

Hipofiz Sapı Kesilme Sendromu: Üç Olgu Sunumu

Pituitary Stalk Interruption Syndrome: Three Case Reports

Elif KILIÇ KAN,^a
Gülçin CENGİZ ECEMİŞ,^a
Çiğdem TURA BAHADIR,^a
Hulusi ATMACA^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2013

Bu çalışma, ENEA 2012 (15. Avrupa Nöroendokrin Kongresi) (12-15 Eylül 2012, Viyana)'de poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Elif KILIÇ KAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
elifkilickan@yahoo.com

ÖZET Hipofiz sapı kesilme sendromu (PSIS), pitüiter bezin konjenital bir anomalisi olup, pitüiter yetmezliğe neden olur. Genellikle pitüiter stalk yokluğu, pitüiter apoplazi ve ektopik yerleşimli posterior hipofiz ile karakterizedir. Klinik olarak ortaya çıkışı hormonal eksikliklerin derecesine bağlıdır. Teşhisten klinik bulgular ve stimülasyon testine yetersiz büyüme hormonu (BH) yanıtı ve diğer ön hipofiz hormonlarının eksiklikleri ile şüphelenilir. Bu hastalar genellikle kısa boy ile başvurup yanlışlıkla idiyopatik pitüiter yetmezlik tanısı almaktadırlar. Tedavi özellikle BH, tiroksin, hidrokortizon ve pubertede seks steroidleri gibi eksik hormonların yerine konması şeklindedir. Zamanında teşhis ve tedavi ile prognozu iyidir.

Anahtar Kelimeler: Hipopitüitarizm; cücelik, hipofizer

ABSTRACT Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a congenital abnormality of the pituitary that is responsible for pituitary deficiency and is usually characterized by the absence of pituitary stalk, pituitary hypoplasia, and ectopic posterior pituitary. Clinically, presentation will depend on the extent of the hormonal deficiencies. Clinical suspicion of this syndrome is based on laboratory tests of low growth hormone level and low levels of other anterior pituitary hormones. Usually, such patients present with short stature and are misdiagnosed as idiopathic pituitary deficiency. Treatment is based on replacement of deficient hormones, particularly GH, thyroxine, hydrocortisone and, at puberty, sex steroids. The prognosis is good if there is timely diagnosis and treatment.

Key Words: Hypopituitarism; dwarfism, pituitary

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(2):112-6

Hipofiz sapı kesilme sendromu (PSIS), pitüiter yetmezlikten sorumlu olan konjenital bir anomalidir. Sıklıkla çok ince veya kesilmiş bir pitüiter stalk, ektopik yerleşimli veya olmayan posterior hipofiz ve ön hipofizin hipoplazisi veya aplazisi ile karakterize olan bir triadı bulunmaktadır. Prevalansı bilinmemektedir. Ancak günümüze kadar tam triadı karşılayan ya da karşılamayan 1000 kadar olgu bildirilmiştir. Klinik olarak izole büyüme hormonu (BH) eksikliği veya çoklu ön hipofiz hormon eksikliği gözlenir. Teşhis edildiği yaşa bağlı olarak sıklıkla neonatal hipoglisemi, uzamış fizyolojik sarılık, mikropenis, kriptorşidizm ve kısa boy ile ortaya çıkabilir.¹ Semptomatik PSIS için ortalama tanı yaşı dört-dokuz olarak rapor edilmiş olup, tanıda önemli bir gecikme olduğu gözlenmektedir.^{2,3} Konjenital BH eksikliği insidansı 1/4000-1/10 000 olup, kalıcı BH eksikliği

veya hipofiz yetmezliği sebeplerinden olan PSIS tanısı için bu grup hastaların dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Bu yazıda, üç olgu örneği ile PSIS tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

