

Hipofiz Yetmezliğinin Nadir Bir Nedeni: Hipofiz Sapı Kesinti Sendromu Ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

A Rare Cause of Pituitary Deficiency: Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Magnetic Resonance Imaging Findings

Atilla Hikmet Çilengir[®], Fatma Ceren Sarioğlu[®], Nevin Çilengir[®], Berna Dirim Mete[®]

Cite as: Çilengir AH, Sarioğlu FC, Çilengir N, Dirim Mete B. Hipofiz Sapı Kesinti Sendromu. Forbes J Med. 2020;1(3):96-100.

ÖZ

Hipofiz sapı kesinti sendromu, adenohipofiz hormonlarının yetmezliği ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Klinik prezentasyon genellikle çocukluk çağı veya ikinci dekatta olur. Hormonal yetmezlik şiddeti değişkendir. İzole görülebildiği gibi hipofiz dışı anomaliler ile birlikte olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları hipofiz sapının yokluğu, adenohipofizin yokluğu veya normalden küçük olması ve nörohipofizin yokluğu veya ektopik yerleşimi şeklinde kabul edilmektedir. Hipofiz sapı varlığını ve morfolojisini değerlendirmede kontrastlı inceleme esastır. Klinik bulguların varlığında hipotalamo–hipofizer bölgenin manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi tanı için gereklidir. Erken tanı alan olgular hormon replasmanı ile normal yaşantılarını sürdürebilir. Bu makalede hipofiz sapı kesinti sendromunu ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularını bir olgu üzerinden sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: : Hipofiz sapı kesinti sendromu, hipopitüitarizm, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Pituitary stalk interruption syndrome is a rare disease characterized by a deficiency of adenohypophyseal hormones. Clinical presentation usually occurs in childhood or in the second decade of life. The severity of hormonal deficiency is variable. It may be isolated or be accompanied by extra-pituitary anomalies. Magnetic resonance imaging findings are considered as an absent pituitary stalk, absent or smaller adenohypophysis, absent or ectopic neurohypophysis. Contrast-enhanced imaging is essential in evaluating the presence and morphology of the pituitary stalk. In the presence of clinical findings, evaluation of the hypothalamic-pituitary region using magnetic resonance imaging is necessary for diagnosis. Early diagnosed cases can maintain their normal lives with hormone replacement. In this article, we aimed to present pituitary stalk interruption syndrome and its magnetic resonance imaging findings with a case presentation

Keywords: Hypopituitarism, magnetic resonance imaging, pituitary stalk interruption syndrome

Received/Geliş: 26.10.2020

Accepted/Kabul: 13.11.2020

Publication date: 31.12.2020

Atilla Hikmet Çilengir

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

✉ acilengir@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4073-9665

F. Sarioğlu 0000-0002-6714-2367
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Pediatrik Radyoloji Bölümü, İzmir - Türkiye

N. Çilengir 0000-0002-3236-041X
Ege Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye

B. Dirim Mete 0000-0002-2380-4197
İzmir Demokrasi Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Hipofiz bezi uyarıcı ve engelleyici faktörlerin etkisi ile yaşam için gerekli çeşitli hormonları salgılar. Hipofiz bezi üzerindeki esas kontrol hipotalamusta olup, bunu portal sistemi aracılığıyla sağlar. Hipotalamo-hipofizer portal sistemdeki patolojiler hipofiz bezi fonksiyonlarında bozukluklara neden olur. Hipofiz yetmezliği veya hipopitüitarizm, hipofiz hormonlarının izole veya çoklu eksikliği olarak tanımlanır. Hipofiz sapi kesinti sendromu (HSKS) nadir görülen bir hipofiz yetmezliği nedeni olup, prevalansı yaklaşık 0,5/100,000 olarak bildirilmiştir¹. Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, hipoglisemi atakları ve gecikmiş puberte gibi bulgular ile başvuru olabilir. Etiyolojisi net ortaya konulmamakla birlikte, doğum öyküsü, genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulur². Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz bezinin görüntülenmesinde temel yöntem olup, hipofiz bezine ait çeşitli tümöral süreçlerin ve yapısal bozuklukların tanı almasını sağlar. HSKS'nin MRG bulguları arasında adenohipofizin normalden küçük olması veya yokluğu, hipofiz sapının yokluğu ve nörohipofizin ektopik yerleşimi veya yokluğu sayılabilir^{3,4}. Bu makaledeki amacımız, bir olgu üzerinden HSKS tanısında MRG bulgularının önemini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

