

Farklı Klinik Bulgularla Tanı Alan Hipofiz Sapı Kesilme Sendromu: İki Olgu Raporu

Pituitary Stalk Interruption Syndrome Diagnosed with Different Clinical Findings: Report of Two Cases

Olgu Sunumu
Case Report

İlkay Ayrancı[®], Gönül Çatlı[®], Berna Eroğlu Filibeli[®], Hayrullah Manyas[®],
Cemil Koçyiğit[®], Özgür Öztekin[®], Bumin N. Dündar[®]

öz

Hipofiz sapı kesilme sendromu (HSKS), kesintili hipofiz sapı, ektopik arka hipofiz ve ön hipofiz hipoplazisi/aplazisi ile karakterize olup değişen derecelerde hipofiz hormon eksikliğinin eşlik ettiği doğumsal bir anormalliktir. Kesin etiyojik neden bilinmemektedir. Ön hipofiz hormon eksikliklerine bağlı olarak, yenidoğan döneminde hipoglisemi, uzamış sarılık, inmemiş testis ve mikropenis, çocukluk döneminde ise boy kısalığı ve puberte gecikmesi ile prezente olup, tanısı radyolojik bulgulara göre konmaktadır. Bu raporda, altı ve on altı yaşlarında farklı klinik bulgularla HSKS tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hipopitüitarizm, hipofiz, hipofiz sapı kesilme sendromu

ABSTRACT

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a rare congenital syndrome characterized by a classical triad of interrupted pituitary stalk, ectopic posterior pituitary and hypoplasia or aplasia of anterior pituitary with varying degrees of pituitary hormone deficiency. It presents with hypoglycemia, prolonged jaundice, cryptorchidism and micropenis in neonates while short stature and delayed puberty are the main findings in older children and adults. The diagnosis of PSIS is made according to radiological findings. This report describes two cases with PSIS who were diagnosed at the ages of six and sixteen based on diverse clinical findings.

Keywords: Hypopituitarism, pituitary, pituitary stalk interruption syndrome

GİRİŞ

Hipofiz sapı kesilme sendromu (HSKS), hipofiz sapının görüntülenememesi, ektopik posterior hipofiz ve ön hipofiz hipoplazisi/aplazisi ile karakterize nadir gözlenen doğumsal bir anormalliktir⁽¹⁻⁴⁾. HSKS'nin tahmini insidansı 0,5/100.000 olarak raporlanmaktadır^(5,6). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına karşın, perinatal komplikasyonlar ile HSKS arasında yakın bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte, ailede benzer olguların varlığı ve eşlik eden doğum-

sal anormallikler (orta hat defektleri) genetik bozukluğa dikkat çekmektedir^(7,8). Klinik bulgular yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan döneminde hipoglisemi, uzamış sarılık, inmemiş testis ve mikropenis, çocukluk döneminde boy kısalığı ve puberte gecikmesi ile karakterizedir^(9,10). Tanı, klinik ve laboratuvar bulgularından yola çıkılarak yapılan hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tipik bulguların (ön hipofizin hipoplazisi/aplazisi, ektopik posterior hipofiz, hipofiz sapının yokluğu veya ince olması) varlığına göre konmakta-

Alındığı tarih: 30.10.2019

Kabul tarihi: 26.11.2019

Online Yayın tarihi: 31.12.2019

İlkay Ayrancı

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği,
İzmir - Türkiye

✉ ilkayayranci@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7898-5311

B. Eroğlu Filibeli 0000-0002-2696-0195

H. Manyas 0000-0002-4775-2950

C. Koçyiğit 0000-0001-8039-7201

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

G. Çatlı 0000-0002-0488-6377

B.N. Dündar 0000-0002-7506-061X

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Ö. Öztekin 0000-0002-0092-5260

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Cite as: Ayrancı İ, Çatlı G, Eroğlu Filibeli B, Manyas H, Koçyiğit C, Öztekin Ö, Dündar BN. Farklı klinik bulgularla tanı alan hipofiz sapı kesilme sendromu: İki olgu raporu. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(3):285-90.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

