

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Cem ÖCAL*, Özenç MİNARECİ**, Feyza DARENDELİLER*, Mine ŞÜKÜR*,
Firdevs BAŞ*, Nurçin SAKA*, Rüveyde BUNDAK*, Hülya GÜNÖZ*

ÖZET

Bu çalışmanın amacı idiyopatik büyüme hormonu eksikliği (BHE) olan hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını değerlendirmek ve anormal MRG bulguları ile klinik ve hormonal parametreler arasındaki korelasyonu karşılaştırmaktır. En az iki uyarı testine doruk BH yanıtının 10 ng/ml'nin altında olması ile BHE tanısı konulan 58 hasta (33E, 25K) başlangıçtaki klinik ve oksolojik parametreleri ile değerlendirildi. Hipofiz yüksekliği kronolojik yaşa göre normalin -2SD'nin altında kalanlar (grup1) ve normal olanlar (grup2) olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun tanı yaşları arasında fark olmadığı görüldü. Grup1'in boy SDS değerleri [-4.0(1.6)] grup 2'ye [-2.9(1.5)] göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.001). BH doruk değerlerine bakıldığında grup1'in doruk BH yanıtı [3.1 (2.0) ng/ml] grup2'ye [4.9(1.9) ng/ml] göre düşük bulundu (p<0.001). Hipofiz yüksekliği -2 SD'nin altında bulunan vakalarda çoğul hormon eksikliği oranının yüksek olduğu görüldü (%66, %28.6) (p<0.001). Vakaların doğum şekillerine bakıldığında iki grup arasında fark görülmedi. MRG'de hipofiz yüksekliği ortalamının -2SD'nin altında kalan vakalarda (grup1) hipofiz yüksekliği ile BH doruk değeri arasında pozitif korelasyon bulundu (r: 0.85, p<0.001).

Sonuç olarak MRG incelemesinin BHE'de tanıya yardımcı bir unsur olduğu ve sığ hipofiz saptanan vakaların boylarının daha kısa, BH düzeylerinin daha düşük ve sıklıkla çoğul hormon eksikliğinin eşlik ettiği görüldü.

Anahtar kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, büyüme hormonu eksikliği.

SUMMARY

Magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with idiopathic growth hormone deficiency. This study was conducted to evaluate the MRI findings in patients with idiopathic growth hormone (GH) deficiency and evaluate the correlations between abnormal findings on MRI with clinical and hormonal parameters. Auxological and clinical parameters at presentation were recorded in 58 patients (33 M, 25F) with GH deficiency in whom the diagnosis was based on peak GH levels <10 ng/ml in at least two provocative tests. The patients were divided into two groups based on the pituitary height measured on MRI: Group 1 with a pituitary height below -2SD of the mean for normal children and group 2 with a pituitary height in normal ranges. The chronological ages of the two groups were comparable. Group 1 had a significantly lower height SDS [-4.0(1.6)] than group2 [-2.9(1.5)] and a lower peak GH response [3.1(2.0)] and [4.9(1.9)] (p<0.001). Other anterior pituitary hormones were deficient in 60 % of group 1 compared to 28.6% of group 2 (p<0.001). There were no differences with respect to the mode of delivery between the two groups. There was a positive significant correlation between the pituitary height on MRI and peak GH levels on stimulation tests (r:0.85, p<0.001).

It was concluded that MRI studies give a considerable information about the etiology and severity of idiopathic GH deficiency. As the pituitary height decreases, GH deficiency becomes more severe and is more often accompanied by other pituitary hormone deficiencies. MRI findings seem also to confirm the results obtained in GH stimulation tests.

Key words: Magnetic resonance image, idiopathic growth hormone deficiency.

GİRİŞ

İdyopatik büyüme hormonu eksikliği(BHE) izole olabileceği gibi diğer hipofiz hormonu

eksiklikleri ile beraber de olabilir (7,11,16). İdyopatik BHE'nin etyolojisi tam olarak aydınlanmamış olup, makat gelişimi nedeni ile trav-

matik doğum öyküsü olan çocuklarda sık görüldüğü bildirilmektedir (1,13,16). Bunun dışında embriyolojik gelişme sırasında ön ve arka hipofizin gelişim bozuklukları hipofizer yetmezlik tablosuna neden olabilir (12,16).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yumuşak dokuların daha ayrıntılı incelenebilir hale gelmesi hipotalamo-hipofizer sisteme ait yapısal bozuklukların tanımlanabilmesi ve buna neden olan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılabilmesini sağlamaktadır (8,9,10,14,15).

