

Spontaniczne guzy przysadki u szczurów

Agata Godlewska¹, Wojciech Bielecki², Karolina Barszcz³

z Przychodni Weterynaryjnej OGONEK w Warszawie¹ oraz Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej² i Katedry Nauk Morfologicznych³ Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Spontanicznie występujące guzy przysadki stwierdza się u wielu gatunków zwierząt. Stanowią one istotny problem zdrowotny także u ludzi, u których najczęściej diagnozuje się gruczolaki wydzielające prolaktynę (*prolactinoma*). Modelem do badań nad ich etiopatogenezą stały się szczury, co w konsekwencji doprowadziło do stworzenia szczepów charakteryzujących się zwiększoną zapadalnością na nowotwory przysadki. U szczurów szczepu Wistar/

Furth w wieku powyżej 28 miesiąca życia wynosi ona aż 69%. Szczury utrzymywane w domach jako zwierzęta towarzyszące są osobnikami o większym zróżnicowaniu genetycznym niż szczury laboratoryjne. Niemniej jednak u nich również stwierdza się guzy przysadki.

Częstość występowania nowotworów przysadki u szczurów poza predyspozycjami genetycznymi uzależniona jest również od wieku, płci oraz czynników

hormonalnych. Gruczolaki przysadki stwierdza się bowiem głównie u osobników w starszym wieku, częściej u samic niż u samców, do tego niekastrowanych i nieużywanych do rozrodu. Niekiedy towarzyszą im nowotwory gruczołów sutkowych. Spośród czynników hormonalnych istotną rolę odgrywają estrogeny, które stymulują proliferację komórek przysadki gruczołowej wydzielających prolaktynę (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Badania przeprowadzone przez Sandusky i wsp. (10) wykazały, że zdecydowaną większość gruczolaków przysadki u szczurów stanowią guzy prolaktynowe. Rzadziej stwierdza się gruczolaki nieaktywne hormonalnie, jak również wydzielające jednocześnie prolaktynę i hormon wzrostu (4, 6, 8, 10, 11). Gruczolaki przysadki najczęściej są dużymi guzami, których średnica może wynosić ponad 1 cm (12; **ryc. 1**).

Spontaneous pituitary tumors in pet rats

Godlewska A.¹, Bielecki W.², Barszcz K.³Private Veterinary Dispensary OGONEK, Warsaw¹, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics², Department of Morphological Sciences³, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this article was to present disorders associated with development of spontaneous pituitary tumors in pet rats. Pituitary tumors include adenomas, carcinomas, and craniopharyngiomas and the most common in rats are prolactinomas. All of them cause pressure on surrounding tissue and cause characteristic clinical picture. Rat prolactinomas usually become very large, causing severe and also specific symptoms. Just as in humans with recognized prolactinoma, the treatment of rats involves administration of dopamine agonists, i.e. bromocriptine, ergocryptine. These drugs suppress prolactin secretion, lower plasma ACTH level and cause reduction of tumor size, contributing in the regression of clinical symptoms which may last for many months.

Keywords: pet rat, pituitary tumor, adenomas, treatment.

Anatomia i fizjologia przysadki

Przysadka (*hypophysis s. glandula pituitaria*) jest jednym z najmniejszych gruczołów dokrewnych. Jest zlokalizowana na powierzchni dojrzałej podwzgórza i leży w dole przysadkowym kości podstawno-klinowej. Charakteryzuje się wysoką aktywnością hormonotwórczą. Hormony przez nią wydzielane wpływają na wiele istotnych funkcji organizmu, w tym również na zasadzie sprzężenia zwrotnego na czynność innych gruczołów dokrewnych. Rozróżnia się w niej dwie zasadnicze części, które różnią się pochodzeniem, budową histologiczną oraz funkcją. Należy tu wymienić przysadkę gruczołową

(*adenohypophysis*) i przysadkę nerwową (*neurohypophysis*; 13, 14, 15). Pierwsza z nich jest zdecydowanie większa i syntetyzuje hormony tropowe, stymulując czynność komórek endokrynowych innych gruczołów wydzielania wewnętrznego: somatotropinę, adrenokortykotropinę, tyreotropinę, folitropinę, lutropinę, prolaktynę, lipotropinę i melanotropinę. Natomiast przysadka nerwowa uwalnia hormony wytwarzane w neuronach jąder podwzgórza: wazopresynę i oksycytenę (13, 15).