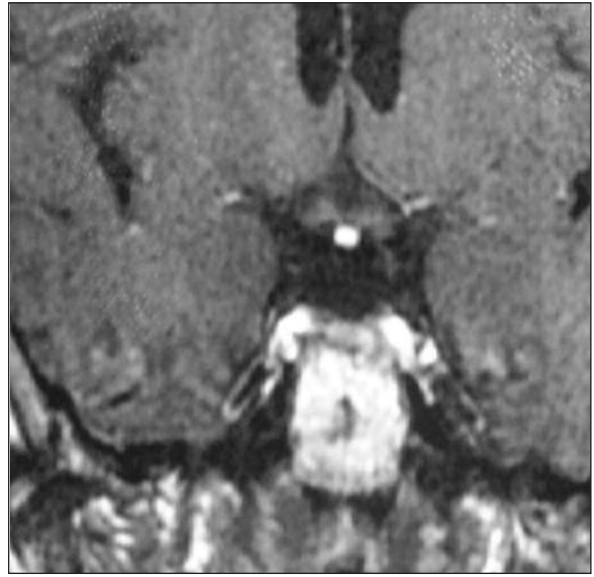
OLGU 1

Otuz sekiz yaşında erkek hastada askere gitmeden önce boy kısalığı tespit edilmiş. Kemik yaşının geri olduğu söylenerek askere alınmamış. İki yıl önce maluliyet raporu için başvurduğunda hastada panhipopituitarizm tespit edilerek tedavisi prednizolon 5 mg/gün, levotiroksin 100 mcg/gün ve değişen dozlarda intramusküler testosteron olarak düzenlenmiş. Hastanın sorgulamasında geç yürüdüğü, testosteron tedavisi öncesi vücudunda kıllanma, sesinde kalınlaşma, ereksiyon ve ejakülasyon olmadığı ve boyunun yaşitlarına göre hep kısa olduğu öğrenildi. Poliüri ve polidipsi yakınması yoktu. Fizik incelemede boy: 154 cm, kilo: 54 kg, aksiller kıllanması normal ve pubik kıllanması Tanner evre: 4 olarak tespit edildi. Laboratuvar incelemede tedavi altında sT4: 1,14 ng/dL (0,93-1,7), TSH: 0,13 µIU/mL (0,27-4,2), FSH: 0,11 mU/mL (1,5-12,4), LH<0,07 mU/mL (1,7-8,6), total testosteron: 15 ng/mL (1,66-8,11), serbest testosteron: 110 pg/mL (8,69-54,69), IGF-1<25 ng/mL (105-275), BH: 0,207 ng/mL (0,06-5), Prolaktin: 58,65 ng/mL tespit edildi. Ön el bilek grafisinde epifizlerin kapalı olduğu ve kemik mineral dansitometrisinde femur total Z skoru: -1,5, L2-L4 Z skoru: -4,1 saptandı. Hastanın hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde hipofiz boyutları yaşa göre küçük, nörohipofiz ektopik yerleşimli olup stalk distali görüntülenemedi (Resim 1).

Öyküsünde muhtemelen gecikmiş tanılı çoklu ön hipofiz hormon yetmezliği olan hastada hipofiz MRG'de nörohipofizin ektopik yerleşimli olması ve infundibuler stalkın seçilememesi nedeni ile hasta hipofiz sapı kesilme sendromu olarak kabul edildi. Hasta levotiroksin, prednizolon ve testosteron replasmanları ile takibe alındı.

OLGU 2

Yirmi yaşında erkek hasta yedi yaşında iken büyüme geriliği ile pediatrik endokrinoloji tarafından



RESİM 1: Olgu 1'in hipofiz manyetik rezonans görüntüsü. Stalk 1/3 distali görüntülenememiş olup, hipofiz bezi boyutları yaşa göre küçük.

değerlendirilmiş. Miadında makat gelişimi doğan hastanın boyu akranlarına göre kısa seyrediyormuş. Hastada santral hipotiroidi tanısı konularak levotiroksin tedavisi başlanmıştır. İki yıl tiroid hormon replasmanı ile takip edilen hastanın dokuz yaşındaki değerlendirmesinde boy:112 cm (3P:120 cm), kilo: 18,5 kg, kulaç boyu: 108 cm, boy yaşı: 5 yaş ile uyumlu bulunmuş. Bazal büyüme hormonu: 0,65 ng/mL (0-10), total testosteron <20 ng/dL (286-1511), serbest testosteron<0,07 pg/mL (13-40) bulunan hastada priming sonrası klonidin ile BH uyarı testi yapılmış ve pik BH yanıtı 0,89 ng/mL tespit edilmiştir. Dokuz yaş üç aylık iken BH tedavisi başlanmıştır. Altıbuçuk yıl BH tedavisi sonrası toplam 49 cm uzama olan hastaya, 13 yaş 9 aylık iken ACTH testi sonrasında yetersiz kortizol yanıtı olması üzerine hidrokortizon tedavisi başlanmıştır. On dört yaş dokuz aylık iken testosteron 50 mg/28 günde başlanarak progresif olarak testosteron dozu 250 mg/28 günde bire çıkılmış. Yirmi yaşına kadar pediatrik endokrinoloji tarafından hipofizer yetmezlik tanısı ile takipte olan hasta, erişkin endokrinoloji tarafından değerlendirildi. Hastanın poliüri ve polidipsi yakınması yoktu. Fizik muayenesinde boy: 169 cm, kilo: 77 kg, beden kitle indeksi (BKİ): 27,5 kg/m², bel çevresi: 91 cm, aksiller kıllanması normal ve pubik kıllanması Tanner evre: 5, uzatıl-

