare hos kvinnor medan makroprolaktinom (≥ 10 mm) är vanligare hos män [148]. Det är inte klarlagt varför denna könsskillnad finns, men den ses även hos barn där det är vanligare att pojkar har större tumörer jämfört med flickor. Det är visat att makroprolaktinom har en mer aggressiv växt med högre proliferationsgrad (Ki-67) i tumören [148, 149] men könsskillnaden ses även här.

Prolaktin bildas av de laktotrofa cellerna i hypofysen vilka står under tonisk hämning av dopamin från hypothalamus. Detta innebär att sjukdomsprocesser eller mediciner som interfererar med dopaminhämningen kan ge prolaktinstegring. Det finns en lång rad orsaker som kan ge förhöjt prolaktin utöver prolaktinom. Hyperprolaktinemi ses fysiologiskt vid graviditet, amning och stress. Dessutom kan sjukdomsprocesser i hypofys- eller hypothalamusområdet, hypotyreoos, nedsatt njurfunktion, samt vissa läkemedel såsom

neuroleptika, antiemetika, antidepressiva, östrogen och opioider, ge förhöjt prolaktin.

I denna och andra behandlingsrekommendationer delas patienterna ofta upp utifrån storlek på tumören vid diagnos: mikro- respektive makroprolaktinom. Denna uppdelning gäller för majoriteten av patienterna men är i vissa fall en förenklad bild. I synnerhet makroprolaktinomen kan vara en heterogen grupp. Ett cm-stort intrasellärt makroprolaktinom har många gånger fler likheter med ett mikroprolaktinom jämfört med ett stort invasivt växande makroadenom. Således är det viktigt att komma ihåg att det alltid krävs en individuell bedömning av varje patient utifrån tumörens storlek, växtsätt och svar på behandling.

11.2 Symtom och kliniska fynd

Rekommendationer

Misstanke om hyperprolaktinemi bör väckas vid

- oregelbunden eller utebliven menstruation eller infertilitet hos kvinnor
- nedsatt libido och potens samt låga testosteronvärden hos män
- galaktorré.

Hyperprolaktinemi påverkar hypotalamus och hämmar den pulsatila frisättningen av GnRH, vilket leder till att produktionen av gonadotropiner hämmas. Detta resulterar i nedsatt produktion av könshormon, och symtom på gonadsvikt är vanliga. Hypogonadism ger hos premenopausala kvinnor menstruationsrubbningar (oligo-, amenorré) och infertilitet. Det finns en korrelation mellan prolaktinnivå och graden av menstruationsrubbning, där prolaktin är högre hos kvinnor med amenorré jämfört med de med oligomenorré [147]. Hypogonadism hos män kan leda till nedsatt libido, impotens, infertilitet och gynekomasti. Osteoporos kan förekomma hos både kvinnor och män, vilket i första hand bedöms vara sekundärt till hypogonadism [150]. Spontan eller provocerbar galaktorré kan uppkomma hos båda könen men är vanligare hos kvinnor. Större tumörer kan i likhet med andra makroadenom i hypofysen ge symtom relaterade till tumörens storlek såsom huvudvärk, synpåverkan och symtom orsakade av hypofyssvikt.

11.3 Utredning

Vid utredning av en patient med symtom på hyperprolaktinemi och ett lätt till måttligt förhöjt prolaktin ska sekundära orsaker till prolaktinstegringen övervägas initialt, se tabell 11.3. Detta sker genom en noggrann anamnes inklusive läkemedelsgenomgång, klinisk undersökning, provtagning för kontroll av njurfunktion och tyreoidaprover samt eventuellt graviditetstest hos fertila kvinnor.

Diagnosen prolaktinom kräver både laboratorieanalys med förhöjt prolaktin samt radiologiskt fynd av en hypofystumör i paritet med prolaktinstegringen. Det är sällan som patienter med prolaktinom opereras. Därmed får man hos majoriteten av patienterna ingen PAD-verifiering av diagnosen, men sjunkande prolaktin och tumörregress efter insatt läkemedelsbehandling talar för ett prolaktinom.

Tabell 11.3. Orsaker till förhöjt prolaktin.

Fysiologiskt	Patologiskt	Farmakologiskt ett urval av läkemedel
Stress	<i>Hypotalamussjukdomar</i>	<i>Antidepressiva</i>
Excessiv träning	Tumörer	Amitryptilin
Graviditet	Kraniofaryngiom	Klomipramin
Amning	Germinom	Paroxetin
Sömn	Meningeom	<i>Antiemetika och GI-preparat</i>
	Metastaser	Domperidon
	Infiltrativa sjukdomar	Metoklopramid
	Sarkoidos	<i>Antihypertensiva</i>
	Tuberkulos	Verapamil
	Langerhans cellhistiocytos	<i>H₂-blockare</i>
	Strålbehandling	<i>Neuroleptika</i>
	<i>Hypofyssjukdomar</i>	Haloperidol
	Prolaktinom	Levomepromazin
	Tumörer med multipel hormonproduktion, till exempel vid akromegali	Paliperidon
	Makroadenom (stjälkpåverkan)	Perfenazin
	Lymfocytär hypofysit	Risperidon

	Skada hypofysstjälken	<i>Opioider</i>
	Övrigt	Morfin
	Primär hypotyreos	Metadon
	Kronisk njursvikt	<i>Östrogener</i>
	Levercirros	
	Epilepsianfall	
	Bröstkorgstrauma	
	Polycystiskt ovarialsyndrom	
	Idiopatiskt	

Modifierad från Williams Textbook of Endocrinology, 11:e uppl. Kronenberg med flera, 2008 [151].

11.3.1 Biokemi

Rekommendationer

- Prolaktin ska kontrolleras hos alla patienter med symtom och kliniska fynd som talar för hyperprolaktinemi (+++).
- Prolaktin ska kontrolleras hos alla patienter med nyupptäckt hypofystumör, oavsett orsak till att radiologisk undersökning är utförd, för att bekräfta eller utesluta prolaktinom.
- För att ställa diagnosen hyperprolaktinemi ska prolaktin kontrolleras i serum, om möjligt i ett ostressat tillstånd (+++).
- Patienter med förhöjt prolaktin utan symtom eller kliniska fynd på hyperprolaktinemi bör utredas avseende makroprolaktinemi (++)
- Hos patienter med hyperprolaktinemi kontrolleras prover för att identifiera gonadotropinsvikt samt hos patienter med prolaktinom ska även övriga hypofyshormonprover kontrolleras för att identifiera tumörer med multipel hormonöverproduktion (vanligast GH).
- Patienter med makroprolaktinom ska screenas för hypofyssvikt.

En patient har hyperprolaktinemi när prolaktinhalten överstiger referensintervallet för den aktuella laboratoriemetoden. Blodprovet bör tas under minsta möjliga stress. Oro vid venpunktion, kraftig fysisk aktivitet samt akut sjukdom kan leda till en fysiologisk prolaktinstegring.

Prolaktin frisätts pulsatilt med de högsta värdena under sömn, vilka kan kvarstå några timmar efter uppvaknandet. Många laboratorier rekommenderar därför att prolaktin kontrolleras cirka 2–3 timmar efter uppvaknandet. Fertila kvinnor har högre prolaktin jämfört med män och postmenopausala kvinnor.

Man ska vara uppmärksam på att olika laboratorier använder olika metoder och att det finns viss nivåskillnad. Majoriteten av alla svenska sjukhuslaboratorier rapporterar emellertid numera prolaktin i måttenheten mIE/L (omräkningsfaktor $1 \mu\text{g/L} = 21,2 \text{ mIE/L}$). Hos majoriteten av patienterna rekommenderas upprepad provtagning av prolaktin. Framför allt hos patienter med lätt förhöjt värde rekommenderas omkontroll av prolaktin på eftermiddagen i ett så ostressat tillstånd som möjligt.

Makroprolaktinemi ska misstänkas vid hyperprolaktinemi utan typisk klinisk bild. Majoriteten av prolaktin i serum cirkulerar i monomer form (23kDa), men prolaktin kan även förekomma i större isoformer, så kallat makroprolaktin. Det består vanligen av komplex mellan prolaktin och IgG-antikroppar [152, 153]. Olika analysmetoder har olika känslighet för makroprolaktin. Med vissa analysmetoder går det att uppskatta koncentrationen lågmolekylärt (monomert) prolaktin efter PEG-fällning. Några laboratorier analyserar alltid lågmolekylärt prolaktin vid förhöjd prolaktinnivå medan andra analyserar vid begäran. Makroprolaktin ger hyperprolaktinemi genom minskad clearance och anses inte ha någon klinisk effekt [154].

Storleken på prolaktinstegringen kan vara en vägledning vid utredning av hyperprolaktinemi, eftersom det finns en positiv korrelation mellan prolaktinnivå och tumörvolym. Om prolaktin överstiger 4 000–5 000 mIE/L talar detta för ett prolaktinom [155-157]. Vid lägre nivåer måste andra tillstånd övervägas, framför allt vid makroadenom i hypofysen eftersom sekundär prolaktinstegring på grund av stjälpåverkan då kan misstänkas. Det är dock viktigt att komma ihåg att upp till 25 % av mikroprolaktinomen kan ha prolaktin < 2 000 mIE/L [158]. Falskt lågt prolaktin kan med vissa laboratoriemetoder uppkomma vid extremt höga prolaktinnivåer, så kallad Hook-effekt [159, 160]. Om provsvaret visar normalt eller lätt förhöjt prolaktin hos en patient med ett misstänkt makroprolaktinom bör provet spädas för att utesluta detta.

11.3.2 Bilddiagnostik

Rekommendationer

- Vid konstaterad hyperprolaktinemi och efter övervägande av sekundära orsaker till prolaktinstegringen bör patienten utredas med MRT hypofys med kontrast (+++).
- Vid kontraindikation mot MRT-undersökning bör DT hypofys utföras.

Eftersom det är vanligt med hypofysincidentalom i den vuxna befolkningen [143] är det viktigt att överväga sekundära orsaker till hyperprolaktinemi, korrelera tumörstorlek till prolaktinnivå samt utesluta makroprolaktinemi innan diagnosen prolaktinom ställs. Om MRT hypofys är normal och sekundära orsaker till hyperprolaktinemin i möjligaste mån har uteslutits kallas tillståndet idiopatisk hyperprolaktinemi. Det kan då handla om ett mikroprolaktinom som är så litet att det inte kan upptäckas med dagens bilddiagnostiska tekniker eller en rubbning i hypotalamiska dopaminhämningen [161].

Se även avsnitt [6.2 Bilddiagnostik](#).

11.3.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendationer

- Patienter med suprasellärt växande chiasmanära prolaktinom eller ögonmuskelpåverkan bör genomgå fullständig syn- och ögonundersökning vid diagnos (+++).

Fullständig syn- och ögonundersökning rekommenderas för patienter med chiasmanära makroadenom vid diagnos alternativt vid symtom på ögonmuskelpåverkan [156]. Se även avsnitt [6.3 Ögonstatus och synundersökning](#).

11.3.4 Patologi

Rekommendationer

- Efter hypofysoperation av ett förmodat prolaktinom ska PAD utföras.

Se [Kapitel 8 Kategorisering av tumören](#).

11.3.5 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för prolaktinom är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E22.1 (hyperprolaktinemi).

11.4 Behandling

Rekommendationer

- Målet med behandling av prolaktinom är att normalisera symtom, återställa normal gonadfunktion samt vid stora tumörer att minska tumörvolym och eventuell ögonpåverkan.
- Dopaminagonister är mycket effektiva i att normalisera prolaktin och minska tumörstorlek och är därför ett förstahandsval till patienter med prolaktinom.
- Kirurgi bör övervägas vid utebliven eller otillräcklig effekt alternativt biverkningar av dopaminagonistbehandling samt vid aggressiva eller maligna tumörer.
- Strålbehandling kan övervägas som komplement till kirurgi eller när kirurgi inte är möjlig hos symtomatiska patienter med biverkningar av dopaminagonister, resistenta prolaktinom samt vid aggressiva eller maligna tumörer.

11.4.1 Läkemedelsbehandling

Rekommendationer

- Dopaminagonistbehandling är förstahandsval till patienter med prolaktinom oavsett prolaktinnivå, tumörstorlek eller förekomst av synpåverkan (+++).
- Kabergolin bör i första hand ges till patienter med makroprolaktinom eftersom den är mer effektiv i att sänka prolaktin och minska tumörstorlek jämfört med övriga dopaminagonister.

I Sverige finns tre dopaminagonister för behandling av prolaktinom: bromokriptin, kabergolin och quinagolid. De skiljer sig åt avseende halveringstid men även i receptoraffinitet [162]. Vid intolerans eller om inte behandlingsmålet uppnås med en av dopaminagonisterna, bör man byta till en annan, eftersom biverkningar samt svar på behandling mellan de tre preparaten kan variera hos den enskilda patienten. Många studier har dock visat att kabergolin är mer effektiv i att sänka prolaktin, minska tumörstorlek samt har färre biverkningar jämfört med de andra två [163-166]. Kabergolin är därför ett förstahandsval framför allt till patienter med makroprolaktinom.

Kabergolin: Startdos 0,25 mg 2 gånger per vecka eller 0,5 mg en gång per vecka. Kan med fördel ges till kvällen för att minska biverkningar. Dosen ökas utifrån mätning av prolaktin. Vanlig underhållsdos är 0,5–2 mg per vecka.

Bromokriptin: Startdos 1,25 mg till natten, ökas efter några dagar till en vecka till 2,5 mg dagligen. Efter en månad görs kontroll av prolaktin och dosen ökas med 1,25–2,5 mg till normoprolaktinemi. Vanlig underhållsdos är 2,5–7,5 mg dagligen, uppdelat på 1–2 doser.

Quinagolid: Startdos 25 µg till natten i 3 dagar, 50 µg i 3 dagar och därefter 75 µg en gång per dag. Dosökning utifrån effekt och biverkningar. Norprolac (quinagolid) kommer att försvinna från marknaden under 2024 och ersättningspreparat finns inte. Nyförskrivning rekommenderas inte och byte till annan behandling bör påbörjas.

Kommentar till behandling

- Vid initiering av dopaminagonistbehandling kan återställande av ovulation och fertilitet ske snabbt. Patienten ska upplysas om detta vid behandlingsstart och vid behov informeras om antikonception.
- Vid makroprolaktinom kan det vara aktuellt med tätare kontroll av prolaktin samt dositering.
- Vid initiering av medicinsk behandling till patienter med makroprolaktinom med synfältspåverkan är det mycket viktigt med tät uppföljning av patienten med regelbundna visus- och synfältskontroller samt kontroll av prolaktin för att säkerställa att behandlingen har effekt.
- Beakta risken för likvorré vid dopaminagonistbehandling av stora tumörer, framför allt de med radiologiska tecken på att tumören eroderar sellabotten.

Till fertila kvinnor med mikroprolaktinom utan graviditetsönskan, som inte tolererar eller svarar på dopaminagonistbehandling, kan man vid hypogonadism istället överväga att ge ersättning med könshormon under kontroll av prolaktinnivå och tumörstorlek [155, 156]. Detsamma gäller män med små tumörer och hypogonadism där testosteron kan ges om fertilitet inte är ett önskemål. Hos postmenopausala kvinnor med mikroprolaktinom utan symtom kan man överväga att avstå behandling under fortsatt uppföljning, eftersom mikroprolaktinom sällan tillväxer. Små studier av patienter med mikroprolaktinom som följts utan behandling 4–6 år har visat att risken för tumörtillväxt är låg (0–15 %) och att man i vissa fall istället kan se en förbättring över tid [167-169].

11.4.2 Biverkningar av dopaminagonister

De vanligaste biverkningarna av dopaminagonister är illamående, kräkningar, yrsel, postural hypotension, huvudvärk, nästäppa och förstoppning. Utöver dessa biverkningar kan dopaminagonistbehandling utlösa eller försämra en impulskontrollstörning, såsom hypersexualitet och spelberoende, eller psykotisk sjukdom.

Långtidsbehandling med ergot-deriverade dopaminagonister (bl.a. kabergolin) till patienter med Parkinsons sjukdom har visat en ökad förekomst av hjärtklaffpåverkan [170, 171]. Normal dos till patienter med Parkinsons sjukdom är dock betydligt högre (3–7 mg/dag) jämfört med de standarddoser som används till prolaktinom (1–2 mg/vecka). Vad gäller behandling med kabergolin till prolaktinompatienter har man hittills inte funnit en säkerställd ökad risk för kliniskt signifikant hjärtklaffpåverkan [172]. Ekokardiografisk undersökning är motiverad hos patienter med blåsljud på hjärtat samt vid behandling med höga doser under längre tid. I nuläget finns det dock ingen konsensus om vid vilken dos eller kumulativ dos detta gäller [173]. Några riktlinjer ser ingen indikation för ekokardiografi vid standarddoser av kabergolin [156, 157] medan andra rekommenderar ekokardiografi vid diagnos och uppföljande kontroller därefter beroende på dos av kabergolin [172].

11.4.3 Kirurgi

Rekommendationer

Kirurgi bör övervägas hos följande:

- Symtomatiska patienter som är intoleranta mot dopaminagonister.
- Patienter med resistent prolaktinom där tumören tillväxer trots maximal tolererbar dos av dopaminagonist.
- Patienter med makroprolaktinom med synpåverkan som inte svarar på dopaminagonistbehandling med förbättring av visus eller synfält och tumörregress.
- Patienter med läckage av cerebrospinalvätska under behandling med dopaminagonist.
- Kvinnor med behandlingsrefraktärt makroprolaktinom och graviditetsönskan.

Kirurgisk behandling botar sällan makroprolaktinom, framför allt inte tumörer som växer invasivt, men vid mikroprolaktinom finns en god chans till bot. I en sammanställning av 50 studier av operation av prolaktinom sågs initialt normaliserade prolaktinvärden hos 75 % av mikroprolaktinomen och 34 % av makroprolaktinomen, men med en återfallsfrekvens på 18 respektive 23 % [174]. En studie har visat 91 % långtidsremission efter operation av mikroprolaktinom [175]. Det finns förespråkare för kirurgi som en definitiv behandling för mikroprolaktinom istället för medicinsk behandling [176]. I senaste guideline från Pituitary Society 2023 lyfts att kirurgi skulle kunna vara ett förstahandsalternativ till patienter med mikroprolaktinom eller mindre makroprolaktinom (Knosp grad 0–1) [155]. Men konsensus i Sverige liksom i de flesta länder i världen är att rekommendera dopaminagonister som förstahandsval och reservera kirurgi till de som inte tål eller inte svarar på medicinsk behandling.

11.4.4 Strålbehandling

Strålbehandling är vanligen ett tredjehandsalternativ vid behandling av patienter med prolaktinom. Strålning kan övervägas som komplement till kirurgi eller när kirurgi inte är möjlig hos symtomatiska patienter med biverkningar av dopaminagonister, resistent prolaktinom samt vid aggressiva eller maligna tumörer. Men effekten på både prolaktinnivå och tumörstorlek är måttlig, och den fulla effekten av strålbehandling tar lång tid (år). Därför är huvudindikationen för strålbehandling av prolaktinom i första hand att kontrollera tumörtillväxt.

Strålbehandling kan ges med olika tekniker: stereotaktisk strålbehandling eller fraktionerad strålbehandling inklusive protonstrålning (se avsnitt [7.3 Strålbehandling](#)). Stereotaktisk teknik är ett alternativ för små tumörer och konventionell fraktionering för större makroadenom eller tumörer nära synapparaten. Biokemisk remission (dvs. normalt prolaktin utan läkemedelsbehandling) efter stereotaktisk strålbehandling till patienter med prolaktinom varierar stort mellan olika studier, mellan 15 och 83 %, och risken att utveckla hypofyssvikt varierar mellan 16 och 41 % [\[177\]](#). I en multicenterstudie av 289 patienter med prolaktinom som fått stereotaktisk strålbehandling sågs biokemisk remission hos 28 % efter 3 år, hos 41 % efter 5 år och hos 54 % efter 8 år, och 25 % av patienterna utvecklade hypofyssvikt [\[177\]](#).

11.4.5 Resistent prolaktinom

Rekommendationer

Behandling av symtomatiska patienter med resistent prolaktinom:

- Patienter som står på bromokriptin eller quinagolid bör byta till kabergolin (+++).
- Hos patienter med partiellt svar på dopaminagonistbehandlingen rekommenderas doshöjning till maximalt tolererbar dos under beaktande av biverkningar (+).
- Vid uteblivet svar på läkemedelsbehandling där tumörkontroll inte uppnås bör kirurgi alternativt strålbehandling övervägas (+++).
- Vid aggressivt växande prolaktinom som tillväxer under behandling med dopaminagonist eller efter kirurgi eller strålning bör behandling med temozolomid övervägas (++)

Majoriteten av patienter med prolaktinom svarar på standarddoser av dopaminagonister med snabb normalisering av prolaktin och signifikant reduktion av tumörstorleken. Dopaminagonistresistens, definierat som kvarstående hyperprolaktinemi samt < 50 % reduktion av tumörvolymen, ses hos cirka 25 % av patienterna som behandlats med bromokriptin och hos 10 % som behandlats med kabergolin [\[156, 174\]](#). Dopaminagonistresistent prolaktinom är vanligen större, växer oftare invasivt och har högre proliferationsindex (Ki-67) jämfört med tumörer som svarar på behandling [\[178\]](#). Orsaken till resistensen är inte klarlagd men kan bland annat vara ett minskat uttryck av dopamin D2-receptorer [\[179\]](#).

11.4.6 Maligna prolaktinom

Maligna prolaktinom är extremt ovanligt och har definitionsmässigt metastaser inom eller utanför CNS. Dessa tumörer bör diskuteras eller handläggas av multidisciplinära team med onkologer, endokrinologer, neurokirurger och strålontologer och kräver en högspecialiserad enhet (vårdsnivå D).

Temozolomid rekommenderas till aggressivt växande prolaktinom alternativt prolaktinproducerande karcinom. Vid uteblivet svar på denna behandling kan andra cytostatika eller läkemedel övervägas (se även [Kapitel 17 Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom](#) och Europeiska riktlinjerna [14]).

11.5 Uppföljning och behandlingsutvärdering

Rekommendationer

Mikroprolaktinom:

- Kontroll av prolaktin 1–2 månader efter insatt behandling, därefter dositrering utifrån prolaktinsvar och symtom. Vid normaliserat prolaktin med stabil behandling rekommenderas årliga kontroller.
- Första MRT hypofys när prolaktin varit normalt i 1 år. Vid minskad storlek av mikroadenomet, görs ny MRT efter 2–3 år.
- Synundersökning behöver inte utföras på patienter med mikroadenom eller en isolerad stegring av prolaktin. Överväg utsättningsförsök när prolaktin varit normalt i 2–3 år. Bäst chans till återfallsfrihet finns om tumören gått i regress.

Rekommendationer

Makroprolaktinom:

- Kontrollera prolaktin efter dagar till 1–4 veckor efter insatt behandling, beroende på symtom såsom synpåverkan men även andra neurologiska symtom samt tumörstorlek. Därefter dositrering utifrån prolaktinsvar och symtom.
- MRT hypofys efter individuell bedömning, vanligen efter 3–6 månader.
- Patienter med makroprolaktinom som påverkar synen behöver en ny synundersökning inom 1–2 veckor efter behandlingsstart (beroende på synnedsättningens grad).
- Patienter med makroprolaktinom som påverkade synen före behandling, men som har normal syn vid uppföljande kontroll, behöver inte fortsatt

regelbunden ögonuppföljning, utan endast vid nya synsymtom eller misstanke om tumörtillväxt.

- Majoriteten av patienterna med makroprolaktinom måste fortsätta med dopaminagonistbehandling tills vidare. Efter ett par år bör dosreduktion övervägas för att hitta lägsta effektiva dos och i vissa fall kan ett övervakat utsättningsförsök göras.

Vid mikroprolaktinom är behandlingsmålet i första hand att normalisera prolaktin och därigenom återställa gonadfunktion och fertilitet. Vid makroprolaktinom är målet även att minska tumörstorleken samt att normalisera eventuella ögonsymtom.

Om adenomet påverkar synen behöver en ny synundersökning utföras inom 1–2 veckor efter behandlingsstart (beroende på synnedsättningens grad). Om synen vid uppföljning fortfarande är påverkad, bör en ny synundersökning göras med intervall som avgörs av endokrinolog i samråd med ögonläkare. Om synen däremot är normal behöver inte regelbunden ögonuppföljning planeras utan göras endast om patienten rapporterar nya synsymtom eller om endokrinolog på annat sätt vid uppföljning misstänker att tumören har tillvuxit. Synpåverkan kan kvarstå trots behandling och i så fall bör ögonläkare och/eller endokrinolog besluta om lämpligt upplägg för uppföljande synundersökningar.

Trots att behandlingseffekten av dopaminagonister på prolaktinom är väldokumenterad är den optimala behandlingslängden inte säkerställd. Hos patienter med mikroprolaktinom bör utsättningsförsök göras, men hos makroprolaktinomen kan det hos många röra sig om en livslång behandling. I en metaanalys av 19 studier var remissionsfrekvensen efter utsatt dopaminagonistbehandling 21 % för mikroprolaktinom och 16 % för makroprolaktinom [180]. I studien sågs en ökad sannolikhet för remission hos patienter som behandlats i mer än 2 år, hade en tumörvolymsreduktion på över 50 % samt hos patienter som behandlats med kabergolin jämfört med bromokriptin. En annan metaanalys visade att 0–75 % av patienterna var i remission efter utsatt dopaminagonistbehandling, där störst chans till lyckad utsättning sågs hos patienter med komplett tumörregress som stod på låg underhållsdos av dopaminagonist innan utsättning [181].

Om gonadfunktionen inte återhämtar sig efter normaliserat prolaktin, eller hos makroprolaktinom inom rimlig tid, bör behandling med testosteron respektive östrogen övervägas.

11.6 Graviditet

Rekommendationer

Mikroprolaktinom och graviditetsönskan:

- Inled dopaminagonistbehandling med bromokriptin alternativt kabergolin i lägsta effektiva dos.
- Sätt ut behandlingen vid konstaterad graviditet.
- Prolaktin behöver inte följas under graviditeten då detta normalt stiger och inte säkert korrelerar till tumörtillväxt.
- Klinisk uppföljning rekommenderas för att identifiera symtom på tumörtillväxt.
- Gravida patienter med mikroprolaktinom behöver endast synundersökas vid nytillkommen synförsämring.
- Vid symtom som tyder på tumörtillväxt såsom nytillkommen eller akut huvudvärk och/eller synpåverkan rekommenderas synfältsundersökning eventuellt följt av MRT utan kontrast.
- Efter avslutad amning kontrollera prolaktin och överväg ny MRT hypofys.

Rekommendationer

Makroprolaktinom och graviditetsönskan:

- Avråd kvinnor med makroprolaktinom från att bli gravida tills tumören har svarat på medicinsk behandling och minskat i storlek (helst blivit intrasellär).
- Vid konstaterad graviditet sätts behandlingen ut. Undantag från detta är graviditet hos patienter med chiasmanära makroprolaktinom då fortsatt dopaminagonistbehandling kan vara aktuell.
- Makroprolaktinom bör skötas via specialistmödravården i samråd med endokrinolog (vårdnivå D).
- Gravida patienter med makroprolaktinom bör synundersökas en gång varje trimester, oftare vid chiasmanära tumör (t.ex. 1 gång per månad).
- Hos patienter med nytillkommen huvudvärk och/eller synpåverkan rekommenderas synfältsundersökning eventuellt följt av MRT utan kontrast.
- Vid symptomatisk tumörtillväxt överväg insättning av dopaminagonist (bromokriptin alternativt kabergolin) under resterande graviditet. Vid fortsatt tumörtillväxt ta ställning till hypofyskirurgi eller inducerad förlossning.

Prolaktinom kan tillväxa under graviditet dels på grund av östrogenets stimulerande effekt, dels på grund av att dopaminagonistbehandlingen sätts ut. Risken för symtomatisk tumörtillväxt hos patienter med mikroprolaktinom är dock låg (2,5 %) till skillnad mot makroprolaktinomen. I en sammanställning av 16 studier sågs symtomatisk tumörtillväxt hos 18 % (52/288) av patienter med makroprolaktinom som innan graviditeten hade behandlats medicinskt. Risken för tumörtillväxt hos de makroprolaktinom som tidigare hade opererats eller strålats var lägre, 4,7 % (7/148) [[182](#)].

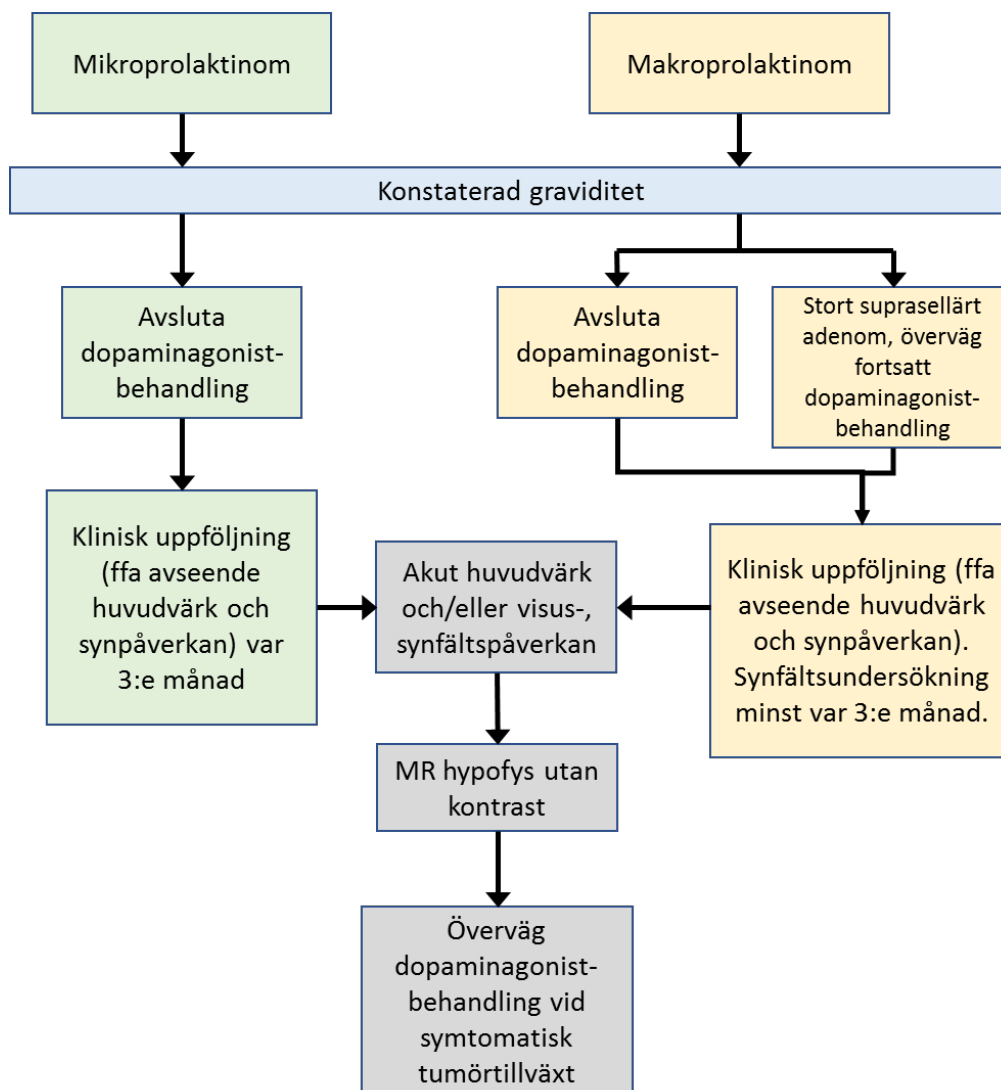
Patienter som har graviditetsönskan bör insättas på dopaminagonist, bromokriptin eller kabergolin, i lägsta effektiva dos som normaliserar prolaktin. Det är viktigt att informera patienten om att ovulation och fertilitet kan återkomma snabbt, redan innan första menstruationen. Det är därför viktigt att vid behov informera om antikonception. Bromokriptin är den dopaminagonist som funnits längst och det finns god dokumentation på att inducera graviditet hos patienter med prolaktinom utan några ökade risker för fostret [[174](#), [182](#)]. Det finns färre studier avseende kabergolin varför bromokriptin fortsatt är ett förstahandsval för många. Kabergolin används dock allt mer i klinisk praxis för graviditetsinduktion, eftersom det är mer vältolererat och effektivt, och det finns hittills inga indikationer på att det innebär någon riskökning. I litteraturen finns drygt 1 000 graviditeter publicerade där man sammantaget inte sett några ökade risker för negativt graviditetsutfall eller missbildningar [[182](#)], och kabergolin rekommenderas som förstahandsval för att inducera graviditet i internationella guidelines [[183](#)]. Patienten bör informeras och vara delaktig i val av behandling. Dokumentationen angående quinagolid och graviditet är mer sparsam. Vid konstaterad graviditet avslutas dopaminagonistbehandlingen, se figur 11.6.

I vissa fall kan fortsatt behandling med dopaminagonist under graviditeten övervägas, till exempel vid stora chiasmanära prolaktinom. Vid symtomatisk tumörtillväxt hos patienter där dopaminagonisten satts ut bör man överväga att återinsätta denna och vid utebliven effekt kan hypofyskirurgi eller inducerad förlossning vara ett alternativ [[183](#)].

Patienten får amma efter partus. Undantag från detta kan vara patienter med symtomgivande tumör såsom synfältspåverkan där dopaminagonistbehandling bör ges vilket kan leda till minskad möjlighet att amma. Det finns dock inga data på att amning leder till tumörtillväxt. Efter avslutad amning rekommenderas kontroll av prolaktin och en MRT hypofys bör övervägas.

Många gånger ses normaliserat prolaktin efter genomgången graviditet. En sammanställning av åtta studier har visat att en betydande andel (40 %) av kvinnorna är i remission efter en eller flera graviditeter men med betydande variation mellan studierna (17–68 %) [184]. Återinsättning av dopaminagonist rekommenderas till kvinnor med förhöjt prolaktin som inte återfår menstruationer.

Figur 11.6. Flödesschema, handläggning av prolaktinopatier under graviditet. Modifierat utifrån Petersenn et al. [185].



11.7 Barn – särskilda aspekter

Hypofysadenom är relativt sällsynt hos barn och ungdomar, och utgör 2–3 % av alla intrakraniella tumörer [35, 186, 187]. De flesta hypofysadenom förekommer sporadiskt, endast ett fåtal är del i ett syndrom, till exempel MEN1 eller en ärftlig mutation av AIP-genen [188]. Prolaktinom står för cirka hälften av alla hypofysadenom, incidensen beräknas till $< 0,1/10^6$, men är osäker.

Prolaktinom är ovanliga hos prepubertala barn, utan de diagnostiseras oftast från pubertetstart eller senare. De är vanligare hos flickor, och ses typiskt som mikroadenom. Makroadenom ses hos både pojkar och flickor, men är vanligare hos pojkar och de är ofta mer aggressiva med invasivt växtsätt och högre prolaktinnivåer [186, 189, 190].

De vanligaste symtomen är försenad eller långsam progress av pubertet och tillväxt, menstruationsrubbningar, både primär och sekundär amenorré, galaktorré och huvudvärk. Makroadenom kan också ge synpåverkan och andra symtom på grund av tryck på omgivande normalvävnad. Gynekomasti är ett ovanligt fynd vid prolaktinom och är dessutom svårt att värdera eftersom det ses hos mer än hälften av pojkarna under normal pubertet [35, 191].

Barn är ofta stressade i samband med blodprov, och lätt förhöjda stressorsakade prolaktinnivåer är vanligt. Därför kan det vara en fördel att göra serieprovtagning med prover var 30:e minut under ett par timmar under lugna förhållanden via en venflon, i syfte att särskilja en stressorsakad prolaktinstegring från en äkta hyperprolaktinemi. Även andra orsaker till höga prolaktinnivåer som hypotyreos, graviditet och påverkan av medicinering måste finnas med i differentialdiagnostiken liksom möjligheten av icke-hormonsecernerande adenom som trycker på hypofysstjälken.

Prolaktinom behandlas och följs upp på liknande sätt hos barn och vuxna. Behandlingsmålen är också identiska. Bromokriptin har använts längst, men kabergolin ger oftast mindre biverkningar i form av illamående, och har därför de senaste åren oftast varit förstahandsval hos barn och ungdomar [188]. Man kan starta med kabergolin 0,25 mg 1 gång per vecka, efter prolaktinsvar justeras dosen uppåt och ges oftast 2 gånger per vecka [192]. Vid makroprolaktinom kan högre doser kabergolin behövas, men hos barn ger doser mer än 2 mg/vecka sällan bättre storleksreduktion av tumören [193]. Om dosen tas på kvällen tolereras medicineringen i regel bättre. Det finns inte mycket dokumentation kring quinagolid i den pediatriiska populationen, och de två andra dopaminagonisterna bör användas i första hand [192]. Kirurgi kan bli aktuell vid intolerans eller utebliven effekt av läkemedelsbehandling.

KAPITEL 12

Akromegali

12.1 Bakgrund och orsaker

Akromegali beskrevs första gången 1886 av den franske doktorn Pierre Marie. Namnet akromegali kommer från grekiskans *akro* (spets/ände) och *megali* (stor). Vid akromegali insöndras tillväxthormon (*growth hormone*, GH) i ökad mängd från hypofysen, vilket leder till de karakteristiska kroppsliga förändringar som gett namn åt sjukdomen. Från hypotalamus frisätts GHRH (*growth hormone releasing hormone*) som har en stimulerande effekt på GH-sekretionen, samt somatostatin med en hämmande inverkan. Ghrelin, en peptid som huvudsakligen bildas i magsäckens endokrina celler, har också en GH-frisättande effekt.

Prevalensen av akromegali anges till 20–80/miljon [194]. Incidensen i Sverige under 1991–2018 var 4 fall/miljon invånare/år [195]. Medianålder för vuxna vid diagnos är 51 år (49 år för män och 53 år för kvinnor) och könsfördelningen är jämn. Vid diagnos rapporteras 65 % vara makroadenom. Stora tumörer kan precis som övriga hypofystumörer ge upphov till syn- eller synfältpåverkan och/eller orsaka hypofyssvikt (Svenska Hypofysregistret). Av patienterna i Hypofysregistret hade 2 % synfältpåverkan, 10 % synnedsättning, 20 % gonadsvikt, cirka 5 % sekundär kortisol- respektive tyreoidasvikt och endast ett fåtal ADH-svikt. Patienter som är ≤ 30 år har i regel större tumörer med ett mer invasivt växtsätt.

Maligna GH-producerande hypofystumörer är mycket ovanliga. Ektopisk produktion av GHRH som leder till hyperplasi av hypofysens GH-producerande celler är en mycket sällsynt orsak till akromegali och beskrevs första gången hos en patient med endokrin pankreastumör [196, 197]. Enstaka fall med ektopisk produktion av GH har rapporterats.

12.2 Symtom och kliniska fynd

Typiska kliniska tecken är att personen har fått större händer och fötter än tidigare (ökad ringstorlek, skostorlek) samt tillväxt av tunga, pannben och underkäke. Hos äldre noteras grövre ansiktsdrag (jämför med äldre fotografier), hos yngre mer svullnadstendens. Generellt noteras ökad svullnad

i kroppen, grövre hud och hår samt ibland akne. Förändringar i underkäken kan leda till ändrad bettställning och tandproblem. Svettningar och snarkningar är vanliga, huvudvärk och ledvärk kan också förekomma [198, 199].

Eftersom förändringarna sker långsamt tar det i regel många år innan diagnosen ställs. I en svensk nationell studie av 132 patienter diagnostiserade 1991–2016 noterades att tiden från de första symtomen till diagnos var 4 år (median, range 0–32 år), oberoende av året för diagnos. Andra har också funnit att tiden från symtom till diagnos inte förkortats väsentligt under tidperioden 1981–2006 [200], i ytterligare en studie noterades en fördröjning på 5,5 år (standarddeviation 6,85) [201].

Blandtumörer med samtidig överproduktion av prolaktin förekommer hos upp till 30 %, medan annan samtida hormonproduktion är mycket ovanligt.

12.3 Samsjuklighet

Rekommendationer

På grund av ökad risk för samsjuklighet, kontrollera och överväg nedanstående vid diagnos:

- Glukos, HbA1c, lipider.
- BT, EKG, ekokardiografi.
- Sömnapné, remiss för sömnregistrering på vida indikationer.
- Karpaltunnelsyndrom, åtgärd kan anstå till normaliserade hormonnivåer.
- Bettfunktion. Ev. käkkirurgi ska anstå till normaliserade hormonnivåer.
- Symtom från magtarmkanalen. Ej rutinmässig koloskopi. Dock vaksamhet och utredning, särskilt hos äldre patienter.

Det finns en betydande samsjuklighet med hypertoni, nedsatt glukostolerans, diabetes, hjärtförstoring, hjärtsvikt, restriktiv lungsjukdom, artros framför allt i de vikt bärande lederna, spinal stenos och karpaltunnelsyndrom [202-207].

Blodtryck, lipider och b-glukos ska kontrolleras och behandlas i förekommande fall. EKG och ekokardiografi bör utföras, särskilt vid misstanke om hjärtpåverkan [198, 199, 208]. Vid misstanke på sömnapné syndrom bör patienten remitteras för utredning [209]. I en nationell studie från Svenska hypofysregistret rapporterades 37 % (95 av 259) av patienterna ha sömnapné, 43 av dessa hade sömnapné diagnos före akromegalidiagnos och 20 diagnosticerades efter screening med Epworth Sleepiness Scale (ESS) [210]. Problem med tunga, tänder och underbett

är vanligt förekommande och remiss till tandläkare bör övervägas tidigt om patienten har problem med bettet [211].

Om akromegali medför en ökad cancerrisk har länge varit omtvistat. I en metaanalys av 23 studier sågs något högre förekomst av cancer, dock med reservation för selektionsbias på grund av ett flertal singel-centerstudier och små populationer [212, 213]. Att cancer rapporterats som ledande dödsorsak i senare studier beror sannolikt på längre överlevnad på grund av bättre kontroll av sjukdomen snarare än specifik ökad risk för cancer [214]. I en publikation från 2019 där årtal av studier sammanfattades kunde inget kausalt samband mellan GH-överskott och cancer påvisas [215]. Dock fann en svensk studie av 1 296 patienter med diagnosen akromegali i Patientregistret en ökad förekomst av kolorektal-, njur- och uretär-cancer [216].

I guidelines [198, 214] föreslås dock screening för kolonpolyper vid diagnos (svag evidens), därefter vid behov enligt samma rekommendationer som för befolkningen i övrigt. Rutinmässig screening av eventuell tyreoidcancer rekommenderas inte [208].

Holdaway med flera rapporterade 2008 att patienter med ett enstaka GH < 2,5 µg/L (med dåtidens RIA, sannolikt jämförbart med < 1 µg/L med modern högkänslig immunoassay) och normalt IGF-I hade en normal livslängd [217]. I en nyligen publicerad metaanalys rapporterades förhöjd standarddödlighet (SMR) i 17 studier publicerade före 2008, men inte i 9 studier som publicerades därefter, vilket man tillskrev en ökad användning av somatostatinanaloger. Vidare rapporterades högre SMR hos patienter som inte var biokemiskt kontrollerade [218]. Likaså visade en studie från Svenska hypofysregistret att SMR inte var förhöjd hos patienter med biokemisk kontroll till skillnad från de med kvarstående sjukdomsaktivitet [219]. En annan svensk studie av patienter identifierade i Patientregistret 1987–2013 bekräftade att standarddödligheten i framför allt kardio-cerebrovaskulära sjukdomar sjunkit med tiden [220]. Samtidig diabetes var associerad med högre dödlighet [221].

12.4 Utredning

Rekommendationer

Misstanke om ökad GH-sekretion bör väckas vid

- symtom och utseendemässiga förändringar typiska för akromegali
- samsjuklighet typisk för akromegali, framför allt sömnapné och karpaltunnelsyndrom.

12.4.1 Biokemi

Rekommendationer

Vid klinisk misstanke och/eller nyupptäckt hypofystumör:

- Kontrollera IGF-I i serum (++++).
- Kontrollera enstaka GH i serum (++)

Om klinik och laboratorieanalyser inger misstanke om akromegali, remittera till endokrinolog:

- OGTT om ej helt klar biokemi (endast måttligt förhöjt IGF-I och GH < 5 µg/L) (++)
- GH-kurva kan i vissa fall utföras som alternativ till OGTT (+)
- Kontrollera övriga hypofysaxlar för eventuell samproduktion (framför allt prolaktin) samt för att utesluta hypofyssvikt.

Analys för GH och IGF-I bör uppfylla EMA:s krav.

Vid klinisk misstanke om akromegali, eller för att utesluta akromegali vid nyupptäckt hypofystumör, tas i första hand IGF-I. Ett för åldern normalt IGF-I talar starkt emot akromegali [198]. Tillstånd med minskad insulintonus på levern såsom svält, anorexi, nedsatt nutrition, svår sjukdom, typ 1-diabetes och dåligt reglerad typ 2-diabetes medför lägre IGF-I-nivåer till följd av minskad syntes samt kompensatoriskt förhöjd GH-sekretion [222]. Övervikt och fetma är associerat med lågt-normalt IGF-I och låg GH-frisättning. En studie av 63 obesa individer (BMI > 30 kg/m²) visade att både GH och IGF-I ökade 12 månader efter gastric bypass-kirurgi [223]. IGF-I sjunker med åldern och hos vuxna finns det ingen könsskillnad av betydelse. Peroralt östrogen (framför allt p-piller) medför sänkt IGF-I på grund av leverpåverkan, och därmed högre GH nivåer [224, 225].

Analys för GH och IGF-I bör uppfylla EMA:s krav [226]. En ökad harmonisering av analyser för GH och IGF-I har underlättat diagnostiska kriterier [227, 228]. Harmoniseringen gäller främst val av referenspreparationer (= standarder). Det finns stora variationer mellan kommersiella IGF-I-analyser, och det saknas ofta normala referensintervall med SDS-angivelse över hela åldersspannet. Den övre normalgränsen varierar mellan olika metoder [229]. Rutinlaboratorier som byter metod kan ibland ha kvar referensvärden från en tidigare analysmetod. Det är därför viktigt att hålla sig uppdaterad med den ”egna” analysmetoden. Mot bakgrund av detta behöver man inte driva utredningen vidare om det endast finns ett lätt förhöjt IGF-I utan klinisk misstanke om akromegali.

Vid utredning av akromegali rekommenderar vi att även ta ett enstaka GH, särskilt om IGF-I endast är måttligt förhöjt. Ett spontant GH-värde $< 1 \mu\text{g/L}$ talar emot akromegali, vilket kan göra att man kan avstå från vidare utredning, särskilt om den kliniska misstanken är svag. Mycket mild akromegali kan dock förekomma [198]. På grund av GH:s stora dygns-, ålders- och könsvariation saknas referensområden. Sekretionen uppvisar stark könsskillnad där framför allt premenopausala kvinnor har betydligt högre nivåer jämfört med jämnåriga män [224]. Högsta nivåer noteras på morgonen och de sjunker med åldern hos båda könen [230]. Fasta och andra faktorer (se ovan) kan ge högre GH-nivåer och vid övervikt ses lägre GH-nivåer [223, 225].

Om diagnosen anses säkerställd (stark klinisk misstanke, klart förhöjda GH- och IGF-I-nivåer samt positivt radiologiskt fynd) behöver OGTT (oralt glukostoleranstest) inte utföras. Om klinisk misstanke kvarstår och diagnosen inte anses säkerställd bör OGTT utföras, men i nuläget saknas dock konsensus för vad som anses vara ett normalt värde. Hos friska individer ska GH hämmas till $< 0,4 \mu\text{g/L}$ mätt med de högkänsliga analysmetoder som numera används vid de flesta laboratorier [198, 225, 231]. En lägre GH-nadir, $0,17 \mu\text{g/L}$, har nyligen rapporterats hos friska individer [232]. I en annan studie var lägsta värdet könsberoende; $0,09 \mu\text{g/L}$ hos män och $0,15 \mu\text{g/L}$ hos kvinnor ($0,55 \mu\text{g/L}$ hos kvinnor med p-piller) [233]. Dessutom har friska överviktiga ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) och obesa individer ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lägre GH-nivåer både basalt och vid OGTT jämfört med normalviktiga vilket kan försvåra bedömningen [234].

I en studie av 25 patienter med verifierad akromegali och relativt låga GH-nivåer, $4,3 \mu\text{g/L}$, sjönk GH till $< 1 \mu\text{g/L}$ hos 13, och till $< 0,4 \mu\text{g/L}$ hos 7 av dessa vilket pekar på att $0,4 \mu\text{g/L}$ är en för hög gräns [235]. I en nyligen publicerad studie var GH-nadir $< 0,4 \mu\text{g/L}$ 3–6 månader postoperativt starkare

korrelerat till biokemisk remission fem år efter operation jämfört med GH-nadir < 1 µg/L [236].