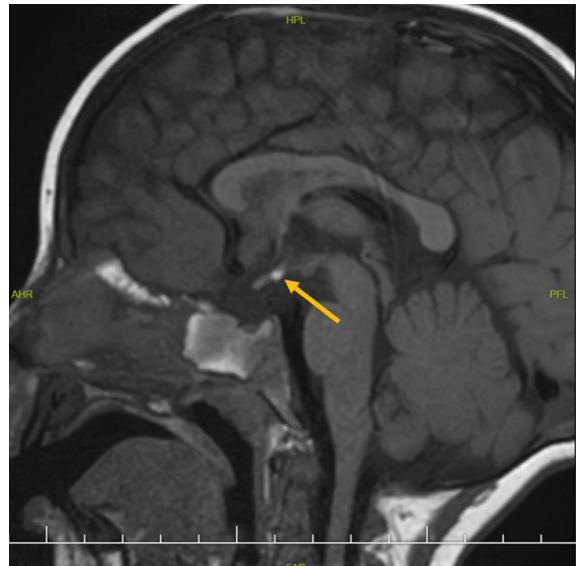
Bir yaşında erkek olgu çocuk hastalıkları polikliniğinden santral hipotirodi ve hiperprolaktinemi nedenini araştırmak adına hipofiz görüntülemesi için radyoloji kliniğine konsülte edildi. Laboratuvar incelemesinde TSH, T4 ve sodyum değerleri normalden düşüktü. Ayrıca prolaktin hormonunda yükseklik saptandı. Öyküsünden doğumda herhangi bir sorun yaşanmadığı, ancak yenidoğan döneminde uzamış sarılığı olduğu ve ayrıca son zamanlarda kısa süreli jeneralize nöbetlerin ortaya çıktığı öğrenildi. Aile öyküsünde anlamlı bir bulguya rastlanmadı. Fizik muayenesinde ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri normal sınırlarda ancak alt limitler dahilindeydi.

Olguda olası yapısal anormallikler ve neoplazileri dışlamak adına hipofiz MRG tetkiki gerçekleştirildi. MRG incelemesi 3T MR cihazında (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Hollanda), supin pozisyonda ve kafa sargısı kullanılarak elde olundu. Sagittal düzlemde T1 ve T2 ağırlıklı (A), koronal düzlemde T1 ve T2A, kontrast sonrası koronal

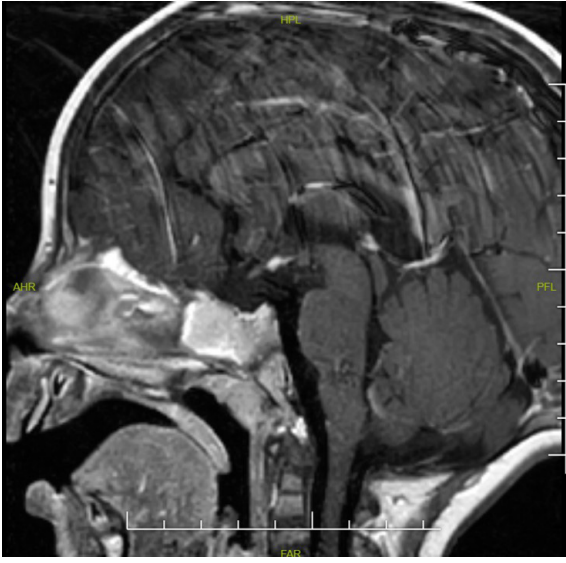
düzlemde dinamik inceleme ve sagittal düzlemde kontrast madde sonrası T1A görüntüler elde olundu. Kontrast madde olarak 0.1 mmol/kg'dan gadoterat meglumin uygulandı. Adenohipofiz yüksekliği 1,57mm olarak ölçülmüş olup, normalin altındaydı (Resim 1). Nörohipofiz ektopik olarak median eminens düzeyinde saptandı (Resim 2). Hipofiz sapi ise izlenmedi (Resim 3). Tümöral bir lezyon ya da diğer orta hat yapılarında anormallik mevcut değildi.



Resim 1. Sagittal T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünde adenohipofiz normalden küçük görünümündedir (ok). Yüksekliği 1,57mm olarak ölçülmüştür.



Resim 2. Sagittal T1 ağırlıklı kontrastsız manyetik rezonans görüntüsünde nörohipofiz (ok) median eminens düzeyinde ektopik olarak yerleşim gösteriyor.



Resim 3. Sagittal T1 ağırlıklı kontrastlı manyetik rezonans görüntüsünde hipofiz sapı izlenmiyor.