Zmiany patologiczne stwierdzane w obrębie przysadki

Zaburzenia funkcjonowania przysadki mogą być wywołane przez różnego rodzaju zmiany patologiczne: rozrostowe, zaburzenia w krążeniu, zapalenia lub urazy (16).

Wśród zmian rozrostowych spotykanych w obrębie przysadki przeważają wywodzące się z jej płata przedniego (12). Należy tu wymienić: ogniskową hiperplazję, gruczolaki oraz występujące bardzo rzadko gruczolakoraki. Według danych z piśmiennictwa przerost przysadki stwierdza się podczas ciąży, po kastracji, w ropomaciaczu oraz w podeszłym wieku. Jest to spowodowane niedoczynnością jajników, która prowadzi do wzmożonej produkcji hormonów gonadotropowych w przysadce gruczołowej (12, 17).

Jak już zaznaczono na wstępie, do najczęściej występujących guzów przysadki u szczurów należą gruczolaki. Klinicznie gruczolaki można odróżnić od gruczolakoraków jedynie na podstawie stwierdzenia odległych przerzutów. Natomiast rozstrzygające jest badanie histopatologiczne, w którym, oprócz obecności cech złośliwości gruczolakoraka, można obserwować naciekanie komórek nowotworowych w głąb otaczającej tkanki nerwowej i kości (12, 15).

W obrębie przysadki stwierdza się także takie zmiany patologiczne, jak ropnie, krwiaki i torbiele. Ich obecność może się

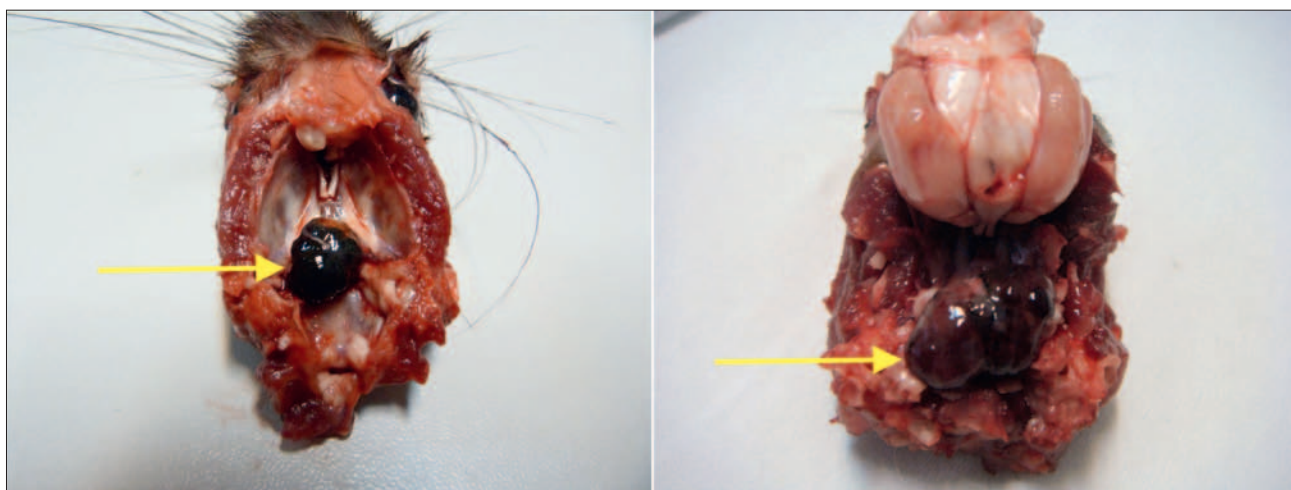
wiązać z wystąpieniem objawów neurologicznych bardzo podobnych do tych, które wywołuje gruczolak przysadki. Zmiany te można różnicować jedynie na podstawie badania histopatologicznego.