I vissa fall kan man som alternativ till OGTT göra en GH-kurva eftersom det finns rapporterat att spontan GH-sekretion mätt under 3 timmar på morgonen hade samma tillförlitlighet som OGTT för att diagnostisera akromegali [237].

Utredning hos patienter med diabetes mellitus typ 1 kan innebära vissa diagnostiska svårigheter. Brist på insulin i portavenen och därmed minskad produktion av IGF-I i levern leder till ökad GH-sekretion och kan ge en paradoxal stegring av GH vid OGTT [238].

12.4.2 Bilddiagnostik

Rekommendationer

- Vid konstaterad akromegali ska MRT hypofys med kontrast utföras (+++).
- Vid kontraindikation mot MRT-undersökning bör DT hypofys genomföras.

Det GH-producerande adenomet framträder som ett välavgränsat område som laddar kontrast sämre än omgivande vävnad. Vid upprepade undersökningar i syfte att bedöma storleksförändring behöver kontrast inte användas. Ektopisk produktion av GHRH (GH-frisättande hormon) som leder till hyperplasi av hypofysens GH-producerande celler är en mycket ovanlig orsak till akromegali.

Se avsnitt [6.2 Bilddiagnostik](#).

12.4.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendationer

Fullständig syn- och ögonundersökning bör utföras på patienter med chiasmanära GH-adenom (avsnitt 6.3).

Se avsnitt [6.3 Ögonstatus och synundersökning](#).

12.4.4 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för akromegali är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E22.0 (akromegali).

12.5 Behandling

Rekommendationer

- Alla patienter med nydiagnostiserad akromegali bör diskuteras på multidisciplinär konferens för att få en rekommendation om optimal behandling.
- Behandlingen är i första hand kirurgi (+++).
- Reoperation kan övervägas i fall där en resttumör huvudsakligen är belägen intra/infra/suprasellärt (+).

Målet med behandling av akromegali är att göra patienten symtomfri, att normalisera GH/IGF-I-nivåerna samt vid stora tumörer att minska tumörvolymen. Kirurgi är förstahandsalternativet. Läkemedelsbehandling är aktuell om patienten inte är operabel eller om en förhöjd GH-produktion kvarstår efter kirurgi. Strålbehandling bör ges om tumören växer trots pågående läkemedelsbehandling och kan övervägas i fall där biokemisk kontroll inte uppnås på annat sätt.

12.5.1 Kirurgi

Kirurgi utgör grundstommen i behandlingen av akromegali. Tumörväxt in i sinus cavernosus är emellertid i regel inte åtkomlig för kirurgi. I en metaanalys av närmare 1 000 patienter som var opererade med transsfenoidal operationsteknik erhöles remission hos cirka 75 % av de icke-invasiva adenomen, jämfört med hos < 50 % av de invasiva makroadenomen [239].

12.5.1.1 Preoperativ behandling med somatostatinanaloger

Rekommendationer

- Rutinmässig preoperativ behandling med somatostatinanaloger i syfte att minska tumörvolymen rekommenderas inte (++).

Nyttan av förbehandling med somatostatinanaloger (SSA) inför operation i syfte att minska utbredningen av tumören är omdiskuterad. I en nyligen publicerad metaanalys (5 randomiserade och 7 icke-randomiserade studier [240]) utvärderades effekten på kort sikt (inom 6 månader postoperativt) hos 688 patienter, och på längre sikt (mer än 6 månader) hos 397 patienter. I båda kohorterna hade majoriteten av patienterna ett makroadenom. På kort sikt uppnåddes biokemisk remission hos fler i den SSA-behandlade gruppen, 162 av 321 (50,5 %) jämfört med 129 av 367 (35 %). Efter längre uppföljning var skillnaden emellertid inte signifikant (133 av 202, 66 %, jämfört med 107 av

195, 55 %). Detta förklaras förmodligen av en överföringseffekt av preoperativ behandling med depåpreparat, som har långa halveringstider, och kort uppföljningstid. Hos patienter med invasivt växande tumörer, dvs den grupp där man skulle ha störst nytta av en tumörkrympning, var 7 av 45 (16 %) av de förbehandlade patienterna i biokemisk remission på kort sikt vs. 19 av 43 (4 %) av de som inte gavs SSA före op. Effekten på lång sikt var inte möjlig att utvärdera på grund av att patienter som ej var i kontroll post-op efter hand hade fått adjuvant behandling. Det var ingen skillnad beträffande förekomst av postoperativa komplikationer. Sammanfattningsvis motiverar inte de redovisade erfarenheterna en rutinmässig förbehandling med SSA.

12.5.2 Läkemedelsbehandling

12.5.2.1 Översikt av läkemedel

Dopaminagonister (DA)

Dopaminagonister (DA) hämmar insöndring av GH från hypofystumören. DA påverkar även signalering i dopaminreceptorer i andra organ, till exempel hjärnan. Kabergolin och i viss mån bromokriptin, men inte quinagolid, binder också till 5 HT-2B-receptorer i hjärtats klaffar. DA är inte registrerade för behandling av patienter med akromegali men används i enstaka fall i klinisk praxis.

Somatostatinanaloger (SSA)

Det finns 5 typer av somatostatinreceptorer,sstr 1–5. Läkemedel som är riktade huvudsakligen motsstr2 (första generationens SSA: oktreotid, lanreotid), hämmar insöndring av GH från hypofystumören. De minskar även insöndringen av insulin och gastrointestinala hormoner. Långverkande preparat (registrerade läkemedel Sandostatin LAR, Somatuline Autogel) administreras intramuskulärt (im) men Somatuline Autogel kan även ges djupt subkutant (sc). Det finns ett kortverkande preparat (Sandostatin) som ges 2–3 gånger dagligen sc. Ett peroralt preparat (kapsel oktreotid, Mycapssa) godkändes av EMA i december 2022 för patienter med akromegali som haft god effekt av oktreotid/lanreotid-injektioner. Halveringstiden för kapseln och subkutant givet oktreotid är likartad, 2,25 respektive 2,38 timmar. Kapseln tas 2 gånger dagligen, antingen 1 timme före eller 2 timmar efter måltid (biotillgängligheten minskar vid måltid).

Andra generationens SSA (pasireotid) har en högre affinitet tillsstr typ 1, 3, och framför allt 5. Behandling med pasireotid (Signifor) hämmar insöndringen av inkretiner mer än glukagon, vilket kan medföra stigande blodsocker hos

framför allt predisponerade individer. Långverkande pasireotid (Signifor) administreras im, kortverkande sc.

Pegvisomant

Pegylerad rekombinant GH-analog, pegvisomant (Somavert), fungerar som en GH-receptorantagonist, dvs. blockerar bindningen av GH till receptorn i perifera vävnader och sänker därmed IGF-I-produktionen. GH-nivåerna kan stiga kompensatoriskt (GH kan inte mätas med sedvanliga analysmetoder på grund av interferens med pegvisomant). Pegvisomant har inte visats påverka tumörstorleken. Somavert administreras sc dagligen eller uppdelat på 1–3 doser per vecka. I Sverige är pegvisomant inte godkänt som förstahandspreparat vid akromegali.

12.5.2.2 Biverkningar

Dopaminagonister

Vanliga biverkningar: illamående, ortostatism, förstoppning, yrsel, nästäppa, Raynauds fenomen.

Ovanliga biverkningar: depression, psykos, ändrad impuls kontroll (hypersexualitet, spelberoende, shoppingberoende; frekvens okänd). Hos patienter med känd psykiatrisk sjukdom ska DA endast ges i samråd med psykiater på grund av att medlen kan förvärra eller utlösa depression och psykos.

Somatostatinanaloger

Vanliga biverkningar: gastrointestinala (diarré, steatorré, magknip, illamående, uppblåsthet). Ofta spontant övergående efter dagar eller veckor.

Pankreasenzymer till måltider kan lindra besvären.

Gallsten eller grus i gallvägar ses hos cirka 30 %. Gallstensanfall kan komma i anslutning till att behandlingen avslutas och gallblåsan återfår sin kontraktilitet.

Hyperglykemi och diabetes, särskilt hos patienter med fetma eller nedsatt glukosintolerans. Rubbningar i glukosomsättningen är betydligt vanligare vid behandling med pasireotid jämfört med oktreotid och lanreotid: 29 % får hyperglykemi jämfört med 8 %, 25 % utvecklar diabetes jämfört med 4 %.

Ovanliga biverkningar: håravfall (3–6 %), påverkan på hjärtats retledningssystem med bradykardi och synkope (sällsynt).

Pegvisomant

Leverpåverkan (ASAT/ALAT-stegring, alkalisk fosfatasstegring är ovanligt), i regel övergående under fortsatt behandling. Leverpåverkan har rapporterats mer frekvent vid kombinationen pegvisomant och SSA.

12.5.2.3 Läkemedelsbehandling, rekommendationer och bakgrund

Rekommendationer – medicinsk behandling i första hand

- Medicinsk behandling bör ges till patienter med kvarstående högt IGF-I efter operation eller reoperation, samt i fall där operation anses olämplig (+++).
- Patienter som ges medicinsk behandling bör bedömas på universitetsklinik, alt. i samråd med endokrinolog på universitetsklinik.
- Somatostatinanaloger (SSA) av första generationen (injektion oktreotid, lanreotid) är förstahandsval (+).
- Kortverkande SSA kan vara aktuellt hos patienter med svår huvudvärk orsakad av akromegali (+++).
- Behandling startas i regel med 10–20 mg (Sandostatin LAR) resp. 60–90 mg (Somatuline Autogel) var 4:e vecka och titreras var 3:e månad tills IGF-I normaliserats.
- MRT hypofys bör utföras efter 6–12 månader (beroende på tumörens närhet till chiasma vid behandlingsstart), samt vid stigande GH/IGF-I-nivåer under pågående behandling (+++).
- Till patienter med mild akromegali, IGF-I < 1,5 gånger över referensområdet, kan kabergolin prövas som förstahandsläkemedel (+).

12.5.2.4 Somatostatinanaloger (SSA) riktade mot sstr2 (oktreotid, lanreotid) – biokemisk effekt

Andelen patienter som får biokemisk kontroll, definierat som normalt IGF-I, varierar i olika studier. Olika inklusionskriterier, framför allt GH/IGF-I-nivåer före start, samt selektion av patienter som tidigare svarat på kortverkande SSA bidrar till detta. I den största studien av medicinskt obehandlade patienter deltog 358 patienter med makroadenom. GH-medelvärde vid start var 20 µg/L, IGF-I 3 gånger över referensnivån. Patienterna randomiserades till oktreotid LAR (20–30 mg var 4:e vecka) eller pasireotid LAR (40–60 mg var 4:e vecka) under 12 månader. I oktreotid LAR-gruppen uppnådde 24 % en normal IGF-I-nivå [241]. I en studie av 89 patienter med makroadenom, där lanreotid Autogel gavs under 48 veckor som primär behandling, fick 40 % normalt IGF-I [242]. Patienter med mild akromegali får oftare ett bra svar.

Komplett biokemisk resistens, dvs. ingen effekt på GH/IGF-I, är ovanligt, uppskattningsvis < 5 %.

Effekten av ett peroralt SSA-preparat (kapsel oktreotid, Mycapssa 40–80 mg/dag) undersöktes i ett material av 155 patienter med akromegali med IGF-I nivåer < 1,3 gånger över normalområdet under behandling med depot SSA-preparat. I denna 7 månaders studie bibehölls effekten hos 65 % av patienterna. Biverkningarna var desamma som med depot SSA [243]. I en annan studie randomiserades 56 patienter, som var välbehandlade på depot SSA, till behandling med Mycapssa eller placebo. Efter 36 veckor bibehöll 58 % i gruppen som fått aktiv substans respektive 19 % i placebogruppen IGF-I under eller lika med den övre referensnivån [244]. Företaget (Amryt Pharmaceuticals DAC) har dock inte inkommit med ansökan till TLV om subvention av läkemedlet i Sverige.

Hos patienter med svår huvudvärk på grund av akromegali kan SSA snabbt (inom timmar eller dygn) leda till symtomlindring. Kortverkande analoger (oktreotid sc) doserat flera gånger dagligen har i klinisk praxis visat sig vara mer effektivt än långverkande. Pasireotid verkar ha liknande effekter [245]. Mekanismen är okänd och förefaller oberoende av effekter på GH-nivåer och tumörstorlek.

12.5.2.5 Effekter på tumörstorlek

Rapporterade effekter på tumörstorleken varierar sannolikt beroende på selektion av patienter, metodik och definition av regress. Av 90 fall med makroadenom som gavs lanreotid Autogel under 48 veckor fick 63 % en tumörminskning med ≥ 20 % [242]. I en annan studie av 30 patienter som fick primär medicinsk behandling med lanreotid Autogel under 6 månader minskade tumören med i genomsnitt 39 % hos 23 av 30 patienter. Två tumörer (7 %) ökade i storlek [246]. I den största kliniska studien randomiserades 358 fall till 12 månaders behandling med oktreotid eller pasireotid [241]. MRT hypofys före och efter behandling utfördes hos 124 fall i oktreotidgruppen varav 77 % fick en minskad tumörstorlek, i genomsnitt med 40 %. Minskad tumörstorlek ses inom 3 månader, ytterligare regress efter 6 och 12 månader [247, 248].

I en metaanalys av 6 studier sågs en tumörreduktion (> 20 %) hos 38 % av patienter som behandlats med pasireotid [249]. Tumörerna ökar vanligen i storlek efter att behandlingen avslutas. Eftersom en hämmande effekt av depot SSA kan kvarstå upp till 4 månader [250] kan en ökad tumörstorlek noteras först 6 månader efter utsättande av preparatet [251].

12.5.2.6 Dopaminagonister – effekt på biokemi och tumörstorlek

I en sammanställning av patienter med akromegali som behandlats med bromokriptin fick 12 av 16 patienter (10 %) ett normalt IGF-I [252]. I en metaanalys av 160 behandlade patienter (varav 28 var preselektade för DA-känslighet) gavs 2–7 mg kabergolin/vecka. Av dessa fick 34 % ett normalt IGF-I. Samtida prolaktinstegring, lägre IGF-I-nivåer före start och behandling under lång tid var associerade med ett bättre svar. Effekter på tumörstorlek dokumenterades i 49 fall, varav 17 fick en ”viss minskning” [253, 254]. Sammanfattningsvis kan det vara motiverat att prova kabergolin vid mild akromegali; om effekten uteblir efter 3 månader kan behandlingen sättas ut.

12.5.2.7 Markörer för effekt av SSA

Ung ålder, stor eller invasivt växande tumör, MEN 1-mutation samt isolerad familjär akromegali är associerat med ett sämre svar på SSA. Sparsamt granulationsmönster (sparsely granulated pattern) och hypointens signal på T2-viktad MRT är också associerade med sämre effekt [106, 255]. Som grupp betraktat är en hög täthet av sstr2-receptorer associerat med ett bättre svar på oktreotid eller lanreotid [110, 111]. Det finns dock många undantag, eftersom andra faktorer i tumören modifierar behandlingseffekten [114, 256].

Ett akut oktreotidtest (50 µg sc) med provtagning av GH 2–6 timmar efter injektion har i vissa studier visat sig ge en god uppfattning om vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen [257, 258].

Rekommendationer – medicinsk behandling i andra hand

- Vid otillräcklig effekt av SSA riktade mot sstr2 kan pegvisomant ges som singelbehandling eller som tillägg till SSA (+++).
- Pegvisomant startas med 10–15 mg sc dagligen (beroende av GH-nivåer och kroppsvikt), titreras var 6:e vecka på basis av IGF-I. Hela dosen kan även ges vid ett tillfälle per vecka eller delas upp på två dostillfällen per vecka. GH-analyser kan inte användas för att följa effekten.
- MRT hypofys bör utföras efter 6–12 månader beroende på tumörens närhet till chiasma före behandlingsstart (med beaktande av en eventuell initial ökning av tumörstorlek till följd av utsättande av SSA), därefter 12 månader senare, samt vid stigande IGF-I-nivåer (++).
- Leverprover (ASAT/ALAT/alkaliska fosfataser) ska kontrolleras före start av pegvisomant, samt var 4–6:e vecka under de första 6 månaderna efter start. Vid ALAT/ASAT-stegring > 5 gånger över referensområdet bör behandlingen utsättas (++).

- Vid chiasmanära tumörer där operation inte bedöms vara ett alternativ kan pegvisomant kombineras med SSA (++).
- Till patienter med kvarvarande mild akromegali efter operation, IGF-I < 1,5 gånger över övre referensområdet, kan kabergolin provas i tillägg till SSA (+).

12.5.2.8 Pegvisomant – singelbehandling

I en randomiserad studie av 112 patienter med IGF-I $\geq 1,3$ gånger över övre referensgränsen jämfördes placebo med pegvisomant 10, 15 eller 20 mg/dag under 3 månader. IGF-I normaliserades hos 10 % i placebogruppen, jämfört med 54 %, 81 %, och 89 % i pegvisomantgrupperna [259]. I en öppen fortsättningsstudie med 40 mg som maximal dos, fick 87 av 90 patienter ett normalt IGF-I [260]. Av 2 090 patienter som följdes i Acrostudy (non-interventional safety surveillance study, Pfizer) fick 53 % ett normalt IGF-I efter 1 års behandling (medeldos 12,8 mg/dag). Efter 10 års behandling hade andelen ökat till 73 % på en högre medeldos på 18,8 mg/dag [261]. Författarna påpekade att i många fall där IGF-normalisering inte hade uppnåtts hade inte dosen upptitrerats.

Pegvisomant har inga effekter på själva tumören. Tumörvolymen rapporterades ha ökat hos 6,8 % av patienterna, och minskat hos 16,8 %. ASAT och/eller ALAT > 3 gånger över övre referensområdet rapporterades hos 3,0 %.

Eftersom pegvisomant specifikt motverkar effekter av GH och inte hämmar insöndring eller effekter av insulin eller andra metabolt aktiva hormoner ger singelbehandling jämfört med SSA en mer gynnsam effekt på glukosmetabolism samt lägre HbA1c-nivåer hos patienter med diabetes [262, 263].

12.5.2.9 Pegvisomant-SSA – kombinationsbehandling

SSA sänker GH-nivåerna och minskar även insöndringen av insulin, vilket medför en lägre GH-receptormängd i levern och därmed minskad syntes av IGF-I (portalt insulin uppreglerar GH-receptorer på leverceller).

Kombinationsbehandling SSA/pegvisomant har blivit allt vanligare i klinisk praxis. Litteraturen vad gäller effekt respektive dosering är svåröverskådlig, det saknas kontrollerade studier med stora patientmaterial.

I den första publikationen deltog patienter som inte uppnått normalt IGF-I under > 6 månaders behandling med 30 mg oktreotid LAR eller 120 mg

lanreotid Autogel. Flertalet hade en relativt mild akromegali, GH-mediannivå 5,2 (0,4–69,8 µg/L). Pegvisomant adderades 1 gång per vecka med startdos 10 mg, upptitrering till max 80 mg/vecka. Efter 42 veckor hade 18 av 19 som fullföljt studien ett normalt IGF-I på mediandos 60 mg (40–80 mg) pegvisomant per vecka [264].

I senare prospektiva kombinationsstudier från samma grupp har en lägre andel patienter uppnått IGF-I-normalisering. Av 57 patienter med förhöjt IGF-I som behandlades med lanreotid Autogel 120 mg/mån fick 33 (58 %) ett normalt IGF-I efter tillägg av pegvisomant, mediandos 60 mg/vecka [265]. I den enda studien där pegvisomant som singelbehandling jämförts med kombinationsbehandling sågs ingen säker skillnad. Patienter med IGF-I $\geq 1,3$ gånger över övre referensgränsen under behandling med oktreotid LAR 30 mg randomiserades till pegvisomant singelbehandling (n = 27, mediandos 20 mg/dag) eller till kombinationsbehandling med pegvisomant (n = 9, mediandos 15 mg/dag) under 40 veckor. I singelbehandlingsgruppen fick 56 % normalt IGF-I och 62 % i kombinationsgruppen [266]. I två retrospektiva långtidsstudier av totalt 139 patienter adderades pegvisomant till SSA, dos 80 respektive 140 mg/vecka. Normalisering av IGF-I uppnåddes i 78 % respektive 67 % av fallen. Leverpåverkan med ALAT/ASAT-stegring > 3 gånger över övre referensgränsen förefaller vara vanligare vid kombinationsbehandling: i den största studien, n = 112, sågs detta hos 13,5 % av patienterna [267].

I en liten studie av patienter behandlade med SSA och där 80 % inte var biokemiskt kontrollerade, randomiserades en grupp till 6 månader med pegvisomant (40–160 mg/vecka uppdelat på 2–3 doser) i kombination med en låg dos SSA (10 mg oktreotid LAR eller 60 mg lanreotid depot/månad) och en annan grupp till en hög dos SSA (30 mg LAR eller 120 mg lanreotid depot). I båda grupperna erhöll cirka 95 % en biokemisk kontroll. I fall där kombinationsbehandling är aktuell förespråkade författarna pegvisomant + en låg dos SSA eftersom denna behandling var mer kostnadseffektiv [268].

12.5.2.10 Kabergolin-SSA – kombinationsbehandling

I en metaanalys av 77 patienter gavs kabergolin i dos 1–7 mg/vecka, medel 2,5 mg/vecka, i tillägg till SSA. Majoriteten av patienterna hade en mild akromegali (GH cirka 5 µg/L) och mild till måttlig IGF-I-stegring. Av dessa fick 52 % ett normalt IGF-I [253]. I fyra kombinationsstudier på totalt 171 patienter fick 30–48 % ett normalt IGF-I [254]. Sammanfattningsvis kan kabergolin vara värt att addera hos patienter med låg sjukdomsaktivitet men vid utebliven effekt efter 3 månader bör läkemedlet utsättas.

Rekommendationer – medicinsk behandling i tredje hand

- Pasireotid kan prövas till
 - a) patienter med huvudvärk som inte blir bättre av första generationens SSA
 - b) patienter som inte får biokemisk kontroll på kombinationen SSA-pegvisomant
 - c) patienter med chiasmanära tumörer där operation inte är ett alternativ och där SSA inte ger tumörreduktion (++)
- Behandlingen inleds med 40 mg per månad och titreras därefter varannan till var tredje månad med hjälp av IGF-I.
- Fastblodsocker och HbA1c bör monitoreras regelbundet under de första månaderna samt vid dosändring (+++).
- I övrigt se rekommendationer för 1:a generationens SSA.

12.5.2.11 Pasireotid

Effekten av pasireotid har utvärderats i en stor kontrollerad studie (n = 338) av tidigare medicinskt naiva fall. Av 176 patienter fick 39 % ett normalt IGF-I med pasireotid LAR jämfört med 24 % med oktreotid [241]. Andelen med tumörminskning var i samma storleksordning: 81 % på pasireotid jämfört med 77 % på oktreotid.

Patienter med IGF-I > 1,3 gånger över övre referensgränsen efter ≥ 6 månaders behandling med oktreotid LAR eller lanreotid Autogel randomiserades till fortsatt behandling med samma läkemedel (aktiv kontroll, n = 68) eller till pasireotid LAR (n = 130). I pasireotidgruppen fick 25 % ett normalt IGF-I, och ingen i aktiv-kontrollgruppen [269]. Det tyder på att patienter som inte svarat på 1:a generationens SSA, kan ha nytta av pasireotid. Biverkningar av klinisk betydelse är vanliga varför preparatet rekommenderas först i tredje hand. Diabetes rapporterades hos 21 % (pasireotid LAR 40 mg), 26 % (pasireotid LAR 60 mg) respektive 8 % i oktreotid-lanreotid-gruppen [270].

12.5.2.12 Övriga kombinationsbehandlingar

Endast enstaka studier av kombinationen pegvisomant-kabergolin respektive pegvisomant-pasireotid har publicerats. På grund av små patientantal tas dessa data inte med här.

12.5.3 Strålbehandling

Rekommendationer

- Strålbehandling kan övervägas vid resttumör och biokemisk aktivitet där reoperation inte är möjlig och/eller medicinsk behandling inte är tillräckligt effektiv (+).
- Tumörens storlek och läge avgör vilken typ av strålbehandling som är bäst lämpad – stereotaktisk strålbehandling eller fraktionerad strålbehandling med fotoner eller protoner (++).
- Behandling med dopaminagonister och somatostatinanaloger bör sättas ut 1–2 månader före och 1 månad efter strålbehandling.

Strålbehandling kan bli aktuell hos patienter som inte uppnår biokemisk kontroll efter kirurgi och/eller medicinsk behandling. Det kan ta lång tid innan effekten av strålbehandling visar sig, och det behövs därför ofta medicinsk behandling i väntan på effekten. Hypofyssvikt kan uppkomma många år efter given strålbehandling och lång uppföljningstid krävs.

Hittills har inga stora skillnader i effekter visats mellan konventionell (RT) och stereotaktisk strålbehandling (SRS). Dock har inga direkt jämförande studier gjorts, och patienter som fått SRS har i regel haft mindre tumörer. I den största studien av patienter som fått RT ingick 656 patienter. Av dessa hade 38 %, 50 %, 63 % och 55 % normalisering av IGF-I efter 2, 5, 10 och 20 års uppföljning [271]. I en färsk multicenterstudie av 371 patienter behandlade med SRS och följda med hormonprover i genomsnitt 79 månader [272], hade 43 %, 59 % och 64 % ett bestående normalt IGF-I efter 5, 10 och 15 år. Hypofyssvikt uppkom hos 26 % och 4 % fick > 1 ny kranialnervspåverkan. I en singelcenterstudie av 118 patienter behandlade med SRS och följda med avseende på hormonnivåer under längre tid [273] hade 31 %, 43 % respektive 71 % biokemisk kontroll efter 3, 7 och 20 år. Mediantiden till kontroll var 7,4 år. 50 % utvecklade en ny hypofyssvikt.

Vissa studier [73, 274] men inte alla [275] talar för större chans för hormonell kontroll om somatostatinanaloger sätts ut före strålbehandling. Detta är bakgrunden till en rekommendation att tillfälligt sätta ut somatostatinanaloger eller dopaminagonister 1–2 månader före och 1 månad efter strålbehandlingen.

För mer allmän information om strålbehandling se avsnitt [7.3 Strålbehandling](#).

12.6 Uppföljning

12.6.1 Postoperativ uppföljning

Rekommendationer

- Patienter som opereras på grund av chiasmanära makroadenom i hypofysen bör genomgå syn- och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation och därefter ytterligare 9–15 månader senare för bedömning av om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Kontroll av IGF-I och ett sporadiskt GH bör göras 3 månader efter operation (++).
- OGTT kan vara av värde om IGF-I-nivån är lätt förhöjd samt för att bedöma om det finns någon diskrepans mellan GH-nivå och IGF-I.
- MRT hypofys bör utföras tidigast 3 månader postoperativt (++).
- Kontroll av hypofysfunktionen bör göras postoperativt, se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#).
- Medicinering eller annan behandling för samsjuklighet ska fortlöpande omprövas under det första postoperativa året.

Ett IGF-I taget en månad efter operationen kan ge vägledning om huruvida patienten är botad. Det kan dock ta längre tid innan värdena normaliseras, varför en ny bedömning bör göras efter 3 och 6 månader.

Värdet av OGTT för att bedöma sjukdomsaktivitet respektive risk för återfall efter operation är inte klarlagd. I en studie hade patienter med normalt IGF-I i kombination med ett lägsta GH-värde $< 0,14 \mu\text{g/L}$ vid OGTT en bättre chans till bestående bot jämfört med patienter som hade GH $> 0,14 \mu\text{g/L}$ [276]. I en annan studie fann man inte en sådan relation [277]. Beträffande gränsvärden se avsnitt [12.4.1 Biokemi](#).

Behandling för diabetes, hypertoni och sömnapné bör omprövas under det första postoperativa året eftersom dessa tillstånd kan förväntas förbättras när akromegalin botas eller mildras.

12.6.2 Uppföljning av medicinskt behandlade patienter

Rekommendationer

- IGF-I och sporadisk GH-nivå ska, efter att biokemisk kontroll uppnåtts, kontrolleras årligen. Oftare om biokemisk kontroll inte uppnåtts och/eller vid en chiasmanära tumör. Ett IGF-I inom referensområdet betraktas som biokemisk kontroll.
- Extra labbkontroll kan behövas vid start av peroral östrogenbehandling, tillkomst av leversjukdom eller annan allvarlig sjukdom (++).
- MRT hypofys ska utföras vid stigande IGF-I- och GH-nivåer (++)

Beträffande provtagning som är specifik för vissa läkemedel hänvisas till texten under respektive läkemedel.

Hos patienter som tar läkemedel mot akromegali enligt givna ordinationer ses väsentligen stabila IGF-I-nivåer. Östrogenpreparat, särskilt perorala, samt sjukdomar som medför katabolism, till exempel dåligt reglerad diabetes mellitus, cancer och svält, minskar leverns produktion av IGF-I, vilket bör beaktas vid utvärdering av om patienten är i biokemisk kontroll.

12.6.3 Återfall

Risken rapporteras vara låg för sena återfall hos patienter som initialt verkat vara botade efter operation (normalt IGF-I och GH < 1 µg/L vid OGTT), < 1–6,5 % efter 10–12 års uppföljning [278, 279]. Behandling med SSA medför inte en bestående krympning av ett GH-producerande adenom. När denna avslutas ökar adenomet i storlek.

12.7 Graviditet

Rekommendationer

- Kvinnor med aktiv akromegali och graviditetsönskemål bör handläggas vid universitetsklinik och vara välbehandlade inför en planerad graviditet.
- Kvinnan bör kontrolleras på specialmödravårdsklinik och bör, förutom kontroll av tumöraktivitet, särskilt följas med avseende på blodtryck och glukosnivåer (++).
- Behandling med första generationens SSA respektive kabergolin kan fortsättas fram tills dess att graviditeten är bekräftad.
- Hos kvinnor med stor resttumör, hög sjukdomsaktivitet eller svår huvudvärk kan fortsatt eller insättande av medicinsk behandling under graviditeten med första generationens SSA övervägas. Nyttan av behandlingen får ställas mot eventuella risker för mor och barn.

Hos kvinnor med akromegali ses ofta en minskning av IGF-I-nivåerna under den första hälften av graviditeten, sannolikt på grund av höga östrogennivåer vilket medför GH-resistens [280-284]. Akromegalisymtomen kan därvid mildras. Hos friska kvinnor sjunker hypofysärt GH markant under den sista trimestern medan IGF-I stiger, ibland över referensgränsen för icke-gravida [285]. Detta förklaras av stigande nivåer av placentärt GH (variant GH). Placentärt GH har samma biologiska aktivitet, men insöndras kontinuerligt till skillnad från hypofysärt GH som insöndras pulsatilt [286]. Hos kvinnor med akromegali ses däremot oftast relativt stabila IGF-I-nivåer under senare delen av graviditeten, men nivåerna stiger vanligen snabbt efter förlossningen parallellt med att östrogennivåerna sjunker.

Hypofysadenomets storlek är i regel oförändrat under en graviditet; tillväxt med påverkan av syn- och synfält har rapporterats hos 5 av 145 (5 %) [284]. En ökning har framför allt setts när SSA satts ut vid eller inför graviditet hos kvinnor där behandling med SSA tidigare lett till att tumören krympt.

Provtagning av GH under graviditeten rekommenderas inte på grund av problem med att tolka resultaten (interferens med placentärt GH [183, 198]. Om GH-analys anses av värde bör en analysmetod som är specifik för hypofysärt GH användas.

Ibland behöver medicinsk behandling ges under graviditeten. SSA påverkar inte nivån av placentärt GH, men passerar över till fostret [287]. Erfarenheten av SSA under graviditet är begränsad, men andelen barn med låg födelsevikt förefaller vara ökad [288]. Risken för missbildningar tycks inte vara ökad.

I Endocrine Society's guideline från 2014 [198] rekommenderas utsättning av långverkande SSA 2 månader före planerad graviditet och att kortverkande preparat ges fram till befruktningen. I de europeiska riktlinjerna publicerade 2021 [183] anses behandling med depotpreparat kunna fortsättas fram till graviditetsstart. Pasireotid bör inte ges under graviditet eftersom dokumentation hos människa saknas samt den höga risken för försämrad glukosbalans hos modern.

Erfarenheten av behandling med pegvisomant under graviditet är liten [289]. Inga missbildningar är rapporterade. I en fallrapport kunde preparatet påvisas endast i mycket låg koncentration i navelsträngsblod respektive i serum hos det nyfödda barnet [290].

Kunskapen om behandling med dopaminagonister under graviditet vid akromegali är liten. Hos 6 000 kvinnor med prolaktinom som behandlats med bromokriptin, mestadels under tidig graviditet, har man inte funnit några negativa konsekvenser för graviditetsutfallet. Erfarenheten av kabergolin under graviditet är mer begränsad (drygt 1 000 kvinnor med prolaktinom), men någon ökad risk för negativ inverkan på mor och foster är inte rapporterad. Merparten av kvinnorna har exponerats under första trimestern, och låga doser har i regel använts.

12.8 Amning

Det finns inga kontraindikationer för att amma, men kunskapen om läkemedelsbehandling hos ammande kvinnor med akromegali är mycket begränsad. Oktreotid passerar över till bröstmjölken [287] och rekommenderas inte under amning. Med tanke på den låga koncentrationen av oktreotid i serum efter peroral tillförsel är det dock oklart i vilken mån barnet skulle exponeras för en kliniskt betydelsefull dos. Dokumentation saknas beträffande lanreotid, preparatet påvisas dock i bröstmjolk hos försöksdjur. Pegvisomant förefaller inte passera över till bröstmjolk hos människa [290]. Tillverkaren rekommenderar dock att preparatet inte används under amning.

12.9 Barn – särskilda aspekter

Hos växande individer kallas tillståndet för gigantism. Vid gigantism är tillväxtzonerna fortsatt öppna medan de vid akromegali är slutna och fortsatt längdtillväxt är inte möjlig.

12.9.1 Bakgrund och orsaker

Gigantism är ett mycket ovanligt tillstånd hos barn och ungdomar, och beräknas till 3:1 000 000 [291]. Många adenom har genetisk bakgrund där följande ingår:

- multipel hormonell tumör, MEN 1 (och MEN 4)
- familjära isolerade hypofysadenom (FIPA)
- X-LAG (X-bunden acrogigantism)
- McCune-Albrights syndrom
- Carney-komplex
- 3P (paragangliom, feokromocytom, hypofysadenom) orsakat av defekter i genen för succinatdehydrogenas (*SDHx*).

Medianåldern vid debut av X-LAG är 12 månader [292, 293] och är den vanligaste orsaken till akromegali i förpubertetsåldern. Nästan alla patienter som är beskrivna har även hyperprolaktinemi. Sjukdomen är X-bunden och uppstår i många fall de novo. De flesta indexfallen är kvinnliga.

Neurofibromatos typ 1 (NF1) kan också leda till överproduktion av GH. Möjligen skulle orsaken kunna vara förlust av somatostatinerg hämning av infiltrerande optikusgliom och därmed ökad GH-frisättning [294]. Se [Kapitel 4 Ärftlighet](#), för mer information.

12.9.1.1 Symtom

Om barnet har *öppna tillväxtzoner* ser man en snabbt accelererad längdtillväxt och patienten korsar en eller flera tillväxtkanaler på kort tid, ofta både längd och vikt. Även andra organ kan förstöras. Det saknas ofta symtom som är typiska för akromegali. Differentialdiagnoser är i första hand andra endokrina tillstånd som tidig pubertet, hypertyreoidism och hyperinsulinemi. Adenomet kan påverka gonadaxeln så att puberteten inte startar eller fortskrider, och längdaccelerationen sker utan utvecklande av sekundära könskaraktistika. Frånvaron av östrogen kan försena slutningen av tillväxtzonerna och medföra ytterligare tillväxt. Andra differentialdiagnoser är Sotos syndrom och Marfans syndrom. Vissa medfödda metabola sjukdomar som homocystinuri ger också långvuxenhet, men har oftast ett annat tillväxtmönster och andra symtom.

Om barnet har *stängda tillväxtzoner* är de akromegala symtomen/tecken samma som hos vuxna patienter.

Metabol påverkan med nedsatt glukostolerans eller diabetes, hypertoni och hjärtpåverkan som hos den vuxna patienten förekommer i båda fallen [295].

12.9.1.2 Utredning

Bedömning av tillväxtkurvan. Viktigt att inhämta kurvor från BVC och skola.

12 timmars GH-kurva, med provtagning var 30:e minut bör göras och värderas utifrån ålder och pubertetsstadium.

IGF-I och IGFBP3. Under puberteten når IGF-I sin fysiologiska peak med ”akromegala värden”. IGF-I-peaken under pubertet inträffar vid 14 års ålder hos flickor och 16 års ålder hos pojkar [296], vilket ger en försening på cirka 2 år jämfört med peaken för height velocity (vid 12 respektive 14 års ålder). Detta bör beaktas för ungdomar med sen pubertet om inte pubertetskorrigerade referensvärden används.

Glukostolerans och insulinresistens bör bedömas. Det finns inga tydliga riktlinjer för lämpligaste utredningen, men glukos och insulinkurva har genomförts på flera barn och ungdomar som utretts i Sverige. Även OGTT kan bli aktuellt. Skelettålder bör bestämmas.

MRT hypofys/hypotalamus ska göras. För tekniska detaljer, se stycket på vuxendelen.

12.9.1.3 Behandling

Behandlingen skiljer sig inte från vuxna patienters.

Kirurgi med avlägsnande av adenomet är ofta förstahandsvalet. Eftersom tillståndet är ovanligt hos barn och ungdomar bör behandlingen bestämmas vid en MDK.

Vid risk för uttalad långvuxenhet som vuxen, kan man överväga epifysiodes av tillväxtzonerna i de nedre extremiteternas långa rörben. Högdosbehandling med östrogen för långvuxenhet används endast i undantagsfall idag.

Medicinsk behandling som hos vuxna, men man bör vara medveten om att dosjustering kan behöva göras under den pubertala tillväxtperioden där adekvata GH-nivåer är nödvändiga för optimal tillväxt

Både SSA och pegvisomant har använts hos barn. Även om erfarenheten är mycket begränsad har inga särskilda säkerhetsproblem framkommit.

KAPITEL 13

Cushings sjukdom

13.1 Bakgrund och orsaker

Cushings sjukdom orsakas av en hypofystumör som insöndrar adrenokortikotropt hormon (ACTH), vilket leder till sjukligt förhöjd insöndring av kortisol från binjurebarken (hyperkortisolism). Tumören är oftast benign (adenom) men i mycket sällsynta fall malign (karcinom).

Incidensen av Cushings sjukdom är

1,2–1,8 per miljon och år och är associerad med ökad sjuklighet och dödlighet, i första hand orsakad av ökad kardiovaskulär sjuklighet och i andra hand av infektioner [297, 298]. Cushings *syndrom* är ett samlande begrepp för de symtom och kliniska fynd som orsakas av hyperkortisolism, oavsett orsak. Endogent Cushings syndrom är ovanligt, med cirka tre nya fall per miljon och år [299]. Cushings sjukdom orsakar cirka 50–70 % av endogent Cushings syndrom, medan ektopisk ACTH-produktion orsakar 10–20 % och kortisolproducerande binjuretumörer orsakar 15–20 % [299].

Diagnostiken av Cushings sjukdom är komplex och inte sällan fördröjd.

Patienter som uppnår biokemisk remission, dvs. återfår normala kortisolnivåer har en betydligt bättre prognos, vilket understryker vikten av snabb diagnos och behandling. Trots framgångsrik behandling består dock en ökad risk för bland annat kardiovaskulär sjuklighet, neuropsykiatriska konsekvenser och nedsatt livskvalitet, vilket kräver fortsatt omhändertagande och uppföljning [298, 300, 301].

13.2 Symtom och kliniska fynd

Vid Cushings syndrom med uttalad hyperkortisolism under en längre tid framträder oftast de typiska symtom som sammanfattas i tabell 13.2.

Den kliniska bilden vid Cushings syndrom varierar dock kraftigt, och flertalet symtom är ospecifika och överlappar delvis med andra, vanligare åkommor som överviktsrelaterade metabola störningar och polycystiskt ovarialsyndrom. Dessa tillstånd innefattar i regel inte katabola symtom som blåmärken, striae, muskelsvaghet och mer uttalad osteoporos. Progress över tid och katabola symtom tillskrivs därför högre diagnostiskt värde för Cushings syndrom.

På grund av den stora variationen i klinisk bild kan patienter med Cushings syndrom uppsöka en rad olika specialiteter inklusive gynekologi (oligomenorré, hirsutism, infertilitet), hudläkare (ansiktsrodnad, dålig sårhäkning, striae, akne), ortoped (osteoporos, frakturer, särskilt i revben och kotkompressioner – ibland spontant), internmedicin (hypertoni, diabetes, dyslipidemi, lungemboli), kardiologi (kranskärssjukdom), neurologi (muskelsvaghet, huvudvärk, minnesstörning, stroke), psykiatri (depression, ångest), primärvård (alla tidigare samt trötthet, ryggsmärtor, viktuppgång, sömnstörningar). Det är därför viktigt att sammanväga alla symtom och bedöma om en utredning avseende Cushings syndrom bör genomföras.

Det är svårt att utifrån den kliniska bilden skilja på olika former av Cushings syndrom. Patienter med ektopisk ACTH-överproduktion har dock oftare en kraftig hyperkortisolism med mer påtagliga kliniska symtom, inklusive uttalad myopati, hypokalemisk alkalos, kraftig blodtrycksstegring, perifera ödem och viktnedgång.

Tabell 13.2. Symtom och tecken – Cushings sjukdom.

Central fettansamling	<ul style="list-style-type: none"> • Viktuppgång • Ökat buk omfång • Ansiktsrundning (månansikte) • Supraklavikulär utfyllnad • Buffelpuckel ("Buffalo hump")
Hud	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofi • Hudbristningar/striae (oftast blå-lila > 1 cm) • Blåmärken • Ansiktsrodnad (plethora) • Akne • Hirsutism
Centrala nervsystemet	<ul style="list-style-type: none"> • Trötthet • Nedstämdhet/depression • Sömnstörningar • Ångest • Kognitiv dysfunktion • Psykos
Muskuloskeletal	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelatrofier med proximal muskelsvaghet • Osteoporos • Frakturer
Övrigt	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertoni • Nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus • Nedsatt sexlust och erektil dysfunktion • Oligomenorré/amenorré • Infertilitet

13.3 Ärftlighet

Se [Kapitel 4 Ärftlighet](#).

13.4 Utredning

Rekommendationer

- Läkemedelutlöst CS ska uteslutas primärt (+++++) (vårdsnivå A–B).

Vid utredning av misstänkt Cushings syndrom (CS) bör två frågor besvaras i sekvens.

1. Har patienten endogent Cushings syndrom?
2. Om ja på fråga 1 – Vad är orsaken till patientens Cushings syndrom?

Iatrogen CS är betydligt vanligare än endogent CS och ska uteslutas genom en noggrann läkemedelsanamnes avseende exogena glukokortikoider, inklusive hudkrämer, inhalationer, orala och rektala lösningar samt ledinjektioner.

Observera att läkemedel och naturpreparat som hämmar CYP3A4 och/eller 11-beta-hydroxisteroiddehydrogenas typ 2 (11βHSD2) påtagligt kan minska clearance av exogena glukokortikoider och ge Cushings syndrom vid relativt låga kortisondoser [302].

13.4.1 Kliniska karaktäristika

Patienter med misstänkt CS bör genomgå en noggrann klinisk undersökning. Yttre fysiska tecken på hyperkortisolism ska dokumenteras, liksom längd, vikt och bukomfång. Tidigare porträtt (körkort eller annat) kan ge god vägledning för att bedöma nytillkomna fysiska tecken.

Anamnesen bör ta upp hyperkortisolismens påverkan på fysisk kondition samt mentalt mående på grund av den höga frekvensen av neuropsykiatriska problem, inklusive depression och kognitiv dysfunktion.

Den kliniska bilden vid Cushings sjukdom kan variera mycket, se avsnitt [13.2 Symtom och kliniska fynd](#). Vissa av de kliniska fynden har större diagnostiskt värde för Cushings syndrom: supraklavikulära fettkuddar/utfyllnad, blåmärken, blå-lila striae (till skillnad från ljusa striae på buken vid vanlig fetma eller efter graviditet), proximal muskelsvaghet, reducerad muskulatur på lår och överarmar och osteoporos. Progress av symtom över tid ger också stöd för Cushings syndrom.

13.4.2 Biokemi

Rekommendationer

- Vid klinisk misstanke om endogen Cushings syndrom bör patienten bedömas av endokrinolog, alternativt specialist i invärtesmedicin med erfarenhet av diagnostik av Cushings syndrom (vårdnivå B–C).
- Biokemisk screening med dexametasonhämningstest (1 mg), salivkortisol vid sänggåendet eller dygnsurinkortisol bör utföras på alla patienter med misstänkt Cushings syndrom (+++) (vårdnivå B–C).

Biokemisk screening av patienter med klinisk misstanke om CS:

- Dexametasonhämningstest 1 mg
- Salivkortisol (och ev. kortison) vid sänggåendet (kl. 22–23) (2 st)
- Dygnsurinkortisol (2 st)

Val av test styrs av tillgång till analysmetod med väldefinierade kliniska beslutsgränser och patientkaraktäristika (se nedan om felkällor). Samtliga dessa tester har hög sensitivitet och specificitet för Cushings syndrom, men dexametasonhämningstest har något högre sensitivitet och lägre specificitet (vid gränsvärdet 50 nmol/L) medan dygnsurinkortisol har något lägre sensitivitet [303]. Även salivkortisol (och salivkortison) kan användas vid dexametasonhämningstest [304, 305].

I fall där ovan primära tester ger tveksamt utfall är komplettering med dygnskurva P-kortisol, P-ACTH (och ev. salivkortisol) ofta av värde, även 48-timmars lågdos dexametasonhämningstest kan övervägas [302, 306].

13.4.2.1 Tolkning av biokemisk screening (se även avsnitt om felkällor nedan)

Rekommendationer

- Vid patologiskt screeningtest bör minst ytterligare ett diagnostiskt test genomföras (vårdnivå B–C).
- Vid normalt screeningtest och stark klinisk misstanke om Cushings syndrom bör minst ytterligare ett diagnostiskt test genomföras (vårdnivå B–C).
- Patienter med diskordanta tester bör genomgå ytterligare ett test och/eller uppföljning över tid om ingen uppenbar felkälla med falskt högt kortisol påvisats, särskilt vid kliniska tecken och/eller symtom

som tyder på Cushings syndrom och/eller misstanke om cykliskt CS (vårdnivå B–C).

- Patienter med två normala tester bör endast utredas vidare vid stark klinisk misstanke om Cushings syndrom eller cyklisk Cushing (vårdnivå B–C).
- Vid misstanke om cyklisk Cushing rekommenderas upprepade mätningar av salivkortisol, kortison vid sänggåendet eller nattsamling urinkortisol under en längre tid (vårdnivå C).

Screeningtest – patologiska värden

1 mg dexametasonhämningstest

- P-kortisol < 50 nmol/L innebär mycket låg sannolikhet för CS.
- 1 mg dexametasonhämningstest kan också göras med analys av salivkortisol (och kortison). Bedöms avvikande om högre än referensområdet för den använda metoden/laboratoriet [304, 307].

Salivkortisol (och ev. kortison) vid sänggåendet kl. 22–23

- Bedöms avvikande om högre än referensområdet för den använda metoden eller laboratoriet [304].
- Minst två salivprover rekommenderas på grund av variationer från dag till dag både i normalbefolkningen och för patienter med Cushings syndrom.
- Salivkortison är särskilt värdefullt vid misstanke om falskt förhöjt salivkortisol (se 11.4.2.2). Analys av kortisol och kortison i saliv med LCMS/MS finns i Umeå, Göteborg och Lund.

Dygnsurinkortisol

- Bedöms avvikande om högre än referensområdet för den använda metoden eller laboratoriet.
- Försäkra adekvata urinmängder genom samtidig mätning av dU-volym och/eller dU-kreatinin.
- Analysera minst två dygnsurinmängder eftersom 24-timmars urinkortisol varierar både i normalbefolkningen och för patienter med Cushings syndrom.

Om det screeningtest som använts utfaller patologiskt bör patienten bedömas av endokrinolog och minst ytterligare ett av ovanstående tester bör genomföras. I vissa fall kan dygnskurva P-kortisol inklusive provtagning kl. 23–24 vara ett alternativ. P-kortisol kl. 23–24 < 50 nmol/L talar starkt emot Cushings syndrom, medan midnatts-P-kortisol > 200 nmol/L talar för, men stress i samband med provtagning utgör risk för falskt höga värden.

