

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ**CASE REPORTS****ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ В РЕЗУЛТАТ НА АГЕНЕЗИЯ НА ХИПОФИЗНАТА ДРЪЖКА – ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ И ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ****В. Грозева и М. Боянов**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ "Александровска" – София
Катедра "Вътрешни болести", Факултет по медицина, Медицински университет – София

HYPOPITUITARISM DUE TO PITUITARY STALK AGENESIS – A REVIEW OF THE LITERATURE AND A CASE REPORT**V. Grozeva and M. Boyanov**

Endocrinology Clinic, University Hospital Aleksandrovskia
Department Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Резюме: Агенезията на хипофизната дръжка е рядко състояние, характеризиращо се най-често с тотален дефицит на хормоналната секреция от предния хипофизен дял. Описваме случай на жена, при която на 15-годишна възраст по повод липса на пубертетно развитие са установени хипогонадотропен хипогонадизъм и първичен хипотиреоидизъм. При образно изследване е регистрирана липса на хипофизна дръжка. Впоследствие е доказан вторичен хипокортицизъм, налице са данни, насочващи към частични вторичен хипотиреоидизъм и дефицит на растежен хормон. Коментирани са липсата на хиперпролактинемия и безвкусен диабет. Своевременната диагноза и лечение на множествените дефицити на хипофизни хормони са от съществено значение за правилния растеж и развитие. Освен това при болните с панхипопитуитаризъм има два пъти по-висока смъртност, като главни причини са сърдечно-съдови и мозъчносъдови инциденти.

Ключови думи: хипофизна дръжка, панхипопитуитаризъм, агенезия

Адрес за кореспонденция: Проф. д-р Михаил Боянов, Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Г. Софийски“ № 1, 1431 София, факс: (02) 9230 779, e-mail: boyanov@alexandrovskia-hospital.bg

Summary: The pituitary stalk agenesis is a rare disorder, characterized by total insufficiency of anterior pituitary hormones. We describe a case of a woman with hypogonadotropic hypogonadism and primary hypothyroidism, diagnosed at the age of 15 because of lacking puberty. The imaging revealed pituitary stalk agenesis. In addition, secondary hypocorticism was proven. Moreover, data collected pointed at partial secondary hypothyroidism and hyposomatotropism. We comment on the lack of hyperprolactinemia and diabetes insipidus. The timely diagnosis and treatment of multiple pituitary hormone deficiencies are of vital importance for the growth and development. The patients with untreated hypopituitarism have elevated mortality rates due to cardiovascular and cerebrovascular events.

Key words: pituitary stalk, panhypopituitarism, agenesis

Address for correspondence: Prof. Dr. Mihail Boyanov, Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovskia, 1 G. Sofiyski St., 1431 Sofia, fax: (02) 9230 779, e-mail: boyanov@alexandrovskia-hospital.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Агенезията на хипофизната дръжка е рядко състояние, характеризиращо се най-често с множествен дефицит на хипофизните хормони от предния хипофизен дял – растежен хормон (РХ), тиреостимулиращ хормон (ТСХ), адренкортикотропен хормон (АКТХ), лутеинизиращ хормон (ЛХ) и фоликулостимулиращ хормон (ФСХ); по-рядко с изолиран дефицит само на РХ [3]. Липсата на хипофизната дръжка нарушава производството или пътя на хипоталамичните хормони до хипофизата, като се нарушават всички неврални и съдови връзки между хипоталамус и хипофиза [1, 2]. В разгърнатия си вид тази форма на хипопитуитаризъм включва триадата: панхипопитуитаризъм – инсипиден диабет – хиперпролактинемия [1].