Klasyfikacja gruczolaków przysadki

U ludzi gruczolaki przysadki klasyfikowane są na podstawie różnych kryteriów. Pierwotny podział guzów przysadki oparty był na morfologicznej charakterystyce dominującego typu komórkowego i wyodrębniał gruczolaki kwasochłonne (*adenoma acidophilicum*), zasadochłonne (*adenoma basophilicum*) oraz barwnikooporne (*adenoma chromophobicum*). Te ostatnie uznawane były za nieczynne hormonalnie, natomiast pozostałym dwóm typom guzów przypisywano czynność wydzielniczą w zakresie jednego hormonu. Z czasem udowodniono, iż powyższa klasyfikacja miała małe funkcjonalne i kliniczne znaczenie. Zastąpiono ją przez bardziej przydatny w praktyce podział, opierający się między innymi na badaniach immunohistochemicznych preparatów histologicznych. Rozróżnia on gruczolaki wydzielające somatotropinę, prolaktynę, adrenokortykotropinę, tyreotropinę, hormony gonadotropowe – folitropinę i lutropinę; gruczolaki wydzielające jednocześnie więcej niż jeden rodzaj hormonu oraz gruczolaki bez wyraźnej aktywności hormonalnej (12, 15, 18).

Objawy kliniczne i rozpoznawanie

Rozwijające się guzy przysadki wywołują objawy neurologiczne oraz hormonalne. Objawy neurologiczne są skutkiem mechanicznego ucisku guza na otaczającą tkankę nerwową i naczynia, czyli tzw. efektu masy. U ludzi bardzo charakterystyczne dla procesów rozrostowych przysadki są zaburzenia pola widzenia, upośledzenie widzenia barw zielonej i czerwonej, a w niektórych przypadkach osłabienie wzroku, ze ślepotą



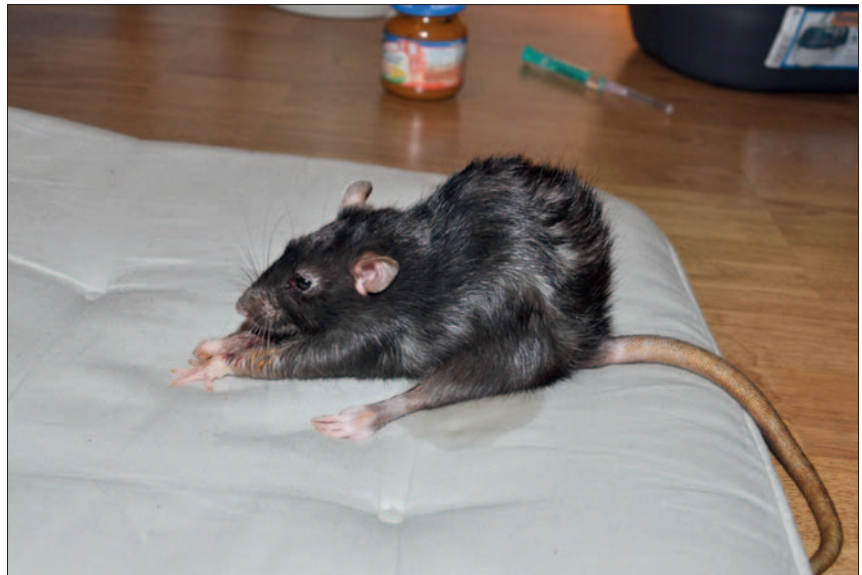
Ryc. 1. Guzy przysadki u szczurów *in situ*

włącznie. Ma to związek z uciskiem guza na skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Często występującym objawem jest również ból głowy, powstający na skutek rozciągania opony twardej lub mający podłoże naczyniowe (15, 16).

Z oczywistych względów wyżej wymienione objawy najczęściej pozostają niezauważone przez właścicieli szczurów. Są one również trudne do rozpoznania dla lekarzy weterynarii (19). Stąd też gruczolaki przysadki wykrywane są u tych zwierząt dość późno, kiedy osiągną znaczne rozmiary (6). W konsekwencji wywołują ciężkie oraz dość charakterystyczne zaburzenia neurologiczne.