mış penis boyu: 6-7 cm, sağ/sol testis volumleri: 6/6 mL bulundu. Laboratuvar değerlendirmesinde sT4:0,5 ng/dL (0,93-1,7), TSH: 4,6 µIU/mL (0,51-4,3), IGF-1: 78 ng/mL (143-424), prolaktin: 9,3 ng/mL (4,04-15,2), total testosteron: 1,63 ng/mL (2,8-8), serbest testosteron: 4,8 pg/mL (8,69-54,69) olarak bulundu. Epilepsi tanısı olan hastaya insülin tolerans testi uygulanmadı. L-Dopa testi sonrası yeterli BH piki sağlanamadı. El bilek grafisinde epifiz plakları kapalı idi. Hipofiz MRG'sinde sella kavitesinin küçük olduğu ve içerisinde hipofiz glandın özellikle orta ve sağ kesimde izlenmediği ancak sol tarafta yaklaşık en kalın yerinde 3 mm'ye ulaştığı, optik kiazma komşuluğunda stalkın izlenmekte olup 2/3 distal kesiminin koronal ve sagittal kesitlerde ayırt edilemediği görüldü (Resim 2). Makat doğum öyküsü olması, çoklu ön hipofizer hormon yetmezliği olması ve stalkın bütünüyle ayırt edilememesi neticesinde hasta hipofiz sapı kesilme sendromu olarak takibe alındı ve tedavisi hidrokortizon, levotiroksin ve testosteron replasmanı şeklinde düzenlendi. Ayrıca çocukluktan erişkin döneme geçiş olarak tanımlanan "transizyonel faz" da BH tedavisi başlandı ve hasta takibe alındı.

OLGU 3

Kırk sekiz yaşında erkek hastaya, ilk kez 12 yaşında yaşlıtlarına göre kısa olduğunu fark ederek yaptığı başvurusunda hipofizer yetmezlik olduğu söylenmiş. Hasta altı yıl prednizolon, sekiz yıl testosteron, 20 yıl düzenli levotiroksin ve net hatırlayamadığı süre ve dozda büyüme hormonu tedavisi almış. On beş yıl tedavisiz kalan hasta, kilo



RESİM 2: Olgu 2'nin hipofiz manyetik rezonans görüntüsü. Sella kavitesi küçük, hipofiz gland özellikle orta ve sağ kesimde izlenmiyor. Optik kiazma komşuluğunda stalk izlenmekte olup 2/3 distal kesimi ayırt edilememektedir..



RESİM 3: Olgu 3'ün hipofiz manyetik rezonans görüntüsü. İnfundibüler stalk gözlenmemekte.

alma şikâyeti ile bir yıl önce değerlendirildi. Fizik muayenesinde boy: 170 cm, kilo: 133 kg, BKİ: 46 kg/m², kulaç boyu: 170 cm idi. Hasta onay vermediği için genital muayene yapılamadı. Hastanın polüri ve polidipsi şikâyeti bulunmamaktaydı. Laboratuvar değerlendirmede sT4: 0,5 ng/dL (0,93-1,7), TSH: 3,4 µIU/mL (0,27-4,2), prolaktin: 24,6 ng/mL, FSH: 0,18 mU/mL (1,5-12,4), LH: 0,1 mU/mL (1,7-8,6), total testosteron: 0,12 ng/mL (1,66-8,11), serbest testosteron: 0,62 pg/mL (8,69-54,69), BH: <0,05 ng/mL, IGF-1 <25 ng/mL (107-267) tespit edildi. İnsülin tolerans testi sonrası yeterli kortizol ve BH (<0,05 ng/mL) yanıtı olmadı. Hipofiz MRG'de infundibüler stalk gözlenmedi (Resim 3). Panhipopitüitarizm ve MRG bulgusu ile hastaya PSIS tanısı ile prednizolon, levotiroksin ve testosteron replasman tedavileri başlanarak hasta takibe alındı. Hastanın büyüme hormonu yetersiz olmasına rağmen final boyunun normal olması daha önce aldığı büyüme hormonu tedavisine bağlandı.