Етиологията и патогенезата на този вид агенезия са неизвестни. Обикновено тя попада в рубриката на вродения хипопитуитаризъм, дължащ се на дисгенезия или абнормно ембрионално развитие на двата дяла на хипофизата и хипоталамуса. В подкрепа на това е честата асоциация с други вродени мозъчни аномалии – микроцефалия, атрофия на corpus callosum, Arnold Chiari syndrome [4, 5]. Агенезията на хипофизната дръжка често се съчетава и с аномалии на други органи и системи – сърце (дефекти на междукламерната преграда), аномалии на очите, крайниците, както и със системни заболявания – кистична фиброза, болест на Фанкони [5]. При голям брой от случаите на агенезия на хипофизната дръжка има анамнеза за родова травма и перинатално увреждане или неонатална хипоксия. Висока честота се открива при седалищно предлежание на плода, както и при родените с цезарово сечение, какъвто е и представеният по-долу случай [6]. Описани са и фамилни форми на множествен дефицит на хипофизни хормони, дължащ се на агенезия на хипофизната дръжка. При засегнатите индивиди са открити различни генетични аномалии: парацентрична инверсия в късото рамо на хромозома 1 е установена при близнаци с множествен хормонален дефицит на хипофизни хормони [7]. Други вероятни причини са мутации в гените за транскрипционните фактори Pit-1 и Pgr-1. Такива генни аномалии не са установявани при спорадичните случаи, където най-честа причина са родовите травми. При фамилните форми клиничната картина се характеризира с тотален дефицит на всички хипофизни хормони, абнормна sella turcica и аномалии в сфеноидалната кост [8].

Клиничната картина зависи от специфичността на засегнатите хормонални оси и от възрастта на пациента при изява на заболяването. Обикновено се касае за множествен хормонален дефицит

(по-рядко за изолиран дефицит на РХ), като насочващо за агенезия на хипофизната дръжка значение има наличието на безвкусен диабет и хиперпролактинемията [2]. Клинични белези, насочващи за диагнозата, могат да се проявят още при раждането – хипогликемия, пролонгирана жълтеница, микропенис или други аномалии във външните полови органи [3].

От **хормоналните изследвания** се наблюдават ниски серумни нива на периферните хормони при нормални или ниски стойности на съответните хипофизни хормони. Изследването на всяка хормонална ос се извършва индивидуално, няма абсолютно правило за последователността на засягането. За доказване дефицита на хипофизните тропни хормони се провеждат стимулационни тестове, например с инсулинова хипогликемия и други.

Етиологичната диагноза се поставя с **образно изследване** (магнитнорезонансна томография) на хипоталамично-хипофизната област. Аномалиите, които най-често се откриват, са: липса или хипоплазия на хипофизната дръжка, малък остатък от преден дял на хипофизата, ектопично разположен дял на неврохипофизата, понякога хиперинтензни възли в областта на инфундибуларния рецесус на трети вентрикул [4, 5].

Лечението е комплексно, заместително – според наличната периферна недостатъчност [2].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Анамнеза: Пациентката Б. В. Ш. е приета в Клиниката за оценка на адекватността на провежданото при нея заместително лечение с периферни хормони. Според анамнезата и наличната документация на 15-годишна възраст по повод изоставане в пубертетното развитие е хоспитализирана в педиатрична клиника по ендокринология с оплаквания от: затруднения в обучението, сънливост, запек, забавяне в пубертетното развитие, липса на менструация и вторични полови белези при ръст, нормален за възрастта. Пациентката е родена от втора нормално протекла бременност с цезарово сечение поради седалищно предлежание, с тегло 3 kg и ръст 50 cm. В неонаталния период е налице продължителна и интензивна жълтеница. *Минали заболявания:* на 2-годишна възраст – менингоенцефалит с мозъчен оток и гърчова симптоматика. На 7 години – оперирана за стеноза на уретрата. *Общ статус при първата хоспитализация (февруари 2002):* леко увредено общо състояние, оточност на лицето, кожа – бледа с множество пигментни невису, петно тип café au lait на лявото бедро, без стрии, дифузно повишена мастна тъкан, окосмяване

липсва напълно в областта на аксилите и пубисна-та област. Млечни жлези – развити без галакторея. Пубертетно развитие: В-2, Р-1, А-1, М-0. Щитовидна жлеза – увеличена 1А степен. Симптом на Хвостек – положителен (+), костно-мускулна система – флексионна контрактура на лактите двустранно с разгъване до 150-160 градуса. Останалите органи и системи – б.о. Психологичен статус: IQ 98.