Cykliskt Cushings syndrom

Enstaka patienter med Cushings syndrom kan ha en kraftigt varierande kortisolinsöndring. Periodvis kan kortisolnivåerna vara stegrade, andra perioder normala eller låga. Detta tillstånd kallas cykliskt Cushings syndrom. I dessa fall är upprepade biokemiska tester, till exempel salivkortisol kl. 23 eller nattsamling urinkortisol av stort värde för att fånga hyperkortisolism [308, 309].

13.4.2.2 Diagnostiska felkällor

Dexametasonhämningstest

- P-kortisol > 50 nmol/L efter 1 mg dexametasonhämningstest har 90–100 % sensitivitet och 52–98 % specificitet för CS [310].
- P-kortisol > 138 nmol/L efter 1 mg dexametasonhämningstest har 85–90 % sensitivitet och 95–99 % specificitet för CS [311].
- Flera läkemedel samt grapefrukt inducerar CYP3A4, vilket ger en ökad clearance i levern av dexametason, med risk för otillräckliga koncentrationer för adekvat eller förväntad hämning av HPA-axeln. Exempel på dessa läkemedel är karbamazepin, andra antiepileptika, rifampicin och johannesört. För ytterligare information om eventuella interaktioner se janusmed.se/interaktioner.
- Den individuella (genetiska) endogena variabiliteten i CYP3A4-aktiviteten kan göra att vissa individer har en ökad dexametason-clearance med risk för otillräcklig hämning av S/P-kortisol.
- Upptaget av peroralt dexametason kan vara nedsatt, t.ex. vid malabsorptionstillstånd.
- Vid osäkerhet på grund av felkällorna ovan kan man bekräfta tillräcklig plasmakoncentration av dexametason för adekvat hämning av HPA-axeln, genom samtidig analys av dexametason och kortisol. Analysmetoder för S-dexametason ("S-glukokortikoider") finns vid [klinisk kemi i Lund \(analysportalen-labmedicin.skane.se\)](http://klinisk_kemi_i_lund.analysportalen-labmedicin.skane.se) och Bergen [312].

Plasmakortisol (varierar med kortisolbindande globulin (CBG)-koncentrationer)

- Graviditet: CBG-koncentrationerna ökar (östrogenberoende), vilket ger högre plasmakoncentrationer av uppmätt (total) kortisol. Referensvärden för gravida saknas avseende P-kortisol. Dexametasonhämningstest rekommenderas inte under graviditet.
- P-piller: CBG-koncentrationerna ökar (östrogenberoende), vilket ger högre plasmakoncentrationer av uppmätt (totalt) kortisol. Referensvärden för kvinnor med p-piller är 32–53 % högre, både vid nivåer kring 400–600 nmol/L [313] och kring 50 nmol/L [312]. För att undvika falskt högt P-kortisol på grund av östrogen-inducerad CBG-ökning, bör p-piller sättas ut minst 6 veckor före provtagning.
- Endast fritt (obundet) kortisol återfinns i urin och saliv, varför dessa analyser inte påverkas av variationer i CBG. Vid misstanke om avvikande CBG (och därmed P-kortisol) rekommenderas därför analys av dygnsurinkortisol och salivkortisol.

Salivkortisol (och kortison) kl. 22–23

- Provsvar bedöms i förhållande till den aktuella analysmetodens referensområde [304].
- Kontamination av salivprovet med till exempel hydrokortisonkräm på fingrar, ger falskt högt salivkortisol (hydrokortison = kortisol). Denna kontamination kan upptäckas genom avvikande kortisol: kortisonkvot ($> 1,0$) med analysmetoder för samtidig mätning av kortisol och kortison i salivprovet. Salivkortison är i princip okänsligt för denna kontamination.
- Kontamination av salivprovet med blod (till exempel efter tandborstning) kan ge signifikant högre koncentration av kortisol i saliv. Vid analys av salivkortisol bör därför blodkontamination övervägas (okulär besiktning av prover eller känslig hemolyskontroll). Salivprover med synlig missfärgning bör betraktas som misstänkt kontaminerade och tas om. Salivkortison är okänsligt för denna kontamination.
- Onormal dygnsrytm på grund av skiftarbete, resor över tidszoner etc. med störd dygnsrytmik kan ge i första hand falskt höga nivåer.

Dygnsurinkortisol

- Ofullständig urinsamling: dU-volym och dU-kreatinin bör anges för att försäkra adekvat dygnsurinsamling, dU-krea under referensområdet innebär risk för ofullständig samling och provet bör göras om.

- Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) minskar kortisolutsöndring till urin signifikant, dvs. risk för falskt lågt dU-kortisol [314].
- Vid stora urinvolymer > 3 000 ml/dygn finns risk för falskt högt dU-kortisol [315].
- Vid CS varierar dU-kortisol mycket från dag till dag, vilket är orsaken till att minst två dygnsprover bör göras [316].
- Även kön, ålder, svår fetma och saltintag har en viss påverkan på kortisolkoncentrationen i urin [317, 318].
- Många patienter med lindrig hyperkortisolism har ett normalt dU-kortisol [303].

Pseudo-Cushing (icke-tumörorsakad hyperkortisolism)

- Mild hyperkortisolism (både måttligt förhöjt dU-kortisol och patologiskt dexametasonhämningstest) förekommer vid ett flertal tillstånd, såsom alkoholism, depression, ångesttillstånd, tvångssyndrom, dåligt kontrollerad diabetes, polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS), sömnapné, svår fetma, smärttillstånd och svälttillstånd. Alkoholöverkonsumtion kan vara särskilt svårt att skilja från Cushings sjukdom, eftersom även flera kliniska karaktäristiska överlappar (proximal muskelsvaghet, plufsigt ansikte, stor buk, tunn hud). Misstanke om alkoholism bör föranleda en 3 veckors abstinensperiod innan (förnyad) utredning [319].

Korsreaktivitet

- Vid analys av kortisol med immunkemiska metoder (plasma, urin eller saliv) finns risk för korsreaktivitet med exogena glukokortikoider. Graden av korsreaktivitet med olika exogena steroider varierar mellan olika immunkemiska metoder.

Rekommendationer

- När Cushings syndrom har bekräftats bör P-ACTH på morgonen kontrolleras (vårnivå B–C).
- Om P-ACTH är högt eller normalt bör sinus petrosus-kateterisering göras (vårnivå D).
- Vid hypofystumör ≥ 6 mm på MRT kan hypofyskirurgi övervägas utan sinus petrosus-kateterisering.
- Om P-ACTH är högt eller normalt och misstanke om ektopisk ACTH-produktion är måttlig/hög bör DT torax (+ buk) övervägas.

Vid provtagning av P-ACTH är det mycket viktigt med korrekt provhantering för att undvika falskt lågt värde. Följ laboratoriets provtagningsanvisningar noga med avseende på förkylda provrör, obruten kylkedja, centrifugering av prov inom 30 minuter och omedelbar infrysning.

Av patienter med Cushings sjukdom har cirka 50 % P-ACTH inom normalområdet och 50 % högt P-ACTH. Eftersom P-ACTH kan variera hos enstaka patienter med Cushings sjukdom och tillfälligt vara i nedre referensområdet bör minst två prover för P-ACTH tas för att undvika risk att missbedöma orsaken som ACTH-oberoende.

Vid icke-ACTH-beroende Cushings syndrom är P-ACTH oftast $< 2,0$ pmol/L. Vid ACTH-beroende Cushings syndrom är P-ACTH oftast > 8 pmol/L [320].

Om ACTH-beroende Cushing fastställts kvarstår att fastställa om orsaken till ACTH-överproduktionen kommer från en hypofystumör (80 %) eller en ektopisk ACTH-producerande tumör (20 %). Den säkraste metoden att avgöra detta är med sinus petrosus-kateterisering (se nedan). I fall med påvisad hypofystumör ≥ 6 mm kan man överväga hypofyskirurgi utan föregående sinus petrosus-kateterisering. Hos patienter med ACTH-beroende Cushing och högre sannolikhet för ektopisk ACTH-produktion (äldre patienter, män och patienter med känd malignitet) bör DT torax (+ ev. buk) övervägas i väntan på sinus petrosus-kateterisering.

13.4.3 Bilddiagnostik

Rekommendationer

- Vid bekräftat Cushings syndrom med P-ACTH inom eller över referensområdet bör MRT hypofys göras (+++) (vårdnivå B–C).

Vid diagnos är cirka 90 % av de ACTH-producerande hypofysadenomen som orsakar Cushings sjukdom mikroadenom (< 10 mm). Tumören är synlig på MRT av hypofysen i cirka 60 % av fallen [60, 321].

Se även avsnitt [6.2 Bilddiagnostik](#).

13.4.4 Sinus petrosus-kateterisering

Rekommendationer

- Vid bekräftat Cushings syndrom med P-ACTH inom referensområdet eller förhöjt bör sinus petrosus-kateterisering utföras (+++) (vårdnivå D).
- Hyperkortisolism i samband med sinus petrosus-kateteriseringen måste bekräftas (++).

Att bara påvisa en hypofystumör med MRT hos en patient med ACTH-beroende Cushings syndrom räcker inte för att med säkerhet ställa diagnosen Cushings sjukdom, eftersom det går att hitta påvisbara lesioner i hypofysen < 6 mm hos cirka 10 % av friska vuxna med MRT. Sinus petrosus-kateterisering görs av en erfaren interventionist med samtidig provtagning för ACTH från höger och vänster sinus petrosus och perifer ven före och efter injektion av humant CRH 100 mikrogram intravenöst eller desmopressin 10 mikrogram intravenöst [[322](#), [323](#)].

En P-ACTH-gradient/kvot mellan sinus petrosus och perifer ven > 3,0 efter CRH eller desmopressin-injektion har 94–95 % sensitivitet och nära 100 % specificitet för Cushings sjukdom.

Det är viktigt att bekräfta hyperkortisolism vid tidpunkten för sinus petrosus-kateteriseringen.

Sinus petrosus-kateterisering är inte tillförlitligt för att identifiera sidolokalisation av hypofystumören [[316](#)].

13.4.5 Patologi

Rekommendationer

- Efter hypofysoperation av en förmodat ACTH-producerande hypofystumör bör PAD utföras. Se [Kapitel 8 Kategorisering av tumören](#).

13.4.6 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendationer

- Patienter med chiasmanära ACTH-producerande makroadenom i hypofysen bör genomgå fullständig syn- och ögonundersökning vid diagnos (avsnitt [6.3 Ögonstatus och synundersökning](#)).

De flesta ACTH-producerande hypofysadenomen är < 10 mm vid diagnos. Syn- och synfältsundersökning är indicerad för patienter med chiasmanära ACTH-producerande makroadenom, samt vid subjektiv synpåverkan.

13.4.7 Multidisciplinär konferens (MDK)

Rekommendationer

- Om utredning enligt ovan talar för Cushings sjukdom (ACTH-producerande hypofystumör) bör patienten diskuteras vid multidisciplinär konferens (vårdsnivå C).

Vid MDK bör endokrinolog, neurokirurg, neuroradiolog och i vissa fall onkolog medverka. Resultatet/beslutet av MDK bör meddelas patienten så snart som möjligt.

13.4.8 Utvärdering av samsjuklighet vid påvisad Cushings sjukdom

Rekommendationer

- Kontroll av blodtryck, elektrolytstatus, lipidstatus, plasmaglukos, HbA1c och bentäthet bör utföras på samtliga patienter med Cushings sjukdom (+++).
- Psykiatriska och kognitiva symtom bör aktivt efterfrågas (++)
- Patienter med Cushings sjukdom bör utvärderas för riskfaktorer avseende venös tromboembolism och blödning (++) (vårdsnivå B-D).
- Patienter med påvisad Cushings sjukdom bör utvärderas avseende infektionsrisk och behov av vaccinationer, i första hand influensa, pneumokocker, SARS-CoV-2 och herpes zoster.

Cushings sjukdom ökar risken för hjärt-kärlsjukdom som är den vanligaste dödsorsaken [298]. Nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus är vanligt. Även höga triglycerider och lågt HDL samt höga nivåer av LDL-kolesterol bidrar till ökad hjärt-kärlrisk. Blodtrycket bör mätas och vid behov kompletteras med

24-timmars blodtrycksmätning, ofta ses avsaknad av nattlig blodtryckssänkning [324, 325]. Patientens totala kardiovaskulära risk bör därför utvärderas och förebyggande behandling initieras.

Höga kortisolnivåer leder till förlust av benmassa och muskelmassa. Bentäthetsmätning bör därför genomföras och allmän fysisk kondition bör utvärderas och beskrivas [60, 326]. Påverkan på kognitiva funktioner och psykiatriska symtom, främst depression, sömnstörning och ångest, är mycket vanligt [321, 327-330].

Patienter med Cushings sjukdom har en ökad risk för venös tromboembolism, särskilt i samband med kirurgi och 4 veckor efter förenat med störningar i koagulationsfaktorer [331-333].

Hyperkortisolism försämrar immunförsvaret och ökar risken för infektioner. Vaccinationer mot i första hand influensa, pneumokocker, SARS-CoV-2 och herpes zoster bör övervägas [60, 334]. När det gäller levande vaccin bör diskussion med infektionsspecialist tas om patienten bedöms immunsupprimerad. Vid mycket höga kortisolnivåer (dU-kortisol > 5–10 x referensområdet) bör profylax mot pneumocystis övervägas [334].

13.4.9 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för ACTH-producerande hypofysadenom är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E24.0 (Cushings sjukdom).

13.5 Behandling

Rekommendationer

- Behandling för att normalisera kortisolnivåerna bör erbjudas patienter med Cushings sjukdom (+++).

Behandlingsmålet vid Cushings sjukdom är att eliminera den primära orsaken. Trots modern behandling för olika samsjukligheter kvarstår en ökad dödlighet. Aktuella svenska data visar att standarddödligheten vid aktiv Cushing är cirka 7 gånger högre än hos normalbefolkningen. Denna siffra förbättras väsentligt efter framgångsrik behandling, dvs. biokemisk remission, men är fortfarande högre än för normalbefolkningen [298]. Den ökade dödligheten beror främst på kardiovaskulära sjukdomar, venös tromboembolism och infektioner [60, 298, 335].

Normalisering av kortisolnivåerna vid Cushings syndrom leder till klinisk och biokemisk förbättring avseende övervikt, hypertoni, insulinresistens eller diabetes, dyslipidemi, bentäthet, kognitiv funktion, psykiatrisk hälsa, livskvalitet och tillväxt hos barn. Många patienter blir dock inte helt fria från dessa samsjukligheter och behöver behandlas även efter remission av Cushings sjukdom.

13.5.1 Förstahandsbehandling

13.5.1.1 Hypofyskirurgi

Rekommendationer

- Förstahandsbehandlingen för patienter med Cushings sjukdom är transsfenoidalt avlägsnande av tumören av en erfaren hypofyskirurg (++++). (vårdnivå D).

Radikal kirurgisk operation av ACTH-producerande hypofystumör av en erfaren hypofyskirurg är den bästa behandlingen av Cushings sjukdom.

Eftersom de ACTH-producerande hypofysadenomen vid Cushings sjukdom bara kan visualiseras på MRT i cirka 60 % av fallen, krävs ofta en noggrann perioperativ kirurgisk exploration av hypofysen för att identifiera en liten hypofystumör (se avsnitt [7.2 Kirurgi](#)).

13.5.1.2 Pre- och perioperativ behandling

Rekommendationer

- Preoperativ behandling av eventuell hypertoni, hypokalemi samt diabetes mellitus rekommenderas hos alla patienter med Cushings sjukdom för att minska komplikationsrisken under och efter operation (+).
- Alla patienter med Cushings sjukdom bör ha blodförtunnande profylaktisk behandling perioperativt. Hos patienter med uttalat Cushings syndrom bör blodförtunnande profylaktisk behandling från diagnos till en månad efter operation övervägas (+).
- Hos patienter med Cushings sjukdom och kraftigt stegrade kortisolnivåer bör preoperativ behandling med steroidsynteshämmande läkemedel starkt övervägas (+) (vårdnivå C).
- Alla patienter som opererats för Cushings sjukdom får en central binjurebarkssvikt postoperativt och behöver kortisolersättning, se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#).

Under operationen samt hela operationsdygnet bör patienter med Cushings sjukdom få hydrokortison (Solu-Cortef) i infusion. Vanligen ges 50–100 mg i bolusdos vid induktion av narkos, följt av 100 mg i.v. infusion/24 timmar, se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#). Observera kontroll av B-glukos och elektrolytstatus.

För att minska komplikationsrisker under och efter operation ska eventuell hypertoni, hypokalemi samt diabetes mellitus behandlas hos alla patienter med Cushings sjukdom.

Patienter med Cushings syndrom har ökad risk att få djup ventrombos och/eller lungemboli perioperativt. Pneumatiska kompressionsstrumpor rekommenderas perioperativt samt under den postoperativa fasen. Tidig mobilisering och profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin ges till alla perioperativt samt minst 28 dagar postoperativt. Vid uttalat höga kortisolnivåer och en samlad bedömning av riskfaktorer för tromboembolism och blödning bör profylaktisk behandling övervägas redan vid diagnos och eventuellt förlängas upp till 6–8 veckor postoperativt [[60](#), [331-333](#), [336](#)].

Kortisolsänkande läkemedelsförbehandling inför kirurgi behövs vid svår hyperkortisolism med vätske- och elektrolytrubbningar. Även uttalade neuropsykiatriska symtom kan göra det nödvändigt med preoperativ kortisolsänkning. Målet med kortisolsänkande behandling är att minska den katabola effekten av höga kortisolnivåer och på så vis minska peri- och postoperativa komplikationsrisker. Ketokonazol, alternativt metyrapon, rekommenderas som förstahandsalternativ, se avsnitt [13.5.2 Andrahandsbehandling](#).

13.5.2 Andrahandsbehandling

Om hypofyskirurgi inte är möjlig, eller om patienten inte uppnår biokemisk remission efter hypofysoperation, bör valet av andrahandsbehandling styras av patientens önskemål, behandlingsmål, biokemisk kontroll, storlek och lokalisering av resttumör, hur bråttom det är att uppnå biokemisk remission, biverkningar av läkemedelsbehandling och risk för interaktioner med annan läkemedelsbehandling, ålder och kön.

13.5.2.1 Hypofyskirurgi

Rekommendationer

- Förnyad hypofysoperation bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ om patienten inte uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid återfall (++).

Upprepad hypofyskirurgi medför en större risk för hypofyssvikt och andra kirurgiska komplikationer än primär hypofyskirurgi. Sannolikheten för att förnyad hypofysoperation ska ge biokemisk remission är mindre (kring 60 %) än vid den första, men är ett snabbt och relativt framgångsrikt andrahandsalternativ förutsatt att en erfaren hypofyskirurg är tillgänglig [326].

13.5.2.2 Strålbehandling

Rekommendationer

- Strålbehandling eller gammaknivsbehandling bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ vid Cushings sjukdom med icke-operabel tumör, om patienten inte uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid återfall (++) (vårdnivå D).
- Eftersom behandlingseffekten ofta tar månader till år efter strålbehandling mot en hypofystumör bör läkemedelsbehandling enligt [13.5.2.3](#) övervägas fram till dess att patienten uppnått biokemisk remission (se [13.6](#)).

Även om strålbehandling kan användas som förstahandsbehandling vid Cushings sjukdom för patienter som inte kan opereras eller tumörer som inte kan opereras radikalt, används det framför allt som andrahandsbehandling när remission inte uppnåtts efter hypofyskirurgi [60, 297]. Effekten av strålbehandling tar lång tid (månader till år). Hyperkortisolismen måste därför kontrolleras med läkemedel tills effekten av strålbehandlingen uppnåtts. Läkemedelsbehandling med somatostatinanaloger och ketokonazol kan eventuellt minska effekten av strålbehandlingen och ett behandlingsuppehåll på 3 månader (somatostatinanaloger) respektive 2–4 veckor (ketokonazol) före strålbehandlingen bör övervägas [337].

Strålbehandling leder till kontroll av tumörtillväxten hos 83–100 % av patienterna och till biokemisk remission hos 28–84 % av vuxna patienter inom 6–60 månader, oftast inom 2 år. Effekten på barn med Cushings sjukdom är oftast snabbare. Resultaten avseende behandlingseffekt och säkerhet mellan olika typer av strålbehandlingar vid Cushings sjukdom tycks jämförbara.

Gammaknivsbehandling kan dock ge snabbare behandlingseffekt än övriga typer av strålbehandling [337].

Biverkningar av strålbehandling mot hypofysen är hypofyssvikt (20–60 % efter 5 år och cirka 85 % efter 15 år), optikusneuropati (1–2 %) och skada på andra kranialnerv (2–4 %). Det finns också en ökad risk för sekundära tumörer (främst meningeom) och eventuellt för stroke.

I övrigt se avsnitt [7.3 Strålbehandling](#).

13.5.2.3 Läkemedelsbehandling

Rekommendationer

- Kortisolsänkande medicinsk behandling bör övervägas i väntan på hypofysoperation, särskilt hos patienter med måttlig och uttalad CS.
- Kortisolsänkande medicinsk behandling bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ vid Cushings sjukdom med icke-operabel tumör eller om patienten inte uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid återfall (++) (vårdnivå C–D).
- Kortisolsänkande medicinsk behandling bör övervägas efter avslutad strålbehandling tills effekten av strålbehandlingen uppnåtts.

Läkemedelsbehandling vid Cushings sjukdom är i första hand en kompletterande behandling till någon annan definitiv behandling, till exempel som förbehandling i väntan på hypofysoperation eller i väntan på effekt av strålbehandling. Valet av läkemedelsbehandling vid Cushings sjukdom bör styras av behandlingseffekt, patientrelaterade faktorer och kostnader. Målet är att normalisera kortisolhalterna. Detta kan uppnås antingen genom dositering av läkemedel för att uppnå eukortisolism alternativt en block-and-replace-strategi, där de endogena kortisolnivåerna sänks kraftfullt och sedvanlig ersättningsbehandling läggs till. Vid tecken på cykliskt Cushings syndrom är block-and-replace att föredra, men denna strategi medför ökad risk för biverkningar eftersom högre doser och/eller fler typer av läkemedel behövs [60, 297, 321].

Läkemedel för behandling av Cushings sjukdom kan indelas i steroidsyntes-hämmare, läkemedel riktade mot hypofystumören och glukokortikoid-receptorblockerare. Ibland kan kombinationer av flera av dessa läkemedel bli aktuellt för att uppnå biokemisk kontroll [60, 297, 321]. Dessutom tillkommer läkemedelsbehandling för att motverka komplikationer till Cushings sjukdom, de senare behandlas i avsnitt [13.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer](#).

Tabell 13.5.2.3. Farmakologisk behandling vid Cushings sjukdom.

Läkemedel	Fördelar	Nackdelar	Dosering
Steroidsynteshämmare			
Ketokonazol	Snabb effekt, 49 % får normalisering av dU-kortisol	Biverkningar: GI, leverpåverkan (levernekros mkt ovanligt), manlig hypogonadism Magsyra krävs för absorption Läkemedelsinteraktioner	400–1 200 (1 600) mg/d; dosering x 2–3/dag
Metyrapon	Snabb effekt, 43 % får normalisering av dU-kortisol	Biverkningar: GI, hirsutism, hypertoni, hypokalemi	500–6 000 mg/d; dosering x 3–4/dag
Etomidat	Iv, snabb effekt, 100 % får normalisering av dU-kortisol	Kräver övervakning på IVA Biverkningar: sedering, kräkningar, dystoni Licensläkemedel	Bolus 0,03 mg/kg, därefter 0,1–0,3 mg/kg/tim titrering
Hypofysriktade			
Pasireotid (LAR)		Effektivast vid lindrigare Cushing Ges sc Biverkningar: diarré, illamående, gallsten, hyperglykemi/ diabetes, leverpåverkan, LQTS	600–900 µg x 2/dag sc LAR 10–30 mg/4 vecka im
Kabergolin		Få patienter som svarar Biverkningar: asteni, GI, yrsel, psykos	1–7 mg/vecka

13.5.2.3.1 Steroidsynteshämmare

För patienter med måttlig Cushings sjukdom kan behandling med steroidsynteshämmare med ketokonazol eller metyrapon övervägas. Ketokonazol och metyrapon kan kombineras vid svårare hyperkortisolism.

Ketokonazol kan initieras med 200 mg x 2–3. Dosen kan behöva ökas för att få tillräcklig kortisolsänkning. Maximal dos är 1 200–1 600 mg/dygn. Noggrann övervakning av kortisolnivåer i blod eller urin, leverprover och initialt också övervakning av QTc-intervall krävs. Hypokortisolism kan ses vilket åtgärdas med dostitrering (eventuellt tillfällig utsättning) alternativt tillförsel av hydrokortison.

Eventuell levertoxicitet övervakas med provtagning varje vecka den första månaden (ASAT, ALAT, gamma-GT, alkaliskt fosfat och bilirubin).

Läkemedlet interagerar med en rad olika läkemedel via hämning av CYP3A4, se FASS. Absorption av ketokonazol kräver magsyra, vilket gör att behandling med protonpumpshämmare och H₂-antagonister ger en minskad biotillgänglighet.

Vid block-and-replace-strategi ges block med ketokonazol 200 mg x 3 (dag 1–3), därefter 400 mg x 3 och replace med hydrokortison i sedvanlig dosering som vid binjurebarkssvikt.

Metyrapon kan initieras med 250 mg x 3, och justeras utifrån kliniskt svar och normalisering av urin- eller P-kortisol. Maximal dos är 6 g/dygn. Kontroll av kortisol behöver initialt ske veckovis i urin eller serum. Hypokortisolism kan ses på samma sätt som vid behandling med ketokonazol och handläggs på motsvarande sätt. Biverkningar av metyrapon inkluderar ökat blodtryck, hypokalemi, ödem, hirsutism, akne, dyspepsi, illamående och yrsel. Uppföljning av blodtryck, p-kalium och testosteronnivåer (kvinnor) rekommenderas.

Vid block-and-replace-regim ges block med metyrapon 500 mg x 3 (dag 1–3), därefter 1 000 mg x 3 (dag 4–6), därefter 1 000 mg x 4 och replace med hydrokortison i sedvanlig dosering som vid binjurebarkssvikt.

Etomidat

Vid mycket svårt Cushings syndrom (multipla snabbt påkomna osteoporotiska frakturer, svårkontrollerad hypokalemi och hypertoni) kan behandling med intravenöst etomidat övervägas. Etomidat är ett anestesiläkemedel med kraftig steroidsynteshämmande effekt. Denna behandling kräver noggrann övervakning, ofta på IVA med täta kontroller av medvetandegrad, andning, blodtryck, elektrolyter och P-kortisol. Se bilaga 4 [Etomidatbehandling vid Cushings syndrom](#). Etomidat är ett licensläkemedel.

Mifepriston

Vid mycket svår hyperkortisolism kan glukokortikoidreceptorblockeraren mifepriston 200 mg tabletter 2–5 tabletter dagligen provas. Effekten av denna kan inte utvärderas med kortisolanalyser.

Osilodrostat (Isturisa) är en ny steroidsynteshämmare, som liksom metyrapon inhiberar 11 β -hydroxylas. Läkemedlet godkändes av EMA 2020 men ingår inte ännu i läkemedelsförmånen i Sverige när denna version skrivs.

13.5.2.3.2 Läkemedel riktade mot hypofystumören

Pasireotid är en somatostatinanalog som kan ges som långverkande injektion var 4:e vecka. Här ses hämmad ACTH-insöndring samt tillväxt av hypofystumör och dU-kortisol normaliseras hos cirka 40 % av patienterna med Cushings sjukdom. Vanliga biverkningar är illamående, diarré, dyspepsi, gallsten och stegrade leverprover. Eftersom pasireotid hämmar insulinfrisättningen är hyperglykemi och diabetes mycket vanligt (70–80 %).

Kabergolin är en dopamin D2-receptoragonist som kan ge en minskning av dU-kortisol hos enstaka patienter med Cushings sjukdom och kan därmed provas på försök vid mild hyperkortisolism.

13.5.2.4 Bilateral adenalektomi

Rekommendationer

- Bilateral adenalektomi bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ vid Cushings sjukdom med uttalad hyperkortisolism där patienten har en icke-operabel hypofystumör, om patienten inte uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid återfall (++) (vårdnivå C-D).

Bilateral adenalektomi (oftast laparoskopisk) bör övervägas för patienter som inte uppnått biokemisk remission efter hypofyskirurgi eller där sådan inte är möjlig. Adenalektomi ger snabb kontroll av hyperkortisolismen och är särskilt användbar vid svår hyperkortisolism där det är viktigt att få snabb kontroll och om det inte går att avvakta effekten av strålbehandling mot hypofysen, eller om läkemedelsbehandling inte är möjlig för att kontrollera kortisolnivåerna [60, 326].

Bilateral adenalektomi leder till primär binjurebarkssvikt med livslångt behov av ersättningsbehandling med glukokortikoid och mineralkortikoid. Dessutom finns en risk för tillväxt av resterande ACTH-producerande hypofysadenom, s.k. Nelsons syndrom. Nelsons syndrom är behandlingskrävande hos 21 % på grund av tumörtillväxt och/eller påverkan på synnerven [300].

13.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer

Rekommendationer

- Högt blodtryck, lågt kaliumvärde, nedsatt glukostolerans eller diabetes samt blodfettrubbningar bör behandlas (++) (vårdnivå B–D).
- Benskörhet eller nedsatt bentäthet bör utvärderas och vid behov behandlas (vårdnivå B–D).
- Psykiatrisk samsjuklighet bör utvärderas och behandlas (ograderad) (vårdnivå B–D).
- Vaccination mot influensa, SARS-CoV-2, herpes zoster och pneumokocker bör övervägas (vårdnivå B–D).
- Nedsatt fysisk förmåga bör identifieras och vid behov bör patienten erbjudas kontakt med fysioterapeut (vårdnivå B–D).
- Patienter med påvisat CS bör informeras och utbildas angående sjukdomen och samsjuklighet (vårdnivå B–D).

Metabola förändringar och högt blodtryck bör behandlas aggressivt och utan dröjsmål i väntan på hypofyskirurgi eller annan riktad behandling.

Blodfettsrubbningar behandlas i första hand med statiner [60, 334, 336].

Mekanismen för blodtrycksstegring hos patienter med CS inkluderar ökad aktivering av mineralokortikoidreceptorn. Mot högt blodtryck kan mineralokortikoidreceptorantagonist (spironolakton eller eplerenon) med fördel användas, speciellt vid samtidigt lågt kaliumvärde. ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare och kalcium-flödeshämmare kan läggas till vid otillräcklig effekt. Njurfunktion och kaliumvärde bör följas under behandlingen [324, 325]. Hypokalemi bör behandlas och behandlingseffekten följas upp [334].

Se avsnitt [13.4.8 Utvärdering av samsjuklighet vid påvisad Cushings sjukdom](#) och [13.5.1.2 Pre- och perioperativ behandling](#), angående infektionsprofylax och venös tromboembolism.

Osteoporos kan uppstå som en direkt effekt av kortisol samt av kalciumhanteringen i njurar och tarm, men även sekundärt till hypofyssvikt. Dessutom kan fallrisken vara ökad vid Cushings sjukdom. Höga ersättningsdoser med hydrokortison efter operation kan också påverka skelettet negativt. Efter normalisering av kortisolvärden återhämtar sig skelettet, men det kan ta många år till full återhämtning [338]. Bentäthetsmätning tillsammans med individuell värdering för varje patient bör ligga till grund för beslut om eventuell benspecifik behandling. Nedsatt fysisk förmåga bör identifieras och vid behov bör fysioterapeut kopplas in [338].

Psykiatriska och kognitiva symtom är vanliga och bör aktivt eftersökas. Efter normalisering av kortisolvärden ses en förbättring men hos många kvarstår symtom [301, 321, 326, 328, 329, 339]. Arbetsförmågan kan vara nedsatt, även vid normaliserade kortisolvärden, och värdering av detta kan behövas. I en svensk studie jämfördes Cushing-patienter med friska kontroller, och Cushing-patienterna uppvisade ökad trötthet, ångest, nedstämdhet och sämre värden för uppmärksamhet, spatial förmåga, arbetsminne, läshastighet och flyt i talet trots normaliserade kortisolvärden [330]. Livskvaliteten förbättras men normaliseras ofta inte efter remission [340]. Kurator, psykolog eller psykiater bör kopplas in vid behov.

13.6 Behandlingsutvärdering

Målen med behandlingen av Cushings sjukdom är 1) normaliserad kortisolproduktion; 2) reversering av den kliniska symtombilden; 3) prevention eller återhämtning av samsjuklighet och komplikationer. Eftersom återfall i Cushings sjukdom kan förekomma både tidigt och många år efter hypofysoperation, undviks begreppet botad. Istället används begreppet biokemisk remission. I detta avsnitt berörs i första hand behandlingsutvärdering avseende normalisering av kortisolsekretion, men klinisk värdering av patientens Cushing-relaterade symtom och samsjuklighet rekommenderas och berörs även i avsnitt [13.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer](#).

13.6.1 Utvärdering av hypofysoperation

Rekommendationer

- Upprepade P-kortisol på morgonen före intag av hydrokortison rekommenderas under den postoperativa vårdtiden för tidig utvärdering av operationsresultat (vårdnivå D). P-kortisol < 138 nmol/L inom 7 dagar postoperativt talar för remission.
- P-kortisol kl. 08 före tablettintag var 1–3:e månad postoperativt för utvärdering av postoperativ kortisolsvikt. Kortisolersättning kan seponeras om P-kortisol > 350 nmol/L. Vid morgon-P-kortisol 150–350 nmol/L komplettera med Synacthentest.
- Patienten bedöms vara i remission så länge kortisolersättning behövs.
- Hos patienter där kortisolersättning inte behövs rekommenderas tills vidare minst årlig provtagning för att upptäcka återfall med salivkortisol kl. 23 x 2, dU-kortisol och dexametasonhämningstest 1 mg (++) (vårdnivå C–D).
- Sedvanlig utvärdering av hypofyssvikt ([Kapitel 20 Hypofyssvikt](#)).
- MRT hypofys 3–6 månader efter operation.

Vid Cushings sjukdom med autonom ACTH-produktion är de normala ACTH-bildande cellerna hämmade. Framgångsrik resektion av det ACTH-producerande hypofysadenomet leder därför till låg frisättning av ACTH och kortisol.

Bedömning av framgångsrik resektion rekommenderas både tidigt postoperativt och senare i förloppet.

P-kortisol kl. 08 < 138 nmol/L inom 7 dagar efter operation talar för biokemisk remission. Ett annat alternativ är att mäta P-kortisol under pågående dexametason- eller betametasonhämning [341]. Lågt morgonkortisol under de första postoperativa dagarna, speciellt < 50 nmol/L, utgör ett gott prognostiskt tecken med låg risk för återfall (10 %) [342]. Ersättning med hydrokortison enligt nedan ges och fortsatt behov av hydrokortison utvärderas var 3:e månad med P-kortisol kl. 08 och vid behov Synacthentest. P-kortisol ≥ 138 nmol/L tidigt postoperativt bör föranleda tidig biokemisk uppföljning för att påvisa eller utesluta biokemisk remission med åtföljt ställningstagande till kompletterande behandling.

Tidig postoperativ biokemisk utvärdering kompliceras av att cirkulerande kortisolvärden inte alltid sjunker omedelbart efter framgångsrik resektion

av den ACTH-producerande hypofystumören, då långvarigt överskott av ACTH kan ge en uttalad binjurebarkshyperplasi med viss autonom kortisolproduktion [326]. Detta tillstånd kallas ”delayed remission” och är associerat med hög risk för återfall. Å andra sidan kan en subtotal resektion av den ACTH-producerande hypofystumören leda till låga kortisolnivåer på grund av en totalt sett minskad ACTH-produktion via hämning av normala kortikotropa celler. Användningen av exogena glukokortikoider i den peri- och postoperativa perioden kan också interferera med tolkningen av endogen kortisolproduktion både på grund av analys av kvarvarande exogent hydrokortison och genom hämning av HPA-axeln. Preoperativ behandling med kortisolsänkande läkemedel påverkar ovanstående metoder för tidig bedömning av remission då P-kortisol kan vara betydligt högre postoperativt i dessa fall.

Hos patienter där ersättningsbehandling med hydrokortison avslutas bör hyperkortisolism uteslutas med minst ett av, men helst alla, de biokemiska testerna enligt avsnitt [13.4.2 Biokemi](#). I första hand rekommenderas salivkortisol kl. 23 som har den högsta känsligheten för att tidigt upptäcka återfall. Patienter som kunnat avsluta ersättningsbehandling tidigt efter operation har högre risk för utebliven remission eller tumöråterväxt och bör följas med tätare biokemiska kontroller för att upptäcka återfall av hyperkortisolism, i första hand med salivkortisol kl. 23 där inte sällan upprepad provtagning krävs på grund av cykliskt ökad ACTH/kortisolproduktion, se även avsnitt [13.7.2 Biokemisk uppföljning](#).

13.6.2 Utvärdering av strålbehandling

Rekommendationer

- Mät P-kortisol kl. 08 samt dU-kortisol var 6–12:e månad och analysera eventuella symtom på nyttillkommen hypokortisolism (+++).
- I väntan på effekt av strålbehandling bör behandling med kortisolsänkande läkemedelsbehandling övervägas (+).
- Regelbunden screening för hypofyssvikt bör göras efter strålbehandling (se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#) och avsnitt [7.3 Strålbehandling](#)).

Efter strålbehandling sjunker ACTH och kortisolnivåer långsamt [60, 326]. Det är inte säkert att normal dygnsrytm återkommer efter strålbehandling. Salivkortisol kl. 22–23 bör därför inte användas som kriterium för remission efter strålbehandling.

I väntan på effekt av strålbehandling används oftast adjuvant behandling med kortisolsänkande läkemedel [60, 326]. P-kortisol eller dU-kortisol ska då mätas under ett uppehåll i denna medicinering var 6–12 månad och om patienten får symtom som vid kortisolbrist.

Strålbehandling medför en stor risk att utveckla hypofyssvikt. Alla patienter som strålbehandlats mot hypofysområdet bör därför genomföra biokemisk screening för hypofyssvikt minst en gång årligen [60, 326].

Strålbehandling mot hypofysen medför också risk för skada på optikusnerven (1–2 %) och andra kranialnerv (2–4 %) samt en ökad risk för sekundära tumörer i strålfältet (framför allt meningiom). Regelbundna MRT-kontroller liksom ögonkontroller rekommenderas därför efter strålbehandling, årligen de första 5 åren och därefter vid klinisk misstanke om senkomna komplikationer.

13.6.3 Utvärdering av medicinsk behandling

Rekommendationer

- Täta kontroller av klinisk respons, P-kortisol kl. 08, dU-kortisol och ev. även salivkortisol kl. 23. Målet är P-kortisol 250–330 nmol/L samt normaliserat dU-kortisol och salivkortisol kl. 23 (++) (vårdnivå C–D).
- Vid block-and-replace-behandling eftersträvas lägsta möjliga morgon-P-kortisol (12 timmar efter senaste intag av hydrokortison) och dU-kortisol (hydrokortison byts till ekvipotent dos dexametason eller prednisolon under urinsamling och ett dygn före).
- Monitorering av specifika biverkningar för de preparat som används (t.ex. leverfunktionsprover och EKG för ketokonazol och metyrapon).

Täta kontroller av morgon-P-kortisol där målet bör vara 250–330 nmol/L (ev. 250–500 nmol/L under en kortare tid). Dygnsrytmen kan i regel inte helt normaliseras med medicinsk behandling, men normalisering av både salivkortisol kl. 23 och dU-kortisol är kopplat till bättre klinisk respons [297, 302, 321, 343]. Observera att P-ACTH inte sjunker vid behandling med steroidsynteshämmare.

Vid behandlingsutvärdering av metyrapon bör beaktas att vissa immunkemiska metoder för kortisol har korsreaktivitet för tetrahydro-11-deoxykortisol, vilket ackumuleras vid behandling med metyrapon på grund av hämning av CYP11B1 med risk för falskt höga kortisolnivåer [343].

13.6.4 Åtgärder vid utebliven remission

Rekommendationer

- Vid bestående hyperkortisolism efter transsfenoidal hypofyskirurgi rekommenderas kompletterande behandling. Beslut om vilken/vilka sekundära behandlingar (reoperation av hypofysen, strålbehandling, medicinsk behandling eller bilateral adenalektomi) som ska erbjudas patienten bör tas på MDK (++) (vårdsnivå D).

Om biokemisk remission inte uppnåtts efter primär transsfenoidal hypofysoperation bör kortisolsänkande behandling inledas utan dröjsmål, alternativt snar bilateral adenalektomi planeras för att uppnå biokemisk remission. Överväg kompletterande behandling med reoperation, medicinsk behandling, strålbehandling eller bilateral adenalektomi (se avsnitten under [13.5.2 Andrahandsbehandling](#)).

13.7 Uppföljning

13.7.1 Glukokortikoidersättning efter hypofyskirurgi

Rekommendationer

- Alla patienter med hypokortisolism postoperativt ska få ersättning med hydrokortison och undervisning för att förebygga binjurebarkskris (+++++) (vårdsnivå C–D).
- En måttlig dosering förordas första dygnet, förslagsvis 40 mg hydrokortison per dygn fördelat på 3 doser där första dosen ges vid uppvaknandet.
- Därefter bör man relativt snabbt (under 1–2 månader) försöka komma ner till en underhållsdos på 15–25 mg per dygn (10–15 mg/m²).
- P-kortisol mäts upprepat kl. 08, 12 timmar efter senaste intag av hydrokortison tills värdet överstiger 350 nmol/L, då kortisoldersättning kan avslutas (vårdsnivå C–D).

Alla patienter som opererats för Cushings sjukdom får en central binjurebarkssvikt postoperativt och behöver kortisolersättning samt utbildning om hur de ska förebygga binjurebarkskris [60, 297, 326]. De första 1–2 dyggen ges förslagsvis 40(–60) mg hydrokortison per dygn fördelat på 3 doser, och sedan 30–40 mg per dygn i ett par veckor. Därefter bör man relativt snabbt (under 1–2 månader) försöka komma ner till en underhållsdos på 15–25 mg per dygn (10–15 mg/m²). Observera att en del patienter inte klarar denna nedtrappning utan kan behöva högre doser. Efter att patienten har stått på underhållsdos i 1–2 månader kontrolleras P-kortisol kl. 08 på morgonen, 12 timmar efter senaste intag av hydrokortison. Detta ska upprepas var 3:e månad eller tills P-kortisol överstiger 350 nmol/L, då hydrokortisonersättning kan avslutas. Vid kvarstående P-kortisolnivåer på 200–350 nmol/L efter 6 (12) månader rekommenderas Synactentest.

Normal ACTH- och kortisolinsöndring återkommer som regel inom 12–18 månader, men det kan ibland ta flera år. En mindre andel av patienterna återhämtar aldrig tillräcklig ACTH- eller kortisolsekretion.

Bilateral adrenalektomi innebär alltid livslång ersättning med både glukokortikoider och mineralkortikoider [321, 344].

Trots fysiologisk glukokortikoidersättning lider många patienter av glukokortikoid-abstinenssyndrom [345]. Risken för detta ökar med grad av hyperkortisolism före operation. Patienterna bör informeras om att detta är vanligt och förväntat. Symtomen inkluderar led- och muskelsmärta, trötthet, sömnstörning, muskelsvaghet, humörsvängningar, huvudvärk, illamående, svettningar, yrsel och koncentrationssvårigheter [346]. Följaktligen känner patienterna sig vanligtvis sämre inom några dagar eller veckor efter en framgångsrik operation. Återhämtning från glukokortikoid-abstinenssyndrom kan ta 1 år eller längre. Här är psykologiskt stöd för patienten av mycket stor betydelse [347]. En del patienter har kvarstående trötthet en längre tid (> 1 år) efter bot av sjukdomen. Mekanismen är inte känd men dessa individer behöver fortsatt stöd för sina symtom.

För att förhindra att akut binjurebarkssvikt (Addisonkris) utvecklas i samband med stress eller annan somatisk sjukdom ska samtliga patienter med postoperativ binjurebarkssvikt informeras noggrant om tillståndet och utrustas med ”kortisonkort”. Patientutbildning och förskrivning av Solu-Cortef bör övervägas.

Postoperativt kontrolleras blodtryck, blodglukos och elektrolyter. I vissa fall kan operationen ha en betydande positiv effekt på både blodtryck och

blodsocker varför justering eller utsättning av blodtrycks- och diabetesläkemedel bör övervägas redan dagarna efter operationen. Patienter som har haft hypokalemi på grund av ett uttalat Cushings syndrom kan i regel sluta med kaliumersättning postoperativt.

13.7.2 Biokemisk uppföljning

Rekommendationer

- Patienter som uppnått biokemisk remission bör följas livslångt med biokemisk screening för hyperkortisolism för att upptäcka återfall (++) (vårdnivå B–C).
- I första hand rekommenderas analys av salivkortisol eller P-kortisol kl. 22–23 för screening av återfall (++)

Risken för återfall i Cushings sjukdom är cirka 2 % per år och störst inom de första 5 åren efter operation. Men återfall förekommer mer än 10 år efter initialt framgångsrik hypofysoperation med en kumulativ återfallsrisk på närmare 30 %. Patienter med postoperativt S-kortisol < 50 nmol/L har dock en lägre risk på cirka 10 %. Detta motiverar livslång klinisk och biokemisk uppföljning årligen eller oftare vid kliniska tecken. Patienter med makroadenom och som kunnat avsluta glukokortikoidersättning inom 12 månader efter hypofysoperation har större risk för återfall, liksom patienter med normala snarare än låga kortisolnivåer tidigt efter operationen.

Patienter med fortsatt behov av kortisolersättning bedöms vara i remission. Behovet av kortisolersättning bör omprövas minst årligen (tätare under det första postoperativa året), se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#). Om behovet av kortisolersättning upphör och/eller patienten återfår symtom som vid Cushings sjukdom mäts salivkortisol kl. 22–23 och/eller 1 mg dexametasontest utförs. Två studier har visat att det tidigaste biokemiska tecknet på återfall är serum eller salivkortisol kl. 22–24, vilket nästan alltid kommer tidigare än förhöjt dU-kortisol [[348](#), [349](#)]. Huruvida patienten har klinisk nytta av att behandlas tidigt (vid endast förhöjt salivkortisol kl. 23 utan kliniska symtom/tecken eller förhöjt dU-kortisol) är oklart. Förhöjt dU-kortisol indikerar mer manifest hyperkortisolism och otvetydigt behov av reoperation eller annan behandling.

13.7.3 Ögonuppföljning

Rekommendationer

- Patienter som opereras på grund av chiasmanära ACTH-producerande makroadenom i hypofysen bör genomgå syn- och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation.
- Patienter som fortfarande har påverkad syn efter den första postoperativa synundersökningen, bör undersökas igen efter 9–15 månader.
- Uppföljning av syn och synfält är också aktuellt vid kvarvarande makroadenom, efter strålbehandling och vid risk för Nelsons syndrom efter bilateral adrenalektomi.

13.7.4 Bilddiagnostisk uppföljning

Rekommendationer

- Efter hypofysoperation bör en uppföljande MRT hypofys göras 3–6 månader efter operationen. Behov av fortsatt bilddiagnostisk uppföljning beslutas på MDK och styrs av hypofystumörens storlek preoperativt och huruvida biokemisk remission föreligger (vårdsnivå C–D).
- Patienter i remission och normal hypofys postoperativt behöver inte följas med ytterligare MRT-kontroller.
- Patienter som behandlats med bilateral adrenalektomi bör följas upp livslångt med regelbunden MRT hypofys på grund av risken att utveckla s.k. Nelsons syndrom. En första uppföljande MRT hypofys bör göras 3–6 månader efter bilateral adrenalektomi och därefter årligen åtminstone de första 3 åren efter bilateral adrenalektomi.

Vid bilateral adrenalektomi måste man överväga risken för Nelsons syndrom som innebär fortsatt tillväxt av den kvarstående ACTH-producerande tumören eller tillkomst av ny ACTH-producerande tumör, vilket kan leda till chiasmepåverkan och tilltagande hypofyssvikt. En nylig metaanalys visade att 26 % av patienter som behandlats med bilateral adrenalektomi utvecklar Nelsons syndrom [300]. Alla patienter som behandlas med bilateral adrenalektomi bör följas med MRT hypofys regelbundet åtminstone den första perioden oavsett ACTH-stegring eller resttumör med en första MRT hypofys 3–6 månader efter bilateral adrenalektomi, därefter årligen de första 3 åren och därefter individuell uppföljning baserad på kombination av klinisk status, ACTH-stegring samt resttumör [350].

13.7.5 Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Efter hypofysoperation bör utredningsresultaten diskuteras på en MDK efter 3–6 månader med neuroradiolog, neurokirurg och endokrinolog. Vid behov associeras andra specialiteter som onkolog, barnläkare och patolog.
- Om patienten inte är i biokemisk remission tidigt bör MDK tidigareläggas för att besluta om reoperation eller annan kompletterande behandling.

Resultatet/beslutet av MDK bör meddelas patienten så snart som möjligt.