Z obserwacji własnych i danych piśmiennictwa, u szczurów z potwierdzonym sekcyjnie guzem przysadki stwierdzano:

- zespół piramidowy (zespół górnego neuronu ruchowego) przejawiający się niedowładem kończyn piersiowych, a następnie kończyn miednicznych, który powoduje utratę zdolności do przytrzymywania porcji pokarmu podczas jedzenia oraz samodzielnej toalety ciała (**ryc. 2**);
- jednostronny wytrzeszcz gałki ocznej, zez i upośledzenie ruchomości gałek ocznych, gdy guz przysadki wywiera ucisk na przebiegające wewnątrz zatoki jamistej nerwy czaszkowe: okoruchowy (III), błoczkowy (IV), oczny (V1), szczękowy (V2), odwodzący (VI) oraz włókna układu współczulnego unerwiające struktury oka;
- zaburzenia pniowe, takie jak dysfagia, zaburzenia oddychania, porażenie nerwu twarzowego, a wynikające z ekspansji guza w kierunku tylnego dołu czaszki i ucisku na nerwy czaszkowe mające swój początek w pniu mózgu;
- zespół mózdkowy spowodowany uciskiem mózdku przez guz, a przejawiający się: niezbornością ruchową, drżeniami zamiarowymi, oczopląsem, obniżonym napięciem mięśni;



Ryc. 2. Niedowład kończyn piersiowych i miednicznych u szczura z guzem przysadki

- ataki padaczkowe, gdy znacznych rozmiarów guz przysadki powoduje przemieszczenie płata skroniowego i ucisk na zakręt hipokampa;
- zaburzenia psychiczne, w tym parcie głową na przeszkody, w przypadku ucisku płatów czołowych mózgu;
- zaburzenia regulacji temperatury ciała, przyjmowania pokarmu, snu, świadomości, do jej utraty włącznie, wskutek ucisku masy guza na podwzgórze (15, 16, 18).

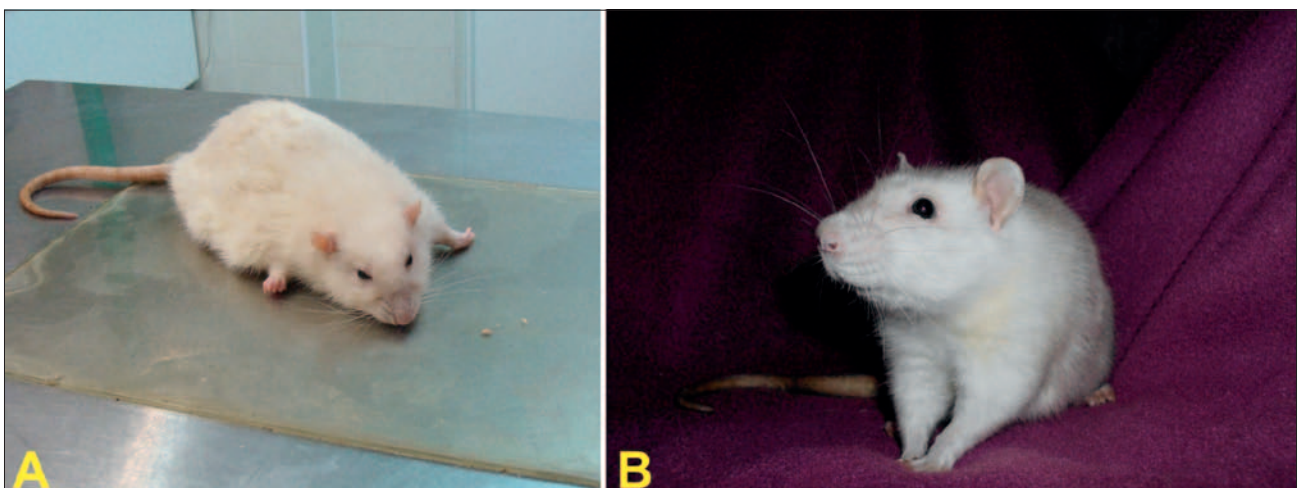
Jedną z rzadkich komplikacji towarzyszących guzom przysadki, zwłaszcza o znacznych rozmiarach, jest udar mózgu, jako wynik nagłego krwotoku i powstania ogniska zawału w obrębie guza. Jest to stan zagrażający życiu pacjenta. U ludzi objawia się nagłym, silnym bólem głowy, zaburzeniem widzenia, nudnościami, zaburzeniami świadomości i wymaga natychmiastowej operacji oraz dekompresji guza. Może do niej dojść u pacjenta, u którego wcześniej nie było podejrzeń, co do guza przysadki, jak również w trakcie leczenia (11,