Лабораторни изследвания от февруари 2002: ПКК и урина в норма, нормокалциемия, нормофосфатемия, нормокалциурия, нормофосфатурия, ASAT – 156 U/l (♂), ALAT – 163 U/l (♂), алкална фосфатаза – 418 U/l (♂), GGT – 53 U/l, общ Chol – 5,93 mmol/l (♂), Trig – 1,92 mmol/l (♂). *Хормонални изследвания:* серумен пролактин – 23,3 ng/ml (0,1-9,4) (♂), ТСХ – 319 U/L (0,47-5) (♂), общ Т4 – 22,1 mcg/l (55-130) (↓), общ Т3 – 0,89 mcg/l (0,8-2), анти-ТПО (тиреопероксидазни антитела) – 42,5 IU/ml (0-34) (♂), анти-Тг (тиреоглобулинови антитела) – 7 IU/ml (0-50), РТН (паращитовиден хормон) – 43,4 pg/ml (15-65), FSH (фоликулостимулиращ хормон) – 1,4 U/l (4-12) (↓), LH (лутеинизиращ хормон) – 3,8 U/l (4-12) (↓), серумен естрадиол – 42,0 pmol/l (70-280) (↓).

Допълнителни изследвания, направени тогава във връзка с етиологично уточняване на повишените трансминази и хепатомегалията: HbsAg и anti-HCV – отрицателни, антинуклеарни, антимиохондриални, антигладкомускулни антитела, ANCA, IgA – отрицателни.

Образни изследвания от февруари 2002:

1. Ехография на щитовидната жлеза – общ обем 7,5 ml, структура нехомогенна, хипоехогенна, на места анехогенна. Заключение: съмнение за аутоимунен тиреоидит.

2. Ехография на матката и аднексите с гинекологичен преглед: инфантилно влагалище 8 cm, химен без данни за хормонална стимулация, десен яйчник – 24 x 15 mm, ехоеднороден, ляв яйчник – 23 x 16 mm, ехоеднороден, рудиментарно маточно тяло с надлъжен диаметър 19 mm.

3. Рентгенологични изследвания: костна възраст (китка), отговаряща на 13-14-годишна възраст; на череп в профил – без данни за повишен вътречерепен натиск, села турцика с размери в долната граница на нормата и запазена структура.

Магнитнорезонансна томография – агенезия на инфундибулума на хипофизата и висок стоеж на неврохипофизата без данни за туморни формации интра-, супра- и параселарно.

Въз основа на проведените изследвания тогава при пациентката е прието наличието на следните **заболявания, за които е назначена терапия:**

- Първичен хипотиреоидизъм – аутоимунен тиреоидит в хипотиреоидна фаза, като е започнато

заместително лечение с левотироксин с препоръка за повишаване на дозата до 100 µg.

- Късен пубертет – започнато е лечение с према-рин.

В резултат на провежданото лечение е постигнато еутиреоидно състояние. Лечението с према-рин е продължило 2 години с добър ефект върху развитието на млечните жлези и ръста, но не и върху менструалния цикъл и развитието на вторичните полови белези. Поради това пациентката продължава от 2004 год. с комбинация от естрогенов препарат (естрофарм) и гестаген (дуфастон), впоследствие и с фемостон, на фона на които месец по-късно настъпва менархе на 18-годишна възраст. Оттогава на фона на провежданото хормоналнозаместително лечение с фемостон е с нормален менструален цикъл (псевдоменструация).

Във връзка с установената находка от МРТ за агенезия на хипофизната дръжка и частичния клиничен ефект от започнатото лечение са проведени *допълнителни хоспитализации в специализирана ендокринологична клиника (2005, 2006 и 2007 год.) и допълващи изследвания:*

1. По отношение на *хипофизно-гонадната ос:* През 2007 год. общият статус показва нормален ръст (169 cm) и тегло (73 kg), индекс на телесна маса 26 kg/m², добре развити млечни жлези, липса на аксиларно и пубисно окосмяване. При хоспитализациите в периода 2005-2007 год. са потвърдени неколкостранно резултатите за ниски базални нива на ЛХ, ФСХ и серумен естрадиол. През 2005 год. след 1-месечно спиране на хормоналнозаместителното лечение е проведен тест с рилизинг-хормон (ЛХ-РХ), при който се отчита забавена и частична реакция на ЛХ и ФСХ (табл. 1). Така се доказва наличието на хипогонадотропен хипогонадизъм. Препоръчано е лечението с фемостон да бъде постоянно.