Son yıllarda hipofiz bezinin embriyolojik dönemde oluşmasına etki eden Pit1, Prop1 gibi faktörlerin tanınması ve bu faktörleri kodlayan genlerde çeşitli mutasyonların saptanması eskiden idiyopatik denen vakaların bir çoğunda yapısal defektlere neden olan kalıtsal bozuklukların rol oynayabileceğini de göstermiştir (6).

Bu çalışmanın amacı BHE tanısı alan çocuklarda hipotalamo hipofizer bölgenin MRG ile incelenmesi ve anormal bulguların klinik parametrelerle karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

BHE nedeni ile izlenen 58 vaka (33E, 25K) geriye dönük olarak değerlendirildi. Vakaların tanı yaşları ortalama (SD) 10.4(3.1) yıl, gelişte boy SDS leri -3.6(1.5), tartı SDS'leri -1.88(1.4) idi. Vakaların %86.2'si normal spontan doğum (NSD), %10.3'ü makat gelişti, %3.4'ü sezaryen doğumdu. BHE tanısı en az 2 büyüme hormonu testine (L-Dopa, insülin hipoglisemisi veya klonidin) doruk büyüme hormonu yanıtının 10ng/ml'nin altında olması ile konmuştu. BHE dışında diğer ön veya arka hipofiz hormonlarının düzeyleri değerlendirildiğinde vakaların %27.6'sında tiroid stimulan hormon (TSH) eksikliği, %22.4'ünde adenokortikotrop hormon (ACTH) eksikliği, %17.2'sinde gonadotropin (Gn) eksikliği, %8.6'sında arginin vazopresin (AVP) eksikliği vardı.

Vakaların tanı sırasında çekilmiş olan serebral MRG'leri bir gözlemci tarafından tekrar değerlendirildi (Ö.M). Vakalarının MRG'lerinin değerlendirilmesi sırasında T1 ağırlıklı sagittal ve koronal pre ve post kontrast incelemeler (TR:600msn, TE:15msn, FDR:200, matrix:256,256 eksitasyon sayısı) esas alındı. MRG'de hipofiz yüksekliği ölçüldü ve olası sap anomalileri değerlendirildi. Vakalar MRG'de hipofiz yüksekliği kronolojik yaşa göre normalin -2SD'nin altında kalanlar (grup1) ve normal olanlar (grup2) olarak iki gruba ayrıldı (Şekil 1). Hipofiz yüksekliği olarak normal değerler Argyropoulou ve ark'nın çalışmasından alındı (3). Şekil 1'de vakaların hipofiz yükseklikleri normal değerlerin üzerine işaretlenmiştir. Klinik bulgular ve BH salgılanma durumu açısından iki grup karşılaştırıldı. Hipofiz yüksekliği ile büyüme hormonu uyarı testlerine doruk yanıt arasındaki ilişki şekil 2'de gösterilmiştir. Değerler ortalama (SD) olarak verilmiştir.

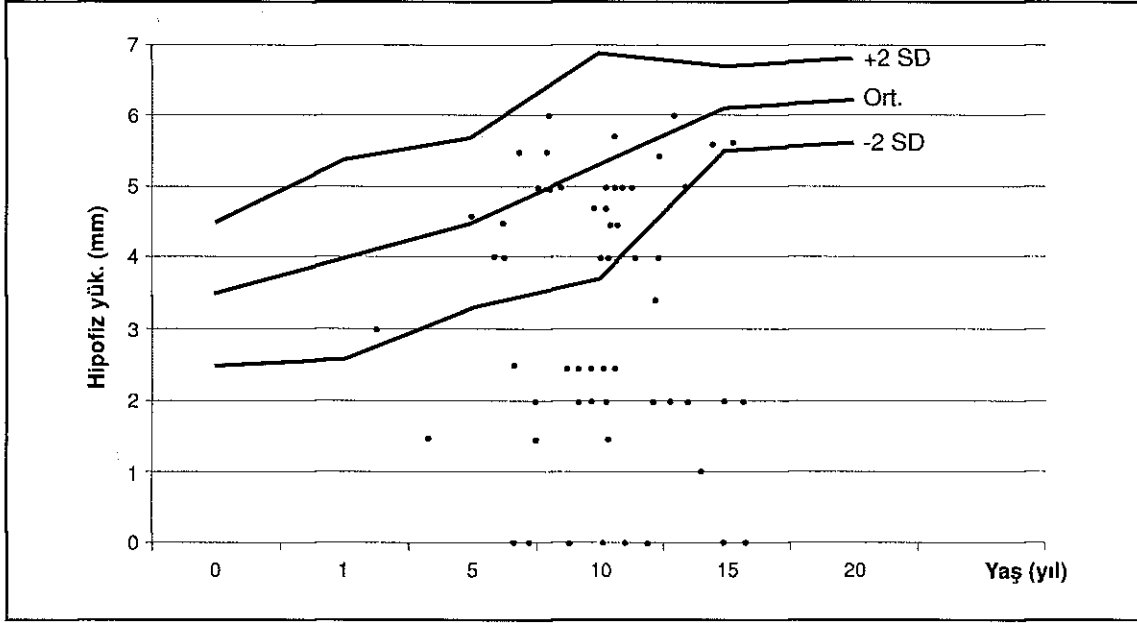
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Gruplar arası değerlerin karşılaştırılmasında t-student testi ve hipofiz yüksekliği ile BH doruk değeri arasında pearson linear korelasyonu uygulandı.