TARTIŞMA

İdiyopatik BH eksikliği olan hastalarda MRG ile hipotalamik-pitüiter bölgede anatomik bir anormallik tespit edilmesi kalıcı BH yetmezliği için diagnostik bir belirteçtir. Pitüiter stalkın ve posterior lob sinyalinin gözlenmemesi PSIS'ı düşündürür. ⁴ PSIS patogenezi açık değildir. Ailesel

formlarının olması ve ilişkili olduğu malformasyonlar antenatal orijinli olduğunu düşündürmektedir. Pitüiter bez gelişimi adenohipofiz ve nörohipofiz birleşmesini içeren kompleks bir süreci içermektedir. Tüm bu süreçler erken embriyogenez döneminde transkripsiyon faktörlerince iyi organize edilir. Patogenez için önerilen hipotezlerden biri, travmatik hipotezdir. Makat doğum esnasında stalkın kesilmesi neticesinde proksimal aksonların hipertrofisi ve ardından reorganizasyonunun ektopik posterior hipofize neden olduğu öne sürülmüştür. Elli bir PSIS hastasının alındığı bir çalışmada, dört olgunun ailesel olması, 10 erkek hastada mikrofalus ve/veya 21 hastada ilişkili malformasyonların gözlenmesi ve 15 hastanın makat geliş veya sezaryen ile doğması ve neonatal hipoksi yaşamaları antenatal orijini desteklemiştir.¹ Triulzi ve ark. çoklu pitüiter hormon yetmezliği olan hastalarda makat doğum ve ilişkili santral sinir sistemi malformasyonlarını daha sık raporlamışlardır.⁵ Ancak doğum şekli ve neonatal hipogliseminin PSIS nedeni olmaktan çok hipotalamik-pitüiter anormallik sonucu olan hormonal yetmezlikten kaynaklanan uterus içi hipotoninin direkt veya indirekt sonucu oluştuğu da öne sürülmektedir. Olgu 2'de de makat geliş ile doğum mevcut olması bu hipotezi desteklemektedir. PSIS ile birlikte görülebilen septooptik displazi, mikroftalmi, korpus callozum agenezisi gibi malformasyonların ve ailesel formların olması etiolojide genetik defektlerin rol alabileceğini düşündürmüştür. Bununla ilgili olarak pitüiter transkripsiyonel faktörleri kodlayan HESX1, LHX4, PIT-1, SOX-3 gibi genler çalışılmıştır. Seksen üç PSIS hastasının alındığı bir çalışmada <math>< 5</math> oranında ailesel PSIS olgusunda HESX-1 ve LHX4 mutasyonu saptanmış. Aynı çalışmada ekstrapitüiter malformasyonu olan subgrupta daha ciddi seviyede hormonal bozuklukların ve MRG bulgularının olduğu gözlenmiştir.⁶ Yetmiş iki hastanın alındığı bir başka çalışmada da anjiogenezis ve nöral migrasyonda rol alan prokinetisin 2 yolağı çalışıldığında ikisi ailesel dört olguda PROKR2 mutasyonu tespit edilmiştir.⁷ Bizim olgularımızda ekstra pitüiter malformasyon ve bilinen aile öyküsü yoktu. Hastalara olası genetik defekt açısından inceleme yapılamadı. Teşhisten klinik bulgular ve