Görüntüleme bulgularının katkısıyla olguya HSKS tanısı koyuldu. Klinik değerlendirme ve hormonal araştırmalar sonucu kortizol ve ACTH değerlerinde de düşüklük saptandı. Olguya 5mg hidrokortizon ve 25 mg levotiroksin tedavileri başlandı.

TARTIŞMA

HSKS tanısı MRG'nin kullanıma girmesiyle birlikte ilk olarak Fujisawa ve ark.³ tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalarda ise büyüme hormonu eksikliği HSKS olgularında en sık saptanan hormonal patoloji olarak belirtilmiştir^{1,5-7}. Sonrasında ise sırasıyla TSH, ACTH ve FSH/LH eksiklikleri yer almaktadır⁴. Prolaktin salınımı hipotalamik dopaminerjik inhibisyonla kontrol edildiğinden, bu olgulardaki hipofiz sapı defektine bağlı inhibisyonun ortadan kalkması hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir. Bizim olgumuzda ise büyüme hormonu eksikliği mevcut değildi. Ancak, MRG bulguları, eşlik eden TSH ve ACTH düşüklüğü ile prolaktin yüksekliği bu tanıyı desteklemekteydi.

Neoplaziler, iskemik süreçler, enfeksiyöz ve infiltratif hastalıklar, genetik ve iatrojenik nedenler hipofiz yetmezliğine neden olabileceği gibi bazı durumlarda etiyoloji ortaya konamamaktadır. Olguların yaşına göre semptomlar ve hastaneye başvuru nedenleri değişmektedir. Yenidoğan

döneminde hipoglisemi ve uzamış sarılık, çocukluk döneminde büyüme ve gelişme geriliği, adölesan dönemde ise gecikmiş puberte başlıca sorunlardır^{1,8}.

HSKS etiolojisinde birkaç teori öne sürülmüştür. Zor doğum ve makat gelişi öyküsü bunlardan biri olup, doğum sırasında gelişebilen iskemi ve mekanik travmanın hipofiz bezi ve sapını etkileyebilmesi üzerinde durulmuştur². Orta hat defektlerine de neden olabilen embriyogenez sırasında nöronal migrasyon patolojileri bu teorilerden biridir⁵. Genetik olarak ise PROP1, HESX1, PIT1, LHX3/4, PROKR, TGIF, OTX2, SOX3 ve GPR161 mutasyonları sorumlu tutulmuştur^{2,4,9-11}. Olgumuzda ise zor doğum öyküsü yoktu ve herhangi bir genetik çalışma yapılmamıştı. Aile öyküsünde ise benzer bir hormonal yetmezlik saptanmadı.

Korpus kallozum, septum pellucidum, optik sinir ve akuadukt gibi orta hat yapılarında HSKS'ye eşlik eden anormallikler görülebilir. Ancak, bunların varlığı hormonal yetmezlik şiddeti ile ilişkili değildir^{7,12}. Ektopik yerleşimli nörohipofiz ise kendi hormonlarını üretmeye devam ettiğinden genellikle diabetes insipidus gibi süreçler HSKS'ye eşlik etmez. Olgumuzun görüntülerinde hipofiz haricindeki orta hat yapılarında patoloji yoktu ve nörohipofiz fonksiyonlarında bir anormallik saptanmadı.

Gürkan ve ark.² çalışmalarında hipofiz sapının olmaması HSKS tanısı için en önemli belirteç olarak belirtilmiştir. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan 23 olgunun incelendiği bir çalışmada, olguların 22'sinde hipofiz sapı saptanmamış, birinde ise kısa olarak izlenmiştir¹³. Hipofiz sapı değerlendirilirken kontrast sonrası elde olunan görüntülerin incelenmesi önemlidir. Çünkü kontrastsız görüntülerde saptanamayacak olan hipotalamo – hipofizer portal damarlar bu sayede belirginleştirilerek ince de olsa bir hipofiz sapının varlığı görselleştirilir^{6,14}. Hipoplazik veya kesintili hipofiz sapını göstermede kontrastlı incelemenin yanı sıra T2 ağırlığı güçlendirilmiş 3 boyutlu gradyent eko sekanslar da (CISS, FIESTA-C) artmış beyin omurilik sıvısı kontrastı ve uzaysal çözünürlükleri ile başarılı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yang ve ark.¹⁵ HSKS'de MRG bulgularının sıklığını sırasıyla hipofiz sapının yokluğu (%100), adenohipofiz hipoplazisi (%98,3) ve ektojik nörohipofiz (%91,4) olarak bulmuştur. Hipoplazik adenohipofizin ortalama yüksekliği bir çalışmada, çocuklarda $1,5\pm 0,1$ mm, erişkinlerde $0,8\pm 0,74$ mm olarak bulunmuştur¹². Ektojik nörohipofiz ise sıklıkla infundibuler reses (%60,4) ve hipotalamusta (%18,9) yerleşmektedir¹⁵. Olgumuzda adenohipofiz yüksekliği 1.57mm olup, literatürdeki veri ile uyumludur. Ektojik nörohipofiz yerleşimi median eminens düzeyi olup, en sık görüldüğü infundibuler resese oldukça yakındır. MRG'deki ektojik nörohipofizin yerleşim yeri ile hormonal yetmezliğin şiddeti arasında ise bir ilişki saptanmamıştır¹⁶. Bar ve ark.⁷ yenidoğan dönemindeki başvurulara çocukluk dönemine göre daha şiddetli radyolojik bulguların olduğunu öne sürmüştür.