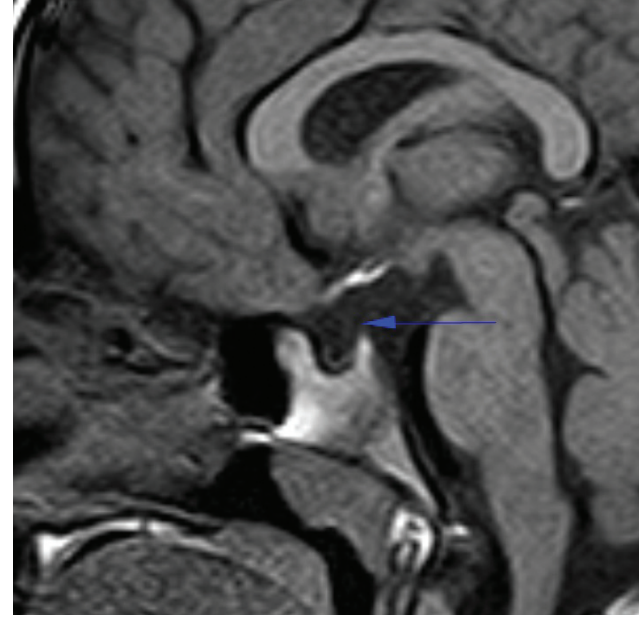


dır ⁽¹¹⁻¹³⁾. Bu raporda, farklı yaşlarda ve farklı klinik bulgular ile tanı alan iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1

Altı yařında erkek hasta santral hipotiroidi kuřkusu [serbest tiroksin (sT4) dūřuklūđū] ile tarafımıza yōnlendirildi. Őzgeçmiřinden 3.500 g ađırlıđında, normal spontan vajinal yol ile komplikasyonsuz dođduđu, 1,5 yařında sol inmemiř testis nedeniyle opere olduđu Őđrenildi. Nōromotor geliřiminde gerilik saptanmadı. Soygeçmiřinde benzer hastalık veya anne ve baba arasında akrabalık saptanmadı. Fizik muayenesinde, vūcut ađırlıđı: 16,7 kg (-1,81 SDS), Boy: 104,7 cm (-2,58 SDS), vūcut kitle indeksi: 15,2 kg/m² (-0,15 SDS), hedef boyu 170,2 cm (-0,86 SDS) idi. Testisler bilateral skrotumda (1/1 ml), penis gergin boyu 3x1 cm olarak deđerlendirildi. Diđer sistem incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Kemik yařı Greulich-Pyle atlasına gōre 4,5 yař ile uyumluydu. Laboratuvar incelemesinde, sT4: 0,70 ng/dl (0,89-1,76), TSH:2,13 mIU/mL (0,1-4), sabah (08:00) kortizol: 8,5 μg/dL (N: 3-19 μg/dL), IGF-1 dūzeyi <25 ng/ml (N, 74-388), prolaktin 13,7 μg/dl (5-25) saptandı. TRH uyarı testi sonucunda 60. dk. zirve TSH:17 mIU/ml saptandı. Dūřuk doz (1 μg/m²/doz) ACTH uyarı testine yetersiz yanıt alındı (zirve kortizol:15,1 μg/dL). Santral hipotiroidizm nedeni ile Na-L-tiroksin 2 μg/kg/gūn, santral adrenal yetersizlik tedavisi için hidrokortizon 8 mg/m²/gūn olacak řekilde tedaviye bařlandı. Őtiroidi sađlandıktan sonra yapılan būyūme hormonu uyarı (BH) testlerine yetersiz yanıt alındı (Klonidin testi zirve BH yanıtı 0,4 ng/mL, L-DOPA zirve BH yanıtı 1,2 ng/mL). Laboratuvar bulguları çoklu hipofiz hormonu eksikliđi ile uyumlu saptanan olgunun hipofiz MRG'sinde ektopik posteior hipofiz, normalden ince hipofiz sapı, saptandı (Resim 1). Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların sonucuna gōre hastaya HSKS tanısı kondu. Būyūme hormon eksikliđi nedeniyle 25 μg/kg/gūn dozunda būyūme hormonu bařlandı. Hastadan PROP1 gen mutasyonu için genetik inceleme gōnderildi. PROP1 gen dizi analizinde mutasyon saptanmadı. Diyabetes insipidus (Dİ) ile uyumlu kli-

