

# Hipotiroidiye ikincil hipofiz makroadenomunu taklit eden hipofiz hiperplazisi ve büyüme hormonu eksikliği

Teoman AKÇAY (\*), Erdal ADAL (\*\*), Hasan ÖNAL (\*), Elif DOĞANGÜN (\*\*\*), Meliha ARSLAN (\*\*\*), Sevil SARIKAYA (\*), Alper GÜZELTAŞ (\*)

## SUMMARY

**Hypophysis hyperplasia and growth hormone deficiency that immitate hypophysis macro adenoma secondary to hypothyroidism**

*Prolonged hypothyroidism results in hiperplasia of the thyrotropin secreting cells of the hypophysis. The symptoms of the hypothyroidism may accompany the symptoms of hyperprolactinomia and visual loss. It is not easy to distinguish hypophyseal hiperplasia from TSH secreting hypophysis adenomas.*

**Key words:** Hypophysis adenoma, hypophysis hiperplasia, hypothyroidism

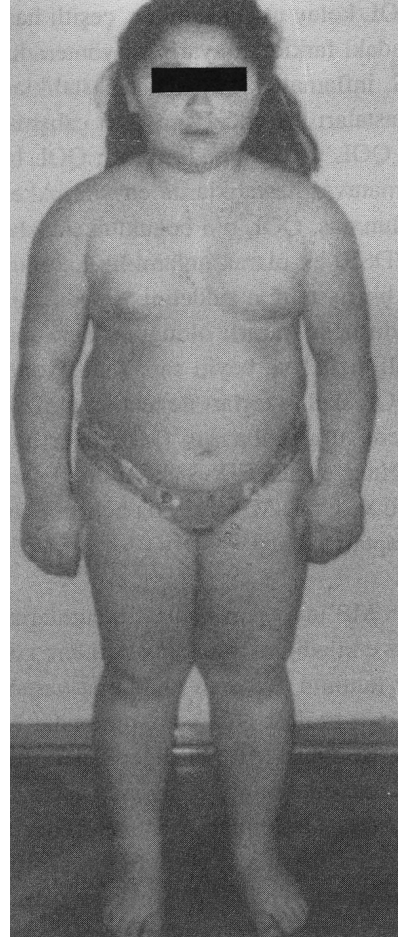
**Anahtar kelimeler:** Hipofiz adenomu, hipofiz hiperplazisi, hipotiroidi

Uzamış hipotiroidizm, hipofizin tirotropin sekrete eden hücrelerinde hiperplazi ile sonuçlanabilir. Bu hastalar hipotiroidi bulgularının yanı sıra hiperprolaktinemi semptomları ve görme alanı kaybı ile başvurabilirler. Hipofiz hiperplazilerini TSH sekrete eden hipofiz adenomlarından ayırt etmek her zaman kolay olmayabilir.

## OLGU

12 yaş 9 aylık kız hasta, boy kısalığı ve kilo alma şikayeti ile endokrinoloji polikliniğimize getirildi (Resim 1). Şikayetleri yaklaşık dört yıl önce başlayan hastanın bir üniversite hastanesinde takibe alındığı, ancak sonuç alınamayınca takibi bıraktıkları ilk sorgulamada belirtildi. Özgeçmişinde aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın ikinci çocuğu olduğu, miadında, NSD ile 3600 gram olarak sağlıklı doğduğu, önemli bir hastalık ve travma geçirmediği anamnezde öğrenildi. Hastanın soygeçmişinde annenin guatr nedeniyle L-tiroksin kullanmasının dışında özellik yoktu. Anne boyu 153 cm, baba boyu 170 cm idi.