16, 20). Obecnie u szczurów udar mózgu podejrzewany jest jedynie na podstawie nagłego pogorszenia się stanu ogólnego pacjenta, a leczenie ma jedynie charakter objawowy, w związku z czym śmiertelność w takich przypadkach jest wysoka.

Druga grupa objawów to zaburzenia hormonalne, będące wynikiem zarówno nadczynności, jak i niedoczynności przysadki, spowodowanych zaburzeniem funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej. Mogą one wynikać z nadmiernej aktywności samego gruczolaka przysadki, jak również z wspomnianego wcześniej efektu masy. Rosnący guz wywiera ucisk na podwzgórze, prowadząc do upośledzenia transferu dopaminy do przysadki, a w konsekwencji do wyłączenia mechanizmu hamującego wydzielanie prolaktyny przez przysadkę.

Najczęściej spotykane u szczurów zaburzenia hormonalne wynikające z obecności gruczolaka przysadki, to:

- mlekotok u starszych, nieciążarnych samic, wynikający z hiperprolaktynemii;



Ryc. 3. Szczur z podejrzeniem guza przysadki: A – przed leczeniem; B – ten sam pacjent po leczeniu kabergoliną

- nadczynność kory nadnerczy, która może prowadzić do zaburzeń płodności, zaników mięśni, powiększenia wątroby, wielomoczu i wzmoczonego pragnienia, wystąpienia zaburzeń dermatologicznych oraz spowolnienia procesu gojenia ran skóry (19);
- moczówka prosta jako konsekwencja niedoboru hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) skutkuje wielomoczem i wzmocnionym pragnieniem.

Zdecydowanie rzadziej występują akromegalia czy też niedoczynność tarczycy.

W każdym przypadku podejrzenia gruczolaka przysadki u szczura powinien zostać wykonany rezonans magnetyczny głowy. Dotychczas w Polsce badanie to jest niedostępne dla tak małych pacjentów. Wstępne rozpoznanie gruczolaka przysadki stawiane jest na podstawie informacji uzyskanych z wywiadu, dość charakterystycznego obrazu klinicznego choroby oraz reakcji na zastosowane leczenie (11). Ostateczne potwierdzenie gruczolaka przysadki uzyskuje się w trakcie badania sekcyjnego, w którym stwierdza się guz zlokalizowany u podstawy mózgu oraz badania histopatologicznej zmiany.

Leczenie i profilaktyka

W medycynie ludzi do lat siedemdziesiątych XX wieku jedynymi metodami leczenia guzów przysadki pozostawały zabieg chirurgiczny oraz radioterapia. Sytuacja zmieniła się diametralnie, gdy dokonano syntezy pierwszego selektywnego agonisty receptorów dopaminowych D₂, tj. bromokryptyny. Od tego czasu postępowaniem z wyboru w przypadku stwierdzenia prolaktynomy u ludzi stało się leczenie farmakologiczne właśnie bromokryptyną, która z czasem zastąpiona została przez kabergolinę. Leki te znajdują zastosowanie głównie w leczeniu guzów przysadki wydzielających prolaktynę, a w mniejszym stopniu także w leczeniu guzów gonadotropowych. Z kolei w przypadku gruczolaków somatotropowych skuteczne są analogi somatostatyny, takie jak oktreotyd i lanreotyd (11, 20, 21).