nik veya laboratuvar bulgu saptanmayan olgunun izleminde 10,5 yařında puberte kendiliđinden bařlandı. Son kontrolūnde, (14 yař) vūcut ađırlıđı: 79 kg (1,67 SDS), Boy: 167,4 cm (0,09 SDS), BMI: 1,84 SDS, genitoūriner sistem incelemesinde testisler bilateral 20 ml, penis gergin boyu 10 cm, pubik kıllanması Tanner'e gōre evre IV olarak deđerlendirildi. Hastanın klinik izlemi devam etmektedir.

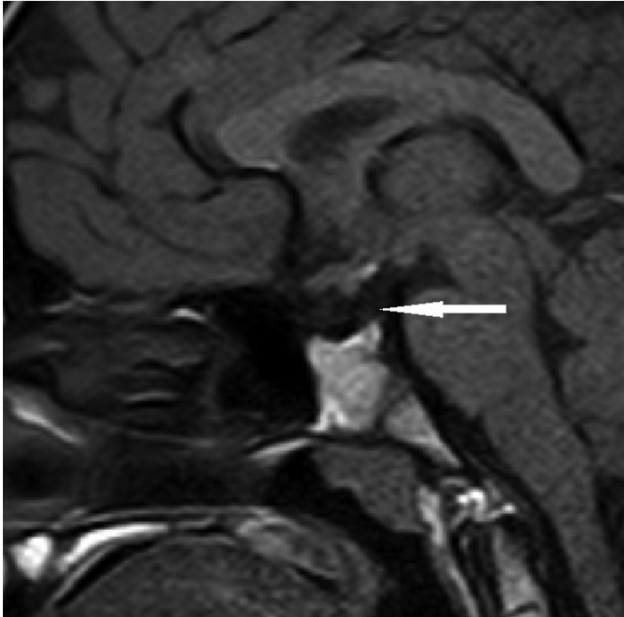


Resim 1. Olgu 1'in hipofiz manyetik rezonans gōrūntüsü. (Ektopik posteior hipofiz, normalden ince hipofiz sapı).

OLGU 2

On altı yaşında kız hasta primer amenore nedeniyle başvurdu. Őzgeçmiřinden, zamanında normal spontan vajinal yol ile 3.000 g doğduğu, zor doğum ve asfiksi Őyküsü olmadığı Őđrenildi. Nōromotor gelişimi yaşı ile uyumlu olan hastanın kronik hastalık ve ilaç kullanım Őyküsü yoktu. Soygeçmiřinde anne baba arasında akrabalık olmadığı Őđrenildi. Ablasının 15 yaşında, kız kardeşinin ise 14 yaşında menarş olduğu Őđrenilirken, annenin menarş durumu ile ilgili bilgi edinilemedi. Fizik muayenesinde, vūcut ağırlığı: 70,6 kg (1,85 SDS), boy: 150,2 cm, (-2,08 SDS), vūcut kitle indeksi: 31,3 kg/m² (2,78 SDS), pubertal gelişimi Tanner sınıflamasına gōre Evre III olarak değerlendirildi. Hedef boyu: 165 cm (0,28 SDS) hesaplanan olgunun diğer sistem incelemesinde patolojik bulgu

saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde, rutin biyokimyasal incelemeleri normal, TSH:5,25 uIU/ml (0,51-4,30), serbest T4: 0,97 ng/dl (0,98-1,63), sT3: 3,34 pg/ml (2,56-5,01), FSH: 6,11 mIU/ml (3,5-12,5), LH: 2,46 mIU/ml (2,4-12,6), östradiol: <5 pg/ml (12,5-166), sabah (08:00) kortizol: 13,4 µg/dL (N, 3-19), prolaktin: 1,66 ng/ml (4,79-23,3), β-hCG: negatif saptandı. Suprapubik pelvik ultrasonografide sol over 20x8x8 mm (0,64 ml), sağ over 22x8x8 mm (0,7 ml), uterus 58x28x13 mm (10,5 ml) olarak görüntüledi. Progesteron challenge testine yanıt alınmadı. TRH uyarı testinde 20. dk. zirve TSH: 16,6 mIU/ml saptandı. LH-RH uyarı testleri normal olarak değerlendirildi (zirve FSH 8,5 mIU/ml, zirve LH: 9,3 mIU/ml). Bazal kortizol değeri normal olmasına karşın, olası subklinik santral adrenal yetmezliğin ekarte edilmesi amacıyla yapılan düşük doz ACTH (1 µg/m²/doz) uyarı testinde kortizol yanıtı normal (zirve kortizol: 25,08 µg/dL) bulundu. Santral hipotiroidizm tanısı ile 1 µg/kg/gün dozunda Na- L-Tiroksin tedavisi başlandı. Boy kısalığı nedeni ile yapılan tetkiklerinde kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 14,5 yaş ile uyumlu bulunurken, karyotip analizi 46 XX,16qh+ şeklinde raporlandı (normal karyotip varyantı). Serum IGF-1: 78,2 ng/mL (N: 226-903) saptanan hastada ötiroidi sağ-



Resim 2. Olgu 2'in hipofiz manyetik rezonans görüntüsü. (hipotalamo-hipofizer aks defekti, hipofiz hipoplazisi ve ektopik posterior hipofiz).

landıktan ve priming sonrası yapılan büyüme hormonu uyarı testlerine yetersiz yanıt alındı (L-dopa ve klonidin testlerinde zirve büyüme hormonu yanıtları sırasıyla 0,18 ng/mL ve 0,13 ng/mL). Normogonadatropik hipogonadizm, büyüme hormonu ve prolaktin eksikliği, santral hipotiroidi tanıları alan olgunun hipofiz MRG'de; hipotalamohipofizer aks defekti, hipofiz hipoplazisi ve ektopik posterior hipofiz ile uyumlu bulgular saptandı (Resim 2). Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla HSKS tanısı aldı. Diyabetes insipidus ile uyumlu klinik veya laboratuvar bulgu saptanmayan hastaya normogonadatropik hipogonadizm nedeni ile düşük dozda (1 mg/gün) etinil östradiol başlandı. Tetkikleri tamamlandıktan sonraki kemik yaşı 15,5 yaş ile uyumlu olan hastaya, epifizlerinin kapalı olması nedeniyle büyüme hormonu tedavisi verilmedi. Klinik izlemde, tedavinin 9. ayında çekilme kanamasının olması nedeni ile tedaviye progesteron eklendi. Son kontrolünde, (17,8 yaş) vücut ağırlığı: 75,5 kg (2,3 SDS), Boy: 151,5 cm (-1,97 SDS), BMI: 3,12 SDS, pubertal gelişimi Tanner sınıflamasına göre evre V olarak değerlendirildi. Her iki olgunun da laboratuvar parametreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. HSKS tanısı alan iki olgunun laboratuvar parametreleri.

	1. Olgu	2. Olgu
TSH	2,13 mIU/ml (0,1- 4)	5,25 uIU/ml (0,51-4,30)
sT4	0,70 ng/dl (0,89-1,76)	0,97 ng/dl (0,98-1,63)
Zirve TSH	17 mIU/ml (60 dk.)	16,6 mIU/ml (20. dk.)
Kortizol	8,5 µg/dL	10,6 µg/dL
Zirve kortizol	15,1 µg/dL	25,08 µg/dL
IGF-1	<25 ng/ml (N: 74-388)	78,2 ng/mL (N: 226-903)
Zirve BH _(L-dopa)	1,2 ng/mL	0,18 ng/mL
Zirve BH _(Klonidin)	0,4 ng/mL	0,13 ng/mL
Prolaktin	13,7 µg/dl (5-25)	1,66 ng/ml (4,79-23,3)
LH-RH Zirve LH	-	9,3 mIU/ml
LH-RH Zirve FSH	-	8,5 mIU/ml