13.7.6 Åtgärder vid återfall

Rekommendationer

- Vid återfall rekommenderas kompletterande behandling. Beslut om vilken eller vilka sekundära behandlingar (reoperation av hypofysen, strålbehandling, medicinsk behandling eller bilateral adenektomi) som ska erbjudas patienten bör tas på MDK (++) (vårdsnivå C–D).

Överväg kompletterande behandling med reoperation, medicinsk behandling, strålbehandling eller bilateral adenektomi (se avsnitt [13.5.1 Förstahandsbehandling](#) till [13.5.2 Andrahandsbehandling](#)).

Fortsatt/intensifierad behandling av kardiovaskulära riskfaktorer, osteoporos och psykiatrisk samsjuklighet är även viktigt (se avsnitt [13.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer](#)).

13.7.7 Samsjuklighet

Rekommendationer

- Patienter med CS bör följas upp och behandlas för följande tillstånd: psykiatriska och kognitiva symtom, högt blodtryck, diabetes, infektioner, benskörhet, blodfettssrubbningsar samt nedsatt fysisk förmåga (++) (vårdsnivå B–C).

Livslång uppföljning och vid behov behandling av samsjuklighet associerad med Cushings sjukdom bör genomföras hos alla patienter. Metabola och kardiovaskulära effekter av sjukdomen förbättras efter normalisering av hyperkortisolism, men ökad risk för sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom

kvarstår till viss grad [298, 328]. Bentätheten förbättras vid normalisering av patientens hyperkortisolism men det kan ta lång tid, varför benspecifik behandling kan bli aktuell [60, 351, 352]. Psykiatriska symtom kan förbättras efter normalisering av kortisolnivåer men psykiska och kognitiva besvär samt nedsatt livskvalitet kvarstår hos många, varför noggrann uppföljning är nödvändig [301, 328, 330, 347, 353]. Se även avsnitt [13.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer](#).

13.8 Graviditet och fertilitet

Sammanfattning

- Diagnostiska svårigheter finns eftersom P-kortisol hos gravida kvinnor stiger upp till 3 ggr högre än hos icke-gravida kvinnor.
- Salivkortisol har bäst känslighet för diagnos av Cushings sjukdom, förutsatt att man använder graviditetsspecifika referensintervall.
- Dexametasonhämningstest bör undvikas under graviditet.
- Vid medicinsk behandling är metyrapon och kabergolin de läkemedel som förefaller säkrast vid Cushings sjukdom under graviditet.
- Transsfenoidal kirurgi görs säkrast i andra trimestern för att undvika inducerad abort eller för tidigt värkarbete.

Graviditet vid Cushings sjukdom är ovanligt eftersom höga nivåer av kortisol och binjureandrogener hämmar frisättning av gonadotropiner, vilket ofta leder till amenorré och nedsatt fertilitet.

Graviditet förekommer ändå vid Cushings sjukdom. Fostret är då delvis skyddat mot de höga kortisolnivåerna genom uppreglering av placentärt 11-beta-hydroxisteroiddehydrogenas typ 2 (11 β HSD2). Trots detta är risken för prematur födsel, tillväxthämning, spontanabort, intrauterin död eller dödfödsel kraftigt ökad. Risken för fostersjuklighet är mindre vid biokemisk remission än vid aktivt Cushings syndrom [354]. Grundregeln är att graviditet bör avrådas vid aktivt Cushings syndrom. Ökad risk för tromboembolism vid Cushing kvarstår efter biokemisk remission. Sammantaget finns det ofta anledning att rekommendera att vänta 1 år efter biokemisk remission innan försök till graviditet. Det är viktigt att lägga märke till den ökade risken för tromboembolism vid Cushings sjukdom varför kombinerade p-piller bör undvikas och icke-hormonella preventivmedel rekommenderas.

Biokemisk diagnostik av Cushings sjukdom försvåras under graviditet. Detta beror i första hand på att mängden kortisolbindande globulin (CBG) stiger under graviditeten vilket leder till upp till 3 gånger högre P-kortisol än hos icke-gravida kvinnor. Under graviditet ses även höga nivåer av fritt urinkortisol och man kan räkna med att hämningen vid 1 mg dexametasonhämningstest är nedsatt, varför dessa metoder inte bör användas rutinmässigt. Salivkortisol tycks ha bäst precision för diagnos av Cushings sjukdom under graviditet. Vid användning av graviditetsspecifika referensintervall för salivkortisol har sensitivitet och specificitet för Cushing visats vara 80–92 % respektive 93–100 % [355, 356]. Eftersom dygnsvariationen av kortisol ofta är intakt under graviditet kan dygnskurva P-kortisol och/eller salivkortisol vara ett utredningsalternativ vid misstanke om Cushings sjukdom under graviditet [357].

Kirurgi görs säkrast i andra trimestern och transsfenoidalt avlägsnande av hypofysadenom rekommenderas. Enstaka fall har opererats i tredje trimestern, vilket förefaller ge en ökad risk för förtidsbörd. Bilateral adrenalektomi är ett tänkbart alternativ; enstaka fallrapporter finns i litteraturen. Vid både hypofysoperation och adrenalektomi måste man ersätta omedelbart med hydrokortison och även ta hänsyn till det ökade kortisolbehov som finns under graviditet.

Medicinsk behandling av Cushings sjukdom under graviditet begränsas av teratogena effekter hos flera läkemedel inklusive ketokonazol. Metyrapon är det läkemedel som förefaller säkrast även om det till viss del kan gå över till fostret och blockera dess steroidproduktion. Även dopaminagonisten kabergolin har använts under graviditet vid hyperkortisolism. En kombination av dessa två läkemedel i lägsta möjliga doser kan vara ett behandlingsalternativ.

13.9 Omvårdnad och rehabilitering

Se [Kapitel 21 Omvårdnad och rehabilitering](#).

13.10 Barn – särskilda aspekter

Sammanfattning

- Viktiga symtom hos barn är avplanad längdtillväxt med accelererad viktuppgång.
- Cushings sjukdom är mycket ovanligt < 6 års ålder (ACTH-oberoende Cushing är vanligast i dessa åldrar).
- Utredning och behandling är i huvudsak som hos vuxna.

Cirka 10 % av nydiagnostiserade patienter med endogent Cushings syndrom per år utgörs av barn och ungdomar [358]. Den vanligaste orsaken till diagnosen är Cushings sjukdom även hos barn och ungdomar (75–90 %). Hos barn under 6 års ålder är dock Cushings sjukdom ovanligt. Hos dessa är istället ACTH-oberoende orsaker som tumörer och hyperplasi i binjurebarken den vanligaste orsaken. Ektopiska ACTH-producerande tumörer är mycket ovanliga hos barn och ungdomar [295, 358]. Pseudo-Cushing är ovanligt hos barn [358].

Hypofysadenom hos barn uppstår oftast sporadiskt, men kan vara kopplat till kongenitala genetiska tillstånd som Carney-komplex, MEN1, familjära isolerade hypofysadenom och DICER-1-syndrom [295]. Se [Kapitel 4 Ärftlighet](#).

13.10.1 Symtom

Precis som hos vuxna kommer symtomen smygande, men skiljer sig delvis från symtomen hos den vuxna patienten. Det vanligaste tecknet hos barn med Cushings sjukdom (innan uppnådd slutlängd) är avplanande längdtillväxt och accelererande viktuppgång. Detta innebär att barn diagnostiseras med Cushings sjukdom snabbare än vuxna [358]. Hämmad tillväxtåterhämtning efter behandling av Cushings sjukdom är vanligt. Sänkta nivåer av IGF-I och/eller resistens mot IGF-I är sannolika förklaringar till tillväxthämningen, liksom låg insöndring av GH. Barn före puberteten har försenad pubertetsutveckling, medan puberterade ungdomar kan ha ökad virilisering. Det kan bidra till en avancerad skelettålder, vilket är vanligt hos många barn och ungdomar med Cushings sjukdom [359, 360]. För övrigt påminner symtomen hos barn med Cushings sjukdom hos dem hos vuxna, dock sällan muskelsvaghet, myopati, sömnsvårigheter och striae i huden (< 7 års ålder) [358, 361-363].

Tabell 13.10.1. Symtom och tecken – Cushings sjukdom hos barn.

Tillväxt	Avstannad/minskad längdtillväxt Viktuppgång Försenad pubertet
Central fettansamling	Ökat bukomfång Ansiktsrundning (månansikte) Supraklavikulär utfyllnad Buffelpuckel ("Buffalo hump")
Hud	Blåmärken Ansiktsrodnad (plethora) Akne Hirsutism Blå-lila striae (ovanligt < 7 års ålder) Achantosis nigricans
Centrala nervsystemet	Trötthet Huvudvärk Nedstämdhet/depression Irritabilitet Humörsvängningar Ängest/panikångest Nedsatt självkänsla
Muskuloskeletal	Osteoporos Frakturer
Övrigt	Hypertoni Nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus Oligomenorré/amenorré Virilisering Gynekomasti Njursten

13.10.2 Utredning

13.10.2.1 Allmänt

Allmän klinisk bedömning, bedömning av tillväxtkurvor med longitudinella data av längd och vikt samt pubertetsbedömning. Foto genom åren är ofta till nytta.

13.10.2.2 Biokemisk och bilddiagnostisk utredning

Barn utreds enligt samma principer som för utredning av misstänkt Cushings sjukdom hos vuxna. Salivkortisol är ofta särskilt lämpligt på barn på grund av enkel provtagning [358, 363], även om erfarenheten i Sverige är begränsad för

pediatriska patienter och tolkningssvårigheter kan uppstå. Observera att spädbarn yngre än 6 månader ännu inte har utvecklat en dygnsrytm.

Cushings syndrom hos barn orsakas nästan uteslutande av ACTH-producerande mikroadenom < 6 mm, oftast lågintensivt, vilka sällan synliggörs med gadolinium. Man behöver därför oftast genomföra tunna snitt med högupplösande MRT hypofys på ett specialcentrum för Cushings sjukdom. Vid genomgång av studier har man trots detta visat att man bara upptäcker 16–71 %. Vid hyperkortisolism diagnostiserad under de peripubertala och postpubertala åldrarna är sannolikheten hög för Cushings sjukdom även utan verifierad MRT [364].

Hyperkortisolism ökar risken för nedsatt benmineralisering hos barn och ungdomar. Bedömning av benmineralisering med Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) rekommenderas, särskilt av ländryggen [365].

13.10.3 Behandling

13.10.3.1 Kirurgi

Vid Cushings sjukdom är kirurgi en förstahandsbehandling. Det utförs på barn på samma sätt som på vuxna personer. Det finns begränsade studier på utfallet och komplikationer till kirurgisk behandling på barn och ungdomar. Den procentuella andelen av remission, återfall och komplikationer varierar mycket i de få studier som finns, och många är gjorda på få patienter i barnåren. Återfall har beskrivits hos allt ifrån 8 % till 70 %. I en studie på cirka 800 barn beskrivs diabetes insipidus hos 30,4 %, panhypopituitarism hos 10,2 % och likvorläckage hos 2,3 % [366]. Även andra studier har visat liknande siffror. Partiell hypofyssvikt med central hypotyreodism, hypogonadism med utebliven pubertet eller pubertetsarrest och tillväxthormonbrist förekommer också, men oftast ser man en kombination av hormonsvikter [295, 358, 366].

13.10.3.2 Hydrokortisonbehandling postoperativt

I anslutning till operation av ACTH-producerande adenom, utvecklas en binjuresvikt innan hypofys-binjureaxeln återhämtat sig. Direkt efter operation rekommenderar man att ge stressdos av hydrokortison beräknad på m² kroppsytan. Därefter stegvis sänkning under 1–2 månader av dosen till ersättningsdos 10–15 mg/m²/dag uppdelat på 3 doser eller fler. Patienten bör sedan följas regelbundet av barnendokrinolog. Sedvanlig ökning av hydrokortisondosen i samband med infektion och annan katabolism.

Hypofys-binjureaxeln bör med regelbundenhet undersökas med Synacthentest [\[367\]](#) för att se om den återhämtat sig.

13.10.3.3 Strålning

Undvik strålning så långt som möjligt på barn, särskilt prepubertala, på grund av risker för stråleffekter på CNS, optikusnerven och hypofysen. Begränsad erfarenhet på barn [\[358\]](#).

13.10.3.4 Medicinsk behandling

Medicinsk behandling används idag framför allt vid kvarvarande hyperkortisolism efter kirurgi, [13.5 Behandling](#) [\[358\]](#).

KAPITEL 14

TSH-producerande hypofystumörer – TSHom

14.1 Bakgrund

TSH-producerande hypofystumörer (TSHom) är en mycket ovanlig form av hypofystumör och förekommer i $< 1\%$ av fallen [128, 368]. De har en incidens på 0,15/miljon invånare [368]. Det innebär att vi borde ha 1–2 fall per år i Sverige. Tidigare var TSHom ofta stora vid diagnos med huvudvärk, synpåverkan och andra hypofysbrister, men med bättre analysmetoder har allt fler mikroadenom diagnostiserats de senaste 20 åren [368].

Trots sin ovanlighet är utredningen för att utesluta TSHom vanligt förekommande. Det beror på att provkonstellationen förhöjda tyreoidhormonnivåer i kombination med ett normalt TSH, s.k. Syndrom of inappropriate TSH-sekretion (SITSH), har flera betydligt vanligare orsaker (tabell 14.1).

Tabell 14.1. Inadekvat TSH-sekretion – tillstånd som kan visa sig med normalt TSH och förhöjda perifera tyreoidhormoner.

Laboratorieinterferens
Tyreoidhormonresistens
Dysalbumineisk hypertyroxinemi
TSH-producerande hypofystumör
TBG-brist (TBG = tyroxinbindande globulin)

Eftersom incidentalom i hypofysen är betydligt vanligare än TSHom, måste en utredning inriktas på att verkligen visa att TSH-produktionen är autonom. Till skillnad från tyreoidhormonresistens som är familjär, är TSHom sporadiska.

Vid TSHom förändras TSH-molekylen och får en förlängd cirkuleringstid. Det innebär att även om TSH-produktionen är låg är ofta TSH normalt i våra mätmetoder eftersom det som finns cirkulerar längre men inte är biologiskt aktivt. Det är mindre vanligt att TSH är lågt eller lätt förhöjt – men det

förekommer (se figur). Det innebär att differentialdiagnosen mot andra tillstånd som ger SITSH många gånger är en utmaning. Särskilt som det fortfarande förekommer enstaka TSHom där man initialt missat diagnosen och behandlat patienten för primär hypertyreos. Patienten visar sig då som en person där det inte går att få ner TSH på levotyroxinersättning utan att FT4 blir förhöjt [368].

14.2 Utredning

Rekommendationer

- Vid misstänkt TSHom bör andra orsaker till oförklarliga höga TSH uteslutas, inklusive analytiska felkällor vid TSH-analysen och tyreoidahormonresistens (+) (vårdnivå C–D).
- Vid fortsatt misstanke om TSHom bör autonom TSH-produktion bekräftas med TRH-test (vårdnivå C–D) och i särskilda fall även med T3-belastning (+) (vårdnivå D).
- Utredning av patienter med TSHom bör ske i samråd med samlad expertis i Sverige på MDK för att dirigera vidare och för att samla kunskap (+) (vårdnivå D).

Internationella riktlinjer publicerades 2013 av European Thyroid Association (ETA) om diagnos och behandling av TSHom [369]. Våra riktlinjer är samstämmiga med dessa men baseras också på den genomgång av litteraturen som vi gjorde 2017 [370], erfarenhet och aktuell litteratur.

TSH är ett glykoprotein, och samproduktion av andra glykoproteinhormoner som prolaktin (PRL) och tillväxthormon (GH) är vanlig och sker i nästan hälften av fallen [370]. Hormonproduktion definieras alltid av det mest ovanliga hormon som överproduceras, dvs. producerar tumörcellerna PRL, GH och TSH så blir det ett TSHom med samproduktion av PRL och GH. Scenariot om hur ett TSHom visar sig påverkar hur utredningen bedrivs, men i grunden är utredningsstegen desamma. Vid ett stort makroadenom kan man dock i vissa fall nöja sig med att påvisa ett patologiskt TRH-test, typisk labbkonstellation och inga hållpunkter för övriga SITSH-diagnoser. I andra fall, när man har en mindre eller ingen synlig tumör och utredningen inte är samstämmig, kan T3-suppressionstest ge vägledning. En hyperplasi av hypofysen kan förekomma efter långvarig kraftig TSH-överproduktion, såsom vid tyreoidahormonresistens eller långvarig hypotyreos [370], varför dessa diagnoser alltid måste beaktas.

Man ska alltid tänka på vid vilken tidpunkt som ett tyreoidaprov är taget, och upprepade prover med månaders mellanrum behövs för att utesluta tillfälliga förändringar. Kliniskt ska man värdera om patienten är eutyreoid, hypothyreoid eller hyperthyreoid. I den initiala utredningen vid misstanke om TSHom ingår följande:

1. Konfirmera labbkonstellation av SITSH med FT4, FT3, T4, T3 och TSH.
2. Finns tecken till tyreoidasjukdom? Ta S-TRAK och S-TPOak.
3. Finns samproduktion av andra hypofyshormoner?
4. Utvärdera andra differentialdiagnoser till SITSH.
 - a. Labbinterferensanalys: Be labbet analysera FT4, T4, FT3, T3 och TSH med hänsyn till interfererande antikroppar (interfererande antikroppar) allmän remiss. Se till att labbläkaren ansvarar för att skicka ut provet till andra labb med andra metoder – bra med minst 4 metoder och att labbläkaren sammanställer och gör en bedömning av om labbinterferens föreligger eller inte. Det är viktigt att ha ett aktivt samarbete med laboratoriet. I vissa fall kan Equalis-systemet utnyttjas.
 - b. Thyreoidahormonresistens. Finns avvikande prover i släkten? Släktutredning: Be patienten förmedla info till förstagrads släktingar och återkoppla deras personnummer. Kontakta dessa för tyreoidaprov. Överväg genetisk analys om fler har samma konstellation.
 - c. Dysalbuminemiisk hyperthyroxinemi. Ett förhöjt total-T4 kan tala för detta. Gör genetisk analys. Vid detta tillstånd är det också vanligt med labbinterferens.

Om det finns fortfarande misstanke om TSHom går man vidare med följande:

5. TRH-belastning: 200 µg thyreofact iv med analys av TSH (ev. alfa-subenhet) vid 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 och 180 minuter. Därefter MDK om misstanken om TSHom inte kunnat avskrivas. Ett TRH anses positivt om TSH stiger > 50 % eller vid en nettoökning av TSH ≥ 4 mU/L. Av TSHom har 80 % inget svar på TRH-test [371], dvs. TSH stiger inte på TRH vilket talar för en autonom bild.
 - a. Om autonom bild – gå vidare med MRT hypofys.
 - b. Om dynamisk bild – fundera en gång till – finns ändå skäl till MRT? Även om släktutredning i 4b utfallit negativt, kan det finnas skäl för att göra en genetisk analys för att påvisa tyreoidahormonresistens eller dysalbuminemiisk hyperthyroxinemi?

6. I utvalda fall bör även T3-test genomföras, dvs. om det råder tveksamhet om diagnosen, till exempel när MRT inte visar en hypofystumör, vid normalt svar av TSH på TRH-test, vid mikroadenom då differentialdiagnosen är svår på icke-hormonproducerande tumörer, eller om patienten är tyreoidektomerad [370]. Vid oralt T3-test trappas T3-dosen successivt upp till 100 µg dagligen under 10 dagar med mätning av FT4 och TSH parallellt. Vid tillförsel av höga doser av T3 ska den normala hypofysen stänga av – men vid TSHom finns det en autonom produktion som T3 inte kan hämma ner. Obs! Testet är kontraindicerat hos äldre och de med takykardi och förmaksflimmer.
7. Ytterligare tester som kan indikera TSHom:
 - a. Somatostatintest: 0,1 mg oktreotid ges sc som testdos med tyreoidahormonkontroll efter 6 timmar). Om patienten tolererar detta väl kan 30 mg oktreotid LAR ges im var 4:e vecka. Efter 8 veckor kontrolleras tyreoidahormoner).
 - b. Alfa-subenhet: Är basalt förhöjt hos 30 % av patienter med TSHom och ökar med > 100 % vid TRH-belastning hos 44 % [371].
 - c. Sinus petrosus-kateterisering med TRH.

Inget test utom T3-test är 100 %. Det gäller att använda olika instrument och sedan väga ihop bilden.

14.2.1 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för TSH-producerande hypofysadenom är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E05.8 (annan tyreotoxikos).

14.3 Behandling

Rekommendationer

- Vid genomfört TRH-test och/eller efter ytterligare utredning för att påvisa autonomitet bör patienter med TSHom diskuteras på MDK för att planera behandling (+) (vårdnivå D).
- Överväg behandling med betablockad för att lindra hypertyreota symtom (+) (vårdnivå A).
- Tyreostatika bör inte användas för patienter med TSHom (+) (vårdnivå C).
- Hypofyskirurgi är förstahandsval om man tror att remission kan uppnås (+) (vårdnivå D).
- För patienter som inte uppnår eller inte kan uppnå remission bör somatostatinanaloger användas (+) (vårdnivå D).

Tyreostatika ska inte användas för patienter med TSHom då det tar bort den negativa feedbacken som trots allt finns och ger ett påtagligt högt TSH och ökad risk för tillväxt av tumören.

Kirurgisk behandling leder till remission i 58 % av fallen (remission = normalisering av TSH och tyreoidahormonnivåer kombinerat med avsaknad av resttumör). TSHom anses vara mer fibrotiska än andra hypofystumörer. Fibrosen kan försvåra kirurgin och beaktas vid ställningstagande till första linjens behandling med kirurgi eller somatostatin vid makroinvasiva TSHom.

Vid behandling med somatostatinanaloger kan man se en minskning av TSH på mer än 50 % hos 88 % av patienterna med TSHom, och normalisering av fria tyreoidahormoner hos 85 % av de patienter som förbehandlades med somatostatin inför kirurgi [372]. Hos 36 % sågs en krympning av tumörstorleken på > 20 %, vilket är en mindre effekt än den som ses hos akromegali. Hos patienter som bara behandlades med somatostatinanaloger sågs en normalisering av FT3 och FT4 hos alla, och normalisering av TSH hos mer än 50 %. Olika beredningar har använts, inklusive oktreotid (300 µg/dag sc), lanreotid SR (30 mg im 2 gånger i månaden) och Sandostatin LAR.

Strålbehandling är ett behandlingsalternativ som övervägs i sista hand. I en studie genomgick 8 av 17 patienter med TSHom, som inte gick i remission efter hypofysoperation, strålbehandling där 5 kom i remission [371].

14.4 Långtidskonsekvenser

Rekommendationer

- TSH bör kontrolleras cirka 7 dagar postoperativt för utvärdering av operationsresultatet (+) (vårdnivå D).
- Hypofysfunktion bör kontrolleras regelbundet hos alla patienter som har opererats eller fått strålbehandling för ett TSHom på samma sätt som patienter med andra typer av hypofystumörer (+) (vårdnivå C).
- Patienter i remission efter operation eller strålbehandling behöver följas upp livslångt för kontroll av eventuellt återfall (+) (vårdnivå C).

Lågt TSH på 7:e dagen postoperativt anses vara det som bäst förutsäger remission.

Långtidsuppföljning av TSHom saknas i litteraturen. I en av de största studierna på 43 patienter från 6 olika center i Frankrike och Belgien gick 17 patienter inte i remission på primär behandling och behövde andra linjens behandling som ledde till att alla hade sin TSH-produktion under kontroll [371]. Tyvärr är data på utfall inte lika bra i Sverige där 25 % hade kvarstående hypertyreoidism efter flera behandlingsomgångar [368].

KAPITEL 15

Kraniofaryngiom

15.1 Bakgrund och orsaker

Kraniofaryngiom beskrevs först av J. Erdheim 1904 [373]. Namnet kraniofaryngiom myntades cirka 30 år senare av H. Cushing [374]. Kraniofaryngiom är en relativt ovanlig tumör utgående från epitelceller med en incidens på 0,17 fall per 100 000 invånare och år i Sverige [375]. Incidensen ser likartad ut i resten av västvärlden och förekomsten är jämnt fördelad mellan könen [376]. Kraniofaryngiom är en benign tumör med endast enstaka fall av transformation till en malign tumör [377]. Incidenskurvan för denna tumör är bimodal, med en incidenstopp vid åldern 5–14 år och en vid åldern 45–60 år [375, 376, 378]. Kraniofaryngiom är en sporadisk tumör med enstaka fall av familjär anhopning [379].

Kraniofaryngiomtumören har två undergrupper, adamantinomatös subtyp samt papillär subtyp [84, 380]. Den adamantinomatösa typen drabbar oftast barn och ungdomar och tumören består av cystformationer. Papillär subtyp drabbar vuxna och tumören består av papillära cellformationer.

15.2 Symtom och kliniska fynd

15.2.1 Symtom och kliniska fynd hos vuxna

Kraniofaryngiom kan ge uttalad sjuklighet på grund av skada på synnerven, hypofys och hypotalamus som resulterar i synpåverkan, hypofyssvikt och, avseende hypotalamus, sömnpåverkan, ändrad temperaturreglering, törstpåverkan och ätstörning [84]. Hypotalamisk obesitas är en av de allvarligaste följderna hos kraniofaryngiom eftersom det inte bara försämrar livskvaliteten utan också resulterar i metabol sjukdom som i sin tur ger högre sjuklighet och dödlighet [381]. Alla dessa faktorer medför att dödligheten är förhöjd hos denna patientgrupp, med en upp till tiofaldig överdödlighet (mot den generella befolkningen) hos patienter som fått diagnosen under barndomen och en cirka trefaldig överdödlighet hos patienter som insjuknat i vuxen ålder i Sverige [375, 382].

15.2.2 Debutsymtom

Vanligast vid kraniofaryngiom hos vuxna är synpåverkan (47 %), sedan hormonella bristsymtom (35 %) följt av symtom av förhöjt intrakraniellt tryck (18 %) [\[382\]](#).

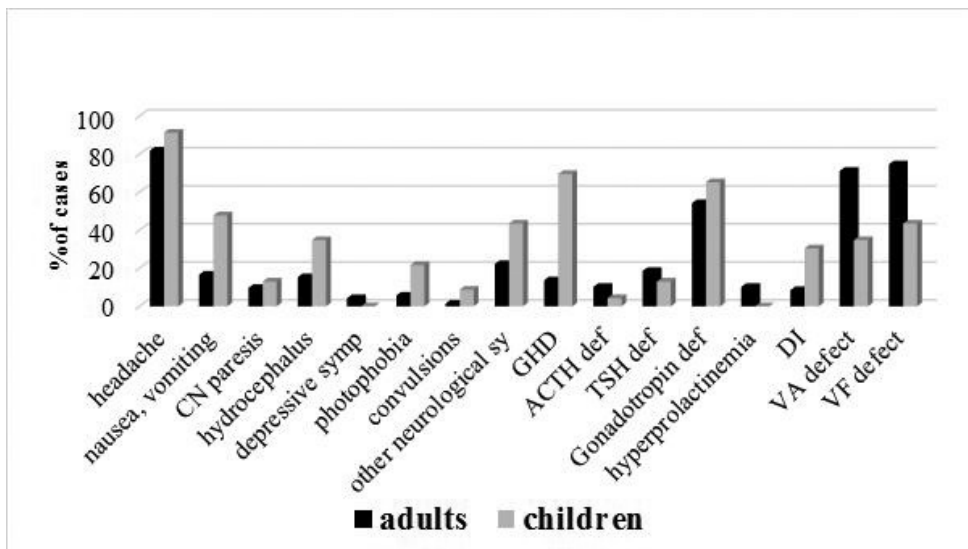
15.2.3 Symtom under uppföljning

De vanligaste symtomen under uppföljning (median 13 år) är hypofyshormonbrister (98 %), synpåverkan (75 %) och övervikt (56 %) [\[380, 381\]](#). Dessa symtom förekommer oavsett behandlingsstrategi med total resektion, subtotal resektion utan strålbehandling, subtotal resektion med strålbehandling, cystaspiration utan strålbehandling, och yttrium-90-brakyterapi [\[383\]](#).

Hypofyssvikten gäller såväl framlobs- som baklobshormon. Man beräknar att majoriteten har total hypofyssvikt, och att minst 3 hormonbrister har rapporterats hos 50–100 % hos patienter med kraniofaryngiom [\[380, 384\]](#). GH-, gonadotropin-, ACTH- och TSH-brist har rapporterats hos 91 %, 93,5 %, 92 % och 86 %, respektive [\[383\]](#). Prevalensen av diabetes insipidus (DI) är 81 %.

Den kroniska sjukligheten hos kraniofaryngiom är uttalad och beror framför allt på tumörlokalisering, om återfall av tumören inträffat och typ av behandling. Sjukligheten beror av grad av hypofyssvikt och hypotalamuspåverkan, men även påverkan på diencefalon och mesencefalon har betydelse för neurokognitiv svikt (övervikt, törstproblem, neurokognitiv påverkan, temperaturregleringsproblem, somnolens, sömnapnéproblem och kardiella arytmier) [\[384\]](#). Dessutom tillkommer kardiovaskulära riskfaktorer, synpåverkan och neurologiska problem, liksom försämrad livskvalitet [\[385, 386\]](#).

Figur 15.2.3. Symtom och kliniska fynd hos barn och vuxna [387].



CN - cranial nerves, GHD - Growth Hormone Deficiency, DI - Diabetes insipidus, VA - Visual acuity, VF - Visual field.

15.2.4 Hypotalamisk obesitas

Rekommendationer

- Pre- och postoperativt bör kontakt tas med dietist.
- Stimulera till daglig fysisk aktivitet.
- Hypotalamisk obesitas kan vara mycket svårbehandlad och det vetenskapliga underlaget för medicinsk behandling hos patienter med kraniofaryngiom är skralt. Behandlingsförsök med inkretinen GLP-1 kan vara framgångsrika i vissa fall. Centrum med specialistkunskap kan vid behandlingsresistent hypotalamisk obesitas, under tät uppföljning, göra behandlingsförsök med sympatikushöjande farmaka såsom dexamfetamin eller metylfenidat (biverkningar måste beaktas).
- Bariatrisk kirurgi kan övervägas då ett fåtal mindre studier har visat på god effekt (dock enbart 2-årsuppföljning).

Hypotalamisk obesitas kan förekomma vid diagnos men vanligen utvecklas den de första 6–12 månaderna efter kirurgisk behandling [388]. Postoperativt upplever 55 % av fallen en viktuppgång, som dock kan avstanna under långtidsuppföljning, vanligen efter 12–24 månader [389]. Hypotalamisk obesitas orsakas framför allt av skador i den ventromediala (VMH) och arcuata kärnan i hypotalamus. Dessa områden reglerar hunger, mättnad och energibalans. Skada i dessa områden orsakar överätande och minskad energiomsättning som resulterar i tilltagande viktuppgång.

Dessutom finns det en obalans med minskad sympatikus tonus som drar ner energiomsättningen, medan ökad parasympatikusaktivitet ger hyperinsulinemi och fettackumulering [390].

15.2.4.1 Behandling och bakgrund till hypotalamisk obesitas

15.2.4.1.1 Hyperfagi

Hyperfagi är oftast initial efter operation och överätande minskar eller försvinner hos både barn och vuxna under uppföljning, och når en platå med en balans mellan energiupptag och energiomsättning [391, 392]. Riktlinjer för övervikt i den allmänna populationen inkluderar livsstilsförändringar avseende diet och fysisk aktivitet för såväl barn som vuxna [393, 394]. Allmänt gäller att oavsett diet så är viktninskning beroende av reduktion av det totala kaloriintaget [395]. Farmakologisk behandling med dexamfetamin kan förbättra impulskontrollen. Metylfenidat kan minska önskan att äta [396], men indikationen för dexamfetamin och metylfenidat är svag [396, 397]. Inkretinen GLP-1 är nära involverad i insulinfrisättning, minskar magsäckens tömning och kan binda till receptorer i hypotalamus som ökar mättnadskänslan [398]. Inkretinen liraglutid är en indikation för övervikt hos vuxna.

15.2.4.1.2 Minskad energiomsättning

Hypotalamusskadan minskar sympatikuspådraget med lägre energiomsättning (hjärtfrekvens, blodtryck och kroppstemperatur är influerade av hypotalamus). Samtidigt minskar den fysiska aktiviteten [392] och energiomsättningen [391, 392]. I kliniken kan energiomsättningen mätas med indirekt kalorimetri [391, 392]. Individualiserad fysisk aktivitet dagligen med diet- och livsstilsförändring är huvudpelarna i behandlingen hos både vuxna och barn med hypotalamisk obesitas (se [Kapitel 21 Omvårdnad och rehabilitering](#)) [393, 399]. Sympatikushöjande farmaka är till exempel dexamfetamin, metylfenidat, koffein eller adrenalin som ökar puls och blodtryck. Tyreoideahormonerna är viktiga reglerare av energiomsättning såväl perifert som centralt. Suprafysiologiska nivåer av T3-förbättrade skolprestationerna i en studie, trots att BAT-aktiviteten (brown adipose tissue) inte ökade i en annan studie [400, 401]. Långtidsbehandlingsdata saknas, så effekten är oklar.

15.2.4.1.3 Hyperinsulinemi

Uppreglering av parasympatikusaktiviteten leder till vagusstimulering av pankreas som resulterar i hyperinsulinemi. Detta sker framför allt som svar på plasmaglukos hos kraniofaryngiom-inducerad hypotalamisk obesitas, vilket resulterar i mycket effektiv inlagring av fett från matintag [402].

Patienter med kraniofaryngiom har ofta även insulinresistens [392], men den är inte lika påtaglig som hos överviktiga i den allmänna befolkningen [402]. För både barn och vuxna rekommenderas kombinerad livsstilsintervention med viktnedgång för att sänka insulinnivåerna [403, 404]. Till vuxna med kraniofaryngiom med hypotalamisk obesitas rekommenderas GLP-1-agonister. Om övervikt inte är accepterat som indikation bör studier initieras (svag rekommendation).

15.2.4.1.4 *Bariatrisk kirurgi*

Bariatrisk kirurgi har rekommenderats hos vuxna med morbid hypotalamisk obesitas och hyperfagi (svag rekommendation). Positiv effekt av bariatrisk kirurgi på matvanor har rapporterats i 3 studier även om långtidsresultaten kan ifrågasättas [405-408]. I dessa studier var viktförlusten framgångsrik efter SG (sleeve gastrektomi) och RYGB (Roux-en-Y gastric binding), men inte efter LAGB (laparoscopic adjustable gastric band). Två nyligen genomförda metaanalyser pekar på viktökning efter LAGB men också efter SG hos kraniofaryngiopatients 1 år efter kirurgi [409]. Med undantag för RYGB var den totala viktförlusten lägre jämfört med åtgärden hos överviktiga patienter i den allmänna populationen [408-410].

15.2.5 Neuropsykiatriska problem

Rekommendationer

- Vid misstanke om neuropsykiatriska symtom bör neuropsykologisk bedömning genomföras.
- På centrum med specialistkunskap kan dexamfetamin testas under tät uppföljning vid svåra koncentrationsproblem.

Reducerad livskvalitet och ökad prevalens av neuropsykologiska problem förekommer hos cirka 60 % av patienter med kraniofaryngiom [386, 411]. Både barn och vuxna med kraniofaryngiom och hypotalamisk obesitas bör bedömas av specialister i neuropsykiatri och neuropsykologi (se [Kapitel 22 Kognitiv dysfunktion hos barn och vuxna patienter med hypofystumörer](#)), eftersom de kan behöva tillägg med psykosocialt och psykiatriskt stöd. Dexamfetamin förbättrar hyperaktivitet och koncentration och kan rekommenderas till såväl barn som vuxna med psykosociala problem (svag evidens) [412].

15.2.6 Sömnstörning

Rekommendationer

- Utredning av obstruktiv sömnapné ska genomföras även vid låg klinisk misstanke.
- Vid svåra sömnstörningar kan medicinering prövas under tät uppföljning (hypersomnia dagtid – dexamfetamin; sömnstörningar nattetid – melatonin).

Sömnstörning beror på en störning i den suprachiasmatiska kärnan som reglerar sömn och vakenhet. Denna kärna är influerad av melatonin som utsöndras i mörker. Minskad melatonininsöndring och ökad kortisolnivå är associerat med minskning av total sömn, minskad sömneffektivitet och uppvaknande, samt fysisk aktivitet under dagen [413]. För att objektivt validera sömnproblem kan sömnformulär användas (Epworth sleepiness score). Förekomst av narkolepsi eller hypersomnia kan undersökas med Multiple sleep latency test [414]. Sömnrelaterad andningsstörning, så kallad obstruktiv sömnapné, eller avbrott av sömn-vakenhetscykel kan upptäckas med polysomnografi [415].

Åtgärd: En liten studie med användning av melatonin förbättrade sömnighet under dagen och den fysiska aktiviteten, men inga resultat på sömn eller vikt nämndes [416]. Riktlinjer rekommenderar dock melatonin för barn och vuxna med hypotalamisk obesitas [417]. Även dexamfetamin, modafinil och metylfenidat kan övervägas vid sömnighet under dagen hos barn och vuxna med kraniofaryngiom och hypotalamisk obesitas [418]. Obstruktiv sömnapné bör frikostigt utredas och behandling övervägas hos patienter med kraniofaryngiom med hypotalamisk obesitas [419].

15.3 Hypofyssvikt

Rekommendationer vid hypofyssvikt

- Alla hormonella brister härstammande från adenohypofysen, samt DI, ska ersättas om inte kontraindikationer föreligger.
- Ersättningsbehandling med tillväxthormon påverkar inte risken för progression eller återfall av kraniofaryngiom.
- Vid tyreotrop svikt bör ersättningsbehandlingens mål, i normalfallet, vara en FT4-koncentration i den övre halvan av referensområdet.
- Hydrokortisonersättning med > 20 mg/dag har visats medföra ett flertal ogynnsamma effekter hos patienter med andra hypofyssjukdomar. Därav rekommenderas att kraniofaryngiopatients med kortikotrop svikt behandlas med lägsta möjliga dos (oftast 20 mg/dag).

Den paraventrikulära kärnan (PVN) innehåller nyckelhormon som reglerar hypofysens hormoner. Både skada på denna del och direkt på hypofysen resulterar i den ofta uttalade hypofyssvikten. GH, tyreoidhormoner och testosteron är viktiga stimulerare av metabola systemet. Minskning av dessa hormoner orsakar viktuppgång, förändrar kroppssammansättningen och har negativ påverkan på benhälsan. Höga kortisolnivåer postoperativt resulterade i viktuppgång hos patienter med kraniofaryngiom [420]. Det påstås att patienter med kraniofaryngiom behöver lägre doser av glukokortikoider eftersom högre nivåer av 11-beta-hydroxisteroiddehydrogenas-aktivitet föreligger som aktiverar konverteringen av kortison till kortisol [421]. Åtgärd: Allmänt bör alla hormonbrister ersättas enligt guidelines och rekommendationer. GH-behandling hos barn har viss effekt på kroppssammansättning [422] och förefaller riskfritt avseende återfall av kraniofaryngiom [423, 424]. Avseende levotyroxinbehandling finns inga övertygande effekter på BMI. Det rekommenderas allmänt att koncentrationen av fritt T4 bör vara i det övre normalområdet hos dem med central hypotyreos även om ingen gynnsam effekt på BMI har påvisats [425]. Hydrokortison-överbehandling har negativ effekt på BMI och därför bör lägre nivåer användas, så länge ingen negativ effekt med adrenal kris och energiförlust inträffar. Testosteron hos män är väsentligt och minskar fettmassa och ökar muskelmassa [425] samt förbättrar sexuella funktioner, välbefinnandet och bensammansättningen. Östrogen hos kvinnor minskar kardiovaskulär risk och dödlighet hos pre-menopausala kvinnor [425]. Individuell administrering av desmopressin rekommenderas [425], då större vätskeintag kan gynna intag av sockerhaltiga drycker.

15.4 Utredning

Utredningen av en patient med misstänkt kraniofaryngiom består av fyra huvuddelar:

- anamnes och status
- hormonell utvärdering
- radiologisk bedömning av hypofys-hypotalamus-regionen
- neurooftalmologisk undersökning [[384](#), [423](#)].

Beträffande anamnes, status och rekommendationer bygger dessa på beprövad erfarenhet.

15.4.1 Anamnes och status

En noggrann genomgång av patientens symtom samt sjukhistoria rekommenderas. Patienten har ofta symtom som härrör från hormonella brister (t.ex. minskad längdtillväxt (barn), trötthet, minskad libido, anormala menstruationer och/eller stora urinmängder) samt huvudvärk. Dessutom förekommer ibland symtom som härrör från hypotalamisk skada (t.ex. psykosociala problem med kognitiv nedsättning, somnolens, hyperfagi och övervikt). I anamnesen ingår också att undersöka om patienten har synproblem. Statusundersökningen innefattar undersökning av kranialnerverna II (opticus), III (oculomotorius), IV (trochlearis) och VI (abducens) och påverkan på synnervskorsningen (visus och synfält). Notera dessutom fynd relaterade till hormonella brister (t.ex. längd hos barn och kroppssammansättning hos barn och vuxna) och hypotalamisk skada (t.ex. hyperfagi med fetma).

15.4.2 Hormonell utvärdering

Utvärdering av hormoner producerade från den anteriora delen av hypofysen (GH-, ACTH-, TSH- och gonadaxeln) bör utföras. Om anamnesen indikerar symtom som törst och stora urinmängder bör diabetes insipidus misstänkas och utvärderas. I övrigt se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#).

15.4.3 Bilddiagnostik

En MRT av patientens hypofys-hypotalamus ska genomföras om det inte finns några kontraindikationer. För att skärpa diagnostiken kan man dessutom genomföra en datortomografi (hög känslighet för att påvisa förkalkningar, vilket stödjer misstanken om kraniofaryngiom). I övrigt se avsnitt [6.2 Bilddiagnostik](#).

15.4.4 Ögonstatus och synundersökning

Om patienten beskriver synnedsättning eller om avbildning av patientens hypofys- och/eller hypotalamusregion visar att tumören hotar att påverka synnerv eller chiasma ska en fullständig syn- och ögonundersökning genomföras (avsnitt [6.3 Ögonstatus och synundersökning](#)).

15.4.5 Övriga undersökningar

Om patienten har hyperfagi med tilltagande övervikt bör hen omgående träffa en dietist och man kan utreda om metabola syndromet föreligger med röntgenabsorptiometri (DEXA) [\[426\]](#). Om patienten har nedsatta kognitiva funktioner bör en neuropsykologisk bedömning genomföras [\[386\]](#).

15.4.6 Multidisciplinär konferens (MDK)

Såväl alla nya fall som uppföljningsfall efter ny radiologi diskuteras på en multidisciplinär konferens (MDK), se [Kapitel 9 Multidisciplinär konferens](#). MDK resulterar i rekommendation avseende vidare utredning, behandling eller uppföljning.

15.4.7 Patologi

Se [Kapitel 8 Kategorisering av tumören](#).

15.4.8 Diagnoskod

Diagnoskoden för kraniofaryngiom är D35.3.

15.5 Behandling

15.5.1 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

- Patienter med syn- eller synfältspåverkan samt neurologiska symtom eller trycksymtom som bedöms vara orsakade av tumören, bör erbjudas kirurgisk behandling om det inte finns några kontraindikationer.
- Patienter med inga eller diskreta symtom kan följas radiologiskt, neurooftalmologiskt och endokrinologiskt.
- Transssfenoidal kirurgi bör erbjudas som förstahandsval om patienten bedöms adekvat med hänseende till tumörens lokalisering och växtsätt [\[427\]](#).
- Transssfenoidal kirurgi kan göras med endoskopisk eller mikroskopisk teknik men vid suprasellär utbredning av tumören är endoskopisk teknik bättre lämpad [\[428\]](#).
- Transkraniell kirurgi i olika former bör erbjudas patienten om inte transssfenoidal kirurgi bedöms möjlig [\[427\]](#).
- Radikalt mål med den kirurgiska behandlingen (GTR) rekommenderas i första hand till de fall där tumören inte växt in i närliggande strukturer, framför allt hypotalamus. Denna strategi syftar till att minska postoperativa hypotalamiska skador, såsom hypotalamisk obesitas, sömnrubbningar, vätske- och elektrolytrubbningar samt neurokognitiva symtom.
- Partiell kirurgi rekommenderas om tumören är i direkt kontakt och adherent till hypotalamusvävnad.
- Vid återfall eller signifikant progress efter kirurgi kan strålbehandling, intracystisk behandling eller reoperation övervägas beroende på ålder, sjuklighet/symtombild, tumörutbredning och tumörutseende.

Kirurgisk behandling av kraniofaryngiom syftar till att lindra eller bota symtom samt reducera tumörvolym. Dock medför operativ behandling av kraniofaryngiom, framför allt vid radikal kirurgi (GTR), risk för en hög sjuklighet jämfört med andra intrakraniella tumörer. Den postoperativa sjukligheten skiljer sig mellan de kraniofaryngiom som involverar hypotalamus och de som inte gör det. Detta har lett till att en mer begränsad kirurgi rekommenderas, framför allt vid tumörinväxt i hypotalamus. I dessa situationer är kirurgi som sparar hypotalamus med subtotal resektion av tumören att föredra följt av strålbehandling [\[429-436\]](#). Evidensstyrkan vad gäller kirurgisk

behandling är mestadels låg på grund av den låga incidensen och heterogena presentationen, vilket omöjliggör adekvata RCT samt gör observationsstudier svårtolkade.

15.5.1.1 Perioperativt omhändertagande

Noggrann övervakning av vätske- och elektrolytbalansen är väsentligt under en operation. Perioperativa antibiotika bör användas. Förutom standardutrustning kan navigation, intraoperativ fluorescensangiografi och kärldoppler användas. Evidens saknas dock specifikt för kraniofaryngiom.

15.5.1.2 Komplikationer efter kirurgisk behandling

Rapportering av komplikationer skiljer mellan olika rapporter där kirurgisk litteratur till en början ibland inte alls angav hypofysär och hypotalamisk sjuklighet. Även om evidensstyrkan är låg anges lägre allvarlig sjuklighet vid transsfenoidala ingrepp, men detta är delvis avhängigt selektionsbias, dvs. tumörer med mindre eller inget hypotalamusengagemang opereras transsfenoidalt [[427](#), [437](#)].

- Visus- eller synfältsförsämring 5–10 %.
- Nyttillkommen postoperativ diabetes insipidus/SIADH kan uppkomma hos 20–80 %.
- Nyttillkommen postoperativ hypofyssvikt 10–90 %.
- CSF-läckage 5–10 %.
- Kärlskada med symtomgivande blödning och/eller infarkt < 2 %.
- Ytlig eller djup infektion < 5 %.
- Nyttillkommen hydrocefalus < 5 %.
- Nyttillkommen kranialnervspåverkan < 5 %.
- Nyttillkommen eller förvärrad hypotalamisk obesitas 0–50 %.

15.5.2 Strålbehandling av kraniofaryngiom

15.5.2.1 Indikation för strålbehandling

Rekommendationer

- Strålbehandling bör övervägas vid subtotal resektion av tumör på grund av hög risk för återfall och ger samma tumörkontroll som vid total resektion.
- Strålbehandling bör också initialt diskuteras på MDK som tilläggsbehandling efter kirurgi för att minska riskerna vid alltför extensiv kirurgi.
- Strålbehandling bör övervägas som behandlingsalternativ vid inoperabel tumör.

Behandlingen och uppföljningen av patienter med kraniofaryngiom är i hög grad multidisciplinär och indikation för strålbehandling bör också diskuteras på MDK. Strålbehandling föregås oftast av kirurgisk resektion och används vid återfall eller progress, och efter punktion av cystan för att reducera tumörstorlek, avlasta synbanor och få en histopatologisk diagnos. Om man bedömer att man inte kan göra en säker och radikal operation utan skada på närliggande strukturer är det indikation för *kurativt intenderad strålbehandling efter subtotal resektion* för att minska återfallsrisken till nivåer som är jämförbara med komplett kirurgisk resektion (5–15 %) [84]. Vid subtotal resektion och utan efterbehandling har 70 % av patienterna progression av tumörer efter tre år. Försök med mer aggressiv kirurgi kan vara associerat med en del komplikationer, speciellt skada på hypotalamus. Där är mer konservativ kirurgi kombinerat med postoperativ strålbehandling ett bra och likvärdigt alternativ [438-440].

Liksom vid hypofysadenom är den optimala tidpunkten för postoperativ strålbehandling en obesvarad fråga [84]. Här bör man väga in den stora risk det är för tumörprogress och negativa effekter av detta och det större strålfält som krävs vid progress, gentemot eventuella bekymmer för biverkningar från strålbehandlingen. Vid exempelvis gammaknivsbehandling ses progressionsfri överlevnad på 92,5 månader oavsett om man ger behandling vid progress eller direkt adjuvant efter operation. Tumörstorleken vid strålbehandlingstidpunkten är dock avgörande för effekt varför tidig behandling rekommenderas [441].