Hastanın muayenesinde; bilinç açık, mental durumu iyiydi. Dış genitalya dişi idi. Boy 126 cm(<3p), ağırlık 47 kg(10-25.p) idi. Vücut kitle indeksi 29.6 olarak hesaplandı. Trunkal obesite mevcuttu. Pubertal muayenesinde telarş evre II, pubik kıllanma evre II, aksiller kıllanma evre I olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde; Hb 10.3, Ht 28.5, MCV 90, Plt 159.000, AKŞ 66 mg/dl, üre 12 mg/dl, kreatinin 0.5 mg/dl, AST 52 U/lt, ALT 52 U/lt, Ca 8.6 mg/dl, P 3.3 mg/dl, ALP 17 U/lt, protein 7.2 g/dl, albumin 4.2 mg/dl, trigliserid 266 mg/dl (N:30-110), kolesterol 296 mg/dl(N:60-210), HDL-kolesterol 44 mg/dl, LDL-kolesterol 198 mg/dl, VLDL-kolesterol 53 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> % 6.3 bulundu. Tam idrar tetkiki normaldi. Hormonal tetkiklerinde; total T3 0.195 ng/dl (0.8-2.0), total T4 0.73 ng/dl (5.1-14.0), TSH >100 IU/ml (0.27-4.2), antitiroglobulin 44 U/ml (0-100), antiTPO 794 U/ml (0-20), prolaktin 33 ng/ml (3.9-25.4), FSH 5.90 mIU/mL, LH 0.100 mIU/mL, östradiol 10 pg/dl, kortizol 16.5 mcg/dl olarak bulundu. Radyolojik tetkiklerinde kemik yaşı 10 yaş ile uyumluymdu. PA akciğer grafisi normaldi. Batın US'de uterus uzunluğu 36.5 mm, overin en büyük çapı 20.6 mm boyutlarında ölçüldü. Sürrenaller doğaldı. Tiroid sinti-

grafisi; "bilateral hiperplazi, aktivite dağılımı normal, sağ lobun alt polünde ve istmusta küçük hiperaktif nodüller ile uyumlu olabilecek yüksek aktivite tutulumu sahaları tesbit edilmiştir" şeklindeydi. Hipofiz MR yorumunda; sella lojunu tamamen doldurarak suprasellar sistem içinde uzanıp optik kiazmaya inferiordan minimal bası oluşturan yaklaşık 15x14mm boyutlarında, sağda internal karotid arter kavernozal segmenti anterioruna uzanım gösteren ve sella tabanında hafifçe ekspansiyona yolaçan sellar kitle lezyonu izlenmekte olup hipofizer makroadenom olarak değerlendirildi (Resim 2).

Hasta otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) kabul edilerek 100 microgram/m<sup>2</sup> olacak şekilde L-tiroksin tedavisi başlandı. 2 ay sonraki kontrolünde total T3 3.26 ng/dl (0.8-2.0), total T4 13.43 microgram/dl (5.1-14.0) ve TSH 4.42 mIU/L (0.27-4.20) olarak bulundu. Serum lipid düzeyleri normale dönmüştü. Hastanın boyunda 1 cm uzama ve 6 kg kilo kaybı vardı. Kontrol hipofiz MRG'si normal olarak değerlendirildi (Resim 3). Hastanın daha sonraki kontrollerinde tiroid fonksiyon testleri normale dönmesine rağmen yeterli boy uzaması sağlanamadığından (5 ayda 2.4 cm) 1. büyüme hormonu uyarı testi yapıldı. GH pik değeri 5.4 mIU/lt (>20 mIU/lt) olarak bulundu. İkinci kez yapılan primingli BH uyarı testinde pik değer 6.6 mIU/lt bulunması üzerine büyüme hormonu tedavisi başlandı. Büyüme hormonu tedavisinin ikinci ayında 4 cm uzayan hasta halen polikliniğimizden takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Birincil hipotiroidizm, hipofiz tirotropik hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi ile doğrudan ilişkilidir. Tiroid stimulan hormon (TSH) üreten hipofiz adenomları ise hem hipotiroidizmde hem de hipertiroidizmde ortaya çıkabilirler. Tirotropik hiperplazi ve adenom oluşumu arasındaki ilişki tam anlaşılmış değildir. Tiroid hormon eksikliği tirotropik hücrelerde selektif hiperplazi yaparken, % 20 hastada laktotrop hücrelerde görülen hiperplazinin ve bunun sonucunda gelişen hiperprolaktineminin etiyolojisi açık değildir<sup>(1)</sup>. Bu olayda artmış tirotropin releasing hormonunun (TRH) prolaktin üreten hücrelerde zayıf uyarıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir<sup>(2)</sup>.