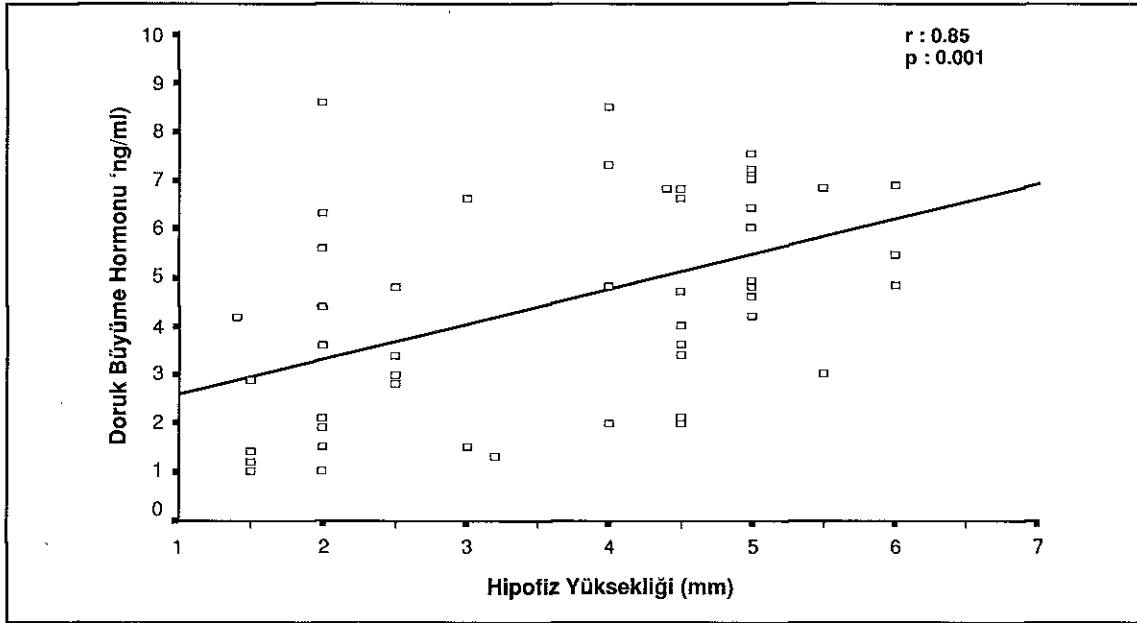
SONUÇLAR

Grupların ilk gelişteki yaş, boy, tartı SDS'leri, uyarı testlerinde BH doruk değerleri ve MRG'de hipofiz yükseklikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İki grubun tanı yaşları ve tartı SDS'leri arasında fark olmadığı görüldü. Grup 1'in boy SDS'si Grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). BH doruk değerlerine bakıldığında ise Grup 1'in BH yanıtı Grup 2'ye göre daha düşük bulundu. ($p<0.001$) Hipofiz yüksekliği -2SD'nin altında bulunan vakalarda (grup1) çoğul hormon eksikliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Vakaları-

Şekil 1. Vakalarımızın hipofiz yüksekliklerinin normal değerlerle (3) karşılaştırılması



Şekil 2. BH testlerinde doruk BH değeri MRG'de saptanan hipofiz yüksekliği arasında korelasyon.



nın doğum öykülerine bakıldığında iki grup arasında anormal prezentasyon oranı bakımından fark görülmedi. Buna karşılık çoğul hormon eksikliği görülen vakalarda anormal prezentasyon oranı daha fazla bulundu (Tablo 2).