Vad det gäller strålteknik, stråldoser, biverkningar och remitteringsvägar, se avsnitt [7.3 Strålbehandling](#).

15.5.2.2 Förväntad effekt av strålbehandling

5-årskontroll har i studier rapporterats till 80–90 %, med högre resultat för barn (> 90 %) [84]. Sena återfall förekommer, och på grund av detta och risker för sjuklighet efter tumör, operation och strålbehandling bör patienterna följas förmodligen livslångt. Eventuell cystbildning under första året efter avslutad strålbehandling är inte ovanlig och behöver inte betyda progress, utan det räcker om man kontrollerar att patienten är utan symtom.

15.5.3 Intracystisk behandling av kraniofaryngiom

Rekommendationer

Intracystisk behandling kan övervägas till patienter som har

- huvudsakligen en cystisk tumör
- återväxt av en cystisk tumör.

Olika medel och metoder har använts för intracystisk behandling:

- Cytostatikabehandling med bleomycin genom upprepade injektioner via implanterad injektionsport och kateter i cystan. Rapporterade neurotoxiska komplikationer har gjort att metodens användning har minskat. En Cochrane-analys 2016 resulterade inte i någon rekommendation av metoden [442].
- Upprepade injektioner via implanterad kateter med alfa-interferon är ett annat alternativ. Färre, men inte obefintliga komplikationer jämfört med bleomycin har rapporterats [443]. En internationell multicenterretrospektiv analys av 56 barn 2017 sammanfattar metoden som att den kan fördröja sjukdomsprogression med godartad biverkningsprofil [444].
- Stereotaktisk injektion av beta-strålände isotoper som kan ge en hög stråldos men med mycket kort räckvidd. Det gör dem lämpliga för att åstadkomma en effektiv behandling av cystväggen med begränsad risk för strukturer utanför cystan. Det finns flest publikationer om fosfor-32. I Europa finns det även erfarenhet av yttrium-90 (som inte är tillgängligt i USA). Även aurum-198 och rhenium-186 har använts.
- I Sverige har vi mest erfarenhet av stereotaktisk injektion av yttrium-90, med avsedd ackumulerad dos till cystväggen på 200–300 Gy. Metoden finns etablerad i Linköping. Yttrium-instillation ges som en enstaka injektion, vilket för vuxna kan utföras i lokalbedövning och kan upprepas vid återfall. Vid kvarstående eller ökande expansiva symtom innan cystan börjar skrupna kan förnyad stereotaktisk punktion med aspiration och

volymminskning behövas. I litteraturen sammanfattas metoden som en effektiv behandling med långvarig effekt och få komplikationer, vilket gör den till ett värdefullt behandlingsalternativ [\[445-448\]](#). Den kliniska erfarenheten från Linköping är att metoden är snabb och effektiv, och ger långvarig minskning av cystan med maximal skrumpning efter cirka 9 månader och med få biverkningar.

15.5.4 Läkemedelsbehandling av papillärt kraniofaryngiom

Läkemedelsbehandling av papillärt kraniofaryngiom är ännu inte godkänd eller etablerad. I fallstudier har riktad behandling med BRAF-hämmare och/eller mitogen-aktiverat proteinkinase (MEK)-hämmare haft god effekt [\[118-123\]](#). I USA har en multicenter fas II-studie genomförts på 16 patienter med BRAF-mutation [\[124\]](#). Inklusionskriterier var tidigare operation, alternativt endast biopsi (1 patient), för diagnos av BRAF-mutation. Medianålder var 49,5 år (range 33–83). Cyklisk behandling under 28 dagar med BRAF-hämmare och från dag 21 med tillägg med en MEK-hämmare. Mediantiden för behandling var 8 cykler. Tumörvolymen reducerades med (i median) 91 % (range 68–99). Uppföljningstiden var (i median) 22 månader (range 19–30). Grad 3-biverkningar uppstod hos 12 patienter, inkluderande hudutslag hos 6 patienter. Hos 2 patienter uppstod grad 4-biverkningar, med påverkan på kreatininkinas och alkaliskt fosfatase, samt hyperglykemi (1 patient). Tre patienter slutade på grund av biverkningar (efter i median 31 dagar).

Molekylärgenetisk analys är nödvändigt att utföra hos patienter som är kandidater för farmakologisk behandling riktad mot muterat BRAF-protein.

15.6 Uppföljning

15.6.1 Behandlingsutvärdering – bilddiagnostik

Rekommendationer

- Hos vuxna med kraniofaryngiom ska en postoperativ MRT inom 24–48 timmar övervägas för att få en snar uppfattning om omfattningen av kirurgin.
- Därefter genomförs en MRT efter 3 månader. Om det inte finns någon resttumör planeras en MRT 1 år efter operation.
- Om det finns en resttumör diskuteras tidpunkt för MRT vid en MDK, samt eventuell reoperation eller tilläggsbehandling som strålbehandling alternativt intracystisk behandling.
- Om total resektion har uppnåtts beslutas om MRT 1 år efter operation sedan årligen t.o.m. i 3 år efter operation. Därefter vartannat år till år 7–9. Om MRT-bilden är oförändrad görs slutkontroll 10 eller 15 år efter operation.
- Vid återfall genomförs MRT efter diskussion vid MDK.

15.6.2 Hypofyssvikt

Hypofyssvikten är ofta mycket uttalad och drabbar tidigt i förloppet. Se avsnitt [15.3 Hypofyssvikt](#).

15.6.3 Ögonuppföljning

Rekommendationer

- Patienter som opereras på grund av kraniofaryngiom bör genomgå syn- och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation och därefter ytterligare 9–15 månader senare för bedömning av om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Patienter som opereras på grund av kraniofaryngiom och har resttumör eller återfall som ligger nära synnerven eller chiasma bör kontrolleras regelbundet med årlig syn- och synfältsundersökning i upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerven eller chiasma.

15.6.4 Återfall

Återfallsfrekvensen är mycket hög vid resttumör utan strålbehandling [449].

Med strålbehandling minskar risken påtagligt för tillväxt av kraniofaryngiom såväl hos vuxna som hos barn [382, 450, 451].

15.6.5 Följsjukdomar

Följsjukdomar kan vara uttalade hos cirka 50 % av kraniofaryngiom på grund av hypotalamisk skada. Se avsnitt [12.2 Symtom och kliniska fynd](#). De vanligaste problemen är metabol påverkan med svår övervikt som leder till insulinresistens med risk för typ 2-diabetes och ökad kardiovaskulär risk [426]. Dessutom kognitiva och psykosociala problem och det finns risk för neurologiska sequelae efter operation [386, 435].

15.7 Gravitet

Fertiliteten hos vuxna som har papillärt kraniofaryngiom är mindre påverkad eftersom tumören drabbar i åldern 45–60 år [375, 376, 378]. Sju tidigare studier beskriver graviditetsutfall hos kraniofaryngiopatients hos 9 kvinnor med 16 graviditeter som resulterade i 12 levande födda barn [452]. De flesta av patienterna (67 %) genomgick kejsarsnitt, mediantiden för gestationsåldern var 38 veckor och inga kongenitala abnormaliteter rapporterades. Spontan graviditet inträffade hos två patienter och hos en patient med normal hypofysfunktion [453]. I tre av fallrapporterna om adamantinomatöst kraniofaryngiom progredierade den solida delen av tumörerna hos två patienter [454, 455].

Nyligen publicerades den största studien hittills [452] av adamantinomatöst kraniofaryngiom där sex kvinnor av 133 (4,5 %) genomgick 9 graviditeter och födde 10 barn. Fem spontana graviditeter inträffade och fyra graviditeter inträffade med assisterad befruktning. Medianålder vid förlossning var 30 år (range 22–41 år). Sex barn (60 %) föddes med kejsarsnitt och frekvensen för tidigt födda var 33 %. Förstoring av kraniofaryngiomcystor inträffade hos 2 kvinnor under graviditeten. Inga andra komplikationer under graviditeten, vid förlossningen eller postnalt inträffade.

15.8 Barn – särskilda aspekter

15.8.1 Symtom och kliniska fynd

Kraniofaryngiom utgör cirka 5 % av tumörer som utgår från centrala nervsystemet hos barn och ungdomar < 18 år, vilket innebär cirka 5–9 fall per år i Sverige. Debutsymtom beror vanligtvis på ökat intrakraniellt tryck med huvudvärk, illamående och kräkningar. Andra vanliga debutsymtom är synfältsbortfall (62–84 %) och endokrinologiska bortfallssymtom (52–87 %). Hypofyssvikten yttrar sig i första hand som påverkad frisättning av GH (75 % av barnen), gonadotropiner om barnen är pubertala (40 %), TSH (25 %) och ACTH (25 %).

Barn har ofta cystiska partier i tumören som kan växa snabbt. Barn har dessutom ofta större tumörer vid diagnos, sannolikt för att de har svårare att uppfatta synpåverkan och symtom på hormonbrist.

Barn med kraniofaryngiom diskuteras vid MDK och där ingår barnendokrinolog, barnonkolog, konsultsjuksköterska för barn med hjärntumörer, dietist, neuropsykolog och kurator som träffar barnen cirka 2–3 ggr första året och sedan efter behov. Dessutom får barnen rehabiliteringsutredning som alla andra barn med hjärntumör.

15.8.2 Symtom under uppföljning

Uppföljningen av barn skiljer sig inte från vuxna. Viktigt är att följa tillväxten och bedöma pubertetsutvecklingen. Om utebliven pubertet eller pubertal arrest behöver man planera pubertetsinduktion vid lämplig ålder, om möjligt vid genomsnittsålder för pubertetsstart. Hypotalamisk obesitas kan hos barn utvecklas redan första månaderna postoperativt varför alla ska etablera dietistkontakt från start för att förebygga snabb viktökning. Det är om möjligt viktigt att begränsa viktökningen de första åren. Tät uppföljning behövs med fokus på optimerad hormonersättning. Läkemedelsbehandling kan provas, metylfenidat eller dexamfetamin särskilt om dagtrötthet finns. Melatonin till natten vid sömnstörning kan också provas, se [15.2.6](#). Det finns ännu få studier avseende effekten av GLP1-analog hos barn. I Sverige finns godkännande för barn från 12 års ålder för liraglutid och semaglutid. Kontakt med obesitasteam med erfarenhet av behandling med GLP1-analog rekommenderas [[456](#), [457](#)].

15.8.3 Hypofyssvikt och hormonersättning

Eftersom barn med kraniofaryngiom i många fall har hypofyssvikt redan vid diagnos, är det av stor vikt att innan operation kartlägga vilka hormoner som är påverkade och att gå in med ersättning. Vad gäller GH-behandling väntar man till 3–6 månader postoperativt. För utredning och behandling av hypofyssvikt, se avsnitt [20.7.1 Utredning](#) och [20.7.2 Behandling](#).

15.8.4 Uppföljning

Tillväxt, pubertet och doskontroller följs var 4:e månad som kan glesas ut till var 6:e månad vid färdig pubertet. Hos barn utförs en postoperativ MRT efter 3 månader, sedan var 6:e månad under 2 år, därefter årligen i 10 år efter senaste tumörbehandling.

Ögonuppföljning görs med fördel mellan MRT-undersökningarna.

Neuropsykologisk uppföljning är särskilt viktig eftersom dessa barn kan riskera försämrad kognitiv funktion, och hos många behövs stödresurser i skolan.

15.8.5 Utredning och behandling

Utredning och behandling av barn skiljer sig inte från vuxna enligt [15.4 Utredning](#) och [15.5 Behandling](#).

KAPITEL 16

Cystor

16.1 Bakgrund och orsaker

Godartade cystor i hypofysen är vanliga. De vanligaste är så kallade pars intermediacystor (kallas även intermediärcystor) och Rathkes cystor. Exempel på mindre vanliga cystor i hypofysen är araknoidalcystor, kolloidcystor och epidermoidcystor. Vidare har en del kraniofaryngiom och hypofysadenom en cystisk komponent. Ibland kan det vara svårt att se skillnad på olika sorters cystor vid radiologiska undersökningar.

Pars intermedia är det område som ligger mellan hypofysens framlob (adenohypofysen) och baklob (neurohypofysen) och ibland kallas mellanloben. Pars intermediacystor har sitt ursprung i embryologin när hypofysens framlob och baklob möter varandra under fosterstadiet och små cystor kvarstår i området som ligger där emellan (mellanloben). Pars intermediacystor finns i princip hos alla individer fast de oftast är så små att de inte syns på magnetkameraundersökning.

Den näst vanligaste typen av cystor i hypofysen är Rathkes cystor. Även dessa har sitt ursprung i embryologin när framloben möter bakloben, och många menar att Rathkes cystor är samma sak som pars intermediacystor fast större och/eller med lite annan lokalisation. Vid obduktion har cirka 5–15 % en Rathkes cista [458]. Vissa studier tyder på att Rathkes cystor är vanligare hos kvinnor, möjligen beroende på att om cystorna växer sig större kan de orsaka menstruationsrubbningar, vilket gör att kvinnor söker tidigare. Storleken på en Rathkes cista kan vara alltifrån några mm till flera cm. De största Rathkes cystorna som har rapporterats var runt 5 cm i diameter.

16.2 Symtom och kliniska fynd

Både pars intermediacystor och Rathkes cystor är vanliga och orsakar normalt inte några symtom. Det vanligaste är således att en hypofyscista är ett bifynd som upptäcks i samband med magnetkameraundersökning eller en datortomografi av hjärnan som har gjorts av annat skäl än misstanke om hypofyssjukdom. Hypofyscystor, och även hypofysadenom, som hittas på detta sätt kallas hypofysincidentalom.

Små cystor ger vanligen inga symtom. Om de växer sig större kan de ge samma symtom som ett kliniskt inaktivt hypofysadenom, dvs. hypofyssvikt, synfälts- och synpåverkan och huvudvärk [459, 460].

16.3 Ärftlighet

Pars intermediacystor och Rathkes cystor är inte ärftliga.

16.4 Utredning

16.4.1 Biokemi

Rekommendationer

- Patienter med nyupptäckta hypofyscystor bör utredas biokemiskt avseende eventuell hypofyssvikt samt hormonöverproduktion.
- Den biokemiska utredningen av patienter med hypofyscystor är densamma som för icke-hormonproducerande hypofysadenom (se [Kapitel 10 NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma](#)).

16.4.2 Radiologi

Rekommendationer

- Patienter med hypofyscystor som är ≤ 3 mm behöver inte följas upp radiologiskt om patienten inte har några hormonella avvikelser.
- Patienter med hypofyscystor som är ≥ 4 mm behöver följas radiologiskt där intervallerna bedöms utifrån storlek och eventuell tillväxt.

Med MRT karakteriseras cystans storlek och utbredning (endast intrasellärt, eller växt även parasellärt, och/eller suprasellärt). Rathkes cystor innehåller ofta protein och ibland även fett.

Cystor ≤ 3 mm behöver inte följas upp om patienten inte har några hormonella avvikelser.

Cystor 4–9 mm kontrolleras kliniskt samt med MRT 1 år efter diagnos, och om oförändrad tumörstorlek ny MRT efter 2 år. Flertalet kan därefter avskrivas.

Cystor ≥ 10 mm kontrolleras med ny MRT efter 1, 2 och 5 år, därefter individuell bedömning.

Vid tillväxt av cystan behövs tätare MRT-kontroller och diskussion på multidisciplinär konferens.

16.4.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendationer

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av en hypofyscysta som radiologiskt når upp till chiasma.

16.4.4 Patologi

Se [Kapitel 8 Kategorisering av tumören](#).

16.4.5 Diagnoskod

Det finns ingen specifik diagnoskod för hypofyscystor även om D44.3 (tumör av okänd natur i hypofysen) eller E23.6 (andra specificerade rubbningar i hypofysen) ofta används.

16.5 Behandling

Rekommendationer

- Pars intermediacystor och små Rathkes cystor bör inte behandlas.
- Stora symtomgivande hypofyscystor bör i första hand behandlas med transsfenoidal hypofysoperation.

16.5.1 Kirurgi

Stora symtomgivande hypofyscystor behandlas enligt samma principer som icke-hormonproducerande hypofysadenom. Risken för likvorläckage är större än vid hypofysadenom.

16.5.2 Strålbehandling

Cystor är godartade vätskefyllda förändringar som inte är aktuella för strålbehandling. Vid återkommande stora cystor kan man i undantagsfall ge intracystisk behandling med radioaktivt yttrium såsom vid kraniofaryngiom (se avsnitt [15.5.3 Intracystisk behandling av kraniofaryngiom](#)).

16.5.3 Läkemedelsbehandling

Större cystor kan genom att de påverkar hypofysstjälken ge en lätt stegring av prolaktin. Detta kan behandlas med en låg dos dopaminagonist.

Stora cystor som har opererats och tenderar att återkomma har vid vissa centrum utomlands framgångsrikt kunnat behandlas genom att man har injicerat bleomycin in i cystan.

Stora cystor kan ge upphov till hypofyssvikt som kräver hormonell ersättningsbehandling.

16.6 Uppföljning

Cystor ≤ 3 mm behöver inte följas upp, varken kliniskt, biokemiskt eller radiologiskt, om patienten inte har några hormonella avvikelser.

Cystor ≥ 4 mm följs likadant som kliniskt inaktiva hypofysadenom (se [Kapitel 10 NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma](#)).

Cystor < 10 mm växer sällan och radiologisk uppföljning kan begränsas till 5 år [461]. Däremot är progression av postoperativa rester eller återkommande cystor mer sannolikt och kräver långvarig uppföljning.

16.7 Gravitet

Cystor < 1 centimeter behöver inte följas under graviditeten. Om cystan är > 1 cm ska patienten följas av ögonläkare (gärna neurooftalmolog) med visus- och synfältsundersökningar under graviditeten.

KAPITEL 17

Aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom

17.1 Klinisk karaktäristik och patologi

En aggressiv hypofystumör definieras på kliniska grunder – tumören har ett invasivt växtsätt (enligt MRT) och fortsätter växa trots konventionell behandling med kirurgi, strålbehandling, läkemedel (dopaminagonister och/eller somatostatinanaloger). Karcinom kan inte skiljas från aggressiva hypofystumörer på PAD utan definieras av förekomst av metastaser [14]. Invasiv växt och stor tumör är inte synonymt med ett aggressivt förlopp. Exempel på detta är ”giant prolaktinom” (≥ 4 cm i diameter) som ofta svarar bra på behandling med dopaminagonister [462]. Drygt hälften av de aggressiva hypofystumörerna uppvisar ett aggressivt förlopp redan från diagnos, övriga betar sig till att börja med som ordinära hypofysadenom för att senare ändra karaktär. Tiden från diagnos till aggressivt förlopp varierar mycket. I en europeisk studie var den i genomsnitt 5,5 år [463].

När ska en aggressiv hypofystumör misstänkas?

- Tillväxt efter strålbehandling.
- Snabbt återfall/tillväxt av resttumör efter kirurgi.
- Invasiva kortikotrofa makroadenom särskilt hos män.
- Makro/giant prolaktinom som inte svarar på höga doser kabergolin, eller där ett initialt svar på kabergolin förloras.
- Somatotrofa invasiva makroadenom som tillväxer under behandling med somatostatinanaloger.
- Icke-hormonproducerande invasiva makroadenom som blir hormonproducerande, speciellt silent kortikotrofa tumörer som blir ACTH-insöndrande.
- Tumör med Ki-67 $> 10\%$ och/eller många mitoser.
- Hög andel cellkärnor immunpositiva för p53.
- Tumörer med mutationer i *TP53*, *ATRX* respektive *SF3B1*.

Av de aggressiva tumörerna och karcinomen är de ACTH-producerande vanligast och utgör cirka 40 %. På PAD ses ofta en ökad proliferation (Ki-67-index $> 3\%$), ökat antal mitoser ($> 2/10$ synfält) och positiv färgning av p53 [464].

Alla tumörer med förhöjda proliferationsmarkörer blir dock inte kliniskt aggressiva, omvänt har inte alla kliniskt aggressiva tumörer ett förhöjt Ki-67/mitotiskt index. I den största studien av aggressiva hypofystumörer/karcinom var Ki-67 $< 3\%$ hos cirka 20 % av patienterna medan Ki-67 $\geq 10\%$ sågs hos 40 % av de aggressiva tumörerna respektive hos 60 % av karcinomen [99]. Ett så högt index är ovanligt i tumörer utan ett aggressivt förlopp, cirka 3 % [465].

Mutationer i *TP53*- eller *ATRX*-generna förekommer framför allt hos de kortikotrofa tumörerna [91], medan mutationer i *SF3B1* påvisats i en subgrupp av aggressiva laktotrofa tumörer [99, 101, 466].

Immunhistokemi av *ATRX* är en robust metod som i den kliniska rutinen kan användas som screening för *ATRX*-mutationer. Proteinet som *ATRX* genen kodar för produceras i normal hypofysvävnad och i icke-aggressiva hypofysadenom. Mutationer i *ATRX*-genen leder till ett ändrat protein eller avsaknad av detta och därmed en negativ immunfärgning. Avsaknad av färgning talande för mutation bör dock bekräftas med molekylär diagnostik [99]. Beträffande p53 kan positiv immunhistokemi vara tecken på mutation i *TP53*-genen eftersom det icke-muterade, nativa proteinet snabbt bryts ner i cellen till skillnad från det muterade som kan påvisas. En viss färgning kan dock förekomma även av det nativa proteinet. På grund av metodproblem saknas riktlinjer för hur många celler som ska färgas positivt för att en mutation ska vara sannolik.

Ungefär 0,1–0,5 % av alla hypofystumörer sätter metastaser, oftast till centrala nervsystemet och/eller skelett och lever, men de kan även förekomma i lymfkörtlar, lungor och andra organ [463]. Tiden från diagnos av hypofystumören till påvisad metastasering varierar kraftigt med en medeltid på cirka 7 år [463, 467]. Tidigare var dödligheten hög, konventionella cytostatika hade liten effekt, och två tredjedelar avled inom 1 år efter diagnos [468]. Efter introduktion av temozolomid, ett peroralt alkylterande cytostatikum, har prognosen blivit mer gynnsam. Median överlevnad efter karcinomdiagnos är numera 5,1 år [99, 469].

År 2018 publicerades europeiska riktlinjer för utredning och behandling av aggressiva hypofystumörer och karcinom [14]. Nedanstående rekommendationer överensstämmer med de europeiska riktlinjerna, för detaljer hänvisas till dessa.

17.2 Utredning

Rekommendationer

- Diagnosen aggressiv hypofystumör bör övervägas när tumören uppvisar invasivt utseende på MRT och snabb tillväxt trots sedvanlig behandling med kirurgi, strålbehandling och läkemedel (ograderad).
- MRT bör användas för att utvärdera invasivitet och tillväxthastighet.
- Fullständig utvärdering av hormonaxlar bör genomföras.
- Fullständig syn- och ögonundersökning bör genomföras i samband med diagnos, oavsett storlek, med tanke på eventuell snabb tillväxt.
- Histopatologisk undersökning av tumören bör genomföras med avseende på markörer för hormoner, Ki-67, beräkning av antal mitoser och p53. Vid kortikotrofa makroadenom bör även ATRX undersökas.
- Hos patienter med aggressiva hypofystumörer och tecken till annan organpåverkan (symtom, avvikande blodprover eller radiologiska fynd) bör metastaser misstänkas och patienten utredas med DT torax-buk och MRT av hela kraniospinala axeln. Diskrepans mellan ökning av hypofystumörens storlek och stegring av hormonnivåer i blodet bör likaledes inge misstanke om metastasering (++)

Mot bakgrund av att tillståndet är mycket ovanligt, att avancerad diagnostik och behandling krävs samt att flera experimentella behandlingar är under utveckling, bör utredning och behandling ske på högspecialiserat sjukhus i samråd mellan endokrinolog, onkolog, neurokirurg och patolog (vårdnivå D).

17.2.1 Diagnoskod

Diagnoskoden för hypofyskarcinom är C75.1.

17.3 Behandling

Rekommendationer

- Behandling med läkemedel som sänker hormonnivåer bör ges i enlighet med vårdprogrammet för respektive diagnos (Cushings sjukdom, akromegali respektive prolaktinom).
- Patienter bör erbjudas behandling med temozolomid (++).
- Patienter som inte svarar på behandling med temozolomid bör erbjudas annan form av tumörbehandling. Det vetenskapliga underlaget är för litet för att rekommendera någon specifik regim, se europeiska riktlinjer 2018 (kommer uppdateras 2024, se text nedan).
- Behandlingen bör ges och följas upp vid ett högspecialiserat center (vårdnivå D).

Det vetenskapliga underlaget för behandling av aggressiva hypofystumörer och karcinom är litet och endast temozolomid har tillräckligt stora serier för att kunna utvärderas. Temozolomid har god penetrans genom blod-hjärnbarriären, och därmed effekt även på intracerebrala metastaser, samt en i sammanhanget gynnsam biverkningsprofil. Rekommenderad behandlingsregim är cykler av 150–200 mg/m² under 5 dagar följt av uppehåll under 23 dagar. Cirka 40 % av tumörerna svarar på temozolomid. Utvärdering av behandlingssvar görs efter 3 månader. Vid utebliven effekt (se nedan) avslutas behandlingen. Optimal längd på behandlingen hos ”responders” är i nuläget inte fastställd. Eftersom effekten av andra cytostatika/läkemedel inte är lika stor kan fortsatt behandling med temozolomid övervägas så länge som hormonnivåer/tumörstorlek fortsätter att sjunka hos en patient som tolererar behandlingen väl.

Temozolomid givet dagligen under samtida strålbehandling (så kallat Stupp-protokoll) är rutin hos patienter med glioblastom och har prövats på ett litet antal fall med aggressiva hypofystumörer/karcinom. Effekten förefaller bättre jämfört med temozolomid som singelbehandling men erfarenheten av denna kombinationsbehandling är mycket begränsad och risken för biverkningar potentiellt högre varför detta protokoll inte kan rekommenderas som rutin [99].

Temozolomid tolereras i regel väl. De vanligaste biverkningarna är trötthet och illamående. Utslag är också relativt vanligt. Mera allvarliga biverkningar är benmärgspåverkan, speciellt trombocytopeni som kan vara långvarig, samt levertoxicitet. Leverfunktionen bör monitoreras regelbundet.

Blodstatus inklusive neutrofiler ska kontrolleras inför varje ny cykel.

Vid leukopeni kan behandlingen ofta fortsättas med reducerad dos. Patienter som får temozolomid och strålbehandling samtidigt och de som fått hög dos kortison längre tid (och patienter med Cushings sjukdom) är särskilt känsliga för opportunistisk *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, varför profylax med trimetoprim/sulfa kan övervägas, särskilt vid lymfocytopeni.

Ytterligare information om handläggning av temozolomid och andra cytostatikaregimer finns i [Nationella regimbiblioteket](#).

Lågt immunhistokemiskt uttryck av DNA-reparationsproteinet MGMT (metyl-O6-guanin-transferas) är associerat med bättre svar på temozolomid [470], komplett remission har rapporterats endast hos fall där MGMT i tumören varit lågt [14]. På grund av att bra behandlingsalternativ saknas, och att även vissa patienter med högt uttryck har haft nytta av temozolomid, rekommenderas i nuläget ett behandlingsförsök med temozolomid till alla patienter med aggressiva tumörer och karcinom.

Annan typ av behandling inkluderande konventionella cytostatika som singelbehandling eller i kombination med strålbehandling har oftast prövats på små patientmaterial. Immuncheckpointhämmare har hittills givits till 28 publicerade fall och främst haft god effekt på karcinom [471], medan effekter av tyrosinkinashämmare respektive everolimus har varit mycket begränsade. Bevacizumab och peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) har båda medfört partiell regress respektive tumörstabilisering hos ett mindre antal patienter (se översiktsartikel [99] för detaljer).

En uppdatering av de europeiska riktlinjerna kommer att presenteras under 2024. Sannolikt kommer immuncheckpointhämmare att rekommenderas som andrahandsbehandling av karcinom.

17.4 Behandlingsutvärdering

Rekommendationer

- Behandlingseffekten av temozolomid bör utvärderas efter 3 behandlingscykler (MRT av hypofysen. Hormonnivåer analyseras hos patienter med hormoninsöndrande tumörer (++)). Vid metastasering görs radiologisk utvärdering av dessa med lämplig metod.
- Vid radiologiska tecken till progredierande sjukdom efter 3 månaders temozolomidbehandling bör denna avslutas (++).
- Vid behandlingseffekt bör behandlingen fortsätta i minst 6 månader. Längre behandling bör övervägas vid fortsatt svar på behandlingen (+).
- Se europeiska riktlinjer.

17.5 Uppföljning

Rekommendationer

- Patienter med aggressiv hypofystumör eller karcinom bör följas på ett högspecialiserat center.
- MRT bör göras var 3–12:e månad, baserat på individuella ställningstaganden (+).
- Biokemisk uppföljning bör göras var 3–12:e månad, baserat på det kliniska förloppet (+).
- Fullständig syn- och ögonundersökning bör göras regelbundet och följas upp utifrån tumörens växtsätt och vid nytillkomna synsymtom.
- Se europeiska riktlinjer.

KAPITEL 18

Hypofysapoplexi

18.1 Bakgrund

Hypofysapoplexi är ett ovanligt och potentiellt livshotande tillstånd som avser infarkt, hemorragisk infarkt eller ren blödning i ett hypofysadenom [472].

Hypofysapoplexi sker i 80 % av fallen hos patienter med ett tidigare okänt hypofysadenom, ett faktum som kan bidra till svårigheter och fördröjning med diagnostiken. Tillståndet är vanligast i femtioårsåldern.

Hypofysapoplexi inträffar för det mesta spontant, men utlösande faktorer kan ibland vara genomgången större kirurgi, hypofysstimuleringstest eller koagulopati.

Vid korrekt akut handläggning har tillståndet låg dödlighet samt goda utsikter till restitution av syn och ögonmotorik. Emellertid får de flesta patienter någon grad av permanent hypofyssvikt, med behov av hormonersättning [473, 474].

18.2 Symtom och kliniska fynd

Akut svår huvudvärk är det vanligaste symtomet. Påverkad synskärpa eller synfältsnedsättning är också vanligt (cirka 75 %), liksom ögonmuskelpares (oftast oculomotorius) (cirka 50–70 %) och illamående. Medvetandepåverkan är mer ovanligt. Cerebrala ischemiska symtom på grund av carotispåverkan i sinus cavernosus har också beskrivits. Feber, nackstyvhet och fotofobi kan förekomma. Bilden kan likna insjuknandet i subaraknoidalblödning eller meningit.

De flesta patienter (cirka 50–80 %) har en hypofyssvikt när tillståndet visar sig, inklusive ACTH-brist [475].

18.3 Utredning

Rekommendationer

- Patienter med misstänkt hypofysapoplexi, baserad på kliniska fynd och/eller fynd på DT huvud, bör undersökas akut med MRT hypofys.

Akut klinisk undersökning inkluderar klinisk bedömning av visus och synfält (Donders), ögonrörlighet och ev. ptos. Anamnes fokuserad på ev. tidigare symptom som talar för hypofysdysfunktion.

Brådskande biokemisk och endokrinologisk värdering inkluderar blodstatus, elektrolyter, njurfunktion, leverprover, koagulationsstatus och hypofysprover, framför allt ett akut kortisolvärde.

Akut DT huvud och ev. lumbalpunktion för att utesluta subaraknoidalblödning respektive meningit. Ofta kan även hypofysapoplexi upptäckas eller misstänkas utifrån vanlig DT huvud.

MRT hypofys, alternativt DT sella om MRT kontraindicerat.

Neurooftalmologiska tecken på hypofysapoplexi kan vara hastig synförsämring, utveckling av synfältsdefekter och ögonrörelsepåverkan, vanligast oculomotoriuspares [29]. Fullständig syn- och ögonundersökning bör ingå som del i utredningen av misstänkt eller konstaterad apoplexi. Uppföljning bör ske enligt individuell bedömning [30]. En allmänpåverkad patient bedöms kliniskt (grov uppskattning av visus, ögonrörlighet, ptos, pupiller samt konfrontationssynfält) och komplett neurooftalmologisk undersökning av ögonläkare utförs snarast möjligt när patienten är stabil.

18.3.1 Diagnoskod

Diagnoskoden för hypofysapoplexi är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med ytterligare kod för hormonöverproduktion i fall adenomet är hormonproducerande och eventuellt hypofyssvikt (E23.0).

18.4 Primär behandling

Rekommendationer

- Vid välgrundad klinisk misstanke om hypofysapoplexi och sekundär binjurebarkssvikt bör hydrokortison 100 mg ges iv innan svar på laboratorieprover och radiologi.

Hypofysapoplexi är ett akut medicinskt tillstånd. Akut säkerställande av hemodynamisk stabilitet med vätske- och elektrolyttillförsel samt hydrokortisontillförsel kan vara livräddande [29, 473, 476]. Överväg tidigt sådan tillförsel (100 mg hydrokortison iv) på klinisk misstanke och vid hemodynamisk eller medvetandemässig påverkan, innan laboratoriesvar eller radiologi, efter att akuta laboratorieprover tagits.

Tillståndet kan dock även vara mindre allvarligt, utan allmänpåverkan eller hemodynamisk instabilitet.

Konsultera endokrinologisk och neurokirurgisk expertis så snart diagnosen ställts.

18.5 Neurokirurgisk behandling

Rekommendationer

- Ev. akut sekundär binjurebarkssvikt måste behandlas innan kirurgi.
- Synpåverkan, i form av påtagligt nedsatt visus eller synfält, indicerar akut (inom 1–2 dygn) eller tidig kirurgi (inom en vecka) beroende av allvarlighetsgrad och förlopp.
- Kirurgi ska utföras transsfenoidalt av en erfaren hypofyskirurg.

Det finns ett flertal artiklar och metaanalyser, men inga randomiserade kontrollerade studier, som jämför kirurgisk handläggning med konservativ [477, 478]. Det finns bara någon enstaka jämförelse mellan tidig (< 7 dagar) respektive sen (> 7 dagar) kirurgi. Den sammanvägda slutsatsen är att handläggningen måste anpassas till klinisk bild och förlopp, vilket kan variera. Akut eller tidig neurokirurgi med utrymning eller resektion av tumören är motiverad vid allvarlig påverkan eller progredierande försämring avseende synskärpa eller synfält. I litteraturen anges ofta även medvetandepåverkan som indikation för kirurgi, men denna medvetandepåverkan torde i de allra flesta fall bero på akut hypofyssvikt och därför inte primärt åtgärdas med kirurgi.

Vid marginell påverkan på visus eller synfält och benigt förlopp, eller vid isolerad ögonmuskelpares, kan en mer konservativ handläggning tillämpas, under fortsatt neurologisk, endokrinologisk och oftalmologisk kontroll.

18.6 Uppföljning

De flesta patienter som har haft hypofysapoplexi får en permanent hypofyssvikt av någon grad, med behov av hormonersättning. Efter akutskedet följer uppföljningen av dessa fall samma riktlinjer som för övriga hypofysmakroadenom, med endokrinologiska, oftalmologiska och radiologiska kontroller. Patienter med genomgången apoplexi som initialt hanterats konservativt kan behöva kirurgi senare i förloppet.

KAPITEL 19

Hypofysit

19.1 Bakgrund och orsaker

Hypofysit är en samlad diagnos för inflammatoriska sjukdomar i hypofysen. Vanligen klassificeras tillståndet i primära (isolerade) och sekundära former (del av systemsjukdom). Hypofysit är oavsett genes mycket ovanligt men kan orsaka symptomgivande hypofysförstoring och hormonbrister inklusive diabetes insipidus.

Den primära hypofysiten har en incidens på en per nio miljoner per år [479, 480]. Den vanligaste formen av primär hypofysit (cirka 70 %) är autoimmun lymfocytär hypofysit som drabbar framför allt kvinnor (2–4:1) i fertil ålder, ofta i slutet av en graviditet eller under postpartumperioden. En koppling finns till andra autoimmuna sjukdomar [481, 482]. Andra mer ovanliga former av primär hypofysit är den granulomatösa (ca 20 %), xantomatösa (ca 3 %) och nekrotiserande hypofysiten [479-481]. Isolerad IgG4-relaterad hypofysit har också beskrivits.

Sekundär hypofysit kan uppstå runt processer i sella som tumörer och Rathkes cystor, eller utgöra en del av en systemsjukdom (sarkoidos, granulomatoser, histiocytos, IgG4-relaterad), malignitet eller infektion.

Det senaste decenniet har hypofysit sekundärt till immunterapi mot cancer seglat upp som den absolut dominerade orsaken till hypofysit. Tusentals patienter i Sverige erhåller onkologisk immunterapi årligen och hypofysit har setts som biverkan hos så mycket som 17 % av patienterna [483]. Vid behandling med immuncheckpointhämmare föreligger störst risk för hypofysit vid kombinationsbehandling med CTLA-4-hämmare och PD-1-hämmare. Singelbehandling med CTLA-4-hämmare orsakar hypofysit i större utsträckning än enbart PD-1/PD-L1-hämmare [484]. Vid immunterapi-inducerad hypofysit ses till skillnad från vid lymfocytär hypofysit en manlig dominans 4:1 och genomsnittsåldern är klar högre (~ 60 år). Immunterapi-inducerad hypofysit kan uppstå när som helst under behandlingen men även efter dess avslut. Genomsnittlig tid till insjuknande är 10 veckor vid behandling med CTLA-4-hämmare och 27 veckor vid behandling med PD-1/PD-L1 [485].

19.2 Symtom och kliniska fynd

Symtom och kliniska tecken på hypofysit är relaterade till hypofysförstoring (huvudvärk och synstörningar), hypofyssvikt och/eller diabetes insipidus. Bedömning av synskärpa och synfält, ögonmotorik och eventuell ptos är viktigt. Ungefär hälften av patienterna med primär hypofysit rapporterar huvudvärk och 10–30 % har en synstörning orsakad av hypofysförstoring [481]. Immunterapi-inducerad hypofysit ger däremot sällan upphov till symptomgivande hypofysförstoring.

Anamnes och klinisk undersökning bör inriktas på att fånga symtom och tecken som talar för kortisolsvikt vilket bör medföra snabbt insättande av behandling. Sekundär kortisolsvikt är vanligt vid immunterapi-inducerad hypofysit. Vid behandling med PD-1-hämmare är ACTH-svikten oftast isolerad medan CTLA-4-hämmare ofta ger påverkan på fler hormonaxlar. Hypofyssvikt i kombination med diabetes insipidus är ovanligt vid hypofysadenom och kan tala för hypofysit [481]. Diabetes insipidus ses däremot mycket sällan vid immunterapi-inducerad hypofysit.

Tumörer som uttrycker Pit-1 eller proopiomelanokortin/ACTH kan orsaka produktion av autoantikroppar riktade mot Pit-1 eller ACTH och resultera i en paramalign hypofysit. Pit-1-hypofysit har setts framför allt vid tymom och lymfom (brist på GH, prolaktin och TSH). Isolerad ACTH-svikt har setts vid ventrikelcancer, lymfom och storcelligt neuroendokrint karcinom. Hypofyshormonbristen kan föregå cancerdiagnosen med några år och är som regel irreversibel [479, 481].

19.3 Ärftlighet

Autoimmun lymfocytär hypofysit kan vara associerat med andra autoimmuna sjukdomar där tyreoidesjukdomar är mest frekvent förekommande [480, 481, 486].

19.4 Utredning

19.4.1 Biokemi

Rekommendationer

- Patienter med klinisk samt radiologisk misstanke om hypofysit bör utredas biokemiskt avseende eventuell hypofyssvikt. Särskilt bör kortisolbrist övervägas med snabbt inledd ersättningsbehandling vid behov.
- Den hormonella utredningen av patienter med hypofysit är densamma som för icke-hormonproducerande hypofysadenom (se [Kapitel 10 NFPA – Non-Functioning Pituitary Adenoma](#)).

Snabb biokemisk provtagning inkluderar blodstatus, elektrolyter, njurfunktion, leverprover och hypofysprover, framför allt S/P-kortisol. Prov skickas även för analys av ACTH.

Det finns inga ackrediterade autoantikroppsanalyser att tillgå i diagnostiken av de autoimmuna inklusive immunterapi-relaterade formerna av hypofysit.

Annan differentialdiagnostisk provtagning är aktuell om inte hypofysiten diagnostiserats under pågående immunterapi eller i samband med graviditet, och utformas då gärna i samråd med berörd specialitet, t.ex. reumatolog, neurolog, onkolog eller infektionsläkare beroende på vilken typ av hypofysit som misstänks.

19.4.2 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendationer

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av en hypofysit som radiologiskt når upp till chiasma.

Neurooftalmologiska tecken på hypofysit kan vara hastig synförsämring, utveckling av synfältsdefekter och ögonrörelsepåverkan, vanligast oculomotoriuspares.

19.4.3 Radiologi

Rekommendationer

- MRT av hypotalamus-hypofysområdet bör göras vid misstanke om hypofysit. Använd lämpligen samma MRT-protokoll som för utredning av hypofysadenom.

Med MRT karakteriseras förekomst och utbredning av hypofysiten.

De vanligaste radiologiska fynden vid hypofysit är normal eller lätt heterogen signalintensitet i en mild-måttligt förstörd hypofys på T1-viktade sekvenser utan kontrast och en möjlig signalförlust i den normalt högsignalerande neurohypofysen; homogen till heterogen uppladdning på kontrastförstärkt T1-viktad sekvens där områden med dålig kontrastladdning ofta visar låg T2-signal; dural kontrastuppladdning i anslutning till hypofysen och kontrastuppladdning i en förtjockad och icke-devierad hypofysstjälk [487-489]. ”Parasellar dark T2 signal sign” har beskrivits [490, 491]. Under behandling och i ett senare skede minskar hypofysstorleken – om uttalat kan MRT uppvisa en bild som vid empty sella. Ett normalfynd vid MRT-undersökning utesluter inte hypofysit. Vid immunterapi-relaterad hypofysit kan andra orsaker till hypofyssvikt som metastas ofta uteslutas.

19.4.4 Patologi

Histopatologisk undersökning är fortsatt ”gold standard” för att bekräfta diagnosen hypofysit.

Autoimmun lymfocytär hypofysit karakteriseras av riklig förekomst av polyklonala reaktiva T-lymfocyter oftast blandat med plasmaceller i hypofysvävnaden. Immunhistokemi identifierar CD3-positiva T-lymfocyter, CD8-positiva cytotoxiska T-celler och i mindre grad CD20-positiva B-celler och CD138-positiva plasmaceller [492]. Immunhistokemi kan i vissa fall behövas för att bekräfta polyklonal karaktär av lymfocytiska infiltrat [493].

Även immunterapi-inducerad hypofysit karakteriseras av lymfocytinfiltrat i hypofys i djurmodeller, men rapporter om histologiska förändringar hos patienter saknas [494, 495].

Isolerad primär granulomatös hypofysit är mycket ovanlig och av oklar patogenes [496]. Granulombildning i sella kan ses reaktivt till t.ex. rupturerad Rathkes cysta eller vissa infektiösa agenser. Generaliserad utredning

rekommenderas för att utesluta systemiska granulomatösa sjukdomar [493, 497].

Xantomatös hypofysit är en mycket ovanlig och kontroversiell kategori som karakteriseras av förekomst av histiocyter och ”skummakrofager” som innehåller kolesterol i kombination med andra inflammatoriska celler. Xantomatös hypofysit kan ses isolerad eller i kombination med granulom. Den har sällan rapporterats sekundärt till rupturerad Rathkes cysta eller hypofystumörer. Generaliserad utredning rekommenderas för att utesluta systemiska histiocytära sjukdomar [498, 499].

IgG4-relaterad hypofysit är ovanlig och visar likartade histologiska förändringar som i andra organ drabbade av IgG4-relaterad sjukdom [500, 501]. Den kan förekomma reaktivt till andra patologiska processer, t.ex. Rathkes cysta [502], men primär IgG4-hypofysit utan andra kända orsaksfaktorer har också beskrivits. Både isolerad IgG4-hypofysit och IgG4-hypofysit som del av generaliserad IgG4-sjukdom har rapporterats [500, 501]. Som i andra organ karakteriseras IgG4-relaterad hypofysit av riklig förekomst av CD138-positiva plasmaceller där en signifikant andel representerar IgG4-positiva celler i kombination med fibros av storiform typ och i vissa fall obliterativ vaskulit. De senaste internationella riktlinjerna för diagnostik av IgG4-relaterad sjukdom definierar inte diagnostiska kriterier för IgG4-hypofysit [503]. Leporati et al. föreslog 10 IgG4-positiva celler per 1 HPF (high power field) som diagnostiskt kriterium [504]. Ratio mellan IgG4-celler och alla IgG-celler bör vara minst 40 % i likhet med kriterier som gäller för andra organ. CD138-immunfärgning föredras framför IgG-färgning för att kvantifiera förekomst av plasmaceller i preparatet [503].

Sparsamt och fragmenterat operativt material eller fibros i sena faser av olika hypofysiter kan försvåra histopatologisk diagnostik.

Multidisciplinärt samarbete mellan patologer, radiologer, endokrinologer och reumatologer ökar diagnostisk säkerhet och rekommenderas vid alla misstänkta fall av hypofysit.

19.4.5 Diagnoskod

Det finns ingen specifik diagnoskod för hypofysit varför E23.6 (andra specificerade rubbningar i hypofysen) som regel används.

19.4.6 Behandling

Rekommendationer

- Vid välgrundad klinisk misstanke om hypofysit och sekundär binjurebarkssvikt bör hydrokortison ges innan svar på laboratorieprover och radiologi. Hydrokortison ges intravenöst vid hemodynamisk eller medvetandemässig påverkan.
- Det finns inga tydliga bevis för att högdos glukokortikoider är till nytta vid behandling av hypofysit förutom vid synpåverkan.

Behandling av hypofysit är inriktad på hormonersättning och symtombehandling.

19.4.7 Läkemedelsbehandling

19.4.7.1 Ersättningsbehandling

Hypofysit är ett potentiellt akut medicinskt tillstånd. Överväg tidigt tillförsel av hydrokortison vid klinisk misstanke. Vid hemodynamisk eller medvetandemässig påverkan bör hydrokortison ges intravenöst (100 mg), efter att akuta laboratorieprover tagits. Tillståndet är dock oftast mindre allvarligt, utan allmänpåverkan eller hemodynamisk instabilitet.

TSH-svikt (låg/lågnormalt fT₄) bör ersättas efter det att kortisolbrist uteslutits eller hydrokortisonbehandling etablerats. Kvarstår gonadotropinsvikt några månader efter diagnosen med hypofysit bör ersättningsbehandling övervägas. GH-behandling är kontraindicerat hos personer med aktiv cancersjukdom. Vid diabetes insipidus ges desmopressin.

I ett fåtal fall ses hyperprolaktinemi i akutskedet. Dopaminagonist kan övervägas att användas för symtomlättning (galaktorré, hypogonadism) [480, 482].

19.4.7.2 Symtombehandling med högdos glukokortikoider

Högdos glukokortikoider kan ha en avsvällande effekt vid hypofysförstoring och bör därför övervägas vid synpåverkan eller kraftig behandlingsrefraktär huvudvärk, men ökar inte sannolikheten att hypofysfunktioner normaliseras. Vid behandling rekommenderas 1 mg/kg/dag prednisolon initialt som trappas ner under veckor–månader utifrån kliniskt svar [479]. Föreligger ingen hypofysförstoring rekommenderas inte högdos glukokortikoidbehandling.

19.4.8 Kirurgi

Biopsi av hypofysen kan fastställa diagnosen men utförs enbart i undantagsfall.

Stor symtomgivande hypofysit (synpåverkan, kraftig huvudvärk) som inte svarar på behandling med högdos glukokortikoider kan bli föremål för kirurgi enligt samma principer som för icke-hormonproducerande hypofysadenom.

19.4.9 Strålbehandling

Det är som regel inte aktuellt med strålbehandling vid hypofysit.

19.5 Uppföljning

Patienter med hypofysit bör ha uppföljning av endokrinolog.

Vid immunterapi-inducerad hypofysit är det mycket ovanligt att ACTH-svikten återhämtar sig men inte sällan ses en återhämtning av TSH- och gonadotropinfunktionen.

Att en patient med immunterapi drabbas av en hypofysit behöver inte betyda att immunterapin måste avslutas, tvärtemot. Att avsluta immunterapin ökar inte chanserna att hypofyshormonfunktionen förbättras. Binjurebarkskris och hypofysförstoring med synpåverkan kan dock vara anledning till att ett uppehåll i immunterapin behöver göras.

19.6 Graviditet

Rekommendationer

- Spontan lymfocytär hypofysit bör misstänkas om brist på hypofyshormon uppträder i slutet av graviditet eller under postpartumperioden utan att en stor blödning/hypotension har konstaterats under förlossningen.
- Vid svår huvudvärk eller synpåverkan rekommenderas behandling med högdos glukokortikoider.