Jak już wspomniano, bromokryptyna i kabergolina są agonistami receptorów dopaminowych, a zatem hamują wydzielanie prolaktyny przez komórki przedniej części przysadki. Jednakże, co bardzo istotne, powyższe substancje chemiczne wykazują również właściwości antyproliferacyjne względem komórek laktotropowych przysadki oraz indukują ich apoptozę. Dzięki temu leczenie powoduje zmniejszenie rozmiarów guza i ustąpienie objawów klinicznych (20, 22, 23, 24).

Z dostępnych publikacji wynika, że kabergolina charakteryzuje się większą skutecznością w leczeniu gruczolaków

przysadki u ludzi. Podobne wnioski mają autorzy na podstawie obserwacji własnych dotyczących szczurów. Kabergolina przyczynia się do zmniejszenia masy guza u większości pacjentów, u których stwierdzono zjawisko bromokryptynooporności. Odpowiedzialne mogą być za to: większe powinowactwo kabergoliny niż bromokryptyny do receptorów dopaminowych, dłuższy czas trwania połączenia z receptorem, wydłużony czas półtrwania kabergoliny i wolniejsza jej eliminacja z przysadki. Warto zaznaczyć, że kabergolina powoduje mniej niepożądanych skutków ubocznych, a to z kolei pozwala na zwiększenie dawki leku i długotrwałe jego podawanie (7, 23).

W praktyce leczenie kabergoliną gruczolaków przysadki u szczurów może przedłużyć życie pacjenta nawet o kilka miesięcy, lecz powinno być prowadzone do końca jego życia (ryc. 3). W jego przebiegu konieczna może okazać się modyfikacja dawki leku. Gdy podczas pierwszej wizyty pacjent wykazuje problemy z polykaniem i nie jest w stanie przyjąć lekarstwa, wskazane jest podanie leku przez sondę dożołądkową w znieczuleniu wziewnym. Na początku leczenia w zdecydowanej większości przypadków konieczne jest dokarmianie pacjenta półpłynnymi pokarmami. Z obserwacji własnych wynika, iż reakcja na podanie kabergoliny szczurom z podejrzeniem gruczolaka przysadki jest stopniowa, najczęściej widoczna już po pierwszej dobie od podania leku.

W ramach leczenia paliatywnego stosuje się glikokortykosteroidy, np. deksametazon. Brak reakcji na podane leki lub wręcz pogarszający się stan pacjenta, jak również brak zgody właściciela na leczenie jest wskazaniem do eutanazji.

Ponieważ uważa się, iż guzy przysadki, podobnie jak gruczolaki gruczołów sutkowych (*adenoma mammae*), mają podłoże hormonalne, w profilaktyce uwzględnić należy zabieg owariohisterektomii samic. Wysoki poziom estrogenów, przy jednocześnie niskim poziomie progesteronu, stymuluje wzrost i aktywność komórek przysadki. Taki profil hormonalny charakterystyczny jest dla samic po menopauzie, która u samicy szczura występuje między 15 a 18 miesiącem życia. Badania przeprowadzone przez Hotchkiss wykazały, że kastracja zmniejszyła częstotliwość występowania guzów przysadki w populacji samic szczurów Sprague-Dawley z 66% (grupa kontrolna) do zaledwie kilku procent (25). Najlepsze efekty osiąga się, wykonując ten zabieg u zwierząt w wieku 3–6 miesięcy, lecz z obserwacji autorów wynika, że owariohisterektomia przeprowadzona w którymkolwiek momencie życia zmniejsza ryzyko wystąpienia w przyszłości zarówno nowotworów przysadki, jak i gruczołów sutkowych.