Hipotiroidizmde görülen hipofizer kitle, beraberinde amenore, galaktore ve görme alanı defekti gibi semptomların bulunması nedeniyle sıklıkla fonksiyon göstermeyen adenom (çapı 10 mm'den büyük adenomlar makroadenom olarak adlandırılır) veya prolaktinoma gibi değerlendirilme eğilimindedir<sup>(3)</sup>. Geliştirilmiş bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hipofiz bezinin doğrudan görüntülenmesi, bezin genişlemesi hakkında tedavi öncesi ve sonrası invaziv olmayan volumetrik bilgi sağlar<sup>(2)</sup>. Ancak, bu görüntülemelerde hipofiz makroadenomları ile gebelik, uzamış hipotiroidizm ve ektopik hipotalamik faktör üretimi durumlarında görülebilen hipofiz hiper-

plazileri arasında ayırıcı tanı yapılamamaktadır (4). Bu nedenle, ayrıntılı endokrinolojik muayene ve laboratuvar incelemesi yapılarak tanıya gidilmesi çok önemlidir.

Hipofizer genişlemeler sıklıkla görme alanı defektleri ve endokrinopatilerle ilişkilidir. Genellikle birincil ilk organ yetersizliği, klinik ve radyolojik olarak hipofiz makroadenomlarından ayırtedilemeyen hipofiz bezinin reaktif genişlemesine yolaçabilir. Bu durumu tanımlamak, hastayı cerrahi girişimden kurtarmak için önemlidir (5).

Hipofiz hiperplazisinin diffüz ve nodüler olarak iki tipi vardır. Her ne kadar sıklığı, büyüklüğü klinik önemi çeşitlilik arzetsede, hipofizdeki tüm hücre tiplerinin hiperplazisi görülebilmektedir. Somatotrop hücrelerin hiperplazisi nadirdir. Jigantizmin sporadik örnekleri ve hipofiz dışı neoplazmlar tarafından aşırı GNRH üretimi gösteren olgularla sınırlıdır. Prolaktin üreten hücreler, neoplazm dışı büyümelerde en yüksek doğal eğilimi gösteren hücrelerdir. Fizyolojik hiperplazi gebelik ve laktasyonda oluşur. Patolojik hiperplazi ise çoğunlukla yer kaplayan lezyonlara, neoplastik ya da neoplastik olmayan süreçlere ikincil olarak gelişmektedir. En çok tartışılan kortikotrop hiperplazi ise, hipofizer Cushing hastalığının nadir görülen bir nedenidir. Hipotiroidizme ikincil olarak gelişen tirotrop hiperplazi ise medikal olarak tedavi edilebilir olduğundan patolojik çalışma için yeteri kadar olgu tanımlanmamıştır. Opere edilmiş olgularda lezyonlar TSH veya prolaktin üreten adenomlara şiddetli tirotrop hiperplazisi eşlik eder. Gonatotrop hiperplazi ve POMC hücrelerinden türeyen pars intermedia proliferasyonunun klinik önemi yoktur. Adenom formasyonu nadiren hipofiz hiperplazisinin herhangi bir tipi ile ilişkili olabilir (6).

Hipofiz ve sella turcica genişlemesi uzamış ve tedavi edilmemiş hipotiroidilerde iyi tanımlanmıştır. Sella turcicanın volümü kanda dolaşan tirotropin ile korelasyon gösterir. Kanda dolaşan tiroid hormonları normal olarak TRH sekresyonu üzerinde negatif geribildirim ile etki ederler. T3 ve T4'ün tiroid bezinden yetersiz salınımı serum TSH seviyesini yükseltir ve bunun sonucunda tirotrop hücrelerde hiperplazi oluşarak hipofizer bez genişler. Tirotropik hücreler çoğunlukla anterior lobun anteromedial bölümünde lokalize olur ve adenohipofiz hücrelerinin % 15'ini oluşturur (2).

Hipotiroidizme bağlı hipofizer genişlemelerde tiroid

hormonu tedavisinden sonra hipofizer büyümenin kaybolduğu ve eski haline döndüğü BT ve MRG ile gösterilmiştir (2,5,8-10). Ancak, bu sürenin ne kadar olduğu konusunda elimizde yeteri kadar bilgi yoktur. Bir çalışmada, tiroid hormon tedavisinin başlangıcından sonra bir hafta sonra tekrarlanan MRG'de hipofizer genişlemenin önemli ölçüde gerilediği, 3 hafta sonra ise hipofiz boyutlarının tamamen normale döndüğü gösterilmiştir (2). Bizim hastamızda da MRG bulguları, 5 ay sonra çekilen MRG'de normale dönmüştür.