Spontan lymfocytär hypofysit har högre incidens under graviditet och postpartumperioden, mest frekvent förekommande i tredje trimestern. Den kan presenteras som huvudvärk eller synpåverkan sekundärt till masseeffekt. Synpåverkan ses framför allt under graviditet och i mindre utsträckning i postpartumperioden. Funktionen i hypofysens framlob påverkas vanligen, diabetes insipidus är mindre vanligt [481, 486]. Kortisolaxeln är den

hypofysaxel som oftast påverkas. Patienten kan få svårt att amma postpartum på grund av otillräcklig laktation [486].

Vid svår huvudvärk eller masseffekt rekommenderas högdos glukokortikoider [480, 481, 486, 505]. Det finns ingen konsensus avseende doser och längd på behandlingstiden med glukokortikoider. I en nyligen publicerad översikt sågs en mycket stor variation i doser med en mediandos motsvarande 60 mg prednisolon. Behandlingslängden varierade från 1 dag till 27 månader (median 4 veckor) [486]. Försämring av symtomen kan uppträda när glukokortikoiderna trappas ned.

Det är numera sällan indicerat med transsfenoidal kirurgi men det kan bli aktuellt vid stor symtomgivande hypofysit (synpåverkan, kraftig huvudvärk) som inte svarar på behandling med högdos glukokortikoider [486].

Endast ett fåtal fall finns beskrivna där prematur förlossning samt sectio har inducerats vid lymfocytär hypofysit, på grund av masseffekt med synpåverkan [486]. Dessa fall bör bli föremål för multidisciplinär konferens med obstetriker, endokrinologisk expertis och neurokirurg.

KAPITEL 20

Hypofyssvikt

20.1 Bakgrund och orsaker

Hypofyssvikt kan orsakas av hypofystumörer (oftast makroadenom) och andra processer eller blödningar i sellaområdet och hypotalamus samt behandling för sådana med operation och strålbehandling.

Rekommendationer

- Patienter med nyupptäckt hypofystumör bör genomgå strukturerad utredning för att utesluta eventuell hormonsvikt och fastställa specifik diagnos (vårdsnivå B–C).
- Utredningen bör bedrivas skyndsamt och noggrant för att identifiera behandlingskrävande patienter.
- Biokemisk screening görs alltid för att få en helhetsbild över hypofyshormonfunktionen.
- Funktionen i kortisolaxeln bör utredas omgående vid större hypofystumörer.

20.2 Utredning

20.2.1 Klinisk värdering

Det är särskilt viktigt att fånga upp eventuella symtom och tecken på binjurebarkssvikt, som muskel- eller ledvärk, hypotoni, yrsel eller ortostatism, illamående, aptitlöshet och allmän sjukdomskänsla. Gonadaxeln påverkas ofta tidigt vid hypofystumör, så efterfråga alltid nedsatt sexuell lust, erektil förmåga och menstruationsrubbnings. Stora urinmängder kan tyda på ADH-brist.

20.2.2 Biokemi

Screening av hypofyshormonsvikt hos patienter med nyupptäckt hypofystumör genomförs i första hand med poliklinisk provtagning, plasma- eller serumanalyser om inte annat anges, och omfattar:

Basal provtagning kl. 08.00, fastande efter en natts sömn (kan utföras vid vårdcentral eller mindre enhet före vidareremittering).

Kortisolaxel	Kortisol
Tyreoideaaxel	TSH, fT ₄ , fT ₄
GH-axel	IGF-1
Prolaktinaxel	Prolaktin
Gonadaxel	Kvinnor: Östradiol (premenopausala kvinnor, känslig metod om man misstänker mycket låga nivåer), LH, FSH Män: Testosteron, LH, FSH, SHBG
ADH-brist	Osmolalitet, U-osmolalitet, natrium, kalium, kreatinin

Om patienten har påverkat allmäntillstånd eller vitalparametrar tas proverna omgående utan att invänta nästa morgon, och behandling med hydrokortison och vätska påbörjas utan att invänta provsvar.

Om basal provtagning inger misstanke om brist kan stimuleringstest avseende ACTH och GH bli nödvändigt samt törstprov vid misstänkt ADH-brist. Testerna utförs som regel vid endokrinologisk avdelning eller mottagning.

Utvärdering av biokemi

Kortisolaxel	<p>Kortisol < 100 nmol/L kl. 08.00 anger stark misstanke om binjurebarkssvikt (+).</p> <p>Kortisol > 350 nmol/L kl. 08.00 hos opåverkad patient talar starkt mot binjurebarkssvikt (+).</p> <p>Om kortisol kl. 08.00 < 350 nmol/L eller klinisk misstanke om binjurebarkssvikt utförs Synacthentest (250 µg iv). Vid normalt svar: Kortisol > 450 nmol/L efter 30 min (Equalis rekommendation S025 Version 1.0). Notera att man kan få ett falskt normalt svar vid Synacthentest de närmaste veckorna efter en akut hypofysskada (++). Mer sällan använda alternativ till Synacthentest (250 µg iv) är lågdos Synacthentest (1 µg) och insulintoleranstest.</p> <p>Observera att p-piller, östrogenersättning och graviditet ökar CBG-nivåerna och kan ge falskt för höga S/P-kortisolvärden.</p> <p>Vid påvisad kortisolsvikt bör hypofysär genes bekräftas med P-ACTH.</p>
---------------------	--

Tyreoideaaxel	<p>ft4 under referensgränsen tillsammans med ett lågt eller normalt TSH talar starkt för central hypotyreoos. TSH kan dock utsöndras i en variant med lägre biologisk aktivitet och vara lätt förhöjt på upp till cirka 10 mIE/L [506]. Mer uttalad stegring av TSH tillsammans med förekomst av anti-TPO-antikroppar talar för primär hypotyreoos. ft4 i nedre delen av referensområdet utesluter inte mild central hypotyreoos eftersom individen tidigare kan ha haft högre värde. I oklara fall bör man följa ft4 och inleda behandling vid sjunkande värden [507].</p> <p>Observera att energibrist som vid anorexi eller vid svår sjukdom ger en sekundär sänkning av tyreoidahormoner i kombination med lågt eller normalt TSH. Behandling med bl.a. SSRI kan också ge lågt ft4 utan stegrat TSH.</p>
GH-axel	<p>Lågt IGF-1 ger misstanke om GH-brist vilket bör bekräftas med stimuleringsstest. Ett IGF-1 i nedre delen av referensområdet utesluter inte GH-brist och kan också föranleda testning.</p> <p>GHRH-arginin är standardmetod som stimuleringsstest men kan ge falskt normal GH-reaktion vid hypotalamisk skada inklusive efter tidigare strålbehandling. Frisättning av GH är BMI-beroende varför man bör använda olika gränser baserade på BMI-grupp, där GH-brist bedöms föreligga vid GH < 11,5, < 8,0 och < 4,2 µg/L vid BMI < 25, BMI 25–30 respektive BMI > 30 [508]. Ett alternativ till GHRH-argininbelastning är tillförsel av Ghryvelin som innehåller en syntetisk ghrelinreceptoragonist, macimorelin. Ghryvelin intas som en peroral suspension och serumprover tas vid 45, 60 och 90 minuter. Enligt litteraturen föreligger optimal balans mellan specificitet och sensitivitet beträffande GH-brist vid GH < 5,1 µg/L [509]. Även här kan falskt normal GH-reaktion föreligga i tidigt stadium av hypotalamusskada. Insulintoleranstest kan övervägas vid misstanke om hypotalamisk skada.</p> <p>Patienten bör vara adekvat behandlad med hydrokortison, sköldkörtelhormon samt könshormoner under 3–6 månader före utredning. Vid lågt IGF-1 och förekomst av tre andra hypofyshormonsviker kan dock GH-bristdiagnosen ställas utan testning.</p>
Gonadaxel	<p>Ett lågt östrogen- eller testosteronvärde tillsammans med normala eller låga LH/FSH-nivåer talar för sekundär hypogonadism. Testosteron > 12 nmol/L hos en man talar emot testosteronbrist medan ett värde < 8 nmol/L inger stark misstanke om brist. Ett lågt testosteronvärde bör omkontrolleras, fastande före kl. 10 på morgonen. Ta även hänsyn till andra orsaker till låga testosteronnivåer som övervikt, diabetes mellitus och sömnapné syndrom.</p> <p>Vid förhöjda prolaktinvärden rekommenderas ny provtagning inklusive analys avseende makroprolaktin 2 timmar efter uppvaknandet. Observera att prolaktin kan vara lätt till måttligt förhöjt vid s.k. stjälppåverkan av en större hypofystumör. (Se avsnitt 11.3 Utredning).</p> <p>Hos kvinnor sker ungefär hälften av androgenproduktionen i ovarierna och resten i binjurebarken. Vid påverkad kortisolaxel och/eller gonadaxel kan nivåer av androstendion, dehydroepiandrosteronsulfat och testosteron bli låga [510].</p>
ADH-brist	<p>Törstprov kan ske över natten om inte mycket stora uritmängder rapporteras. I sådana fall bör uritmängden mätas. Vid S/P-osmolalitet över 295 mOsm/kg bör U-osmolaliteten överstiga 600 mOsm/kg (kvoten mellan U-osmolalitet och S/P-osmolalitet bör vara ≥ 2) (+).</p>

20.2.3 Diagnoskod

Diagnoskoden för hypofyssvikt är E23.0.

20.3 Behandling

Rekommendationer

- Kortisolaxel, tyreoideaaxel: Brist ska alltid ersättas (++++).
- GH-axel: Tillväxthormonbehandling rekommenderas vid GH-brist om kontraindikationer saknas (+++). Det finns en begränsad erfarenhet av behandling av patienter över 80 år.
- Gonadaxel: Östrogenbehandling rekommenderas till alla kvinnor med östrogenbrist fram till normal klimakterieålder eller längre, förutsatt att ingen kontraindikation finns (++++).
Testosteronbehandling rekommenderas till alla män som har låga testosteronnivåer och symtom förenliga med brist, förutsatt att ingen kontraindikation finns (+++).
- ADH-brist: Alla patienter med brist bör erbjudas behandling (ograderad, Good Practice Statement).

Hypofyshormonsvikt är förenat med ökad dödlighet [511-513]. Inte sällan bidrar också hypofyshormonbrist till nedsatt livskvalitet, funktionsnedsättning, ökad sjukfrånvaro och sjukvårdskostnader. Patienter med behandlingskrävande hypofyshormonsvikt bör därför omhändertas vid endokrinologisk mottagning med stöd av gynekolog och androlog vid behov. Intyg om hypofyshormonsvikt och behandling bör utfärdas vid utlandsresor.

Farmakologisk behandling vid hypofyssvikt.

HPA-axel	<p>Hydrokortison 15–20 mg/dygn fördelat på 2 doser, alternativt 3 dostillfällen [514]. Journalen bör märkas med uppmärksamhetssymbol och varningstext, och patienten bör utrustas med kortisonkort och utbildas angående stressdosering och intramuskulär administration av Solu-Cortef (+++++) [511]. Närstående kan med fördel också erbjudas utbildning.</p>
Tyreoideaaxel	<p>Levotyroxin påbörjas med låg dos och trappas upp. Behandlingsmål fT4 i eller över mitten av referensområdet och att patienten är kliniskt eutyreoid. TSH kan inte användas för att styra behandlingen (+++).</p> <p>Obs! Påbörja inte tyroxinbehandling innan antingen kortisolbrist har uteslutits eller kortisonbehandling påbörjats. Adekvat tyroxinbehandling bör inledas före icke-akut hypofyskirurgi.</p>
GH-axel	<p>GH-behandling rekommenderas om kontraindikationer saknas, såsom aktiv cancer (+++). Utvärdera effekten efter 12 månader. Behandlingsförsök kan vara av värde även utan tydliga kliniska tecken och symtom på GH-brist. Det saknas en övre åldersgräns för GH-behandling, men erfarenheten från patienter över 80 år är begränsad.</p> <p>Start av GH-behandling kan påverka behovet av ersättning av andra hypofysaxlar såsom tyreoideaaxeln och kortisolaxeln, och bör kontrolleras före och efter GH-start [515, 516].</p> <p>I publicerade retrospektiva studier har GH-ersättning inte setts öka risken för tumöråterfall [517].</p>
Gonadaxel	<p>Kvinnor: Östrogenbehandling rekommenderas till alla kvinnor fram till normal klimakterieålder eller längre, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation (+++). Behandlingen initieras och monitoreras som regel av gynekolog.</p> <p>Kvinnor i fertil ålder: Högre östrogendos än vad som är standard (2 mg peroralt alternativt 75–100 µg plåster eller 1,5 mg gel). Medicineringen ska kombineras med gestagen vid kvarvarande uterus. Kombinerade p-piller kan vara ett alternativ för unga kvinnor. Om en kvinna som står på GH-behandling påbörjar peroral östrogenbehandling, kan GH-dosen behöva ökas på grund av ökad GH-resistens.</p> <p>Värdet av ersättningsbehandling med androgen hos kvinnor med hypopituitarism är omdebatterat. Vid symtom som nedsatt välmående och sexlust kan behandling med peroralt dehydroepiandrosteron (DHEA) 20–50 mg övervägas [518, 519], alternativt 5 mg testosterongel dagligen eller glesare [520]. Testosteronnivån bör kontrolleras före och efter några veckors behandling för att hållas inom referensintervallet för kvinnor i fertil ålder.</p> <p>Män: Testosteronbehandling rekommenderas till alla män som har låga testosteronnivåer och symtom förenliga med brist, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation (++). PSA och prostatapalpation kontrolleras innan uppstart av behandlingen (> 45 år). Testosteron tillförs med transdermal gel dagligen eller intramuskulär injektion testosteronundekanoat var 10–14:e vecka. Behandlingsmål är symptomfri patient. Kontroll av PSA och prostatapalpation (> 45 år) och Hb, EVF (viss risk för polyglobuli) görs efter 3 månaders behandling och därefter årligen.</p>
ADH-brist	<p>Individualiserad behandling eftersträvas. Alla patienter bör erbjudas behandling (ograderad, Good Practice Statement). Vissa patienter kan föredra att avstå från behandling vid lätt eller måttlig polyuri. Behandling med desmopressin ges i tablettform (frystorkade tabletter) 60–360 µg/dygn 2–3 gånger per dygn (en dos till natten kan ibland räcka för att undvika nykturi vid partiell ADH-brist) eller intranasalt 2,5–10 µg 1–2 ggr/dygn. S/P-natrium bör följas regelbundet efter behandlingsstart med särskild hänsyn till hyponatremi. Instruera patienten om symtom på hyponatremi.</p>

20.4 Uppföljning

Rekommendationer

- Förnyad utvärdering av hypofyshormonfunktionen bör ske regelbundet under uppföljningen av patienter med hypofystumör.
- Särskilt viktigt är att upprepa utvärdering vid tumörtillväxt, efter kirurgi och strålbehandling eller vid symtom.
- Uppföljning av patienter med hypofyshormonbrist sker vanligtvis minst var 12:e månad och är livslång (++) (vårdnivå B–C).

20.5 Fertilitet och graviditet

Män med sekundär hypogonadism och pågående testosteronbehandling har en påtagligt nedsatt förmåga att bli fäder på grund av gravt nedsatt spermieproduktion. Vid graviditetsönskan byts därför testosteronersättningen ut mot behandling med gonadotropiner för att åstadkomma en normal nivå av testosteron och spermieproduktion. Klinisk erfarenhet visar att det ofta behövs många månaders behandling innan effekt börjar ses. Vid behov konsulteras med fördel androlog.

Vid graviditetsönskan hos en kvinna med sekundär hypogonadism ska hormonersättningen optimeras. Aromatashämmare är förstahandsbehandling för stimulering av ägglossning vid anovulation men fungerar sällan vid hypogonadism. Vid tydlig östrogenbrist används istället gonadotropiner för att framkalla ägglossning. Denna behandling initieras och sköts av gynekolog eller reproduktionsmedicinskt centrum.

Kvinnor med hypofyssvikt som blir gravida ska monitoreras noga av endokrinolog och gynekolog. Ersättningsdoserna av tyroxin bör höjas redan i första trimestern medan ett ökat behov av hydrokortison ofta ses först i tredje trimestern. Observera dock att graviditetsillamående och kräkningar kan leda till snabb kortisolsvikt. Under graviditet ökar metabolismen av ADH eftersom placenta tillverkar enzymet vasopressinas. Detta kan medföra att lindriga former av ADH-brist demaskeras. Tillväxthormon bör seponeras vid konstaterad graviditet. Androgener bör seponeras när man planerar graviditet. En plan för förlossningen bör göras i samråd med förlossningsläkare. Vid förlossning ges hydrokortisonstressdos som vid kirurgiska ingrepp till kvinnor med kortisolbrist. Har kvinnan prolaktinbrist bildas otillräckliga mängder bröstmjolk för att möjliggöra amning. Viktigt att förlossningspersonalen informeras om detta så man inte väntar med mjölkersättning i tron att kvinnan ska kunna amma.

20.6 Peri- och postoperativ monitorering och behandling

Vid operation av hypofystumörer riskerar patienten att drabbas av hypofyssvikt perioperativt. Vid hypofysoperation rekommenderas därför perioperativ kortisonbehandling. På grund av risken för diabetes insipidus och SIADH, som oftast är övergående, ska vätskebalans och S-natrium följas noggrant.

20.6.1 Kortison

Kortisonbehandling ges som en större stressdos inför operationsstart och därefter med nedtrappning, intravenöst (iv) och peroralt (po). Behandlingen anpassas efter lokala förhållanden.

Behandlingsförslag:

	Op-dagen	Dag +1	Dag +2	Dag +3	Dag +4
Patienter med preoperativ kortisonbehandling	50 mg iv bolus följt av 100 mg iv infusion/24 timmar	40–50 mg po uppdelat på 3 doser alt. iv	30 mg po uppdelat på 3 doser	30 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning*	Ordinarie dos Första dosen efter provtagning*
Patienter utan preoperativ kortisonbehandling	Som ovan	Som ovan	Som ovan	Som ovan Första dosen efter provtagning*	Enligt ordination Första dosen efter provtagning*
Patienter med ACTH-producerande hypofysadenom	Som ovan	Som ovan	40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**	30–40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**	30–40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**
Patienter med ACTH-producerande hypofysadenom	Som ovan	Som ovan	40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**	30–40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**	30–40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**

* Hos patienter med normal kortisolfunktion före operationen görs utvärdering av behovet av fortsatt kortisolersättning genom kontroll av morgonkortisol (kl. 07–08) före första kortisondos postopdag 3 och 4. Även patienter vars behov av preoperativ behandling var osäkert bör testas. P-kortisol > 300 nmol/L anses innebära normal ACTH-kortisolfunktion.

** Patienter med ACTH-producerande adenom ges initialt högre ersättningsdos med långsam nedtrappning ([Kapitel 13 Cushings sjukdom](#)).

Patienter som hade hydrokortisonbehandling före operation fortsätter i regel med den postoperativt. I okomplicerade fall görs nedtrappning till ordinarie dos inom 4 dagar. Vid symtom på kortisolbrist ökas dosen. Om patienten inte kan ta eller behålla peroralt hydrokortison (på grund av kräkningar, diarréer eller annat) ges istället iv Solu Cortef 100 mg/24 timmar tills tabletter kan tas. Vid postoperativa komplikationer som ökar kortisonbehovet ges iv Solu-Cortef 50 mg x 3–4. Solu-Cortef kan även ges intramuskulärt.

20.6.2 Vätskebalans

Diures, eventuellt som timdiures, vätskeintag och vikt ska följas de första dygnet postoperativt och längre vid behov. S/P-natrium kontrolleras minst 2 gånger dagligen. Diabetes insipidus postoperativt under den första veckan behandlas primärt med extra vätsketillförsel och i andra hand med desmopressin för att minska risken för hyponatremi.

Vid bestående diabetes insipidus ges desmopressin på fasta tider. Informera patienten om att överdosering kan orsaka hyponatremi. Patienten kan instrueras att prova att hålla upp med behandlingen cirka 1 gång/vecka för att se att stora urinmängder återkommer. Om diabetes insipidus uppkommit vid operationen bör man överväga ett utsättningsförsök under veckorna eller månaden efter operation för att se om ADH-funktionen har återhämtat sig.

Samtliga patienter bör informeras om symtom på hyponatremi, såsom huvudvärk och yrsel, och testas avseende S/P-natrium 8–10 dagar efter operation. Postoperativ SIADH uppträder vanligen vid den tidpunkten. Tillståndet är oftast övergående inom några dagar och behandlas med vätskekarens. Följ S/P-natrium. Tillståndet efterföljs ibland av permanent diabetes insipidus.

20.6.3 Generell hypofysfunktion

Förnyad testning för hypofyssvikt rekommenderas 6–8 veckor postoperativt för utvärdering av eventuella nytillkomna eller återhämtade hormonella brister [425].

20.7 Barn – särskilda aspekter

20.7.1 Utredning

20.7.1.1 Klinisk värdering

Både längdtillväxt och viktutveckling bör bedömas. Både tillväxt- och tyreoidahormon behövs för normal längdtillväxt efter spädbarnsfasen. En pubertetsbedömning ingår med bedömning av genitalia: pubesbehåring och testikeltillväxt hos pojkar och bröstutveckling och pubesbehåring hos flickor. Fråga även efter ålder för menarche och menstruationsmönster. Hypofystumörer kan orsaka både en för tidig, avstannad eller utebliven pubertet.

20.7.1.2 Biokemi

Gonadaxel	Gonadaxeln är normalt inaktiv för prepubertala barn, dock kan följande prover ingå i den basala provtagningen: Flickor: Östradiol mätt med känslig metod, LH, FSH, SHBG, prolaktin. Pojkar: Testosteron med känslig metod, LH, FSH, SHBG, prolaktin. Provsvaren bedöms i förhållande till barnets ålder och pubertetsstatus.
GH-axeln	Låg tillväxthastighet stöder misstanke om tillväxthormonbrist, detta kan utredas vidare hos barn med belastningar eller med spontansekretionskurva under natten. Vanliga belastningar är AITT- eller glukagontest. Hos ungdomar över 16 år efter avslutad pubertet kan även GHRH-argininbelastning användas på samma sätt som hos vuxna. Vid tre andra hypofyshormonsvikter behöver inte belastning göras, lågt IGF-1 och låg tillväxthastighet ger stöd för GH-brist [521, 522]. Se vidare på Barnläkarförningens webbplats "Riktlinjer för utredning av barn med misstänkt rubbning i tillväxthormon – IGF-axeln samt rekommendationer kring behandling": www.endodiab.barnlakarforeningen.se

Ytterligare utredning av kortisolaxel, tyreoidaaxel och eventuell ADH-brist görs på samma sätt hos barn som hos vuxna med samma bedömning av olika nivåer för misstänkt brist.

20.7.2 Behandling

Hypofysaxlar ersätts på liknande sätt hos barn som hos vuxna, men doserna anpassas till barnets storlek och ålder. Tillväxthastighet och viktutveckling är viktiga parametrar att följa. Beställ tidigare tillväxtuppgifter från BVC eller skola. Behandling efter avslutad pubertet och längdtillväxt liknar

vuxenersättning, dock behöver barn under adolescensen högre GH-doser än unga vuxna.

Det är angeläget att personal i förskola och skola informeras om främst kortison- och desmopressinbehandling och att det finns en tydlig handlingsplan vid tecken till kortisolsvikt.

Farmakologisk behandling vid hypofyssvikt

Kortisolaxel	Hydrokortison ges 8–12 mg/m ² /dygn fördelat på 3–4 doser med högsta dosen på morgonen.
Tyreoidaaxel	Levotyroxin ges på samma sätt som hos vuxen. Sträva efter fT4 inom övre normalområdet. Vid samtidig kortisolsvikt är det viktigt att starta hydrokortisonbehandling först.
GH-axel	GH-behandling startas tidigast ett år efter avslutad tumörbehandling av en malign tumör. Vid kraniofaryngiom finns erfarenhet av att starta tidigare (efter cirka ½ år) i ett försök att minska metabol påverkan av en hypotalamisk skada. Vid hypofyssvikt behövs ofta en lägre dos än standarddos, vilket hos barn motsvarar 30–33 µg/kg/dag. Börja med 15–18 µg/kg/dag som en injektion. Vid övervikt kan man använda kroppsytan för dosering, börja med till exempel 0,4 mg/m ² /dag. GH-dosen justeras efter kliniskt svar, tillväxthastighet och IGF-1. När patienten är färdigvuxen sänks GH-dosen successivt till vuxendos. Förnyad utredning av GH-sekretionen behövs inte om det finns minst två andra hypofyshormonsvikter.
Gonadaxel	Puberteten induceras så långt möjligt i genomsnittlig ålder för pubertetsstart. Flickor: För pubertetsinduktion används ett matrix-depotplåster, till exempel Evorel-, Dermestril- (licenspreparat) eller Estradotplåster som kan klippas i mindre bitar. Initial dos cirka 0,1 µg/kg/dos. Östrogendosen ökas successivt under 2–3 år med tillägg av cykliskt gestagen efter cirka 2 år eller vid genombrottsblödning. För vuxen östrogendos se tidigare i dokumentet [523] . Pojkar: Testosteron ges oftast som intramuskulär depotinjektion, initialt 50–75 mg var 4:e vecka. Dosen ökas successivt under 3–4 år till vuxendos. Depotinjektion var 12:e vecka med startdos 200–250 mg, transdermal gel kan också användas. När puberteten och längdtillväxten är avslutad föredrar de flesta intramuskulär depotinjektion var 10–14:e vecka.
ADH-brist	Individualiserad behandling eftersträvas. Behandling med desmopressin ges oftast via munnslös tablett 30–60–120 µg 2–3 ggr/dygn.

20.7.3 Uppföljning

Följ tillväxt och pubertet var 3–4:e månad tills färdigvuxen, sedan var 6:e månad.

KAPITEL 21

Omvårdnad och rehabilitering

21.1 Information och delaktighet

Att ge patienten information om möjliga behandlingar och utfall gör patienten delaktig och skapar realistiska förväntningar på behandlingens resultat samt tydliggör patientens egen roll, ansvar och medverkan i vård och behandling (SOSFS 2005:12). En etablerad relation mellan patient, närstående, läkare och sjuksköterska underlättar för patientens delaktighet i vården. Skriftligt material som broschyrer och böcker är viktiga för båda parter. Det blir ett viktigt diskussionsunderlag. Ökad kunskap hos patienten ger ökat ansvar och egenmakt hos patienten. Detta är en ständigt pågående process när nya kunskaper och erfarenheter blir tillgängliga [\[524\]](#).

Patientinformation och förståelse för sin sjukdom lägger grunden för egenvård [\[525\]](#).

Patienter med hypofystumörer kan med fördel finna information på Endokrinologföreningens webbplats. Där finns bland annat en broschyr om hypofyssvikt [\[526\]](#).

21.1.1 Psykosocialt stöd

Att bli diagnostiserad med hypofystumör kan innebära stora påfrestningar för patienten och närstående, även om diagnosen är benign. Sjukvården bör identifiera de patienter och närstående som behöver psykosocialt stöd för att underlätta återgång till vardags- och arbetsliv. Kurator som erbjuder stödsamtal, ekonomisk vägledning och information om samhällsliga rättigheter samt psykolog bör kopplas till teamet.

21.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendationer

- Enligt hälso- och sjukvårdslagen (SFS 2017:30) har patienten rätt till en fast vårdkontakt. En kontaktsjuksköterska har ett övergripande ansvar att stödja och koordinera patienten genom vårdprocessen och på så sätt skapa trygghet, kontinuitet och tillgänglighet för patienten.
- Patienter med hypofystumörer bör därför alltid erbjudas en kontaktsjuksköterska. Barn, ungdomar och unga vuxna samt patienter med Cushings sjukdom och kraniofaryngiom ska alltid erbjudas en kontaktsjuksköterska.

Varje patient bör erbjudas en kontaktsjuksköterska på den vårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Kontaktsjuksköterskan är patientens fasta kontakt i vården.

Det finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i hälso- och sjukvårdslagen (SFS 2017:30), vilket även styrks av Socialstyrelsens nationella riktlinjer som kom 2014. Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Enligt den är kontaktsjuksköterskan en tydlig kontaktperson i sjukvården, med ett övergripande ansvar för patienten och de närstående.

Kontaktsjuksköterskans roll är att stödja och koordinera patienten genom vårdprocessen för att skapa trygghet, kontinuitet och tillgänglighet för patienten och de närstående, se den nationella arbetsbeskrivningen för kontaktsjuksköterska [527]. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal. Se även cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska.

Patienter med hypofystumörer bör erbjudas en kontaktsjuksköterska. Hypofystumörer kräver ofta en livslång och komplex uppföljning och behandling med flera vårdgivare varför patienter med hypofystumörer bör ha möjlighet till kontaktsjuksköterska eller motsvarande vårdkontinuitet.

Patienter som behandlats för hypofystumör upplever att de är nöjda med vården och att de känner delaktighet. De önskar dock bättre samordning mellan olika vårdgivare samt att få träffa samma läkare och de vill ha en kontaktssjuksköterska (sid. 77–79 i [Hypofysregistrets årsrapport för 2016](#)).

21.3 Aktiva överlämningar

Rekommendationer

- Patienten och hans närstående ska alltid få muntlig och skriftlig information om vilken vårdgivare de ska vända sig till samt få kontaktuppgifter till dessa.
- Den vårdpersonal som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de har tagit kontakt med patienten.
- Överföring från barn- till vuxenklirik bör ske gradvis och alltid individanpassas. Gemensamma besök där både vuxen- och barn- och ungdomsteam ingår bör alltid ske.
- Viktigt att också stötta och involvera föräldrar eller närstående så att de kan överföra hälsoansvaret till den unga vuxna.

Under patientens tid i vården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”. Patienten och hans närstående ska alltid ha information om vilken vårdgivare de ska vända sig till och kontaktuppgifter dit.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de har tagit kontakt med patienten. All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande insatser inom rehabilitering. Sjuksköterskan ansvarar för att samordna omvårdnadsinsatserna. Sjuksköterskan ska också värna om patientens säkerhet, värdighet och rättigheter samt arbeta enligt omvårdnadsprocessen där hen ska planera, genomföra och utvärdera givna omvårdnad.

Transition refererar till hela processen från planering och förberedelse, den faktiska överföringen från barnklirik till vuxenklirik samt fortsatt stöd efter att den unga vuxna har flyttats över till vuxenkliniken.

En vanlig ålder att påbörja överlämning från barn- till vuxenklirik (transition) är 14–16 år. En personlig plan bör göras för de mål om eget ansvar och självständighet som bör uppnås under transitionen ([Readysteadygo](#)), till exempel insikt om bakomliggande sjukdom, eget ansvar för medicinering och konsekvenser om medicineringen inte sköts. Även praktisk information kring hur recept förnyas och hur sjukvården kontaktas bör tas upp.

Information och samtal kring fertilitet, sex och samliv är andra viktiga ämnen som bör diskuteras.

Regelbundna besök hos barnendokrinolog och kontaktsjuksköterska bör ske var tredje till fjärde månad. Gemensamma besök med vuxenteam och barn- och ungdomsteam bör alltid ske. Kan det första gemensamma besöket ske på barnkliniken, är det tryggt för den unga. Om det behövs ytterligare gemensamma besök kan de lämpligen ske på vuxenkliniken.

Föräldrar och närstående behöver också stöd när deras roll förändras [528].

Målet är att patienten själv ska ha kunskap om sin sjukdom och kunna ta ansvar för sin behandling. En av anledningarna till att processen bör individanpassas [529] är att skillnaden i mognad varierar.

[Barnkonventionen](#) är svensk lag och stärker barns rättigheter. Detta innebär att barn har rätt till eget samtal med sin läkare och rätt till information som är anpassad till barnets mognad.

21.4 Rehabilitering

Vårdprogrammet handlar om vård av patienter med hypofystumörer. Merparten av de patienter som får en hypofystumör har en benign sjukdom.

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom, det vill säga för patienter som har en malign sjukdom och dess behandling. Det hindrar inte att patienter med benign sjukdom också kan ges tillgång till arbetssätten, då dessa kan ge vinster för patienten ur kontinuitets- och delaktighetsperspektiv.

Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det [nationella vårdprogrammet för Cancerrehabilitering](#).

21.5 Omvårdnad vid kirurgi

Rekommendationer

- Efter kirurgi i hypofysområdet krävs nära övervakning för att upptäcka, identifiera och snabbt behandla eventuell hypofysdysfunktion och neurokirurgiska komplikationer.

21.5.1 Preoperativ information

Patienter som planeras genomgå kirurgisk behandling av hypofystumör bör i samband med inskrivning på avdelningen få ett ankomstsamtal med en sjuksköterska med noggrann preoperativ information. Patienten bör informeras om det förväntade vård- och behandlingsförloppet samt eftervården (SFS 2014:821). Noggrann information om det perioperativa förloppet kan minska patientens rädsla, förbättra återhämtningen och förkorta vårdtiden.

21.5.2 Postoperativ omvårdnad

Efter kirurgi av tumör vid hypofysen krävs nära övervakning för att snabbt upptäcka postoperativa komplikationer. Risken för postoperativ blödning är störst de första timmarna efter operationen. Patienten bör övervakas gällande vitala parametrar och neurologstatus med täta kontroller på postoperativ avdelning minst 4 timmar efter operation. Detta gäller vid okomplicerad transsfenoidal kirurgi. Vid kraniotomi eller på annat sätt mer komplext ingrepp bör övervakningstiden förlängas enligt lokala riktlinjer för intrakraniell tumörkirurgi.

21.5.3 Neurologstatus

Det är viktigt att följa patientens neurologiska status genom att regelbundet kontrollera pupillreaktion, vakenhet, orienteringsgrad och motorik i det postoperativa skedet. Eftersom hypofysen ligger precis under synnervskorsningen bör omvårdnadspersonalen vara uppmärksam på eventuella förändringar av synen [530]. Akuta postoperativa förändringar ska rapporteras direkt till neurokirurg då det kan vara ett tidigt tecken på en eventuell blödning i operationsområdet.

21.5.3.1 Andning och cirkulation

Andningen bör optimeras för att förebygga lungkomplikationer, och ofta finns det behov av syrgas. Vitala parametrar bör kontrolleras regelbundet och blodtrycket hållas inom ordinerade gränser.

21.5.3.2 Nutrition

Postoperativt illamående och matleda kan uppkomma till följd av narkos och smärtlindring med opiater. Antiemetika administreras vid behov.

21.5.3.3 Elimination

Efter hypofyskirurgi är det vanligt med rubbningar i vätskebalansen och stora urinmängder. Vätskebalans och urinmängd bör därför följas de första dygnet. Urinkateter bör avvecklas så snart som möjligt. Behandling med opiater, antiemetika samt inaktivitet ger en ökad risk för obstipation. Det är extra viktigt att undvika obstipation och därmed eventuella krystningar om det förekommit likvorläckage under operationen. Förebyggande åtgärder är tidig mobilisering och laxantia.

21.5.3.4 Smärta

God smärtlindring är viktigt för patientens välbefinnande och återhämtning. Behovet av analgetika är individuellt och känsla av tryck i huvudet kan upplevas även hos smärtfria patienter. Notera att opiater kan ge sederande effekt och kamouflera tecken på postoperativ blödning och hypofyssvikt.

21.5.3.5 Mobilisering

Patienten bör uppmuntras till rörelse så snart som möjligt. Senast den första postoperativa dagen bör patienten vara uppe och gå. Restriktioner för rörelse kan förekomma om patienten erhållit lumbaldrän på grund av likvorläckage [530].

21.5.4 Specifik omvårdnad

21.5.4.1 Likvorläckage

Det finns en risk att utveckla likvorläckage hos patienter som genomgår transsfenoidal kirurgi. Ett likvorläckage medför ökad risk för meningit. För att tidigt upptäcka ett likvorläckage postoperativt bör omvårdnadspersonal vara uppmärksam på om patienten påtalar att det kommer klar, tunnflytande, luktlös vätska från näsan eller klagar på en salt, bitter eller metallisk smak i munnen. Helt torrt är det aldrig i näsan men om det droppar vattentunt kan

likvorläckage misstänkas. För att säkerställa likvorläckage ska man skicka sekret och blod till laboratoriet för analys [530].

Ett bekräftat likvorläckage kan behandlas med avlastande lumbaldränage och eventuellt antibiotikabehandling. Lumbaldränaget sätts av läkare under sterila förhållanden. Lumbaldränaget ska ha genomskinligt förband så att insticksstället lätt kan inspekteras. Kroppstemperatur bör tas dagligen för att upptäcka infektion [531]. Dränagemängden ska ordinerars av ansvarig läkare. Det är viktigt att kontrollera att rätt mängd likvor dräneras genom tät tillsyn för att kontrollera mängden likvor och att dränaget är inställt på rätt nivå.

Patienten och de närstående bör informeras om att dränaget måste stängas av vid rörelse och justeras vid lägesändringar. Likvorprover tas vid läkarordination.

Om ett likvorläckage inte upphör trots dränbehandling kan kirurgi behövas för tätning.

21.5.4.2 Näs- och sårvård

Om patienten fått nästamponader vid kirurgi brukar dessa avlägsnas i regel andra eller tredje postoperativa dagen men kan vid större ingrepp sitta längre [530]. Patienter som opererats via transsfenoidal kirurgi bör informeras om att de inte ska snyta näsan de första veckorna, iaktta försiktighet vid hosta eller nysningar och undvika tunga lyft [532]. De får passivt torka näsan och näsan kan fuktas med koksaltsprej vid behov.

Vid transkraniell kirurgi bör förbanden inspekteras regelbundet postoperativt för att upptäcka eventuell blödning eller likvorläckage. Operatörsförband som lossnat, inte sitter tätt förslutet eller har blött igenom ska bytas. Innan såret synligt har slutit sig eller har slutat att läcka sårvätska bör det läggas om enligt steril metod (www.vardhandboken.se).

Patienten och de närstående bör få muntlig och skriftlig information om egenvård av operationssåret och hur en lokal infektion ter sig.

21.5.4.3 Näsblödning

Det finns ökad risk för näsblödning efter transsfenoidal kirurgi. Näsblödning kan förekomma allt från direkt postoperativt till flera dagar efter kirurgi [532, 533]. Vid postoperativ omvårdnad bör man vara observant på om det kommer blod från näsan och i vilken intensitet och mängd. Små mängder blod kan vara helt normalt.

21.5.4.4 Hormonpåverkan efter kirurgi

Omvårdnadspersonal som vårdar patienter postoperativt efter hypofyskirurgi bör vara uppmärksam på symtom relaterade till hypofyspåverkan då insöndringen av olika hormoner kan påverkas av kirurgin.

21.5.5 Postoperativ uppföljning

Efter transsfenoidal kirurgi får patienten i regel ett uppföljande återbesök på ÖNH-mottagning för undersökning och rensugning av näshålorna.

En sjuksköterska bör följa upp postoperativa komplikationer efter utskrivning 30 dagar efter operation, se [patientlagen](#). I samband med denna uppföljning ska inrapportering i Hypofysregistret göras.

21.6 Egenvård

Rekommendationer

- Patienten ska erbjudas stöd till egenvård för att hantera medicinering, beteende och känslor.
- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och vara uppmärksam på sina alkoholvanor.
- Patienter från 18 år rekommenderas individanpassad fysisk aktivitet utifrån Folkhälsomyndighetens riktlinjer för övrig befolkning.

Egenvård definieras i detta vårdprogram som förmågan hos individer och närstående att främja och vidmakthålla hälsa, förebygga sjukdom samt hantera hälsorelaterade utmaningar med eller utan stöd av vårdpersonal, baserat på WHO:s definition från 2009 [[534](#)].

Egenvård är en av hörnstenarna i omhändertagandet av patienter med kroniska sjukdomar och förespråkas även för patienter med hypofyssvikt.

21.6.1 Rökning

Om patienten är rökare bör hen informeras om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00, www.slutarokalinjen.se.

21.6.2 Alkohol

Patienten bör rekommenderas att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av behandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48, www.alkohollinjen.se.

21.6.3 Fysisk aktivitet

För varje patient som är behandlad för hypofystumör gäller att omfattningen och typen av fysisk aktivitet och träning individanpassas. Exempelvis kan en patient som är beroende av kortisonersättning behöva anpassa sin träning utifrån detta, och det är viktigt att patientansvarig läkare är medveten om och kommunicerar eventuella restriktioner.

Generellt sett bör alla patienter från 18 år rekommenderas fysisk aktivitet enligt Folkhälsomyndighetens riktlinjer för övrig befolkning. Detta innebär pulshöjande fysisk aktivitet minst 150–300 minuter per vecka eller minst 75–150 minuter av fysisk aktivitet på hög intensitet eller en likvärdig kombination av måttlig och hög intensitet. Vuxna bör också göra muskelstärkande aktiviteter på måttlig eller hög intensitet under minst två dagar i veckan. Personer 65 år och äldre rekommenderas även balansträning två dagar i veckan. Riktlinjerna betonar dessutom att långvarigt stillasittande ska begränsas då det i sig är en riskfaktor för ohälsa (se [Rekommendationer för fysisk aktivitet och stillasittande](#)).

Det finns många positiva hälsoeffekter av att vara fysiskt aktiv, såsom ökad muskelstyrka, förbättrad kondition, ett ökat välbefinnande och minskad risk för depression och symtom som trötthet. Förslag på muskelstärkande och konditionsinriktad träning är cykling, simning, vattengympa, jogging, dans och gruppträningspass. Ett gott första steg mot ett mer fysiskt aktivt liv är att minska stillasittandet och öka vardagsaktiviteten.

Intensitetsgrad och dosering av fysisk aktivitet och träning är individ- och sjukdomsberoende och ska anpassas till patientens egen förmåga, förutsättningar, intresse och behov. Patienten bör även anpassa träningen efter dagsform under pågående behandling och vid pågående infektion ska patienten vila. En fysioterapeut kan individanpassa träningsprogram att göra hemma eller på träningsanläggning samt stötta patienter som har svårt att komma igång på egen hand. Patienten kan också få fysisk aktivitet på recept (FaR) ordinerad av legitimerad personal inom hälso- och sjukvården (FYSS, 2017: www.fyss.se/far/om-fysisk-aktivitet-pa-recept-far).

Information och stöd till barn och deras vårdnadshavare bör individ- och åldersanpassas. Uppmuntran till att föra över ansvar och kunskap om sjukdom och behandling till barnet är en successiv process som kräver kontinuerligt stöd av en barnspecialiserad kontaktsjuksköterska.

21.6.4 Hormonersättning

Patienter med hypofyssvikt orsakad av hypofysadenom behöver hormonersättning. Ersättningen kan bestå av tabletter, injektioner, gel eller plåster som patienten kan behöva ta flera gånger om dagen. Målet med behandlingen är att uppnå normala hormonnivåer och undvika biverkningar samt även symtom på över- och underersättning [\[535\]](#).

Kontaktsjuksköterskan eller sjuksköterskan bör ha en god kunskap i endokrinologi. Hen har en nyckelroll i att stötta patienterna i sin egenvård genom information och utbildning gällande bland annat läkemedelshantering och underhållsbehandling med hormonersättning samt kännedom om symtom på över- och underersättning. Patienten bör informeras om att hormonersättningen såväl som uppföljning hos specialist är livslångt.

Patienter som behandlas med kortison på grund av kortisolbrist orsakad av hypofyssjukdom har en ökad risk att drabbas av kortisolsvikt vid till exempel feber, infektion, illamående och diarré. Det är viktigt att patienten känner sig trygg i sin behandling och har förståelse för vikten av följsamhet gällande att justera dosen av hydrokortison vid behov och enligt sjukreglerna (se [bilaga 1 Sjukregler](#)).

21.7 Utbildning av patient och närstående

Rekommendationer

- Hälso- och sjukvården ska erbjuda utbildning i självadministration av Solu-Cortef im som en förebyggande åtgärd om patienten skulle hamna i en akut situation, s.k. kortisolkris (Addisonkris).
- Patient med kortisolbrist ska utrustas med kortisolbristkort. Patienten bör årligen träffa sjuksköterska för uppföljning och repetition av injektionsteknik, hållbarhet samt förvaring.
- Patienter ska träffa endokrinsjuksköterska i samband med GH-behandlingsstart och därefter minst årligen för uppföljning.

Kortisolbristkortet beställs på www.endokrinologforeningen.se.

Utbildningen kan ske individuellt och/eller i grupp som kortisonskola som erbjuds på vissa enheter. Närstående bör uppmuntras att delta.

Syftet med att erbjuda utbildning till patienter med kortisolbrist är att förbättra möjligheten för patienterna att hantera situationer korrekt där det finns risk för kortisolsvikt eller Addisonkris, och att känna trygghet i sin behandling och minska riskerna för kortisolsvikter [536].

Utbildningen kan vara utformad som föreläsning om kortisolbrist, kortisonbehandling och behov av dosjustering, praktisk demonstration att självadministrera Solu-Cortef i en akut situation samt möjlighet till att ställa frågor och diskutera. Se [bilaga 1 Sjukregler](#).

Patienten bör få med sig ett set med kanyler, sprutor och skriftlig information om hur de kan självadministrera Solu-Cortef samt om hållbarhet och förvaring. Det är viktigt att poängtera att patienterna alltid ska uppsöka sjukvård vid en kortisolkris för vidare vård och behandling.

På www.medicininstruktioner.se finns en instruktionsvideo om hur patienter (eller närstående) kan administrera Solu-Cortef.

För barn och ungdomar bör kortisonskolan anordnas i åldersindelade grupper. Förskole- och skolpersonal bör få utbildning och information av kontaktsjuksköterskan.

En kontaktsjuksköterska på vuxenkliniken bör förse patienten med information och utbildning kring hormonbehandlingens effekt på metabolism, kroppssammansättning, bentäthet och livskvalitet.

Möjlighet för patienten att själv välja penna kan förbättra följsamheten i behandlingen med tillväxthormon. Patienten bör få information och instruktion av kontaktsjuksköterska om hur pennan ska hanteras, injektionsteknik, förvaring, hållbarhet, biverkningar m.m. Se [bilaga 1 Sjukregler](#).

Kontaktsjuksköterskan har här en viktig roll att stötta patienten till följsamhet i behandlingen och bidra till att patienten får kännedom om symtom på över- och underbehandling.

På www.medicininstruktioner.se finns instruktionsvideor för de olika GH pennorna och -preparaten som idag förskrivs till patienterna.

21.8 GH-behandling hos barn och ungdomar

Rekommendationer

- Patienten och de närstående bör träffa barnendokrinsjuksköterska i samband med GH-behandlingsstart och därefter 2–4 gånger/år för uppföljning av behandlingen. Vid uppföljningarna ingår kontroll av tillväxt och följsamhet.

Behandling med tillväxthormon innebär dagliga subkutana injektioner. Hos små barn sköts injektionerna oftast av föräldrarna vilket kräver både teoretisk och praktisk undervisning av föräldrarna. Från det att barnet börjar i skolan kan det vara lämpligt att uppmuntra barnet till att själv ge sig injektionerna. Det är viktigt att vara lyhörd och inte forcera processen då det för många familjer fungerar bra när föräldrarna ger injektionerna, och det är viktigt att barnen inte upplever det som ett misslyckande om de inte vill ge sig injektionerna själva. En erfaren barnsjuksköterska bör sköta undervisningen av barn och föräldrar. Kontinuerlig uppföljning görs 2–4 gånger/år där kontroll av tillväxt, injektionsteknik, stickställen och compliance är viktigt. Möjlighet för familjen att välja penna kan förbättra följsamheten [\[537\]](#).

21.9 Sexuell hälsa

Rekommendationer

Samtal om sexuell hälsa, sexualitet och relation bör erbjudas alla patienter, även ungdomar, som har hypofyssvikt på grund av en hypofystumör eller hypofyssvikt av andra orsaker.

Den teammedlem som enligt verksamhetsområdets rutin samtalar med patienten om sexuell hälsa, sexualitet och relation, oftast en kontaktsjuksköterska, bör tänka på följande:

- Bjuda in till dialog tidigt i kontakten och därefter återkommande efter individuell bedömning.
- Erbjud muntlig och skriftlig information.
- Erbjud alla patienter dialog, oavsett ålder, kön, partnerstatus, ursprungsland etc.
- Välj ord och termer som patienten själv använder.
- Samtala utifrån PLISSIT-modellen (P – permission, LI – limited information, SS – specific suggestions, IT – intensive therapy). Alla sjuksköterskor och läkare ska kunna samtala utifrån P och LI.
- Vid behov erbjud patienten och eventuellt partnersamtal med kurator, psykolog, läkare eller sexolog.

21.9.1 Bakgrund

WHO har uttalat en vidgad definition av sexualitet som innebär en integrerad del av personligheten hos varje människa: män, kvinnor och barn. Sexualitet är ett grundbehov och en aspekt av att vara mänsklig, som inte kan skiljas från andra livsaspekter. Sexualitet är inte synonymt med samlag, det handlar inte om huruvida man kan få orgasm eller inte, och är inte heller lika med summan av det erotiska livet. Sexualitet är mycket mer. Det finns i energin som driver oss att söka kärlek, kontakt, värme och närhet. Det uttrycks i vad man känner, hur man rör sig, hur man berör andra och hur man själv tar emot beröring och smekningar. Sexualiteten påverkar tankar, känslor, handlingar och gensvar och genom detta vår psykiska och fysiska hälsa [[538](#), [539](#)].