TARTIşMA

Hipofiz bezinin hipofonksiyonu hipofiz veya hipotalamik hasardan kaynaklanabilir. Tek bir hipofiz hormonu etkilendiğinde, buna izole hipofiz hormonu eksikliği denir. Kombine hipofiz hormonu eksikliği (KHHE) klasik olarak BH eksikliği ve en az bir başka hipofiz hormonu eksikliği ile karakterize bir durumdur. BH tek eksik hormon ise izole BH eksikliği (İBHE) tanısı konulur. İBHE olgularının yaklaşık %45'i, 5,4 yıllık ortalama takip süresinden sonra KHHE'ne dönüşmektedir⁽¹⁴⁾. KHHE'nin daha ağır idiyopatik İBHE hastalarda gelişmesi daha olasıdır⁽¹⁵⁾. Hipopitüitarizm doğumsal veya edinsel olabilir. HSKS etiyojisi tam olarak aydınlatılmasa da doğumsal hipopitüitarizm nedenleri arasında yer almaktadır.

Doğumsal hipofiz hormonu eksikliği ve HSKS olan hastalarında makat doğum, sezaryen ve yenidoğan asfiksisi genel popülasyona göre daha fazladır. Zor doğuma bağlı olan hipoksemi, hipofiz sapının yaralanmasına neden olabilecek deformasyona sebep olur. Bununla birlikte, bu sendromda doğumda mikropenis ve kriptorşidizm bulunması ve ailevi formların ortaya çıkması nedeniyle patogeneğinde antenatal bir orijin düşünölmektedir. Bu nedenle yapılan genetik çalışmalarda bazı HSKS olgularında HESX1, LHX4, SOX3, PROKR2, PROP1 genlerinde heterozigot ve homozigot bozukluklar bildirilmiştir. Bu genlerde mutasyon saptanan hastaların anormal doğum verileri ise HSKS'nin nedeni değil sonucu olabilir^(4,11,16-18). İki hastamızın da özgeçmişinde zor doğum öyküsü yoktu. Kriptorşidizm nedeniyle 1,5 yaşında operasyon öyküsü olan birinci olgunun aile öyküsünde ise benzer hastalık öyküsüne rastlanmadı. İkinci olguda da ailede benzer öykü yoktu. Multiple hipofiz hormonu eksikliği ve PSIS'in genetik nedenleri arasında yer alması nedeniyle yapılan PROP1 gen dizisi analizinde birinci olguda mutasyon saptanmadı. İkinci olgu ve birinci olgudaki diğer genetik nedenler için genetik inceleme planlandı.

Gonadotropin eksikliği HSKS'li hastalarda sık görölen

bir bulgudur. Bununla birlikte, şiddeti değişkendir. Tam gonadotropin eksikliğinden, normogonadotropik amenore ve normal puberteye kadar olan değişik prezentasyonlar bu hastalarda görölebilir. Adolesan 27 (15 erkek, 12 kız) HSKS hastasının gonotropin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, 27 hastanın 5'inin (%18) normal hormonal değerlere sahip olduğu ve pubertenin spontan olarak başlayıp tamamlandığı, 22 (%82) hastada ise tam (n=18) veya kısmi hipogonadizm olduğu görölmüş, üç kız hastada normogonadotropik primer amenore, 1 hastada ise sekonder amenore, 11'i erkek, 7'si kız toplam 18 hastada (%67) tam gonadotropin eksikliği belirlenmiş, kriptorşidizm doğumda altı erkekte (%40) mevcut iken bu altı çocuktan birinde ise normal pubertal gelişimi izlenmiştir⁽¹⁹⁾. Hastalarımızda ise birinci olguda kriptorşidizm nedeniyle operasyon öyküsü vardı. Ancak hastada puberte spontan olarak şekilde başladı ve ilerlerledi. İkinci olgumuzda ise normogonadotropik primer amenore mevcuttu.