Hipofiz genişlemesi saptanan hastalarda tiroid fonksiyon testleri ihmal edilmemeli ve hemen yapılmalıdır. Hipotiroidisi ile birlikte hipofizer genişlemesi olan hastalarda eğer optik kiazmaya bası yoksa, cerrahi tedaviden önce tiroid hormon replasman tedavisi denenmelidir (11). Görme alanı defekti olan böyle bir olguda cerrahi öncesi L-tiroksin tedavisi denenmiş ve başarılı olunmuştur (3). Hipofizer genişlemesi olan hastalarda beraberinde hiperprolaktinemi de görülebileceğinden, bromokriptin tedavisinden önce yine tiroid hormon replasmanı yapılmalıdır. Nitekim, bizim hastamızda da L-tiroksin tedavisiyle prolaktin düzeyi normale döndü.

Medikal tedaviye yanıt alınmayan olgularda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Otoimmün hipotiroidisi ve hipofizer genişlemesi olan 44 yaşında bir kadın hastada L-tiroksin tedavisi denenmiş, ancak TSH düzeyi yüksek kalmaya devam ettiğinden ve MRG bulguları düzelmediğinden hipofiz kitlesi transsefenoidal olarak çıkarılmış. Elektron mikroskopisinde yapılan incelemede, prolaktin ve tirotropin salgılayan iki ayrı adenom tipi saptanmıştır. Yine Yunanistan'da yapılan bir yayında, medikal tedaviye yanıt alınmayan bir olguda cerrahi tedavi yapılmış ve biyopsisi tirotropinoma ile uyumlu bulunmuş (13). Bu olgular otoimmün hipotiroidilere tirotropinomaların eşlik etmesi halinde tanıya gitmede güçlüğün olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir (12).

Biz de, görüntüleme yöntemleri ile hipofiz makroadenomlarının hipofiz hiperplazisinden ayırt edilemeyeceğini hatırlatmak amacıyla ve otoimmün hipotiroidiye büyüme hormonu eksikliğinin eşlik etmesinin nadir görülen bir durum olması nedeniyle olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

## KAYNAKLAR

1. Scheithauer BW, et al: Arch Pathol Lab Med 109(6):499-504,

1985.

**2. Taro Shimano, et al:** Department of nucleer Medicine and Radiology, faculty of medicine, Kyoto University. Radiology 213:383-388, 1999.

**3. Yamomato Y, et al:** No Shinkai Geka 15(8):903-8, 1987.

**4. James R Mulinda, et al:** Department of İnternal Medicine, Pennsilvenia Hospital. Medical Journal Vol-12(2):11, 2001.

**5. Ehirim PU, et al:** Division of Pediatr neurosurgery, rainbow babies and Children's Hospital, Ohio, USA. Pediatr neurosurgery 28(4):195-7, 1998.

**6. Harvath E, et al:** Department of Laboratory Medicine. St. Michael's hospital, Ontorio, Canada. Pituitary 1(3-4):169-79, 1999.

**7. Feller G, et al:** Pathologisches İnstitut, Universitat Erlangen, Nurnberg. Pathologe 15(4):242-5, 1994.

**8. Bialinuk LT, et al:** Pituitary enlargment mimicking pituitary tumor. J Neurosurg 63(1): 39-42, 1985.

**9. Ahmet M, et al:** Department of Medicine, King Fasial Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia. Horm RES 32(5-6):188-92, 1989.

**10. Shingyauchi H, et al:** Department of Radiology, Akita University School of Medicine. Pituitary hyperplasia in primary hypothyroidism. Rinsha Hashasen 35(4):529-32, 1990.

**11. Chan AW, et al:** Department of Endocrinology, Walton Hospital, Liverpool, UK. B J. Neurosurg 4(2):107-12, 1990.

**12. İdicullah JM, et al:** Endocrine Department, Royal İnfirmary, Edinburgh, UK. ANN Clin Biochem 38(pt 5):566-71, 2001.

**13. Papakonstantinou O, et al:** Department of Radiology, Medical School, University of Crete, Greece. Eurol radiol 10(3):516-8, 2000.

*"www.tipterimleri.com"*

*Sitemizi ziyaret ettiniz mi?*

*Sendrom dergimizin eki olarak üç yıldır yayınlanmakta olan tıp terimleri sözlüklerimizi yukarıdaki adreste bulabilirsiniz.*