Sjukvården har ofta fokus på medicinska frågor om den sjukdom som patienten har och därmed kan frågor om sexuell hälsa glömmas bort. För att förstå förändrad sexualitet orsakat av en kronisk sjukdom, behövs kunskap om att mänsklig sexualitet bygger på biologiska, psykologiska, relationella och sociokulturella faktorer. Det är även viktigt att kunna skilja mellan

sexuell funktion och sexuellt välbefinnande. Sexuell funktion syftar på sexuell lust, genital aktivering (blodfyllnad av genitala svällkroppar vilket hos män ger erektion och hos kvinnor ”kuddighet” eller volymsökning runt slidmynningen, samt genital smörjning sk lubrikation) och orgasm. Sexuellt välbefinnande å andra sidan hänvisar till en persons upplevelse av sexualitet i samband med hens unika relationer med andra och vardagen [540, 541]. Att få kunskap, skydd och respektfullt bemötande i frågor om sexuella och reproduktiva rättigheter är en mänsklig rättighet. Alla människor har rätt att fatta beslut om sina egen kroppar och ha tillgång till hälso- och sjukvård och andra hälsofrämjande insatser som stödjer rätten till sexuell och reproduktiv hälsa [Nationell strategi för sexuell och reproduktiv hälsa och rättigheter \(SRHR\)](#).

Kroniska sjukdomar och deras behandling påverkar ofta sexualiteten direkt, indirekt och/eller iatrogen [541]. Vid hypofyssvikt finns en direkt effekt på sexualitet på grund av låga koncentrationer av könshormoner [511], indirekta effekter på grund av till exempel smärta och trötthet som hindrar sexuell aktivitet, och iatrogena effekter till exempel på grund av biverkningar av mediciner för hypofyssjukdomen, tillfälliga eller permanenta [541]. Tidigare forskning har visat att brist på könshormoner i hypopituitarism involverar sexuella dysfunktioner såväl som sexuella problem [511]. Både vårdforskning och vårdpraktik har kritiserats för ett snävt fokus på sexuell funktion; vanligtvis saknas aspekterna av sexuellt välbefinnande [541-543].

Hos kvinnor är sexuella fysiska reaktioner kopplade till upphetsning och orgasm beroende av effekterna av östrogen, medan libido primärt regleras av testosteron [544]. Hypopituitarism hos kvinnor i fertil ålder orsakar förlust av gonadal funktion, östrogenbrist och frånvaro av menstruation, medan brist på androgen orsakar minskad sexuell lust, sexuell mottaglighet och njutning (se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#)).

Tecken på testosteronbrist hos män inkluderar minskad sexuell lust, brist på eller nedsatt erektion och minskad kroppsbehåring (se [Kapitel 20 Hypofyssvikt](#)). Andra symtom, hos både män och kvinnor, inkluderar en minskad känsla av välbefinnande, energi, motivation och initiativ, mental trötthet och känslomässiga reaktioner, social isolering, ångest, minskad fysisk rörlighet, ökad kroppsvikt och reducerat självförtroende, depression, dålig koncentration och dåligt minne [511, 545].

En svensk studie visar att hypofyssjukdom och -behandling förändrade sexualiteten genom ökad trötthet, förändring i sexuell lust och reducerad förmåga att ta initiativ. Förlusten av sexuell lust påverkade en allmän livslust

och ibland känslor av förlust av sig själv. Dessutom gjorde den offentliga och privata tystnaden kring sexualitet det svårt att kommunicera erfarenheter av förändringar i sexualitet med andra, vilket lämnade deltagarna ensamma med sin känsla. Manliga patienter lyfte även att de hade önskat en tydligare bild av vilken effekt insatt testosteronbehandling har på libido och livslust [546].

KAPITEL 22

Kognitiv dysfunktion hos barn och vuxna patienter med hypofystumörer

22.1 Bakgrund och orsaker

Kognitiva komplikationer hos vuxna patienter med hypofystumör har ofta en stor inverkan på patientens dagliga liv och återgång till arbetet efter behandling. Patienter med hypofystumörer har en ökad risk för nedsatta kognitiva funktioner inom framför allt tre områden: korttids- och arbetsminne, uppmärksamhet och exekutiv funktion [547]. Exekutiva funktioner inkluderar planering, strategi, flexibilitet och anpassningsförmåga. Det finns också en ökad risk att drabbas av mental trötthet vid hypofystumör [548].

Barn och vuxna patienter med kraniofaryngiom och Cushings sjukdom, samt patienter behandlade med kirurgi och/eller strålbehandling – oavsett tumörtyp, löper störst risk för kognitiva komplikationer samt mental trötthet [549-552]. Däremot påverkar medicinsk behandling för prolaktinom inte den kognitiva funktionen [553].

Vuxna patienter med aktiv Cushings sjukdom har en hög risk för kognitiva komplikationer [347], men även patienter under biokemisk kontroll har en ökad risk [548, 554]. De presterar sämre främst avseende korttidsminne och exekutiv funktion, men även arbetsminnet (lagra och bearbeta information under en kortare tidsperiod, till exempel språkinläring, problemlösning) samt läs- och ordförståelse påverkas [555]. Även vuxna patienter behandlade med kirurgi och/eller strålbehandling för akromegali har en ökad risk för kognitiva komplikationer, särskilt avseende uppmärksamhet och minne [556].

Hos barn kan kognitiva komplikationer till följd av en hypofystumör försvåra möjligheten att klara skola och utbildning på ett tillfredsställande sätt, samt att senare fungera på arbetsmarknaden. När barnet blir äldre ökar kraven på studier och arbete, och problem kan då bli mer tydliga. Vidare kan kognitiv

dysfunktion samt mental trötthet resultera i utanförskap och isolering hos barnet.

Studier av barn med kraniofaryngiom visar att de har sämre episodiskt minne (baseras på information man fått i ett visst sammanhang eller tidpunkt) och koncentrationsförmåga, samt att de bearbetar information långsammare jämfört med friska kontrollpersoner [386, 557]. Patienter med hypotalamisk skada utgör största riskgruppen för en sämre kognitiv funktion [386, 557]. Påverkan på synen är vanligt vid kraniofaryngiom och kan påverka läsning och inlärn timer under skoltiden.

Hos barn med Cushings sjukdom har man funnit nedsatt begåvning och sämre skolresultat jämfört med friska barn. Den kognitiva förmågan har inte visat sig bli bättre efter behandling av sjukdomen [552].

22.2 Utredning och uppföljning

Rekommendationer för vuxna med kognitiv dysfunktion

- Vuxna patienter med hypofystumör och kognitiv dysfunktion och/eller mental trötthet ska identifieras för att man ska kunna erbjuda dem individuella rehabiliteringsinsatser.
- Vuxna patienter med hypofystumör och kognitiv dysfunktion bör ha tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med arbetsterapeut, psykolog och kurator för psykosocialt stöd.

Patienter som behandlats för hypofystumörer och där det finns en misstanke om kognitiv påverkan bör genomgå en neuropsykologisk utredning samt utredning för mental trötthet. Vid endast neuropsykologisk testning finns det risk för att uthålligheten över tid missas, och denna kan vara avgörande för vissa patienter. Utredningen ska ligga till grund för det stöd patienten kan behöva inför bedömning av arbetsförmåga, samt under återgång till arbetslivet efter sjukskrivning. Utredning kan behöva upprepas med några års intervall efterhand som patientens situation och kraven på patientens prestationer förändras.

Patienten bör ha en fast läkarkontakt och en kontaktsjuksköterska. Det behövs vidare tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med arbetsterapeut, psykolog och kurator för psykosocialt stöd i samtalen med Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen.

Rekommendationer för barn med kognitiv dysfunktion

- Barn med hypofystumör och kognitiv dysfunktion och/eller mental trötthet ska identifieras för att kunna sätta in stödåtgärder tidigt vid behov.
- Barn med hypofystumör och kognitiv dysfunktion ska ha tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med bland annat specialpedagog, arbetsterapeut, psykolog och kurator för anpassningar under utbildning och arbetsliv samt psykosocialt stöd vid behov.

Barn som behandlats för hypofystumörer såsom kraniofaryngiom och Cushings sjukdom som kan ge kognitiv påverkan bör genomgå en neuropsykologisk utredning vid diagnostillfället för att få ett utgångsvärde. Därefter bör barnet testas 1, 2 och/eller 5 år efter diagnos. Utredningen bör även inkludera mental trötthet. Detta ska ligga till grund för det stöd som patienten kan behöva i skolan. Utredningen kan behöva upprepas med några års intervall efterhand som patientens studiesituation och kraven på patientens prestationer förändras. Vid 18 års ålder bör en ny bedömning och/eller utredning göras inför vuxenlivet [\[558\]](#).

När patienten ställs inför nya krav i ung vuxen ålder inför utbildning och arbetsliv bör en ny neuropsykologisk utredning och bedömning avseende mental trötthet göras, som grund för studievägledning och yrkesvägledning och bedömning av arbetsförmåga.

Patienten bör ha en fast läkarkontakt och en kontaktsjuksköterska. Det behövs vidare tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med bland annat specialpedagog, arbetsterapeut, psykolog och kurator för anpassningar under utbildning och arbetsliv samt psykosocialt stöd i samtalen med Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen.

KAPITEL 23

Palliativ vård och insatser

Endast 0,2 % av alla hypofystumörer sätter metastaser. Elakartade hypofystumörer är således mycket ovanliga. De enstaka patienter som behöver palliativ vård och palliativa insatser bör handläggas enligt det nationella vårdprogrammet för palliativ vård. Se det [Nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#).

KAPITEL 24

Uppföljning av vården

24.1 Svenska Hypofysregistret

Svenska Hypofysregistret är ett nationellt kvalitetsregister som bildades år 1991 av Svenska Hypofysgruppen. I Hypofysgruppen ingår representanter från landets alla sex sjukvårdsregioner med specialister i endokrinologi, neurokirurgi, onkologi, oftalmologi, patologi och klinisk kemi samt specialutbildade sjuksköterskor. Hypofysregistret har sedan 2009 stöd av SKR som nationellt kvalitetsregister. Sedan 2012 är registret baserat på dataplattformen INCA som drivs och utvecklas av RCC.

Syftet med registret är att säkerställa att samtliga patienter med hypofyssjukdomar i landet får likvärdig utredning, behandling och uppföljning. Merparten av de diagnoser som registreras är hypofystumörer (icke-hormonproducerande, prolaktinom, akromegali, Cushings sjukdom, TSHom, FSH/LHom), kraniofaryngiom samt cystor, men även hypofysit och mer sällsynta hypofysnära processer registreras.

Registret omfattar sju formulär: Anmälan, Kirurgisk behandling inklusive Postoperativ uppföljning, Patologi, Strålbehandling, Uppföljning samt PROM-formulär. Som patientrapporterande mått (PROM) registreras EQ5D vid diagnos och vid årlig uppföljning. De variabler som registreras är ålder, kön, diagnos, röntgenfynd, resultat vid ögonundersökning, ev. hypofyssvikt, hormonkoncentrationer vid hormonproducerande tumörer, livskvalitet, arbetsförmåga, längd och vikt samt i förekommande fall hormonsättningsbehandling, kirurgi, histopatologi, medicinsk behandling, strålbehandling, utfall samt ev. komplikationer till given behandling. Sedan 2018 har även barnklinikerna vid universitetssjukhusen börjat ansluta sig.

Från och med 2013 fungerar anmälan till registret även som anmälan till cancerregistret för de fall där diagnosen är anmälningspliktig. För åren 2014–2022 är täckningsgraden mot cancerregistret 99%. Räknat på åren 2014–2022 är täckningsgraden i registret 97% av förmodat antal nyupptäckta hypofystumörer (3,9/100 000 invånare/år) [128]. I januari 2024 fanns det drygt 11 000 fall totalt rapporterade sedan 1991, varav drygt 9700 är hypofystumörer.

På Hypofysregistrets webbplats finns ytterligare information och samtliga dokument (formulär, manual, patientinformation, blankett för forskningsuttag, årsrapporter m.m.):

www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer

Sedan hösten 2019 finns en interaktiv årsrapport som är öppen för alla. Där kan man välja variabler regionvis eller för hela riket. Den uppdateras två gånger/år: statistik.incanet.se/Hypofys/Rapport

På webbplatsen finns även sammanfattande årsrapport i pdf-format:

www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hypofystumorer/hypofys_arsrapport_version20190909.pdf

Från våren 2020 finns data online bakom inloggning som uppdateras kontinuerligt. Där kan inrapportörer och användare se data från den egna enheten eller sjukhuset och göra jämförelser på enhetsnivå. Man kan också få fram en lista på den egna enhetens patienter.

24.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se/cancerregistret).

De diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

KAPITEL 25

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

De viktigaste kvalitetsindikatorerna i Hypofysregistret är:

- Andel patienter med akromegali, Cushings sjukdom, TSHom, kraniofaryngiom, samt patienter med stora NFPA och prolaktinom, som handläggs via multidisciplinär konferens (Målnivå > 80 %).
- Andel patienter opererade inom 3 månader från operationsbeslut till operationsdatum (Målnivå 90 %).
- Andel patienter där behandling lett till minskad tumörinducerad påverkan på synskärpa och synfält 9–15 månader senare (Målnivå 80 %).
- Andel patienter under biokemisk kontroll (med eller utan medicinsk behandling), gäller patienter med prolaktinom, akromegali och Cushings sjukdom (Målnivå efter 1 år 80 %, målnivå efter 5 år 90 %).
- Andel patienter utan nyttillkommen diabetes insipidus 3–24 månader efter hypofysoperation (Målnivå 90 %).
- Andel patienter utan nyttillkommen sekundär binjurebarkssvikt 3–24 månader efter hypofysoperation (Målnivå 80 %).
- Andel patienter i arbetsför ålder med god (≥ 75 %) arbetsförmåga 1, 5 och 10 år efter diagnos (Målnivå 90 %).
- Andel patienter med god patientupplevd livskvalitet, EQ5D-VAS ≥ 75 , 1, 5 och 10 år efter diagnos (Målnivå 70 %).

KAPITEL 26

Förslag på fördjupning

Internationella riktlinjer för diagnos och behandling av tillväxthormonbrist hos vuxna

Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European journal of endocrinology*. 2007;157(6):695-700.

Kliniska riktlinjer för akromegali (Endocrine society)

Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):3933-51.

Kliniska riktlinjer för diagnos av Cushings syndrom (Endocrine society)

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1526-40.

Kliniska riktlinjer för behandling av Cushings syndrom (Endocrine society)

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):2807-31.

Kliniska riktlinjer för diagnos och behandling av prolaktinom (Endocrine society)

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):273-88.

Kliniska riktlinjer för diagnos och behandling av hypofyssvikt (Endocrine society)

Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(4):894-904.

Kliniska riktlinjer för incidentalom i hypofysen (Endocrine society)

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(11):3888-921.

Utredning av patienter med TSH-producerande hypofysadenom

Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. European journal of endocrinology. 2017;177(4):R183-r97.

Akut behandling av patienter med hypofysapoplexi

Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. Endocrine connections. 2016;5(5):G12-g5.

Europeiska riktlinjer för utredning och behandling av aggressiva hypofystumörer och hypofyskarcinom

Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. European journal of endocrinology. 2018;178(1):G1-g24.

KAPITEL 27

Vårdprogramgruppen

27.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen för vårdprogrammet består av en ordförande, en representant från varje sjukvårdsregion samt en patologirepresentant och en omvårdnadsrepresentant. Övriga medlemmar består av en multiprofessionell grupp som representerar de olika vårdnivåer som är engagerade i patienternas vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

27.2 Vårdprogrammets nationella arbetsgrupp

Ordförande

Oskar Ragnarsson, överläkare/docent, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Övriga medlemmar i styrgruppen

Pia Burman, överläkare/docent, endokrinologi, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Per Dahlqvist, överläkare/docent, Medicincentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Britt Edén Engström, överläkare/docent, Sektionen för endokrinologi och diabetes, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bertil Ekman, överläkare/docent, Endokrinmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Charlotte Höybye, överläkare/docent, ME Endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Thomas Skoglund, överläkare/docent, neurokirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Olivera Casar-Borota, överläkare/docent, patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Cecilia Follin, sjuksköterska/docent, VO Onkologi, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

Maria Forsgren, diagnoskoordinator, vårdprogramhandläggare, Regionalt
Cancercentrum Stockholm Gotland

27.3 Vårdprogramgruppens övriga medlemmar

Linda Allvin, specialistsjuksköterska, neurokirurgi, Universitetssjukhuset i
Linköping

Peter Bang, överläkare/professor, barnendokrinologi, Universitetssjukhuset i
Linköping

Sophie Bensing, överläkare/docent, ME Endokrinologi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

Daniel Bengtson, överläkare/medicine doktor, endokrinologi, Länssjukhuset
Kalmar

Per Bergström, överläkare/medicine doktor, onkologi, Norrlands
Universitetssjukhus, Umeå

Katarina Berinder, överläkare/medicine doktor, ME Endokrinologi,
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Isabella Björkman Burtscher, överläkare/professor, neuroradiologi,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Henrik Borg, överläkare/medicine doktor, endokrinologi, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

Maria Elfving, överläkare/docent, barnendokrinologi, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

Eva Marie Erfurth, överläkare/professor, endokrinologi, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

Helena Filipsson, överläkare/docent, Sektionen för endokrinologi, diabetes
och metabolism, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Hans Fors, överläkare/medicine doktor, Sektionen för endokrinologi,
Barnkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Petter Förander, överläkare/docent, ME Neurokirurgi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

Thomas Gjutarnäffe, patientrepresentant, Regionalt cancercentrum
Stockholm Gotland

Maria Halldin Stenlid, överläkare/medicine doktor, ME Högspecialiserad
barnmedicin 2, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Per Karlsson, överläkare, neurokirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping

Lars-Owe Koskinen, överläkare/professor, neurokirurgi, Norrlands
Universitetssjukhus, Umeå

Carina Nordén, specialistsjuksköterska, neurokirurgi, Universitetssjukhuset i
Linköping

Daniel S. Olsson, specialistläkare/docent, Sektionen för endokrinologi,
diabetes och metabolism, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mikaela Olsson, patientrepresentant, Regionalt cancercentrum Mellansverige

Tommy Olsson, överläkare/professor, Medicincentrum, Norrlands
Universitetssjukhus, Umeå

Maria Petersson, överläkare/docent, ME Endokrinologi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

Anna Poluha, överläkare/medicine doktor, Klinisk Genetik, Akademiska
sjukhuset, Uppsala

Peter Siesjö, överläkare/professor, neurokirurgi, Skånes Universitetssjukhus,
Lund

Penelope Trimpou, överläkare/medicine doktor, Sektionen för endokrinologi,
diabetes och metabolism, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Frank Träisk, överläkare/medicine doktor, neurooftalmologi, S:t Eriks
ögonsjukhus, Stockholm

Erika Tsatsaris Specialistläkare Sektionen för endokrinologi och diabetes,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Jeanette Wahlberg, överläkare/docent, Endokrinmedicinska kliniken och Endokrinologi, Universitetssjukhuset i Linköping och Universitetssjukhuset i Örebro

Johan Wikström, överläkare/professor, neuroradiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Maria Wärn, sjuksköterska, ME Endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Anna-Karin Åkerman, överläkare, Medicinkliniken, Sektionen för diabetes och endokrinologi, Universitetssjukhuset Örebro

27.4 Adjungerade författare

Henrik Bergquist, överläkare/docent, Öron-, näs- och halskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Thomas Brännström, överläkare/professor, Laboratoriemedicin Västerbotten/Avdelningen för klinisk patologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Inga Gudnaviciene, överläkare, patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Kerstin Hellgren, överläkare/docent, ME Högspecialiserad barnortopedi och barnmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Birgitta Johansson, psykolog/docent, neuropsykologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Angelica Lindén Hirschberg, överläkare/professor, gynekologi/obstetrik, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Katarina Link, överläkare/medicine doktor, endokrinologi/andrologi, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Thomas Olsson Bontell, specialistläkare, patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Angeliki Papagiannopoulou, överläkare, patologi, Universitetssjukhuset i Linköping

Alia Shamikh, överläkare, patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Emma Tham, överläkare/medicine doktor, genetik, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna

27.5 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Christina Dahlgren, sjuksköterska, Endokrinmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset i Linköping

Olafur Gudjonsson, överläkare/medicine doktor, neurokirurgi, Akademiska
sjukhuset, Uppsala

Jenny Tiberg, sjuksköterska, Sektionen för endokrinologi, diabetes och
metabolism, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Petra Witt Nyström, överläkare/medicine doktor, onkologi, Akademiska
sjukhuset, Uppsala

Anna Ericsson, patientrepresentant, Regionalt cancercentrum Mellansverige

Lena Rollof, barnsjuksköterska, barnendokrinologi, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

27.6 Jäv och andra bindningar

Oskar Ragnarsson, ordförande, har suttit med i advisory board för HRA
Pharma Rare Diseases (ketokonazol och metyrapon) och Recordati
(osilodrostat) men inte deltagit i några diskussioner rörande rekommendationer
i vårdprogrammet gällande användning av dessa läkemedel.

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag
som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer,
inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Stockholm
Gotland.

27.7 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken
utsett Oskar Ragnarsson till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på
cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer

för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet.

Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Beredningsgruppen, ordnat införande medicinteknik, NSG läkemedel och medicinteknik
- Dietisternas Riksförbund (DRF)
- Läkemedelscentrum Umeå
- NAC (Nationell Arbetsgrupp Cancerläkemedel)
- NAG för Cancergenomik och Molekylär patologi
- Nationella primärvårdsrådet
- Svensk Neurokirurgisk Förening
- PNR RCC Väst
- PrimärvårdsKvalitet
- RCC NAG Prevention
- Norra sjukvårdsregionen
- Samordningsråd Rehabilitering VGR
- SFPO
- Svensk förening för neuroradiologi
- Svensk förening för Sexologi, SfS
- Svensk sjuksköterskeförening, Sjuksköterskor i cancervård och Svensk neurokirurgisk sjuksköterskeförening
- Svenska Hjärntumörföreningen
- Vårdprogramgruppen för cancerrehabilitering
- Regionhälsan VGR
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Svenska Endokrinologföreningen
- TLV
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västmanland

- Region Örebro län
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

KAPITEL 28

Referenser

1. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrine reviews*. 2013;34(2):239-77.
2. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3316-23.
3. Marques P, Korbonits M. Genetic Aspects of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2017;46(2):335-74.
4. Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Collier D, Iacovazzo D, Ronaldson A, et al. Significant Benefits of AIP Testing and Clinical Screening in Familial Isolated and Young-onset Pituitary Tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(6):e2247-60.
5. Caimari F, Hernandez-Ramirez LC, Dang MN, Gabrovská P, Iacovazzo D, Stals K, et al. Risk category system to identify pituitary adenoma patients with AIP mutations. *Journal of medical genetics*. 2018;55(4):254-60.
6. Vasilev V, Daly AF, Trivellin G, Stratakis CA, Zacharieva S, Beckers A. HEREDITARY ENDOCRINE TUMOURS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND RESEARCH OPPORTUNITIES: The roles of AIP and GPR101 in familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Endocrine-related cancer*. 2020;27(8):T77-t86.
7. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Human mutation*. 2010;31(8):950-60.
8. Hernandez-Ramirez LC, Gabrovská P, Denes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(9):E1242-54.
9. Chahal HS, Stals K, Unterlander M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, et al. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *The New England journal of medicine*. 2011;364(1):43-50.
10. Naves LA, Daly AF, Vanbellinghen JF, Casulari LA, Spilioti C, Magalhaes AV, et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon

- receptor-interacting protein gene. *European journal of endocrinology*. 2007;157(4):383-91.
11. Williams F, Hunter S, Bradley L, Chahal HS, Storr HL, Akker SA, et al. Clinical experience in the screening and management of a large kindred with familial isolated pituitary adenoma due to an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(4):1122-31.
 12. Trivellin G, Fauchz FR, Daly AF, Beckers A, Stratakis CAJE-RC. Hereditary endocrine tumours: current state-of-the-art and research opportunities: GPR101, an orphan GPCR with roles in growth and pituitary tumorigenesis. 2020;27(8):T87-T97.
 13. Neurofibromatos typ 1 (NF1) - Handläggningsstöd 2023-03-31: Svensk förening för Medicinsk Gentetik och Genomik. Available from: <https://sfmg.se/dokument/riktlinjer/>
https://sfmg.se/download/riktlinjer/pediatrisk_genetik/Neurofibromatos-typ-1-NF1-handlaggningsstod.pdf.
 14. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *European journal of endocrinology*. 2018;178(1):G1-g24.
 15. Jullien N, Saveanu A, Vergier J, Marquant E, Quentien MH, Castinetti F, et al. Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort. *Clinical endocrinology*. 2021;94(2):277-89.
 16. Bashari WA, Senanayake R, Fernandez-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson AS, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2019;33(2):101278.
 17. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(4):803-11.
 18. Edal AL, Skjodt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP--a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 1997;38(1):30-6.
 19. Schmalisch K, Milian M, Schimitzek T, Lagreze WA, Honegger J. Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas - implications for neurosurgical management. *Clinical endocrinology*. 2012;77(5):728-34.
 20. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21(5):735-40.
 21. Schiefer U, Isbert M, Mikolaschek E, Mildenerger I, Krapp E, Schiller J, et al. Distribution of scotoma pattern related to chiasmal lesions with special reference to anterior junction syndrome. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes*

Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.
2004;242(6):468-77.

22. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, Matheos K, Stylli S, Nichols A, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(7):1098-104.
23. Newman SA, Turbin RE, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E530-E2.
24. Muskens IS, Zamanipoor Najafabadi AH, Briceno V, Lamba N, Senders JT, van Furth WR, et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2017;20(5):539-52.
25. Muslumhan AM, Cansever T, Yilmaz A, Kanat A, Oba E, Cavusoglu H, et al. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. *World neurosurgery*. 2011;76(1-2):141-8; discussion 63-6.
26. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1985;17(3):446-52.
27. Sun M, Zhang ZQ, Ma CY, Chen SH, Chen XJ. Predictive factors of visual function recovery after pituitary adenoma resection: a literature review and Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*. 2017;10(11):1742-50.
28. Luomaranta T, Raappana A, Saarela V, Liinamaa MJ. Factors Affecting the Visual Outcome of Pituitary Adenoma Patients Treated with Endoscopic Transsphenoidal Surgery. *World neurosurgery*. 2017;105:422-31.
29. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocrine connections*. 2016;5(5):G12-g5.
30. Sahyouni R, Goshtasbi K, Choi E, Mahboubi H, Le R, Khahera AS, et al. Vision Outcomes in Early versus Late Surgical Intervention of Pituitary Apoplexy: Meta-Analysis. *World neurosurgery*. 2019;127:52-7.
31. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2016;21(4):370-8.
32. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Journal of neuro-oncology*. 2014;117(3):445-57.
33. Harrington MH, Casella SJ. Pituitary tumors in childhood. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012;19(1):63-7.

34. McCrea HJ, George E, Settler A, Schwartz TH, Greenfield JP. Pediatric Suprasellar Tumors. *Journal of child neurology*. 2016;31(12):1367-76.
35. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(4):563-74.
36. Müller HL. Childhood craniopharyngioma: current controversies on management in diagnostics, treatment and follow-up. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(4):515-24.
37. Erşahin Y, Yurtseven T, Ozgiray E, Mutluer S. Craniopharyngiomas in children: Turkey experience. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005;21(8-9):766-72.
38. Cohen M, Bartels U, Branson H, Kulkarni AV, Hamilton J. Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975-2011. *Neuro-oncology*. 2013;15(6):767-74.
39. Jacobsen MF, Thomsen ASS, Bach-Holm D, Doroudian G, Nissen KR, Fugleholm K, et al. Predictors of visual outcome in patients operated for craniopharyngioma - a Danish national study. *Acta ophthalmologica*. 2018;96(1):39-45.
40. Drimtzias E, Falzon K, Picton S, Jeeva I, Guy D, Nelson O, et al. The ophthalmic natural history of paediatric craniopharyngioma: a long-term review. *Journal of neuro-oncology*. 2014;120(3):651-6.
41. Abrams LS, Repka MX. Visual outcome of craniopharyngioma in children. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1997;34(4):223-8.
42. Hyvarinen L, Nasanen R, Laurinen P. New visual acuity test for pre-school children. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980;58(4):507-11.
43. Hedin A, Nyman KG, Derouet B. A modified letter matching chart for testing young children's visual acuity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1980;17(2):114-8.
44. Moutakis K, Stigmar G, Hall-Lindberg J. Using the KM visual acuity chart for more reliable evaluation of amblyopia compared to the HVOT method. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(5):547-51.
45. Patel DE, Cumberland PM, Walters BC, Russell-Eggitt I, Rahi JS. Study of Optimal Perimetric Testing in Children (OPTIC): Feasibility, Reliability and Repeatability of Perimetry in Children. *PloS one*. 2015;10(6):e0130895.
46. Sheridan MD. The STYCAR graded-balls vision test. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15(4):423-32.
47. Lithgow K, Batra R, Matthews T, Karavitaki N. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Visual morbidity in patients with pituitary adenoma. *European journal of endocrinology*. 2019;181(5):R185-r97.
48. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.

49. Litner M ZT, T Z. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? 18: 31–33, 39. Vård i Norden. 181998.
50. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4133-60.
51. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(1):61-7.
52. Rothermund R, Riedel N, Burkhardt T, Matschke J, Schmidt NO, Aberle J, et al. Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. *Acta neurochirurgica*. 2017;159(7):1219-26.
53. Murad MH, Fernandez-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2010;73(6):777-91.
54. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer*. 1991;68(4):860-6.
55. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2004;112(6):323-7.
56. Gravdahl GB, Tronvik EA, Fougner SL, Solheim O. Pituitary Adenoma and Non-acute Headache: Is There an Association, and Does Treatment Help? *World neurosurgery*. 2016;92:284-91.
57. de Divitiis E, Laws ER, Giani U, Iuliano SL, de Divitiis O, Apuzzo ML. The current status of endoscopy in transsphenoidal surgery: an international survey. *World neurosurgery*. 2015;83(4):447-54.
58. Yu SY, Du Q, Yao SY, Zhang KN, Wang J, Zhu Z, et al. Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2018;22(3):2023-7.
59. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouridis VK, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta neurochirurgica*. 2018;160(5):1005-21.
60. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
61. Moldovan ID, Agbi C, Kilty S, Alkherayf F. A Systematic Review of Prophylactic Antibiotic Use in Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Pituitary Lesions. *World neurosurgery*. 2019;128:408-14.

62. Martin-Martin C, Martinez-Capoccioni G, Serramito-Garcia R, Espinosa-Restrepo F. Surgical challenge: endoscopic repair of cerebrospinal fluid leak. *BMC research notes*. 2012;5:459.
63. Mantur M, Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kulakowska A, Ganslandt O, Kemoni H, et al. Cerebrospinal fluid leakage--reliable diagnostic methods. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(11-12):837-40.
64. Oakley GM, Alt JA, Schlosser RJ, Harvey RJ, Orlandi RR. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology*. 2016;6(1):8-16.
65. Chan DT, Poon WS, Ip CP, Chiu PW, goh KY. How useful is glucose detection in diagnosing cerebrospinal fluid leak? The rational use of CT and Beta-2 transferrin assay in detection of cerebrospinal fluid fistula. *Asian journal of surgery*. 2004;27(1):39-42.
66. Kosmin M, Fersht N. Radiotherapy for Pituitary Tumors. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
67. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1992-2003.
68. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3717-26.
69. Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw P, Burhani B, Nieuwlaat WA, Verheul J, et al. Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? *World neurosurgery*. 2017;100:361-8.
70. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2009;10(2):135-44.
71. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary*. 2018;21(2):154-61.
72. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2007;156(1):91-8.
73. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(3):1287-9.
74. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *Journal of neurosurgery*. 2007;106(5):833-8.
75. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER, Jr., Steiner L, Vance ML. Gamma Knife Radiosurgery for Medically and Surgically Refractory Prolactinomas. *Neurosurgery*. 2006;59(2):255-66.

76. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2011;114(2):303-9.
77. Sheehan JP, Xu Z, Salvetti DJ, Schmitt PJ, Vance ML. Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(6):1486-92.
78. Burman P, van Beek AP, Biller BM, Camacho-Hubner C, Mattsson AF. Radiotherapy, Especially at Young Age, Increases the Risk for De Novo Brain Tumors in Patients Treated for Pituitary/Sellar Lesions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(3):1051-8.
79. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*. 1993;38(6):571-8.
80. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;93(3):597-601.
81. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(1):1-11.
82. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurgical review*. 2009;32(2):125-32; discussion 32.
83. Veeravagu A, Lee M, Jiang B, Chang SD. The role of radiosurgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Neurosurgical focus*. 2010;28(4):E11.
84. Muller HL. Craniopharyngioma. *Endocrine reviews*. 2014;35(3):513-43.
85. Asa SL, Osamura RY, Mete O. Pituitary tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). . 2022:pp. XXX–X.
86. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, Bosman FT, Jaffe ES, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
87. Central Nervous System Tumours. WHO Classification of Tumours 5th Edition ed: WHO Classification of Tumours Editorial Board; 2021.
88. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet; beta version ahead of print]. WHO classification of tumours series. Chapter 63 5th ed ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
89. WHO. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 2. (WHO Classification of Tumours Series, 5th Ed.; Vol. 10) Lyon (France): International Agency for

Research on Cancer; 2022. Available from:

<https://Publications.Iarc.Fr>.

90. Manojlovic-Gacic E, Bollerslev J, Casar-Borota O. Invited Review: Pathology of pituitary neuroendocrine tumours: present status, modern diagnostic approach, controversies and future perspectives from a neuropathological and clinical standpoint. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2019.
91. Casar-Borota O, Boldt HB, Engström BE, Andersen MS, Baussart B, Bengtsson D, et al. Corticotroph Aggressive Pituitary Tumors and Carcinomas Frequently Harbor ATRX Mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(4):1183-94.
92. Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER, Jr. Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1076-84; discussion 84-5.
93. Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, Auger C, Borson-Chazot F, Lachuer J, et al. Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2010;163(1):35-43.
94. Jahangiri A, Wagner JR, Pekmezci M, Hiniker A, Chang EF, Kunwar S, et al. A comprehensive long-term retrospective analysis of silent corticotrophic adenomas vs hormone-negative adenomas. *Neurosurgery*. 2013;73(1):8-17; discussion -8.
95. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):183-93.
96. Sjostedt E, Bollerslev J, Mulder J, Lindskog C, Ponten F, Casar-Borota O. A specific antibody to detect transcription factor T-Pit: a reliable marker of corticotroph cell differentiation and a tool to improve the classification of pituitary neuroendocrine tumours. *Acta neuropathologica*. 2017;134(4):675-7.
97. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29(2):131-42.
98. Manojlovic-Gacic E, Engstrom BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2018;21(2):119-29.
99. Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2023;108(7):1585-601.
100. Delgrange E, Vasiljevic A, Wierinckx A, Francois P, Jouanneau E, Raverot G, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with prolactin pituitary tumor prognosis and supports the sex-related

- difference in tumor growth. *European journal of endocrinology*. 2015;172(6):791-801.
101. Li C, Xie W, Rosenblum JS, Zhou J, Guo J, Miao Y, et al. Somatic SF3B1 hotspot mutation in prolactinomas. *Nature communications*. 2020;11(1):2506.
 102. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(2):333-43.
 103. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6290-5.
 104. Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocrine pathology*. 2008;19(2):82-91.
 105. Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, Tominaga A, et al. Relationship between cytokeratin staining patterns and clinicopathological features in somatotropinoma. *European journal of endocrinology*. 2010;163(4):531-9.
 106. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2012;76(1):96-102.
 107. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *European journal of endocrinology*. 2013;168(4):491-9.
 108. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *European journal of endocrinology*. 2016;174(2):241-50.
 109. Coopmans EC, Schneiders JJ, El-Sayed N, Erler NS, Hofland LJ, van der Lely AJ, et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2020;182(6):595-605.
 110. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S, Nesland JM, Ramm-Petersen J, Lekva T, et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(11):E1730-9.
 111. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to

- adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):E66-71.
112. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(1):38-43.
 113. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2018;178(3):R89-r100.
 114. Treppiedi D, Peverelli E, Giardino E, Ferrante E, Calebiro D, Spada A, et al. Somatostatin Receptor Type 2 (SSTR2) Internalization and Intracellular Trafficking in Pituitary GH-Secreting Adenomas: Role of Scaffold Proteins and Implications for Pharmacological Resistance. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2017;49(4):259-68.
 115. Goschzik T, Gessi M, Dreschmann V, Gebhardt U, Wang L, Yamaguchi S, et al. Genomic Alterations of Adamantinomatous and Papillary Craniopharyngioma. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2017;76(2):126-34.
 116. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nature genetics*. 2014;46(2):161-5.
 117. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavernee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition Revised 2016. 4th ed: WHO; 2016.
 118. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, Taylor-Weiner A, Nayyar N, Panka DJ, et al. Dramatic Response of BRAF V600E Mutant Papillary Craniopharyngioma to Targeted Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2).
 119. Aylwin SJ, Bodi I, Beaney R. Pronounced response of papillary craniopharyngioma to treatment with vemurafenib, a BRAF inhibitor. *Pituitary*. 2016;19(5):544-6.
 120. Rostami E, Witt Nystrom P, Libard S, Wikstrom J, Casar-Borota O, Gudjonsson O. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta neurochirurgica*. 2017;159(11):2217-21.
 121. Roque A, Odia Y. BRAF-V600E mutant papillary craniopharyngioma dramatically responds to combination BRAF and MEK inhibitors. *CNS oncology*. 2017;6(2):95-9.
 122. Himes BT, Ruff MW, Van Gompel JJ, Park SS, Galanis E, Kaufmann TJ, et al. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAF V600E mutation treated with dabrafenib: case report. *Journal of neurosurgery*. 2018:1-5.

123. Juratli TA, Jones PS, Wang N, Subramanian M, Aylwin SJB, Odia Y, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. *Cancer*. 2019;125(17):2910-4.
124. Brastianos PK, Twohy E, Geyer S, Gerstner ER, Kaufmann TJ, Tabrizi S, et al. BRAF-MEK Inhibition in Newly Diagnosed Papillary Craniopharyngiomas. *The New England journal of medicine*. 2023;389(2):118-26.
125. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019;22(4):422-34.
126. Olsson DS, Bryngelsson IL, Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):55-61.
127. Oh JS, Kim HJ, Hann HJ, Kang TU, Kim DS, Kang MJ, et al. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary*. 2021;24(1):38-47.
128. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):519-26.
129. Årsrapporter Svenska Hypofysregistret: Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 16 April]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer/rapporter/>.
130. Interaktiv årsrapport: Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 16 April]. §:[Available from: <https://statistik.incanet.se/Hypofys/Rapport/>.
131. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):905-12.
132. Kim JH, Dho YS, Kim YH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, et al. Developing an optimal follow-up strategy based on the natural history of nonfunctioning pituitary adenomas. *Journal of neurosurgery*. 2018;131(2):500-6.
133. Al-Shamkhi N, Berinder K, Borg H, Burman P, Dahlqvist P, Höybye C, et al. Pituitary function before and after surgery for nonfunctioning pituitary adenomas-data from the Swedish Pituitary Register. *European journal of endocrinology*. 2023;189(2):217-24.
134. Pomeraniec IJ, Dallapiazza RF, Xu Z, Jane JA, Jr., Sheehan JP. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a matched cohort study. *Journal of neurosurgery*. 2016;125(1):202-12.

135. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*. 2009;71(5):709-14.
136. Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *Journal of neurosurgery*. 2006;104(6):876-83.
137. Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C, Stefan D, Cao K, Emery E, et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: A systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2019;72:56-64.
138. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):63-72.
139. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Posttreatment Follow-up Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E541-3.
140. Hayhurst C, Taylor PN, Lansdown AJ, Palaniappan N, Rees DA, Davies JS. Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment. *Clinical endocrinology*. 2020;92(2):89-97.
141. Lee J, Kim SW, Kim DW, Shin JY, Choi M, Oh MC, et al. Predictive model for recovery of visual field after surgery of pituitary adenoma. *Journal of neuro-oncology*. 2016;130(1):155-64.
142. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(3):415-9.
143. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):894-904.
144. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4268-75.
145. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. 2010;72(3):377-82.
146. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
147. Berinder K, Stackenas I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clinical endocrinology*. 2005;63(4):450-5.

148. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(7):2102-7.
149. Fainstein Day P, Glerean M, Lovazzano S, Pietrani M, Christiansen S, Balzaretto M, et al. Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue. *Front Horm Res*. 2010;38:50-8.
150. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96-104.
151. Williams RH, Kronenberg H. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2007.
152. De Schepper J, Schietecatte J, Velkeniers B, Blumenfeld Z, Shteinberg M, Devroey P, et al. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. *European journal of endocrinology*. 2003;149(3):201-7.
153. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(1):3-16.
154. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(3):1048-55.
155. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature reviews Endocrinology*. 2023;19(12):722-40.
156. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):273-88.
157. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236-63.
158. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19.
159. Comtois R, Robert F, Hardy J. Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):173.
160. Yener S, Comlekci A, Arda N, Men S, Yesil S. Misdiagnosis due to the hook effect in prolactin assay. *Med Princ Pract*. 2008;17(5):429-31.
161. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(1):143-69, vii.

162. Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006;28(8):1065-78.
163. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *The New England journal of medicine.* 1994;331(14):904-9.
164. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001;86(11):5256-61.
165. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1997;82(3):876-83.
166. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012;1:33.
167. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. *Neurosurgery.* 1983;12(2):180-3.
168. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril.* 1987;48(1):67-71.
169. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1989;68(2):412-8.
170. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *The New England journal of medicine.* 2007;356(1):29-38.
171. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2007;356(1):39-46.
172. Steeds RP, Stiles CE, Sharma V, Chambers JB, Lloyd G, Drake W. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Echo research and practice.* 2019;6(1):G1-g8.
173. Caputo C, Inder WJ. Letter to the Editor: "A Meta-Analysis of the Prevalence of Cardiac Valvulopathy in Patients With Hyperprolactinemia Treated With Cabergoline". *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2019;104(10):4319-20.
174. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews.* 2006;27(5):485-534.

175. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2011;14(3):222-30.
176. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(3):e32-41.
177. Hung YC, Lee CC, Yang HC, Mohammed N, Kearns KN, Nabeel AM, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *Journal of neurosurgery*. 2019:1-10.
178. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, Vasiljevic A, Jouanneau E, Burman P, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Factors of Aggressiveness in Lactotroph Tumours. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):70-6.
179. Filopanti M, Lania AG, Spada A. Pharmacogenetics of D2 dopamine receptor gene in prolactin-secreting pituitary adenomas. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(1):43-53.
180. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):43-51.
181. Andersen IB, Sørensen MGR, Dogansen SC, Cheol Ryong K, Vilar L, Feldt-Rasmussen U, et al. Withdrawal of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2022;97(5):519-31.
182. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019;48(3):569-81.
183. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *European journal of endocrinology*. 2021;185(3):G1-g33.
184. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):128-34.
185. Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M, Finke R, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(4):365-74.
186. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(3):145-55.
187. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A, Muller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):125-32.
188. Breil T, Lorz C, Choukair D, Mitnacht J, Inta I, Klose D, et al. Clinical Features and Response to Treatment of Prolactinomas in Children and

- Adolescents: A Retrospective Single-Centre Analysis and Review of the Literature. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(3):157-65.
189. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(3):1177-86.
 190. Kumar S, Sarathi V, Lila AR, Sehemby M, Memon SS, Karlekar M, et al. Giant prolactinoma in children and adolescents: a single-center experience and systematic review. *Pituitary*. 2022;25(6):819-30.
 191. Fideleff HL, Boquete HR, Suarez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res*. 2009;72(4):197-205.
 192. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):334-42.
 193. Alikasifoglu A, Celik NB, Ozon ZA, Gonc EN, Kandemir N. Management of prolactinomas in children and adolescents; which factors define the response to treatment? *Pituitary*. 2022;25(1):167-79.
 194. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 2019;33(2):101264.
 195. Robèrt J, Tsatsaris E, Berinder K, Bonelli L, Burman P, Dahlqvist P, et al. Establishing a valid cohort of patients with acromegaly by combining the National Patient Register with the Swedish Pituitary Register. *Journal of endocrinological investigation*. 2023.
 196. Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A, et al. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *The Journal of clinical investigation*. 1982;70(5):965-77.
 197. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science (New York, NY)*. 1982;218(4572):585-7.
 198. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):3933-51.
 199. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294-302.
 200. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clinical endocrinology*. 2010;72(2):203-8.
 201. Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Kleist B, Kohlmann J, Menzel C, Buslei R, et al. Predictors of quality of life in 165 patients with acromegaly: Results from a single-center study. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(1):79-88.
 202. Lesen E, Granfeldt D, Houchard A, Dinet J, Berthon A, Olsson DS, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly

- in Sweden: a register-linkage population-based study. *European journal of endocrinology*. 2017;176(2):203-12.
203. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *European journal of endocrinology*. 2016;175(3):181-90.
 204. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine reviews*. 2019;40(1):268-332.
 205. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery*. 1989;105(6):737-46.
 206. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-57.
 207. Vouzouneraki K, Esposito D, Mukka S, Granfeldt D, Ragnarsson O, Dahlqvist P, et al. Carpal tunnel syndrome in acromegaly: a nationwide study. *European journal of endocrinology*. 2021;184(2):209-16.
 208. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(4).
 209. Sesmilo G, Resmini E, Sambo M, Blanco C, Calvo F, Pazos F, et al. Prevalence of acromegaly in patients with symptoms of sleep apnea. *PloS one*. 2017;12(9):e0183539.
 210. Vouzouneraki K, Franklin KA, Forsgren M, Warn M, Persson JT, Wik H, et al. Temporal relationship of sleep apnea and acromegaly: a nationwide study. *Endocrine*. 2018;62(2):456-63.
 211. Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, et al. Oro-dental pathologies in acromegaly. *Endocrine*. 2018;60(2):323-8.
 212. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(6):2182-8.
 213. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *European journal of endocrinology*. 2016;175(4):R147-56.
 214. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1-13.
 215. Boguszewski CL, Boguszewski M. Growth Hormone's Links to Cancer. *Endocrine reviews*. 2019;40(2):558-74.
 216. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Incidence of Benign and Malignant Tumors in Patients With Acromegaly Is Increased: A Nationwide Population-based Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(12):3487-96.

217. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2008;159(2):89-95.
218. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2018;179(1):59-71.
219. Arnardóttir S, Järås J, Burman P, Berinder K, Dahlqvist P, Erfurth EM, et al. Long-term outcomes of patients with acromegaly: a report from the Swedish Pituitary Register. *European journal of endocrinology*. 2022;186(3):329-39.
220. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *European journal of endocrinology*. 2018;178(5):459-69.
221. Esposito D, Olsson DS, Franzén S, Miftaraj M, Nåtman J, Gudbjörnsdóttir S, et al. Effect of Diabetes on Morbidity and Mortality in Patients With Acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(9):2483-92.
222. Bang P. Pediatric Implications of Normal Insulin-GH-IGF-Axis Physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
223. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Ohrvall M, Sundbom M, Karlsson FA. Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity--and a comparison with GH deficiency. *European journal of endocrinology*. 2006;154(1):53-9.
224. Engstrom BE, Karlsson FA, Wide L. Marked gender differences in ambulatory morning growth hormone values in young adults. *Clinical chemistry*. 1998;44(6 Pt 1):1289-95.
225. Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):33-45.
226. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation London 2011. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
227. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clinical chemistry*. 2011;57(4):555-9.
228. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-i and growth hormone assays. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2015;44(1):27-34.
229. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(9):3450-8.
230. Eden Engstrom B, Karlsson FA, Naessen T, Gillberg P, Wide L. Ambulatory morning growth hormone concentrations increase in men

- and decrease in women with age. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2002;62(1):25-31.
231. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature reviews Endocrinology*. 2018;14(9):552-61.
 232. Manolopoulou J, Alami Y, Petersenn S, Schopohl J, Wu Z, Strasburger CJ, et al. Automated 22-kD growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant. *Clinical chemistry*. 2012;58(10):1446-56.
 233. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *European journal of endocrinology*. 2019;181(1):55-67.
 234. Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1254-62.
 235. Ribeiro-Oliveira A, Jr., Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2011;164(1):17-22.
 236. Kim J, Hwang YA, Park YW, Moon JH, Kim EH, Hong JW, et al. Revisiting growth hormone nadir cut-offs for remission in patients with acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2022;186(6):657-65.
 237. Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Gasperi M, Giusti M, Colao A, et al. Three-hour spontaneous GH secretion profile is as reliable as oral glucose tolerance test for the diagnosis of acromegaly. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(2):123-7.
 238. Hage M, Kamenicky P, Chanson P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: From Normal to Pathological Conditions. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):244-55.
 239. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurological research*. 2017;39(5):387-98.
 240. Yang C, Li G, Jiang S, Bao X, Wang R. Preoperative Somatostatin Analogues in Patients with Newly-diagnosed Acromegaly: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Scientific reports*. 2019;9(1):14070.
 241. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):791-9.
 242. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prevost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy

- in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(4):1282-90.
243. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(4):1699-708.
 244. Samson SL, Nachtigall LB, Flaseriu M, Gordon MB, Bolanowski M, Labadzhyan A, et al. Maintenance of Acromegaly Control in Patients Switching From Injectable Somatostatin Receptor Ligands to Oral Octreotide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(10):e3785-97.
 245. Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castano JP, et al. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues--Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2015;25(5):262-7.
 246. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1040-50.
 247. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4554-63.
 248. Lundin P, Edén Engström B, Karlsson FA, Burman P. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1997;18(4):765-72.
 249. Mondin A, Manara R, Voltan G, Tizianel I, Denaro L, Ferrari M, et al. Pasireotide-Induced Shrinkage in GH and ACTH Secreting Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:935759.
 250. Stewart PM, Stewart SE, Clark PM, Sheppard MC. Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatin-LAR). *Clinical endocrinology*. 1999;50(3):295-9.
 251. Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *European journal of endocrinology*. 2008;159(5):517-23.
 252. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1992;21(3):713-35.

253. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1327-35.
254. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121-8.
255. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):72-8.
256. Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, Kros JM, Dogan F, van der Lely AJ, et al. Low beta-arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2016;174(5):651-62.
257. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Intravenous octreotide test predicts the long term outcome of treatment with octreotide-long-acting repeatable in active acromegaly. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2005;15(3):200-6.
258. Gilbert JA, Miell JP, Chambers SM, McGregor AM, Aylwin SJ. The nadir growth hormone after an octreotide test dose predicts the long-term efficacy of somatostatin analogue therapy in acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2005;62(6):742-7.
259. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *The New England journal of medicine*. 2000;342(16):1171-7.
260. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9295):1754-9.
261. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *European journal of endocrinology*. 2018;179(6):419-27.
262. Lindberg-Larsen R, Møller N, Schmitz O, Nielsen S, Andersen M, Orskov H, et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1724-8.
263. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(10):5684-91.
264. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9471):1644-6.

265. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *European journal of endocrinology*. 2011;164(3):325-33.
266. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2009;71(4):549-57.
267. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(10):3644-52.
268. Bonert V, Mirocha J, Carmichael J, Yuen KCJ, Araki T, Melmed S. Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(9).
269. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(11):875-84.
270. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine*. 2016;53(1):210-9.
271. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1239-45.
272. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee C-C, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2019;84(3):717-25.
273. Sims-Williams HP, Rajapaksa K, Sinha S, Radatz M, Walton L, Yianni J, et al. Radiosurgery as primary management for acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2019;90(1):114-21.
274. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2019;84(3):717-25.
275. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(8):4483-8.
276. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with

- normal insulin-like growth factor-I levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):495-500.
277. Ronchi CL, Varca V, Giavoli C, Epaminonda P, Beck-Peccoz P, Spada A, et al. Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(3):1377-82.
 278. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *European journal of endocrinology*. 2005;152(3):379-87.
 279. Fernandez Mateos C, Garcia-Uria M, Morante TL, Garcia-Uria J. Acromegaly: surgical results in 548 patients. *Pituitary*. 2017;20(5):522-8.
 280. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *European journal of endocrinology*. 2019;180(4):K21-k9.
 281. Caron P, Broussaud Sp, Bertherat Jr, Borson-Chazot Fo, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(10):4680-7.
 282. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *European journal of endocrinology*. 2014;170(2):301-10.
 283. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Management of endocrine disease: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *European journal of endocrinology*. 2017;177(1):R1-r12.
 284. Assal A, Malcolm J, Lochnan H, Keely E. Preconception counselling for women with acromegaly: More questions than answers. *Obstetric medicine*. 2016;9(1):9-14.
 285. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarthy J, et al. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(1):384-91.
 286. Wu Z, Bidlingmaier M, Friess SC, Kirk SE, Buchinger P, Schiessl B, et al. A new nonisotopic, highly sensitive assay for the measurement of human placental growth hormone: development and clinical implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(2):804-11.
 287. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2010;72(5):668-77.
 288. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clinical endocrinology*. 2012;76(2):264-71.

289. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, Åkerblad AC, Jönsson P, Camacho-Hübner C, et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine*. 2015;49(3):769-73.
290. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimmer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3374-7.
291. Bendor-Samuel OM, Pal A, Cudlip S, Anderson G, Salgia S, Makaya T. Pituitary gigantism: a rare learning opportunity. *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2020;105(2):111-6.
292. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *The New England journal of medicine*. 2014;371(25):2363-74.
293. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An update on the genetics of benign pituitary adenomas in children and adolescents. *Current opinion in endocrine and metabolic research*. 2018;1:19-24.
294. Josefson J, Listernick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(3):433-6.
295. Marino AC, Taylor DG, Desai B, Jane JA, Jr. Surgery for Pediatric Pituitary Adenomas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2019;30(4):465-71.
296. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;78(3):744-52.
297. Tritos NA, Biller BMK. Current management of Cushing's disease. *Journal of internal medicine*. 2019;286(5):526-41.
298. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(6):2375-84.
299. Wengander S, Trimpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clinical endocrinology*. 2019;91(2):263-70.
300. Papakokkinou E, Piasecka M, Carlsen HK, Chantzichristos D, Olsson DS, Dahlqvist P, et al. Prevalence of Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy in patients with cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2021;24(5):797-809.
301. Bengtsson D, Ragnarsson O, Berinder K, Dahlqvist P, Eden Engstrom B, Ekman B, et al. Psychotropic drugs in patients with Cushing's disease before diagnosis and at long-term follow-up - a nationwide study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021.
302. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine

- Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
303. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(6).
 304. Bäcklund N, Brattsand G, Lundstedt S, Aardal E, Bartuseviciene I, Berinder K, et al. Salivary cortisol and cortisone in diagnosis of Cushing's syndrome - a comparison of six different analytical methods. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2023;61(10):1780-91.
 305. Berndt V, Dahlqvist P, de Verdier J, Ryberg H, Ragnarsson O. The diagnostic value of salivary cortisol and salivary cortisone in patients with suspected hypercortisolism. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:1028804.
 306. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
 307. Backlund N, Brattsand G, Israelsson M, Ragnarsson O, Burman P, Eden Engstrom B, et al. Reference intervals of salivary cortisol and cortisone and their diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2020;182(6):569-82.
 308. Jahandideh D, Swearingen B, Nachtigall LB, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Characterization of cyclic Cushing's disease using late night salivary cortisol testing. *Clinical endocrinology*. 2018;89(3):336-45.
 309. Mullan KR, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2007;14(4):317-22.
 310. Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: Screening and confirmatory testing. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2021;35(1):101519.
 311. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical epidemiology*. 2015;7:281-93.
 312. Ueland GA, Methlie P, Kellmann R, Bjorgaas M, Asvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *European journal of endocrinology*. 2017;176(6):705-13.
 313. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clinical endocrinology*. 2013;78(5):673-80.
 314. Chan KC, Lit LC, Law EL, Tai MH, Yung CU, Chan MH, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clinical chemistry*. 2004;50(4):757-9.
 315. Mericq MV, Cutler GB, Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(2):682-4.

316. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):M33-8.
317. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuniello D, Graziadio C, Damiani L, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocrine connections*. 2020;9(1):R1-R13.
318. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(12):847-75.
319. Besemer F, Pereira AM, Smit JW. Alcohol-induced Cushing syndrome. Hypercortisolism caused by alcohol abuse. *Neth J Med*. 2011;69(7):318-23.
320. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *Jama*. 2023;330(2):170-81.
321. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, Iacuniello D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:129.
322. Valizadeh M, Ahmadi AR, Ebadinejad A, Rahmani F, Abiri B. Diagnostic accuracy of bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropin-releasing hormone in ACTH-dependent Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2022;23(5):881-92.
323. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2007;157(3):271-7.
324. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of hypertension*. 2015;33(1):44-60.
325. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:44-9.
326. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine reviews*. 2015;36(4):385-486.
327. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management. *Drugs*. 2017;77(8):829-42.
328. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):188-94.
329. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:65-70.
330. Ragnarsson O, Berglund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):E1640-8.

331. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinical endocrinology*. 2013;78(4):481-8.
332. Wagner J, Langlois F, Lim DST, McCartney S, Fleseriu M. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:805.
333. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:55-9.
334. Varlamov EV, Langlois F, Vila G, Fleseriu M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cardiovascular risk assessment, thromboembolism, and infection prevention in Cushing's syndrome: a practical approach. *European journal of endocrinology*. 2021;184(5):R207-r24.
335. Bengtsson D, Ragnarsson O, Berinder K, Dahlqvist P, Edén Engström B, Ekman B, et al. Increased Mortality Persists after Treatment of Cushing's Disease: A Matched Nationwide Cohort Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(6):bvac045.
336. Varlamov EV, Vila G, Fleseriu M. Perioperative Management of a Patient With Cushing Disease. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(3):bvac010.
337. Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O. Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2019;180(5):D9-D18.
338. Papakokkinou E, Olsson DS, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, et al. Excess Morbidity Persists in Patients With Cushing's Disease During Long-term Remission: A Swedish Nationwide Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(8).
339. Piasecka M, Papakokkinou E, Valassi E, Santos A, Webb SM, de Vries F, et al. Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism. *Journal of internal medicine*. 2020;288(2):168-82.
340. Broersen LHA, Andela CD, Dekkers OM, Pereira AM, Biermasz NR. Improvement but No Normalization of Quality of Life and Cognitive Functioning After Treatment of Cushing Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5325-37.
341. Uvelius E, Hoglund P, Valdemarsson S, Siesjö P. An early post-operative ACTH suppression test can safely predict short- and long-term remission after surgery of Cushing's disease. *Pituitary*. 2018;21(5):490-8.
342. Ragnarsson O. Cushing's syndrome - Disease monitoring: Recurrence, surveillance with biomarkers or imaging studies. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2020:101382.
343. Newell-Price J, Pivonello R, Tabarin A, Fleseriu M, Witek P, Gadelha MR, et al. Use of late-night salivary cortisol to monitor response to medical treatment in Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2020;182(2):207-17.

344. Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, Nieman LK, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. *Surgery*. 1993;114(6):1138-43.
345. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *The American journal of medicine*. 1980;68(2):224-30.
346. Zhang CD, Li D, Singh S, Suresh M, Thangamuthu K, Nathani R, et al. Glucocorticoid withdrawal syndrome following surgical remission of endogenous hypercortisolism: a longitudinal observational study. *European journal of endocrinology*. 2023;188(7):592-602.
347. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(3):912-9.
348. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes ML, Loiseau H, et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clinical endocrinology*. 2015;82(2):260-6.
349. Amlashi FG, Swearingen B, Faje AT, Nachtigall LB, Miller KK, Klibanski A, et al. Accuracy of Late-Night Salivary Cortisol in Evaluating Postoperative Remission and Recurrence in Cushing's Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(10):3770-7.
350. Reincke M, Albani A, Assie G, Bancos I, Brue T, Buchfelder M, et al. Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *European journal of endocrinology*. 2021;184(3):P1-p16.
351. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *European journal of endocrinology*. 2006;154(1):109-18.
352. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clinical endocrinology*. 2003;58(3):302-8.
353. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, et al. Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):E392-402.
354. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017;55(2):555-63.
355. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA, Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary*. 2016;19(1):30-8.

356. Brue T, Amodru V, Castinetti F. Management of endocrine disease: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *European journal of endocrinology*. 2018;178(6):R259-R66.
357. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:136-49.
358. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):125-31.
359. Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3262-5.
360. Lodish MB, Gourgari E, Sinaii N, Hill S, Libuit L, Mastroyannis S, et al. Skeletal maturation in children with Cushing syndrome is not consistently delayed: the role of corticotropin, obesity, and steroid hormones, and the effect of surgical cure. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(4):801-6.
361. Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2013;42(3):477-88.
362. Dorn LD, Cerrone P. Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. *Clinical nursing research*. 2000;9(4):420-40.
363. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018;47(2):451-62.
364. Tabarin A, Assié G, Barat P, Bonnet F, Bonneville JF, Borson-Chazot F, et al. Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) on diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83(2):119-41.
365. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary*. 2004;7(4):249-52.
366. Hanba C, Svider PF, Shkoukani MA, Sheyn A, Jacob JT, Eloy JA, et al. Pediatric pituitary resection: characterizing surgical approaches and complications. *International forum of allergy & rhinology*. 2017;7(1):72-9.
367. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N, Keil MF, Stratakis CA. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1483-91.
368. Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE, Wahlberg J, et al. National Incidence and Prevalence of TSH-Secreting Pituitary Adenomas in Sweden. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(2):626-35.
369. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and

- treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *European thyroid journal*. 2013;2(2):76-82.
370. Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *European journal of endocrinology*. 2017;177(4):R183-R97.
 371. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *European journal of endocrinology*. 2003;148(4):433-42.
 372. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 2005;62(2):176-81.
 373. Erdheim J. Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. *Sitzber math-naturwiss Klasse Kais Akad Wissenschaft*. 1904;113 (Abteil II):537-726.
 374. Cushing HW. Intracranial tumors. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto. Thomas, Springfield. 1932:93-8.
 375. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):467-74.
 376. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. *Neuro-oncology*. 2012;14(8):1070-8.
 377. Gao S, Shi X, Wang Y, Qian H, Liu C. Malignant transformation of craniopharyngioma: case report and review of the literature. *Journal of neuro-oncology*. 2011;103(3):719-25.
 378. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *Journal of neurosurgery*. 1998;89(4):547-51.
 379. Green AL, Yeh JS, Dias PS. Craniopharyngioma in a mother and daughter. *Acta neurochirurgica*. 2002;144(4):403-4.
 380. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocrine reviews*. 2006;27(4):371-97.
 381. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen J, van der Lely AJ, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. *European journal of endocrinology*. 2018;178(1):11-22.
 382. Bulow B, Attewell R, Hagmar L, Malmstrom P, Nordstrom CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(11):3897-904.

383. Crowley RK, Hamnvik OP, O'Sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, et al. Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clinical endocrinology*. 2010;73(4):516-21.
384. Muller HL. Management of endocrine disease: Childhood-onset Craniopharyngioma: state of the art of care in 2018. *European journal of endocrinology*. 2019.
385. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clinical endocrinology*. 2005;62(2):197-204.
386. Fjalldal S, Holmer H, Rylander L, Elfving M, Ekman B, Osterberg K, et al. Hypothalamic involvement predicts cognitive performance and psychosocial health in long-term survivors of childhood craniopharyngioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(8):3253-62.
387. Capatina C, Vintila M, Gherlan I, Dumitraşcu A, Caragheorgheopol A, Procopiuc C, et al. CRANIOPHARYNGIOMA - CLINICAL AND THERAPEUTIC OUTCOME DATA IN A MIXED COHORT OF ADULT AND PAEDIATRIC CASES. *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)*. 2018;14(4):549-55.
388. Fruhwald MC, Rickert CH, O'Dorisio MS, Madsen M, Warmuth-Metz M, Khanna G, et al. Somatostatin receptor subtype 2 is expressed by supratentorial primitive neuroectodermal tumors of childhood and can be targeted for somatostatin receptor imaging. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(9):2997-3006.
389. Cohen M, Guger S, Hamilton J. Long term sequelae of pediatric craniopharyngioma - literature review and 20 years of experience. *Frontiers in endocrinology*. 2011;2:81.
390. van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, Bulthuis LCM, van den Akker ELT, van Santen HM. Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review. *Endocrine reviews*. 2019;40(1):193-235.
391. Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2588-93.
392. Holmer H, Pozarek G, Wirfält E, Popovic V, Ekman B, Björk J, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5395-402.
393. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Response to Letter: "Pediatric Obesity- Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline". *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(6):2123-4.

394. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
395. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *Jama*. 2014;312(9):923-33.
396. Goldfield GS, Lorello C, Doucet E. Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: a mechanism of reduced reinforcing value of food? *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(2):308-15.
397. Sokol MS, Gray NS, Goldstein A, Kaye WH. Methylphenidate treatment for bulimia nervosa associated with a cluster B personality disorder. *The International journal of eating disorders*. 1999;25(2):233-7.
398. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2016;310(10):R885-95.
399. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):342-62.
400. van Santen HM, Schouten-Meeteren AY, Serlie M, Meijneke RW, van Trotsenburg AS, Verberne H, et al. Effects of T3 treatment on brown adipose tissue and energy expenditure in a patient with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(1-2):53-7.
401. Fernandes JK, Klein MJ, Ater JL, Kuttlesch JF, Vassilopoulou-Sellin R. Triiodothyronine supplementation for hypothalamic obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2002;51(11):1381-3.
402. Guran T, Turan S, Bereket A, Akcay T, Unluguzel G, Bas F, et al. The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1043-8.
403. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21 Suppl 1(Suppl 1):1-87.
404. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5189-98.

405. Inge TH, Pfluger P, Zeller M, Rose SR, Burget L, Sundararajan S, et al. Gastric bypass surgery for treatment of hypothalamic obesity after craniopharyngioma therapy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(8):606-9.
406. Müller HL, Gebhardt U, Maroske J, Hanisch E. Long-term follow-up of morbidly obese patients with childhood craniopharyngioma after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Klinische Padiatrie*. 2011;223(6):372-3.
407. Bretault M, Laroche S, Lacorte JM, Barsamian C, Polak M, Raffin-Sanson ML, et al. Postprandial GLP-1 Secretion After Bariatric Surgery in Three Cases of Severe Obesity Related to Craniopharyngiomas. *Obesity surgery*. 2016;26(5):1133-7.
408. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Wallenius V, Janssen JA, Delhanty PJ, et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. *International journal of obesity* (2005). 2017;41(2):210-6.
409. Bretault M, Boillot A, Muzard L, Poitou C, Oppert JM, Barsamian C, et al. Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2239-46.
410. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2683-93.
411. Zada G, Kintz N, Pulido M, Amezcua L. Prevalence of neurobehavioral, social, and emotional dysfunction in patients treated for childhood craniopharyngioma: a systematic literature review. *PloS one*. 2013;8(11):e76562.
412. Ismail D, O'Connell MA, Zacharin MR. Dexamphetamine use for management of obesity and hypersomnolence following hypothalamic injury. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2006;19(2):129-34.
413. Pickering L, Jennum P, Gammeltoft S, Poulsen L, Feldt-Rasmussen U, Klose M. Sleep-wake and melatonin pattern in craniopharyngioma patients. *European journal of endocrinology*. 2014;170(6):873-84.
414. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 1986;9(4):519-24.
415. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):263-76.
416. Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood

- craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(4):583-9.
417. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(10):1199-236.
 418. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2007;30(11):1445-59.
 419. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):576-84.
 420. Müller HL, Heinrich M, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, et al. Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma--influence on short-term and long-term weight gain. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2003;111(6):330-4.
 421. Tiosano D, Eisentein I, Militianu D, Chrousos GP, Hochberg Z. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in hypothalamic obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(1):379-84.
 422. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5435-40.
 423. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clinical endocrinology*. 2006;64(5):556-60.
 424. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N, Bengtsson B, Jakobsson KE, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *European journal of endocrinology*. 2012;166(6):1061-8.
 425. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(11):3888-921.
 426. van Santen SS, Olsson DS, Hammarstrand C, Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Van der Lely AJ, et al. Diagnosing Metabolic

- Syndrome in Craniopharyngioma Patients: Body Composition versus BMI. *European journal of endocrinology*. 2019.
427. Buchfelder M, Schlaffer SM, Lin F, Kleindienst A. Surgery for craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013;16(1):18-25.
 428. Cagnazzo F, Zoli M, Mazzatenta D, Gompel JJV. Endoscopic and Microscopic Transsphenoidal Surgery of Craniopharyngiomas: A Systematic Review of Surgical Outcomes Over Two Decades. *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery*. 2018;79(3):247-56.
 429. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(5):299-312.
 430. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *European journal of endocrinology*. 2011;165(1):17-24.
 431. Puget S. Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:64.
 432. de Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(7):2734-7.
 433. Thompson D, Phipps K, Hayward R. Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005;21(8-9):660-8.
 434. Fjaldal S, Follin C, Gabery S, Sundgren PC, Björkman-Burtscher IM, Lätt J, et al. Detailed assessment of hypothalamic damage in craniopharyngioma patients with obesity. *International journal of obesity (2005)*. 2019;43(3):533-44.
 435. Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(1-2):19-26.
 436. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinou C, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2376-82.
 437. Moussazadeh N, Prabhu V, Bander ED, Cusick RC, Tsiouris AJ, Anand VK, et al. Endoscopic endonasal versus open transcranial resection of craniopharyngiomas: a case-matched single-institution analysis. *Neurosurgical focus*. 2016;41(6):E7.
 438. Lin LL, El Naqa I, Leonard JR, Park TS, Hollander AS, Michalski JM, et al. Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2008;1(2):126-30.

439. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *Journal of neuro-oncology*. 2012;108(1):133-9.
440. Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJ, et al. Craniopharyngioma--a long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1993;26(1):1-10.
441. Jeon C, Kim S, Shin HJ, Nam DH, Lee JI, Park K, et al. The therapeutic efficacy of fractionated radiotherapy and gamma-knife radiosurgery for craniopharyngiomas. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(12):1621-5.
442. Zhang S, Fang Y, Cai BW, Xu JG, You C. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;7(7):Cd008890.
443. Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurgical focus*. 2010;28(4):E13.
444. Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L, Chen RH, Lee YY, Liang ML, et al. Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. *Neuro-oncology*. 2017;19(10):1398-407.
445. Julow J, Backlund EO, Lányi F, Hajda M, Bálint K, Nyáry I, et al. Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas. *Neurosurgery*. 2007;61(2):288-95; discussion 95-6.
446. Julow JV. Intracystic irradiation for craniopharyngiomas. *Pituitary*. 2013;16(1):34-45.
447. Van den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R. Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. *Journal of neurosurgery*. 1992;77(4):545-50.
448. Vanhauwaert D, Hallaert G, Baert E, Van Roost D, Okito JP, Caemaert J. Treatment of cystic craniopharyngioma by endocavitary instillation of yttrium⁹⁰ radioisotope--still a valuable treatment option. *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery*. 2013;74(5):307-12.
449. Park HJ, Dho YS, Kim JH, Kim JW, Park CK, Kim YH. Recurrence Rate and Prognostic Factors for the Adult Craniopharyngiomas in Long-Term Follow-Up. *World neurosurgery*. 2020;133:e211-e7.
450. Hill TK, Baine MJ, Verma V, Alam M, Lyden ER, Lin C, et al. Patterns of Care in Pediatric Craniopharyngioma: Outcomes Following Definitive Radiotherapy. *Anticancer research*. 2019;39(2):803-7.
451. Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen J, Catsman-Berreoets CE, Michiels EMC, van Veelen-Vincent MC, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma. *European journal of endocrinology*. 2017;176(6):755-67.

452. Sowithayasakul P, Boekhoff S, Bison B, Muller HL. Pregnancies after childhood craniopharyngioma - Results of KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 and review of the literature. *Neuroendocrinology*. 2020.
453. Kodama T, Matsukado Y, Miura M, Takada A. Natural pregnancy and normal delivery after intracapsular irradiation for symptomatic craniopharyngioma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1986;26(1):40-3.
454. Maniker AH, Krieger AJ. Rapid recurrence of craniopharyngioma during pregnancy with recovery of vision: a case report. *Surg Neurol*. 1996;45(4):324-7.
455. Aydin Y, Can SM, Gulkilik A, Turkmenoglu O, Alatli C, Ziyal I. Rapid enlargement and recurrence of a preexisting intrasellar craniopharyngioma during the course of two pregnancies. Case report. *Journal of neurosurgery*. 1999;91(2):322-4.
456. Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021;23(2):363-73.
457. Shoemaker AH, Silver HJ, Buchowski M, Slaughter JC, Yanovski JA, Elfers C, et al. Energy balance in hypothalamic obesity in response to treatment with a once-weekly GLP-1 receptor agonist. *International journal of obesity (2005)*. 2022;46(3):623-9.
458. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clinical endocrinology*. 2012;76(2):151-60.
459. Langlois F, Manea A, Lim DST, McCartney S, Yedinak CG, Cetas JS, et al. High prevalence of adrenal insufficiency at diagnosis and headache recovery in surgically resected Rathke's cleft cysts-a large retrospective single center study. *Endocrine*. 2019;63(3):463-9.
460. Nishioka H, Haraoka J, Izawa H, Ikeda Y. Headaches associated with Rathke's cleft cyst. *Headache*. 2006;46(10):1580-6.
461. Petersson M, Berinder K, Eden Engström B, Tsatsaris E, Ekman B, Wahlberg J, et al. Natural history and surgical outcome of Rathke's cleft cysts-A study from the Swedish Pituitary Registry. *Clinical endocrinology*. 2022;96(1):54-61.
462. Himonakos C, Burman P, Borg H, Dahlqvist P, Engström BE, Ekman B, et al. Long-term follow-up of 84 patients with giant prolactinomas - a Swedish nationwide study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2023.
463. Burman P, Trouillas J, Losa M, McCormack A, Petersenn S, Popovic V, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *European journal of endocrinology*. 2022;187(4):593-605.
464. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European journal of endocrinology*. 2018;178(3):265-76.

465. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Dekkers O, Popovic V, Wierinckx A, et al. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician's questions. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2020;21(2):243-51.
466. Simon J, Perez-Rivas LG, Zhao Y, Chasseloup F, Lasolle H, Cortet C, et al. Prevalence and clinical correlations of SF3B1 variants in lactotroph tumours. *European journal of endocrinology*. 2023;189(3):372-8.
467. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(12):3649-60.
468. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, Jr., et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1997;79(4):804-12.
469. Santos-Pinheiro F, Penas-Prado M, Kamiya-Matsuoka C, Waguespack SG, Mahajan A, Brown PD, et al. Treatment and long-term outcomes in pituitary carcinoma: a cohort study. *European journal of endocrinology*. 2019;181(4):397-407.
470. Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(4):1689-98.
471. Ilie MD, Villa C, Cuny T, Cortet C, Assie G, Baussart B, et al. Real-life efficacy and predictors of response to immunotherapy in pituitary tumors: a cohort study. *European journal of endocrinology*. 2022;187(5):685-96.
472. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):622-45.
473. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clinical endocrinology*. 2011;74(1):9-20.
474. Semple PL, Jane JA, Jr., Laws ER, Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 2007;61(5):956-61; discussion 61-2.
475. Abbara A, Clarke S, Eng PC, Milburn J, Joshi D, Comninou AN, et al. Clinical and biochemical characteristics of patients presenting with pituitary apoplexy. *Endocrine connections*. 2018.
476. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *European journal of endocrinology*. 2015;172(5):R179-90.
477. Rutkowski MJ, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Surgical intervention for pituitary apoplexy: an analysis of functional outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2018;129(2):417-24.
478. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2016;370:258-62.

479. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2019;33(6):101371.
480. de Vries F, van Furth WR, Biermasz NR, Pereira AM. Hypophysitis: A comprehensive overview. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2021;50(4):104076.
481. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(1):10-28.
482. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hypophysitis: diagnosis and treatment. *European journal of endocrinology*. 2018;179(3):R151-r63.
483. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *European journal of endocrinology*. 2022;187(6):G1-g21.
484. Jacques JP, Valadares LP, Moura AC, Oliveira MRF, Naves LA. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy - A systematic review. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1091185.
485. Di Dalmazi G, Ippolito S, Lupi I, Caturegli P. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors: a 10-year assessment. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2019;14(6):381-98.
486. Honegger J, Giese S, Nasi-Kordhishti I, Donegan DM. Pregnancy-related hypophysitis revisited. *European journal of endocrinology*. 2023;188(2).
487. Jipa A, Jain V. Imaging of the sellar and parasellar regions. *Clinical imaging*. 2021;77:254-75.
488. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, Prattipati V. Neuroimaging of the Pituitary Gland: Practical Anatomy and Pathology. *Radiologic clinics of North America*. 2020;58(6):1115-33.
489. Kurokawa R, Ota Y, Gonoï W, Hagiwara A, Kurokawa M, Mori H, et al. MRI Findings of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis: Possible Association with Fibrosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2020;41(9):1683-9.
490. Nakata Y, Sato N, Masumoto T, Mori H, Akai H, Nobusawa H, et al. Parasellar T2 dark sign on MR imaging in patients with lymphocytic hypophysitis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(10):1944-50.
491. Agarwal A, Bathla G. Parasellar T2 dark sign on magnetic resonance imaging to differentiate lymphocytic hypophysitis from pituitary adenoma. *Surgical neurology international*. 2020;11:239.
492. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):599-614.
493. Guaraldi F, Casar-Borota O, Jaffrain-Rea M-L. Hypophysitis. In: Martini IHaL, editor. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second*

- Edition) [Elektronisk resurs]. 2. 2nd Edition ed: Academic Press; 2018. p. 325-38.
494. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *The American journal of pathology*. 2016;186(12):3225-35.
 495. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Science translational medicine*. 2014;6(230):230ra45.
 496. Hunn BH, Martin WG, Simpson S, Jr., McLean CA. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary*. 2014;17(4):357-65.
 497. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):639-50.
 498. Hanna B, Li YM, Beutler T, Goyal P, Hall WA. Xanthomatous hypophysitis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(7):1091-7.
 499. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Hankinson TC. Review of xanthomatous lesions of the sella. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2017;27(3):377-95.
 500. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern rheumatology*. 2012;22(1):21-30.
 501. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9976):1460-71.
 502. Vasaitis L, Wikström J, Ahlström S, Gudjonsson O, Kumlien E, Edén Engström B, et al. Histopathological findings in the landscape of IgG4-related pathology in patients with pituitary dysfunction: Review of six cases. *Journal of neuroendocrinology*. 2021;33(3):e12942.
 503. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):77-87.
 504. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1971-80.
 505. Donegan D, Saeed Z, Delivanis DA, Murad MH, Honegger J, Amereller F, et al. Outcomes of Initial Management Strategies in Patients With Autoimmune Lymphocytic Hypophysitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(4):1170-90.

506. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(10):3631-5.
507. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *European journal of endocrinology*. 2004;150(1):1-8.
508. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *European journal of endocrinology*. 2005;153(2):257-64.
509. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(8):3083-93.
510. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *Journal of women's health (2002)*. 2020;29(1):57-64.
511. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10058):2403-15.
512. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocrine reviews*. 2010;31(3):301-42.
513. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(4):1466-75.
514. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(10):3954-61.
515. Smyczynska J, Hilczer M, Stawerska R, Lewinski A. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy - clinical implications. *Thyroid research*. 2010;3(1):2.
516. Giavoli C, Libe R, Corbetta S, Ferrante E, Lania A, Arosio M, et al. Effect of recombinant human growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult GH-deficient patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5397-401.
517. Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S, Bengtsson BA, Jakobsson KE, Johannsson G, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *European journal of endocrinology*. 2009;161(5):663-9.
518. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal

- insufficiency. *The New England journal of medicine*. 1999;341(14):1013-20.
519. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):2046-52.
 520. Johansen N, Linden Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(8):966-9.
 521. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-97.
 522. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(8):2761-84.
 523. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(4):239-44.
 524. Sahlsten MJ, Larsson IE, Sjostrom B, Plos KA. An analysis of the concept of patient participation. *Nursing forum*. 2008;43(1):2-11.
 525. Adams RJ. Improving health outcomes with better patient understanding and education. *Risk management and healthcare policy*. 2010;3:61-72.
 526. Ehn OR, O. Hypofyssvikt: Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 2018. Available from: https://endokrinologforeningen.se/wp-content/uploads/2018/10/180313_Hypofyssvikt_2018_Final.pdf.
 527. Regionala cancercentrum i Samverkan. Kontaktsjuksköterska. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>.
 528. Fegran L, Hall EO, Uhrenfeldt L, Aagaard H, Ludvigsen MS. Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: a qualitative metasynthesis. *International journal of nursing studies*. 2014;51(1):123-35.
 529. Hislop J, Mason H, Parr JR, Vale L, Colver A. Views of Young People With Chronic Conditions on Transition From Pediatric to Adult Health Services. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2016;59(3):345-53.
 530. Yuan W. Managing the patient with transsphenoidal pituitary tumor resection. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2013;45(2):101-7; quiz E1-2.

531. Lynn SJ. Caring for patients with lumbar drains. 2016;11(3). American nurse today; 2016.
532. Melikoğlu. Nursing care of an Individual with Pituitary Tumor. 2018;7(2). The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing. 2018;86-92.
533. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Nery B, de Moura SM, Cote DJ, et al. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. Neurosurgical focus. 2015;38(2):E12.
534. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, editor Self-care in the context of primary health care 2009 2009; New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia.
535. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2008;37(1):235-61, x.
536. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. European journal of endocrinology. 2013;169(1):17-22.
537. Gau M, Takasawa K. Initial patient choice of a growth hormone device improves child and adolescent adherence to and therapeutic effects of growth hormone replacement therapy. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 2017;30(9):989-93.
538. Sexual and reproductive health WHO; [cited 2020 20 April]. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en/.
539. Sex, hälsa och välbefinnande. Östersund: Statens folkhälsoinstitut; 2012.
540. Löfgren-Mårtenson L. Sexualitet. Malmö: Liber; 2013.
541. Verschuren JEA, Enzlin P, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Dekker R. Chronic Disease and Sexuality: A Generic Conceptual Framework. The Journal of Sex Research. 2010;47(2-3):153-70.
542. Hulter B. Sexualitet och hälsa : begränsningar och möjligheter. Lund: Studentlitteratur; 2004.
543. Cleary V, Hegarty J. Understanding sexuality in women with gynaecological cancer. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2011;15(1):38-45.
544. Legato MJ. Eve's rib : the new science of gender-specific medicine and how it can save your life. New York: Harmony Books; 2002.
545. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency--testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. Sexual health. 2006;3(2):73-8.
546. Dellenborg L, Persson JT, Jakobsson Ung E, Johannsson G, Olofsson A-C, Björkman I. Perspectives on Sexuality Among Patients with Hypopituitarism: Broadening the Medical Focus on Sexual Function to Include Sexual Wellbeing. Sexuality and Disability. 2020.

547. Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clinical endocrinology*. 2009;70(4):503-11.
548. Papakokkinou E, Johansson B, Berglund P, Ragnarsson O. Mental Fatigue and Executive Dysfunction in Patients with Cushing's Syndrome in Remission. *Behavioural neurology*. 2015;2015:173653.
549. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, Mulhern RK, Thompson SJ, Wilson MW, et al. Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(3):533-42.
550. Anderson CA, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-DeMasters BK. Neurobehavioral outcome in pediatric craniopharyngioma. *Pediatric neurosurgery*. 1997;26(5):255-60.
551. Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal SM, et al. Long-Term Outcome in Children and Adolescents after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(10):3196-202.
552. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(5):2531-6.
553. Guinan EM, Lowy C, Stanhope N, Lewis PD, Kopelman MD. Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;65(6):870-6.
554. Resmini E, Santos A, Gómez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Verbal and Visual Memory Performance and Hippocampal Volumes, Measured by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging, in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):663-71.
555. Forget H, Lacroix A, Bourdeau I, Cohen H. Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;65:26-33.
556. Sievers C, Sämann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Roemmler J, et al. Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary*. 2012;15(3):350-7.
557. Özyurt J, Müller HL, Thiel CM. A systematic review of cognitive performance in patients with childhood craniopharyngioma. *Journal of neuro-oncology*. 2015;125(1):9-21.
558. Limond JA, Bull KS, Calaminus G, Kennedy CR, Spoudeas HA, hevigard MP. Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2015;19(2):202-10.

BILAGA 1

Sjukregler

Sjukregel 1

Dubbla dosen kortison vid:

- Feber över 38 °C
- Sjukdom som kräver sängvila
- Infektion som antibiotikabehandlas
- Mindre ingrepp i lokalbedövning

Kontakta läkare vid frågor eller utebliven förbättring.

Sjukregel 2

Intravenöst/intramuskulärt kortison behövs vid:

- Allvarlig sjukdom/trauma
- Kräkningar
- Diarré

Åk alltid till sjukhus för intravenös behandling med vätska och kortison!

Alltid till sjukhus! Övervakning, koksalt i dropp, kortison.

När ska jag ta Solu-Cortef?

Solu-Cortef ska tas om du inte kan tillgodogöra dig kortisontabletter som vid kräkning och/eller kraftiga diarréer. Ta alltid Solu-Cortef innan du åker in till akutmottagningen eftersom resan dit eller väntetiden kan vara lång. Injektion med Solu-Cortef ersätter inte besök på akutmottagningen.

Sjukregel 3

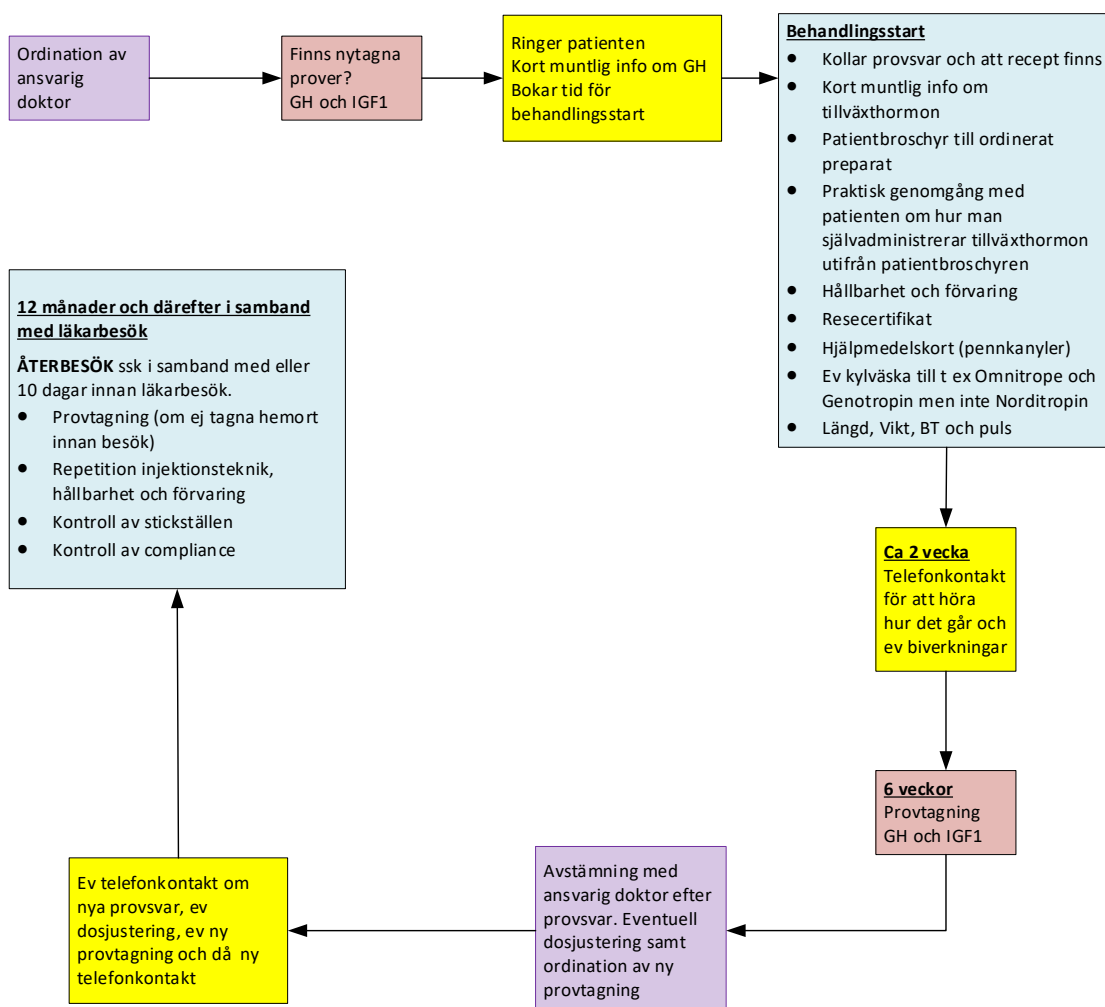
Intravenöst/intramuskulärt kortison behövs vid:

- Större kirurgi
- Förlossning
- Vissa undersökningar (endoskopi, angiografi)

Åk alltid till sjukhus för intravenös behandling med vätska och kortison!

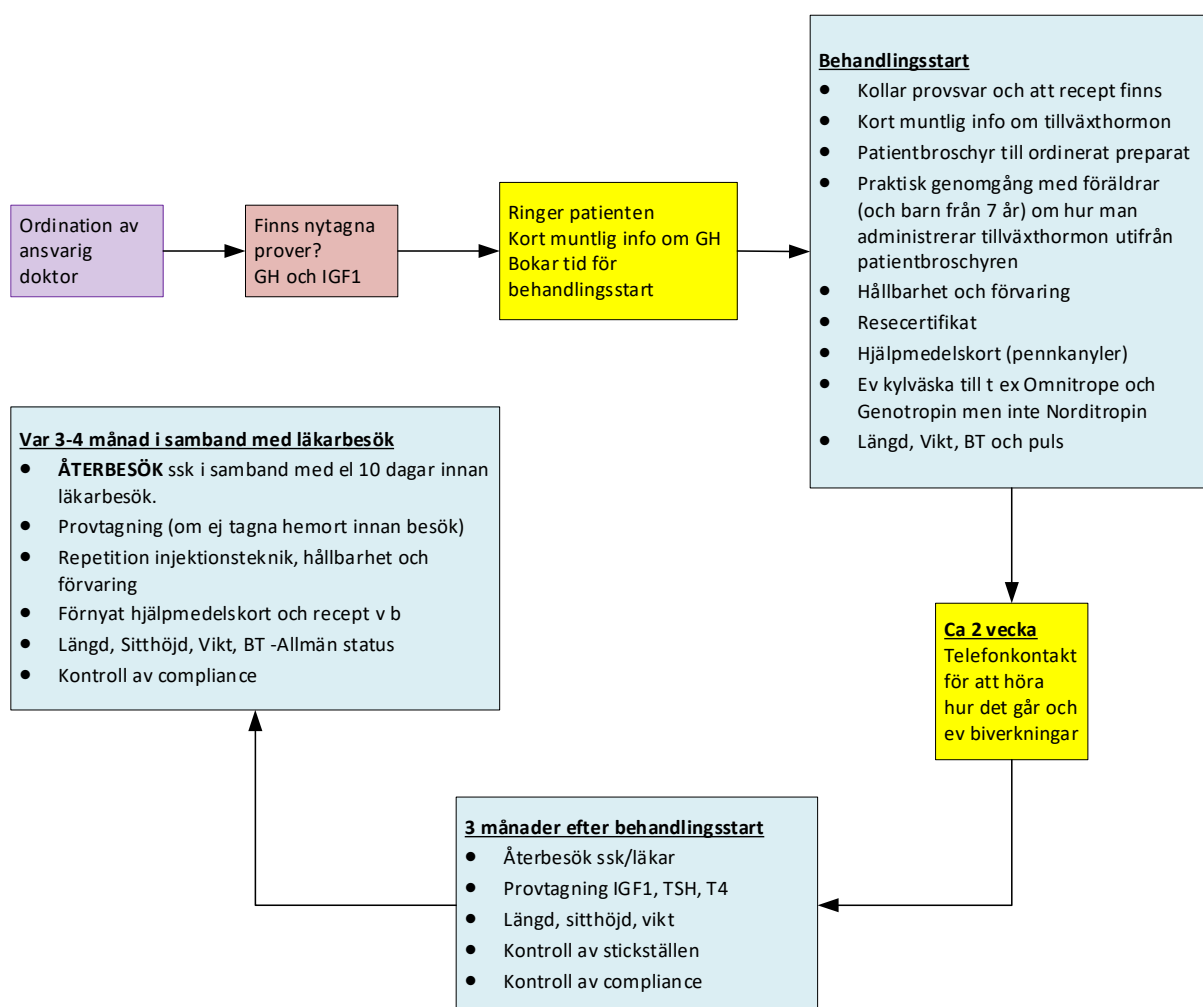
BILAGA 2

Förslag på behandlingsstart och uppföljning av vuxna som får tillväxthormon (GH)



BILAGA 3

Förslag på behandlingsstart och uppföljning av barn som får tillväxthormon (GH)



BILAGA 4

Etomidatbehandling vid Cushings syndrom

Denna bilaga är direkt återgiven från dokument från Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Bakgrund

Ett fåtal patienter med äkta Cushings syndrom behöver akut behandling för att dämpa kortisolfrisättningen och dess metabola och psykiska konsekvenser. Ibland kan akut bilateral adrenalektomi erbjudas men riskerna vid kirurgisk intervention kan vara för stora om hyperkortisolismen är obehandlad.

I utvalda fall kan etomidat användas i subanestetisk dos för att dämpa frisättningen av kortisol från binjurarna. Etomidat är ett narkosmedel som är vida använt för induktion men som avregistrerats i Sverige för ett antal år sedan. Etomidat hämmar flera olika enzymer i binjurebarken och sänker således inom några timmar koncentrationen av kortisol i serum. Det finns vissa belägg för att även aldosteronsyntesen minskar. Andra läkemedel t.ex. ketokonazol som sänker binjurens kortisolproduktion är för långsamma i sin verkan i dessa situationer.

Indikation för etomidatbehandling

Patienter med uttalad hyperkortisolism där psykiska och metabola effekter är allvarliga och det kan vara livsavgörande att i tid kunna sänka patientens kortisolnivåer. Det är den samlade kliniska bilden och inte en specifik kortisolnivå som avgör om behandling med etomidat ska ges eller om andra alternativ väljs. Med fördel ska P-ACTH, S-kortisol och dU-kortisol ha bestämts innan behandling med etomidat påbörjas.

Följande lista anger kliniska fynd som starkt talar för etomidatbehandling:

- Svår hypokalemi som är svår att korrigera.
- Svårreglerad hypertoni.
- Svåra psykiska symtom (psykos, desorientering).
- Svår katabolism.

Behandling

Målet är att successivt sänka serumkortisol och stabilisera patienten inför en mer definitiv behandling som adenalektomi eller annan riktad behandling mot underliggande orsak till patientens Cushings syndrom.

Dessa patienter ska under behandlingen ha trombosprofylax med långmolekylärt heparin.

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml i 10 ml ampuller.

Det är ett licensläkemedel som beställs enligt lokala rutiner. Till denna bifogas en licensmotivering. Vid behov markera tydligt att detta är en akutbeställning för en enskild patient.

- Patienten ska vårdas på intensivvård tills symtomen på hyperkortisolism klingar av. Detta förväntas inom några dygn. Den totala behandlingstiden kan vara längre än en vecka och kan eventuellt fullföljas på vårdavdelning om förhållandena så medger.
- Innan etomidatbehandling påbörjas tas serumkortisol och blodgas.
- Övervakning av vakenhetsgrad, EKG, POX, artärtryck och timdiures.
- Kontroller
 - varje halvtimme de första 4 timmarna
 - sedan varje timme i 4 timmar
 - därefter minst var 4:e timme om patienten är stabil.
- Anesteseffekt förväntas inte av nedanstående doser men patienten kan bli allmänpåverkad vid snabba svängningar i blodtryck och puls.
- Etomidate-Lipuro 2 mg/ml ges i sprutpump 50 ml outspätt i perifer eller central ven.
- Sprutan ska bytas var 24:e timme och fylls med det uppskattade dygnsbehovet.
Börja med 50 ml dvs. 5 st. ampuller à 10 ml i första sprutan.

- Infusion påbörjas med dosen 2,5 mg = 1,25 ml per timme oavsett kroppsvikt (vuxen).
- Dosen ökas varje 4:e timme vid behov med 0,5 mg = 0,25 ml till maxdos 4 mg = 2 ml per timme under förutsättning att vitalparametrar är stabila.
- Serumkortisol (lab) och elektrolyter (blodgas) kontrolleras var fjärde timme tills nivåerna är stabila.
- Dosen titreras vidare efter serumkortisol.
Målvärdet är 500–800 nmol/L hos svårt sjuka patienter och 300–400 nmol/L hos mindre sjuka och ostressade patienter.
- När S-kortisolkoncentration understiger dessa koncentrationer bör ersättning med hydrokortison ges i form av kontinuerlig infusion av Solu-Cortef.
- 100 mg Solu-Cortef blandas i 100 ml NaCl och ges i dosen 1–2 mg = 1–2 ml per timme.
- Dosen kan dubbleras om patienten uppvisar tecken till kortisolbrist som hypotension, hyperkalemi etc.

Vidare behandling

Erfarenheten av denna behandling är begränsad. Litteraturen omtalar en behandlingstid som kan variera från 3 till 12 dagar. Under tiden bör fortsatt behandling planeras i samråd med berörd specialitet: endokrinkirurg, onkolog, lungmedicin etc.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se