Literatürde HSKS tanısı alan olgularda prolaktinin dopaminerjik inhibisyonun kesintiye uğraması nedeniyle hiperprolaktinemi ve bazı olgularda ise hipoprolaktinemi rapor edilmiştir. Kikuchi ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada, hiperprolaktinemi prevalansını %18,1, Chen ve ark.⁽²¹⁾ ise % 4 olarak raporlamıştır. Raynaud ve ark.⁽⁹⁾ HSKS tanısı alan olguların %14,5'inde hipoprolaktinemi, %6,9'unda hiperprolaktinemi saptamışlardır. Bu iki olguda, ilk olgunun prolaktin düzeyi normal iken, 16 yaşında primer amonere ile başvuran olgunun prolaktin düzeyi düşük saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, prolaktinin fizyolojik seviyelerinin granuloza hücre kültürlerinde FSH reseptörü ve progesteron üretimi üzerinden FSH'nın uyarıcı etkilerini attırdığı, yüksek prolaktin konsantrasyonlarının FSH reseptörünün bağlanması ve progesteron üretiminde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. Başka bir çalışmada ise, prolaktin yokluğunun LH'nin LH reseptörü sayının azalması nedeniyle progesteron üretmek için daha düşük bir kapasiteye sahip olan korpus luteum oluşumuna neden olduğu, ortamda erken luteinizasyon sırasında prolaktin varlığında

korpus luteumun daha yüksek LH bağlama ve progesteron üretme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir ⁽²³⁾. Literatürdeki bu çalışmalar ikinci olgudaki normogonotropik hipogonadizmin hipoprolaktinemi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

HSKS olgularında Dİ görülme sıklığı değişkendir. Olguların çoğunda antidiüretik hormon seviyelerinin normal olduğu bildirilmiştir. Wang ve ark. ⁽²⁴⁾ yaptıkları çalışmada, literatürde rapor edilen çalışmalardan farklı olarak HSKS tanısı almış 34/59 olguda Dİ raporlamışlardır. Kikuchi ve ark. ⁽²⁰⁾ tarafından yapılan bir çalışmada ise, ektoptik posterior hipofiz saptanan dokuz olgunun hiçbirinde santral Dİ ile uyumlu klinik bulgu saptanmamıştır. Buna karşılık, posterior lobu olmayan üç hastada ise Dİ saptamışlardır. Olgularımızın, klinik ve laboratuvar bulguları santral Dİ ile uyumlu bulunmamıştır.

Olgularımızın her ikisinde bazal FT4 düşük ve TSH değerleri normal saptamış ve santral hipotiroidi tanısı konmuştur. Yapılan TRH testinde bir olguda 20. dk.'da, diğer olguda ise 60. dk.'da pik elde edilmiştir. Literatürde HSKS olgularında TRH testini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak HSKS'de santral hipotiroidinin diğer santral hipotiroidilerden farklılık gösterdiği, TSH düzeylerinin diğer santral hipotiroidilere göre daha yüksek seyrettiği raporlanmıştır ⁽²⁵⁾.

HSKS'nin MRG özellikleri heterojenite gösterebilmektedir. Ektoptik posterior hipofiz, ön hipofiz hipoplazisi/aplazisi, kesik veya ince bir hipofiz sapı önemli tanısal radyolojik bulgulardır ⁽¹²⁾. Bazı hastalarda, HSKS ektoptik bir posterior hipofiz veya kesilmiş bir hipofiz sapıyla sınırlı olabilir ^(19,26,27). Ön hipofiz hipoplazisi ve hipofiz sapının kesilmesi olguların %98,3'ünde, ektoptik posterior hipofiz %91,4'ünde rapor edilmiştir ⁽¹⁷⁾. Wang ve ark. ⁽²⁸⁾ tarafından yapılan bir çalışmada 60 HSKS tanılı olgu (46 erkek) üzerinde yapılan geriye yönelik geniş serili bir çalışmada, hipofiz sapının görünürlüğünün HSKS'nin ciddiyetinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak, HSKS farklı klinik ve hormonal bulgular ile prezente olabilir. Büyüme hormonu eksikliği, santral hipotiroidisi, hipogonadizmi (normogonadotropik veya hipogonadotropik) olan tüm hastalarda nadir bir multiple hipofiz hormon yetersizliği nedeni olan HSKS akılda tutulmalı ve bu hastalarda görüntüleme yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir kişi ve / veya kurumla ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Hasta Onamı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest related to any person and / or institution.