Vakalar anormal MRG bulgularına göre değerlendirildiğinde vakaların %56.6'sında

(n:17) parsiyel boş sella, %26.6'sında (n:8) boş sella, %16.7'sinde (n:5) ektopik hipofiz saptandı.

MRG'de hipofiz yüksekliği ortalamasının -2SD'nin altında kalan vakalarda (grup1) hipofiz yüksekliği ile BH doruk değeri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r:0.85$ $p<0.001$) (Şekil 2).

Tablo 1. Grupların klinik, oksolojik ve hormonal değerlendirmeleri

| | Grup 1 (n:30) | Grup 2 (n:28) | P |
|----------------------------|---------------|---------------|---------|
| Yaş (yıl) | 10.7 (3.1) | 10.1 (3.2) | AD |
| Boy SDS | -4.0 (1.6) | -2.9 (1.5) | p<0.001 |
| Tartı SDS | -1.7 (1.6) | -1.9 (1.1) | AD |
| BH doruk değeri (ng/ml) | 3.1 (2.0) | 4.9 (1.9) | p<0.001 |
| Hipofiz yüksekliği (mm) | 1.8 (1.3) | 4.8 (0.7) | p<0.001 |
| Çoğul Hormon Eksikliği (%) | 60 | 28.6 | p<0.001 |
| Anormal prezentasyon (%) | 13.3 | 14.3 | AD |

Tablo 2. İzole BH eksikliği ve çoğul hormon eksikliğinde doğum şekli

| | İzole BH Eksikliği (n:32) | Çoğul Hormon Eksikliği (n:26) |
|------------------|---------------------------|-------------------------------|
| NSD*(%) | 96.6 | 73 |
| Makat gelişi (%) | 3.1 | 19.2 |
| Sezaryen (%) | - | 7.7 |

* Normal spontan doğum

TARTIŞMA

Bu çalışmada idyopatik BHE vakalarında hipofiz sağlığının BH salgılama derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipofiz ne kadar sığ ise BH düzeyi o kadar düşük ve bunun klinik yansıması olarak boy da kısa olmaktadır. Bu bulgu literatürde yayımlanan verilere uygunluk göstermektedir (4,13). Hipofiz yüksekliği -2 SD'nin altında olanlarda daha düşük BH düzeylerinin yanı sıra diğer hipofiz hormonların eksikliklerinin görülme olasılığı da daha yüksek bulunmuştur. Literatürde de çoğul hipofiz hormon eksikliğinde hipofiz yüksekliğinin izole BHE'ye göre daha sığ olduğu bildirilmektedir (13). Son yıllarda BHE'nin etyolojisinde çeşitli kalıtsal bozuklukların rolü olduğu gösterilmiştir (6). Özellikle BH, tiotropin ve prolaktinin birlikte eksik olduğu çoğul hormon eksikliklerinde ön hipofiz farklılaşma faktörü olarak tanımlanan Pit 1 ve onun öncüsü olan Prop 1'i kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır (6). Bu faktörlerin yokluğunda, embriyolojik dönemde hipofiz oluşumu engellenmekte ve buna bağlı olarak

hipofiz hormonlarının yetmezliği görülmektedir. Bizim vakalarımızda da sığ hipofiz durumunda çoğul hormon eksikliğinin daha sık görülmesi embriyolojik dönemde hipofiz gelişimini sağlayan faktörlerin bozukluğunu akla getirmektedir. Ancak vakalarımızda bu faktörlerle ilgili inceleme yapılmamıştır.

Doğumda makat gelişi ile çoğul hormon eksikliği arasında yakın bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda yeralmaktadır (11,13,16). Bu hastalarda makat gelişinin travmatik olduğu ve serebral hipoksiye sebep olarak çoğul hormon eksikliğine neden olduğu veya hormonal eksikliğinin makat prezentasyonuna yol açtığı halen tartışılmakta olan bir konudur. Bizim çalışmamızda makat gelişi doğumun çoğul hormon eksikliğinde, izole BHE'ne göre daha fazla olduğu görülmektedir (p<0.001).

Ancak çalışmamızda hipofiz yüksekliği ortalamasının 2SD'nin altında kalan vakalar ile normal olan vakalar arasında anormal doğum prezentasyonu görülme sıklığı bakımından fark görülmemiştir. Arygropoulau ve ark.da 'pituitary stalk interruption syndrome' (PSIS) görülen ve normal hipofiz yüksekliğine sahip olan vakalar arasında anormal prezentasyonun görülme sıklığı arasında bir fark bulmamışlardır (2). Bu bulgu da hipofiz sağlığına neden olan faktörün makat gelişimi veya perinatal hipoksiden ziyade hipofiz oluşumunda rol oynayan büyüme faktörlerinden kaynaklandığını vurgulamaktadır.