uyarı testine yetersiz BH yanıtı alınması ve düşük IGF-1 değeri ile şüphelenilir. Çoklu ön hipofiz hormon eksiklikleri literatürde %64,7-92,7 arasında bulunmuştur.^{8,9} Bizim her üç olgumuzda çoklu hormon eksikliği olan hastalardı. Pitüiter stalk lezyonlarında prolaktinin dopaminerjik inhibisyonu kesintiye uğradığından hiperprolaktinemi sıklıkla gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada 55 PSIS hastasında hiperprolaktinemi % 36,4, 27 hastanın alındığı başka bir çalışmada yalnızca iki hastada hiperprolaktinemi raporlanmıştır.^{9,10} Bizimde bir olgumuzda prolaktin düzeyi yaklaşık iki kat yüksek bulundu. Hiperprolaktinemi görülme sıklığındaki bu belirgin farklılık dopaminerjik yolağın heterojen etkilenme düzeyinden kaynaklanabilir. Ön hipofiz ve arka hipofizin fizyogenetiği ve kanlanmaları farklı kaynaklardan olmaktadır. PSIS hastalarında hipofiz ve hipotalamus bağlantısında bozukluk olup bu durum anterior hipofizin az gelişmesine ve hipotalamusun hipofizer fossaya girmesine engel olmaktadır. Ancak klinik olarak posterior hipofiz fonksiyon bozukluğu nadir görülmektedir. Çalışmalarda hiç diabetes insipidus olgusu gösterilememiş olup, bir çalışmada hastaların % 8,3'ünde polidipsi ve poliüri olduğu tespit edilmiştir.¹¹ Biz de literatürle uyumlu olarak hiçbir olguda diabetes insipidus'a rastlamadık. Geç çocukluk döneminde PSIS'ı düşündüren bulgular içerisinde kısa boy, azalmış büyüme hızı, hipotansiyon, nöbetler ve azalmış entellektüel kapasite sayılabilir. Yapılan bir çalışmada PSIS tanısının ortalama 3,6 yaşta konulduğu ve tanının 2,3 yıl geciktiği belirtilmiştir.¹² Bizim de her üç olgumuzun başvurusu, kısa boy ve gelişme geriliği ile olmuştur. Ancak tanı yaşları sırasıyla 36, 7 ve 12 yaş olup, tanıda önemli bir gecikme mevcuttu. MRG ile üçüncü ventrikülün infundibüler kalıntı bölgesinde hiperintens nodül şeklinde posterior hipofizin ektopik şekilde gözlenmesi tanıyı desteklemektedir. Hipofiz sapı kesilme sendromu tanısı sonrasında BH eksikliğinin kalıcı olduğu düşünülerek bundan sonra yapılması gereken izole ya da diğer hormon eksiklikleri ile birlikte olup olmadığının tespit edilmesidir. Bu durum özellikle transizyonel fazda BH tedavisi açısından hastaların değerlendirilmesinde önem kazanır. Herhangi bir nedene bağlı olarak

boy kısalığı ve BH eksikliği tanısı ile tedavi alan çocukların transizyonel fazda BH eksikliği açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu dönemde BH tedavisi sonlandırılan çocuklar kalıcı hormon eksikliği açısından yeniden dinamik testlere tabi tutulur.¹³ Hastalarda mevcut olan hipopituitarizm tablosuna yönelik replasmanları mutlaka yapılmalıdır.¹⁴

Her üç olgumuzda da çoklu hormon yetmezliği mevcut olup, replasmanları yapılmaktadır.

Sonuç olarak PSIS, hipofiz yetmezliğinin çok nadir olmayan bir sebebinin oluşturmaktadır. Ancak yeteri kadar tanınmadığından genellikle hastalar idiyopatik BH eksikliği veya hipofiz yetmezliği tanısı almakta çoğu zaman da tanı gecikmesine neden olmaktadır. Bu tür olgularda PSIS tanısının göz önünde bulundurulması ile özellikle çoklu hormon eksiklerinin etyopatogenezi aydınlatılabilir. Böylece ailelerin doğru bilgilendirilmesi ve hasta takiplerinin daha doğru yapılması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- 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(10):3450-4.
- Tauber M, Chevrel J, Diene G, Moulin P, Jouret B, Oliver I, et al. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of GH therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res* 2005;64(6):266-73.
- Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: re-assessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1324-8.
- Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992;120(6):886-91.
- Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics* 1994;93(3):409-16.
- Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):457-65.
- Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C, Saveanu A, Bouligand J, Guedj AM, et al. PROKR2 variants in multiple hypopituitarism with pituitary stalk interruption. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ;97(6):E1068-73.
- Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, Lombardo F, Messina MF, et al. Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 1998;139(1):84-8.
- Guo Q, Yang Y, Mu Y, Lu J, Pan C, Dou J, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. *PLoS One* 2013;8(1):e53579.
- Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, Lahlou N, Teinturier C, Bougnères P, et al. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(1):105-11.
- Fernandez-Rodriguez E, Quintero C, Barreiro J, Marazuela M, Pereiro I, Peinó R, et al. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis. *Neuroendocrinology* 2011;93(3):181-8.
- Gascoin-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(1):e16367.
- Geffner ME. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(5):205-8.
- Saygılı F, Zengi A. [Hypopituitarism]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(37): 19-25.