Таблица 1. Резултати от проведения през 2005 год. тест с гонадотропен рилизинг-хормон (LHRH)

	ЛХ (U/l)	ФСХ (U/l)
Изходно	1,7	< 1,0
30-а мин	2,6	1,4
60-а мин	2,6	1,7
90-а мин	2,8	2,5

2. Във връзка с *хипофизно-надбъбречната ос:* През 2005 год. хормоналният статус показва данни за вторичен хипокортицизъм без клинична изява ("бял Адисон") – АКТХ – 1,9 pg/ml (2,2-13,2) (↓), плазмен кортизолов ритъм: 8,00 ч. – 101 pmol/l (норма 260-720), 22,00 ч. – 49 pmol/l (норма 50-

350) (↓). Тогава е стартирано лечение с 2,5 mg дехидрокортизон сутрин. През 2006 год. е измервана и кортизолурия – 33 pmol/24 ч (38-208) (↓). Тогава назначеното през 2005 год. заместително лечение с дехидрокортизон 2,5 mg сутрин е коригирано на 5 mg. През 2007 год. се потвърждават ниските нива на плазмения кортизол: 8,00 ч. – 28,3 pmol/l (норма > 171), 22,00 ч. – 23,7 pmol/l (норма > 64) (↓).

3. Повторните изследвания на *тиреоидната функция* показват тенденция към долногранични и ниски нива на ТСХ в съчетание с подобни и на свободен Т4. Така например на фона на заместване със 75 mcg левотироксин през 2006 год. са установявани стойности на ТСХ 0,14-0,18 UI/l (нормални 0,3-4,0), при свободен Т4 10,7-15,2 (нормални 11,5-23,0). Впоследствие дозата на левотироксина е увеличена на 87,5 mcg дневно. По време на контролните хоспитализации са измервани нормални титри на анти тиреоидните антитела. Поради съчетание от ниски нива на ТСХ на фона на ниски нива на свободен Т4 и наличието на типични ехографски дифузни промени в щитовидната жлеза плюс положителни титри на анти тиреоидните антитела в миналото се приема, че е налице съчетание от първичен и вторичен хипотиреоидизъм.

4. По отношение на *растежната ос* поради неголямото изоставане в ръста в началото не са провеждани насочени изследвания. При постъпването в Клиниката ни пациентката беше вече на 20 години, с променени епифизни фуги в резултат на провежданото няколкогодишно лечение с естрогени. За пълнота беше изследван инсулиноподобният растежен фактор 1, IGF-1 – 25,0 ng/ml (112-450) (↓). Поради наличие и на хипокортицизъм (сутрешен плазмен кортизол – 28,3 pmol/l) се прецени, че рискът от провеждане на тест с инсулинова хипогликемия е неприемлив. Не бе започнато лечение поради достигнатия нормален ръст.

5. С изключение на една висока стойност на серумния пролактин от февруари 2002 год. – 23,3 ng/ml (норма 0,1-9,4), впоследствие е налице *трайна нормопрولاктинемия*.

6. При пациентката няма *клинико-лабораторни данни за безвкусен диабет*. 24-часовата диуреза е под 2,5 литра, неколkokратно са регистрирани високи относителни тегла на сутрешна урина – 1020 (2005 год.), 1015 (2006 год.) и 1030 (2007 год.). При проведената през 2007 год. контролна МРТ задната хипофиза е абнормно разположена – високо супраселарно, на върха на tuber cinereum.

7. *Костна възраст*: Проведената при откриването рентгенография на китката регистрира изоставане на костната възраст спрямо календарната. През 2005 год. при контролна графия това изоста-

ване на костната възраст е оценено на 3 години. От проведената остеоденситометрия на прешленни тела и дистален радиус е установено изразено понижение на костната плътност за възрастта (Т-скорове < -3,0, Z-скорове < -2,0) при нормални лабораторни стойности на калциево-фосфатната обмяна и нормален паратхормон. Препоръчано е лечение с калциев препарат, витамин D и бифосфонат (Ibandronate).

ОБСЪЖДАНЕ

При описания случай се отнася за пациентка с *хипопитуитаризъм вследствие на вродена агенезия на хипофизната дръжка – с доказани вторичен хипокортицизъм, хипогонадизъм плюс насочващи данни за дефицит на растежен хормон и съчетание от първичен и вторичен хипотиреоидизъм*. Описаният случай поставя за разглеждане няколко **интересни проблема**:

1. *Данните за вида на хипотиреоидизма* не са достатъчно еднозначни. От една страна, ехографската картина на щитовидната жлеза и еднократно измерените високи нива на ТСХ и титри на анти тиреоидни антитела предполагат наличие на първичен хипотиреоидизъм. От друга страна, проследяваните ниски нива на ТСХ и свободен Т4, независимо от провежданото лечение с левотироксин, подсказват наличие и на поне частичен дефицит на хипофизни резерви от ТСХ. Сигурното му доказване изискваше провеждането на тест с тиреотропен рилизинг-хормон (TRH тест). Поради липсата на TRH в България, както и поради сходното лечение и на двата вида хипотиреоидизъм (с левотироксин), такъв тест не се проведе.