BH eksikliği tanısı için kullanılan uyarı testlerinin anlamı ve önemi giderek daha fazla sorgulanmaktadır. İdyopatik BHE tanısı alan ve ileri yaşlarda BH testleri tekrarlanan vakalarda %30-50 arasında BH testlerinin normal olduğu görülmüştür (5). Özellikle BH uyarı testlerinde BH doruk değeri 7-10 ng/ml arası olan kısmi eksiklik ve/veya izole BH eksikliği durumlarında testler tekrar edildiğinde daha büyük oranda BH düzeylerinin normalleştiği görülmektedir (5). Bu nedenle idyopatik BHE vakalarında mutlaka MRG görüntülemesi yaparak hipofizin durumu değerlendirilmektedir. Hipofiz ne kadar sığ, BH doruk değeri de buna paralel şekilde ne kadar düşükse tanının kesin olma olasılığı o kadar yüksektir. Ayrıca sığ hipofiz, BH dışında diğer ön hipofiz hormonlarının salgılanmalarının değerlendirilmesini gerektirir.

Ayrıca makat gelişi doğumlarda BHE olabileceğini ve diğer hipofiz hormonların eksikliklerinin eşlik edebileceğini akılda tutmak gerekir.

Sonuç olarak, idyopatik BH eksikliği durumlarında MRG görüntülemesi gerek etyolojiyi aydınlatmak için gerekse BH uyarı testlerinde elde edilen BH düzeylerinin doğruluğunu değerlendirmek için mutlaka yapılması gereken bir tetkiktir.

KAYNAKLAR

1. Albertsson W thland K: Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency: preliminary analysis of a national register. *Acta paediatr scand (suppl)* 370:115 (1990).
2. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *The journal of pediatrics* 120:886 (1992).
3. Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F, Brauner R, Rappaport R: Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children. *Pediatr Radiol* 21:247 (1991).
4. Brown RS, Bhatia V, Hayes E: Anappicent eluster ol congenital hypopituitarism in central Massachusetts: magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J clin Endocrinol metab* 72:12 (1991).
5. Cacciatr E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, Cicosnani A, Balsamo A: Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J clin Endocrinol Metab* 74:1284 (1992).
6. Cogan JD, Phillips III JA: GH-1 gene alterations. Genetic defects and short stature 7:4 (1999).
7. Deluca F, Bernasconi S, Bulaudino A, Cavallo L, Gisterino M: Auxological, clinical and neuroradiological findings in infants with early onset growth hormone deficiency. *Acta paediatr*. 84:561 (1995).
8. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakhano Y, Kamishi J, Mikawa H, Sudo M: Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. *J elin Endocrinol metab* 67:817 (1999).
9. Komrcich L, Horev G, Lazar L, Joscfsberg Z, Pertzelon A: Mr findings in hereditary isolated growth hormone deficiency. *AJNR* 18:1743 (1997).
10. Maghnic M, Spica-Russotto V, Cappa M, Autelli M, Tinnelli C, Civolani P, Degheughri R, Severi F, Loche S: The growth hormone response to hexarelin in patients with different hypothalamic pituitary abnormalities. *J.Clin Endocrinol Metab* 83:1 (1998).
11. Maghnic M, Triulzi F, Larizza D, Pretti P, Priora C, Scotti G, Severi F: Hypothalamic-Pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 73:79 (1991).
12. Marwaha R, Menon PSN, Jena A, Pant C, Sethi AK, Sapta ML: Hypothalamo-pituitary axis by magnetic resonance imaging in isolated growth hormone deficiency patients born by normal delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 74:654 (1992).
13. Pintu G, Netchinc I, Sohrier ML, Brunella F, Sourberbille JC, Brauner R: Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assesment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3450 (1997).
14. Rappaport R: Magnetic rasonance imaging in pituitary disease. *Growth, Genetics-Hormones* 11: 1 (1995).
15. Root AW, Martinez CR, Muroff LR: Subhypothalamic high-intensity signals identified by magnetic rezonance imaging in children with idiopathic anterior hypopituitarism. *AJDC* 143:366 (1989).
16. Triulzi F, Scotti G, Natale BD, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, Chiumella G: Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients *Pediatrics*: 93:409 (1994).