Informed Consent: Informed consent was taken from the patients.

KAYNAKLAR

1. Gascoïn-Lachambre G, Brauner R, Duche L, Chalumeau M. Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the growth hormone research society. *PLoS One*. 2011;6:e16367. [CrossRef]
2. Ioachimescu AG, Hamrahian AH, Stevens M, Zimmerman RS. The pituitary stalk transection syndrome: multifaceted presentation in adulthood. *Pituitary*. 2012;15:405-411. [CrossRef]
3. Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, et al. Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:84-8. [CrossRef]
4. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3450-4. [CrossRef]
5. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. Thauvin-Robinet C. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome. *Eur J Med Genet*. 2011;54:369-73. [CrossRef]
6. Arrigo T, Wasniewska M, De Luca F, et al. Congenital adenohipophys aplasia: clinical features and analysis of the transcriptional factors for embryonic pituitary development. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:208-13. [CrossRef]
7. Turton JP, Mehta A, Raza J, et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:10-8. [CrossRef]
8. Melo ME, Marui S, Carvalho LR, et al. Hormonal, pituitary magnetic resonance, LHX4 and HESX1 evaluation in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:95-102. [CrossRef]
9. Reynaud R, Albarel FDR, Saveanu A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:457-65. [CrossRef]

10. Vijayanand P, Mahadevan S, Shivbalan S, Reddy N, Ramdoss N. Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS). *Indian J Pediatr.* 2007;74:874-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Guo Q, Yang Y, Mu Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. *PLoS One.* 2013;8:e53579. [\[CrossRef\]](#)
12. Van der Linden ASA, Van Es HW. Case 112: pituitary stalk transection syndrome with ectopic posterior pituitary gland. *Radiology.* 2007;243:594-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Zuccoli G, Nicoli F, Tognini G, Ferrozzi F. Pituitary stalk interruption syndrome: magnetic resonance findings, {Online}. URL: <http://www.eurorad.org/case.php?id=1591>
14. Otto AP, França MM, Correa FA, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary.* 2015;18(4):561-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG, et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):13-21. [\[CrossRef\]](#)
16. Pham L-L, Lemaire P, Harroche A, Souberbielle J-C, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation. *PLoS One.* 2013;8:e53189. [\[CrossRef\]](#)
17. Yang Y, Guo QH, Wang BA, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:86-92. [\[CrossRef\]](#)
18. Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, Barreiro J, et al. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis. *Neuroendocrinology.* 2011;93(3):181-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, et al. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:105-11. [\[CrossRef\]](#)
20. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, et al. Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:817-23. [\[CrossRef\]](#)
21. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2408-13. [\[CrossRef\]](#)
22. Porter MB, Brumsted JR, Sites CK. Effect of prolactin on follicle-stimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cells. *Fertil Steril.* 2000 Jan;73(1):99-105. [\[CrossRef\]](#)
23. Holt JA, Richards JS, Midgley AR Jr, Reichert LE Jr. Effect of prolactin on LH receptor in rat luteal cells. *Endocrinology.* 1976 Apr;98(4):1005-13. [\[CrossRef\]](#)
24. Wang Q, Hu Y, Li G, Sun X. Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: the value of MRI in assessment of pituitary functions. *Eur J Pediatr.* 2014;173:589-95. [\[CrossRef\]](#)
25. Qian Zhang, Li Zang, Yi-Jun Li. Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(2):e9084. [\[CrossRef\]](#)
26. Root AW, Martinez CR, Muroff LR. Subhypothalamic high-intensity signals identified by magnetic resonance imaging in children with idiopathic anterior hypopituitarism. Evidence suggestive of an 'ectopic' posterior pituitary gland. *Am J Dis Child.* 1989;143:366-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Dekeyser S, Herregods N, Meersschaut V, Schepper JD. Pituitary stalk interruption syndrome. *JBR-BTR.* 2013;96:393. [\[CrossRef\]](#)
28. Wang W, Wang S, Jiang Y, et al. Relationship between pituitary stalk (PS) visibility and the severity of hormone deficiencies: PS interruption syndrome revisited. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:369-76. [\[CrossRef\]](#)