2. Няма ясно *обяснение за нормалните нива на пролактинемията* – при прекъсване на инфундибулума настъпва хиперпролактинемия. Също така отсъства безвкусен диабет. Би могло да се спекулира, че абнормно високото разположение на неврохипофизата в описания случай осигурява някакъв вид връзка с регулаторните хипоталамични ядра.

3. Не е провеждано *генетично изследване за мутации* на транскрипционните фактори – у нас то е налично сравнително отскоро.

4. Необходимостта от прилагане на *няколко групи хормонални препарати* води до някои нежелани взаимодействия, които трябва да се имат предвид:

– Приложението на растежен хормон и естрогени увеличава нуждата от левотироксин.

– Лечението с растежен хормон и левотироксин налага приложение на по-високи дози хидрокортизон.

– Естрогените, прилагани per os, но не и транс-дермално, водят до резистентност към действието на РХ.

5. Ранната диагностика и адекватното лечение на хипопитуитаризма са необходими за подобряване на *качеството на живот* на тези пациенти, но също и за редуциране на съдовия риск и превенция на преждевременната смърт. При болните с панхипопитуитаризъм смъртността е два пъти по-висока в сравнение с общото население, като главни причини са сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти. Лечението изисква специфични лечебни схеми и има значим икономически ефект върху здравноосигурителната система. Тези болни се нуждаят от оптимално лечение със стриктно проследяване през целия им живот.

Библиография

1. Андреева, М. Хипопитуитаризъм. – В: Ендокринология. Лозанов, Б. (ред.). С., Издателство Тилиа, 2000, 220-221.
2. Геренова, Ж. и З. Никитов. Етиология, диагноза и лечение на хипофизарната недостатъчност в зряла възраст. – *Мединфо*, **10**, 2010, № 4, 75-78.
3. Den Ouden, D. T. et al. A 43-year-old male with untreated panhypopituitarism due to absence of the pituitary stalk: from dwarf to giant. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 2002, № 12, 5430-5434.
4. Triulzi, F. et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. – *Pediatrics*, **93**, 1994, № 3, 409-416.
5. Pinto, G. et al. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 1997, № 10, 3450-3454.
6. Hasegawa, Y. et al. Hypopituitarism with invisible pituitary stalk: two case reports of males with micropenis suggesting fetal onset of hypopituitarism. – *Endocr. J.*, **41**, 1994, № 5, 531-534.
7. Siegel, S. et al. Ectopic posterior pituitary tissue and paracentric inversion of the short arm of chromosome 1 in twins. – *Eur. J. Endocrinol.*, **133**, 1995, № 1, 87-92.
8. Ferrier, P. E. et E. F. Stone. Familial pituitary dwarfism associated with an abnormal sella turcica. – *Pediatrics*, **43**, 1969, № 5, 858-865.

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

организира

курс

ОСНОВИ НА ИНФОРМАЦИОННАТА ГРАМОТНОСТ БИОМЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ – ПОТРЕБИТЕЛСКИ СТРАТЕГИИ ЗА ИЗДИРВАНЕ, ОБРАБОТКА И ИЗПОЛЗВАНЕ

•• структура и правила за работа в медицинска библиотека, с библиотечни каталози и специализирани информационни източници от областта на естествените науки, клиничната медицина и здравеопазването •• избор на източници и разработване на стратегии за търсене във всеки от тях •• работа с индекси и особено с тезауруса на МЕДЛАЙН •• мултимедийни продукти в различни медицински области •• издирване в интернет на медицинска информация, отговаряща на критериите за научност •• оформяне на научни публикации и аналитико-синтетична обработка на информацията.

Хорариум – 20 часа – 10 часа лекции и 10 часа семинари и упражнения.

Дати за провеждане ще се насрочат при записване на не по-малко от 5 души.

За информация: Д-р Ж. Сурчева – тел. 952-05-16; e-mail: surcheva_j@abv.bg