Adenohipofiz yüksekliğinin normalden az olmasının nedeni konjenital olabilir. Ancak, beslenmesi esas olarak hipotalamo-hipofizer portal sistem ile olduğundan, hipofiz sapı ve portal sistemdeki kesintinin vaskülarizasyonu bozarak adenohipofiz gelişimini etkilediği veya edinsel süreçlerde bezin sonradan atrofiye gittiği düşünülebilir.

HSKS, nadir ancak önemli sonuçlar doğurabilen bir patolojidir. Hastalığın MRG bulguları tanıda önemli role sahiptir. Çocuk veya erişkin olması fark etmeksizin olgulara hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır. HSKS'nin MRG bulguları var ise hipofiz hormonlarının düzeyleri detaylı biçimde incelenmelidir. Bu sayede erken tanı alan olguların uygun hormon replasmanı ile olağan yaşantılarını sürdürmesi sağlanabilir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı alınmıştır.

Conflict of Interest: None.

Informed Consent: Written informed consent has been obtained.

KAYNAKLAR

1. Gosi SK, Kanduri S, Garla VV. BMJ Case Rep. 2019;12:e230133. [https://doi.org/10.1136/](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230133)

2. bcr-2019-230133
2. Gürkan E, Anık Y, Çizmecioglu MF, Akyay ÖZ, Çetinarslan B. Turk J Endocrinol Metab 2019;23:77-84. <https://doi.org/10.25179/tjem.2018-61562>
3. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, ve ark. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. Radiology. 1987;165:487-489. <https://doi.org/10.1148/radiology.165.2.3659371>
4. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, ve ark. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. Eur J Endocrinol. 2011;164:457-465. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0892>
5. Ioachimescu AG, Hamrahian AH, Stevens M, Zimmerman RS. The pituitary stalk transection syndrome: multifaceted presentation in adulthood. Pituitary. 2012;15:405-411. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0337-9>
6. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, ve ark. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-DTPA with spin-echo T1 imaging and turbo-FLASH technique. Pediatr Radiol. 1997;27:48-53. <https://doi.org/10.1007/s002470050062>
7. Bar C, Zadro C, Diene G, ve ark. Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. PLoS One. 2015;10(11):e0142354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142354>
8. Vergier J, Castinetti F, Saveanu A, Girard N, Brue T, Reynaud R. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations. Eur J Endocrinol. 2019;181:R199-R209. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0168>
9. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampaolo P, Scotti G, Severi F. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? Horm Res. 1991;35:104-108. <https://doi.org/10.1159/000181883>
10. Davis SW, Castinetti F, Carvalho LR, ve ark. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: In search of novel regulatory genes. Mol Cell Endocrinol. 2010;323:4-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.012>
11. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, ve ark. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:E140-147. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1984>
12. Kulkarni C, Moorthy S, Pullara SK, Rajeshkannan R, Unnikrishnan AG. Pituitary stalk transection syndrome: Comparison of clinico-radiological features in adults and children with review of literature. Indian J Radiol Imaging. 2012;22:182-185. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.107179>

13. Kornreich L, Horev G, Lazar L. MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1495-1499.
14. Maghnie M, Genovese E, Villa A, Spagnolo L, Campan R, Severi F. Dynamic MRI in the congenital agenesis of the neural pituitary stalk syndrome: the role of the vascular pituitary stalk in predicting residual anterior pituitary function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:281-290 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.00789.x>
15. Yang Y, Guo QH, Wang BA, ve ark. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:86-92. <https://doi.org/10.1111/cen.12116>
16. Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, Barreiro J, ve ark. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis. *Neuroendocrinology*. 2011;93:181-188. <https://doi.org/10.1159/000324087>