Piśmiennictwo

1. Heaney A.P.: Pituitary tumour pathogenesis. *Br. Med. Bull.* 2006, **75/76**, 81-97.
2. Lloyd R.V., Jin L., Fields K., Kulig E.: Effects of estrogens on pituitary cell and pituitary tumor growth. *Pathol. Res. Pract.* 1991, **187**, 584-586.
3. Majka J.A., Solleveld H.A., Barthel C.H., Van Zwieten M.J.: Proliferative lesions of the pituitary in rats. W: *Guides for Toxicologic Pathology* 1990, s. 1-8.
4. Percy D.H., Barthold S.W.: *Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits*. Blackwell Publishing, Ames 2007, s. 173-174.
5. Spady T.J., Pennington K.L., McComb R.D., Shull J.D.: Genetic bases of estrogen-induced pituitary growth in an intercross between the ACI and Copenhagen rat strains: dominant Mendelian inheritance of the ACI phenotype. *Endocrinology* 1999, **140**, 2828-2835.
6. Suckow M.A., Weisbroth S.H., Franklin C.L.: *The Laboratory Rat*. Elsevier, London 2006, s. 480-482; 493-494.
7. Eguchi K., Kawamoto K., Uozumi T., Ito A., Arita K., Kurisu K.: Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr. J.* 1995, **42**, 413-420.
8. Trouillas J., Girod C., Claustat B., Cure M., Dubois M.P.: Spontaneous pituitary tumors in the Wistar/Furth/Ico rat strain: An animal model of human prolactin adenoma. *Am. J. Pathol.* 1982, **109**, 57-70.
9. Quesenberry K.E., Carpenter J.W.: *Ferrets, Rabbits and Rodents. Clinical Medicine and Surgery*, 2nd ed., Saunders, St. Louis 2003, s. 287-328.
10. Sandusky G.E., Van Pelt C.S., Todd G.C., Wightman K.: An immunocytochemical study of pituitary adenomas and focal hyperplasia in Old Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *Toxicol. Pathol.* 1988, **16**, 376-380.
11. Sympozjum: Guzy przysadki – patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Polish J. Endocrinol.* 2003, **54**, 791-854.
12. Majka J.A., Solleveld H.A., Barthel C.H., Van Zwieten M.J.: Proliferative lesions of the pituitary in rats. W: *Guides for Toxicologic Pathology* 1990, 1-8.
13. Kobryń H., Kobryńczuk E.: *Anatomia zwierząt*, t.3., PWN, Warszawa 2004, s. 25-27.
14. Przespolewska H., Kobryń H., Szara T., Bartyzel B.J.: *Podstawy anatomii zwierząt domowych*. Wydawnictwo Wiś Jutra, Warszawa 2009, s. 123.
15. Kumar V., Cotran R., Robbins S.: *Robbins Patologia*. Elsevier, Wrocław 2005, s. 825-831.
16. Stępniać I., Dolińska E., Kochanowski J.: Zaburzenia neurologiczne w przebiegu wybranych schorzeń układu endokrynnego. *Terapia* 2008, **10**, 217, 34-38.
17. Madej J.A., Rotkiewicz T., Nozdrzyn-Plotnicki Z.: *Patologia szczegółowa zwierząt*. UWM, Olsztyn 2007, s. 538-541.
18. Classification of pituitary tumors: www.pituitaryadenomas.com
19. Surgical Treatment of Pituitary Adenomas: www.endo-text.org
20. Ben-Jonathan N., Hnasko R.: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr. Rev.* 2001, **22**, 724-763.
21. Gruszka A., Kunert-Radek J., Pawlikowski M.: The effect of octreotide and bromocriptine on expression of pro-apoptotic Bax protein in rat prolactinoma. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2004, **42**, 35-39.
22. Gruszka A., Pawlikowski M., Kunert-Radek J.: Anti-tumoral action of octreotide and bromocriptine on the experimental rat prolactinoma: anti-proliferative and pro-apoptotic effects. *Neuroendocrinol. Lett.* 2001, **22**, 343-348.
23. Colao A., di Sarno A., Sarnacchiaro F., Ferone D., di Renzo G., Merola B., Annunziato L., Lombardi G.: Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1997, **82**, 876-883.
24. Saitoh Y., Mori S., Arita N., Hayakawa T., Mogami H., Matsumoto K., Mori H.: Cytosuppressive effect of bromocriptine on human alterations with special reference to secretory granules prolactinomas: stereological analysis of ultrastructural. *Cancer Res.* 1986, **46**, 1507-1512.
25. Hotchkiss C.E.: Effect of surgical removal of subcutaneous tumors on survival of rats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, **206**, 1575-1579.