Hipofizer Gigantizm: Olgu Sunumu

Pituitary Gigantism: A Case Report

Hamdi Cihan Emeksiz, Ulaş Emre Akbulut

Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Polikliniği, Trabzon, Türkiye

ÖZET

Hipofizer gigantizm (hipofizer devlik), epifizyal plaklar kapanmadan önce hipofizden fazla miktarda büyüme hormonu (BH) salgılanmasına bağlı olarak gelişir. Nadir bir endokrinolojik hastalık olmasına rağmen her yaş çocukta görülebilir. Artmış serum BH ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) hızlı ve aşırı bir boy uzamasına yol açar. Tanı ve tedavide gecikme, oldukça uzun bir erişkin boyla sonuçlanır. Kliniğimize kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran 13,5 yaşındaki kız hastanın boyunun uzun ve babasının boyuna yakın olması, burun kökünün geniş ve yüz hatlarının belirgin olması gigantizm açısından şüphe uyandırdı. Hastanın bakılan bazal serum BH düzeyi 10,4 ng/ml, IGF-I düzeyi 1132 ng/ml olarak ölçüldü. Oral glukoz tolerans testinde serum BH düzeyi baskılanmadı. Hipofiz bezinin manyetik rezonans görüntülemesinde 12 mm boyutunda makroadenom tespit edildi. Hastaya klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla hipofizer gigantizm tanısı konuldu. Bu yazıda kilo fazlalığı şikayeti ile çocuk endokrin polikliniğine başvuran, klinik şüphe üzerine yapılan ileri incelemesinde hipofizer gigantizm tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hipofizer gigantizm, büyüme hormonu, boy uzunluğu, kilo fazlalığı

Geliş Tarihi: 04.02.2016 **Kabul Tarihi:** 16.02.2016

ABSTRACT

Pituitary gigantism occurs as a result of excessive growth hormone secretion before the fusion of epiphyseal growth plates. It is a rare disorder but may occur at any age. Elevated levels of growth hormone (GH) and insulin like growth factor-I (IGF-I) causes rapid and excessive linear growth. Delay in the diagnosis or treatment of the disease results in extremely tall adult stature. A 13.5 year-old girl who presented to our clinic with the complaint of being overweight aroused the suspicion of pituitary gigantism because of her considerably tall stature which was close to the height of her father. Her random GH level was 10.4 ng/ml and IGF-I level 1132 ng/ml. Growth hormone level was not suppressed in oral glucose tolerance test. Magnetic resonans imaging of the brain revealed a 12-mm-sized pituitary adenoma. The patient was diagnosed with pituitary gigantism upon her clinical, laboratory and imaging findings. Herein, we presented a female case who was admitted to our pediatric endocrinology clinic with the complaint of being overweight and was diagnosed with pituitary gigantism on clinical suspicion.

Key Words: Pituitary gigantism, growth hormone, tall stature, overweight

Received: 02.04.2016 **Accepted:** 02.16.2016

GİRİŞ

Hipofiz bezinden fazla miktarda salgılanan büyüme hormonunun (BH), epifizyel plakların açık olduğu çocukluk döneminde aşırı boy uzamasına yol açması, hipofizer gigantizm olarak tanımlanır (1). Bu hastalığa genellikle hafif ya da orta şiddette obezite eşlik eder (2). Epifizyel plaklar kapandıktan sonra BH'nin boy uzamasına etkisi yoktur. Bu yüzden erişkinlerde fazla miktarda büyüme hormonu salgılanması; yumuşak dokularda ve el, ayak ve yüz kemiklerinde büyüme ile karakterize akromegali hastalığına yol açar (1). Etyolojisi aynı olan bu iki farklı klinik antite, ortak klinik bulgular sergileyebilir. Akromegalik vakaların %10'unda uzun boy gözlemlenirken gigantizmli vakaların büyük kısmında da akromegalik özellikler görülebilir (3).

Bazal serum BH düzeyi hipofizer gigantizmli hastalarda artmıştır (4). Ancak BH düzeyinin gün içinde oldukça değişkenlik göstermesi ve birtakım hastalıkların (kontrolsüz diyabet, karaciğer hastalığı ve malnutrisyon gibi) BH düzeyinde artışa yol açabilmesi nedeniyle tek başına bazal serum BH ölçümü tarama testi olarak önerilmemektedir (5). Klinik olarak gigantizmden şüphelenilen hastalarda önerilen tarama testi serum IGF-I düzeyi ölçümüdür (6). Serum IGF-I düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek saptanan olgularda altın standard tanı testi ise BH supresyon testidir. Glukoz yüklemesi sonrası serum BH düzeyinin 1 ng/ml'nin altına baskılanamaması gigantizm tanısı koydurur (7).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Kat Çocuk Endokrin Polikliniği, 61290, Kaşüstü, Trabzon, Türkiye E-posta: hcemeksiz@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine http://medicaljournal.gazi.edu.tr/ web adresinden ulaşılabilir.
©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site http://medicaljournal.gazi.edu.tr/
doi:http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.31

Gigantizm nadir görülen bir hastalıktır. Çoğunlukla BH salgılayan hipofiz adenomuna (somatotropinoma) bağlı olarak gelişir (8). Nadir görülen bu adenomlar (sıklık: 3/1.000.000), çocuklarda, erişkinlere göre daha invaziv ve daha agresif seyrederler (9,10). Somatotropinomalar genellikle sporadik olarak ortaya çıkan izole adenomlardır ancak McCune Albright Sendromu (MAS), Carney Kompleksi ve multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 gibi iyi tanımlanmış birtakım sendromların bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilirler (4). Mikro- ve makrodenomların tedavisinde ilk seçenek transsfenoidal cerrahidir (10). Cerrahi ile kontrol altına alınamayan veya cerrahinin uygulanamadığı hastalarda tedavi seçenekleri; dopamin analogları, somatostatin analogları ve BH reseptör antagonistleri gibi farmakolojik ajanlardır (11). Radyoterapi ciddi komplikasyon riskleri nedeniyle çocuklarda tercih edilmemektedir. Burada kilo fazlalığı şikayetiyle bölümümüze başvuran ve yapılan değerlendirme sonrasında hipofizer gigantizm tanısı konulan kız olgu sunulmuştur.

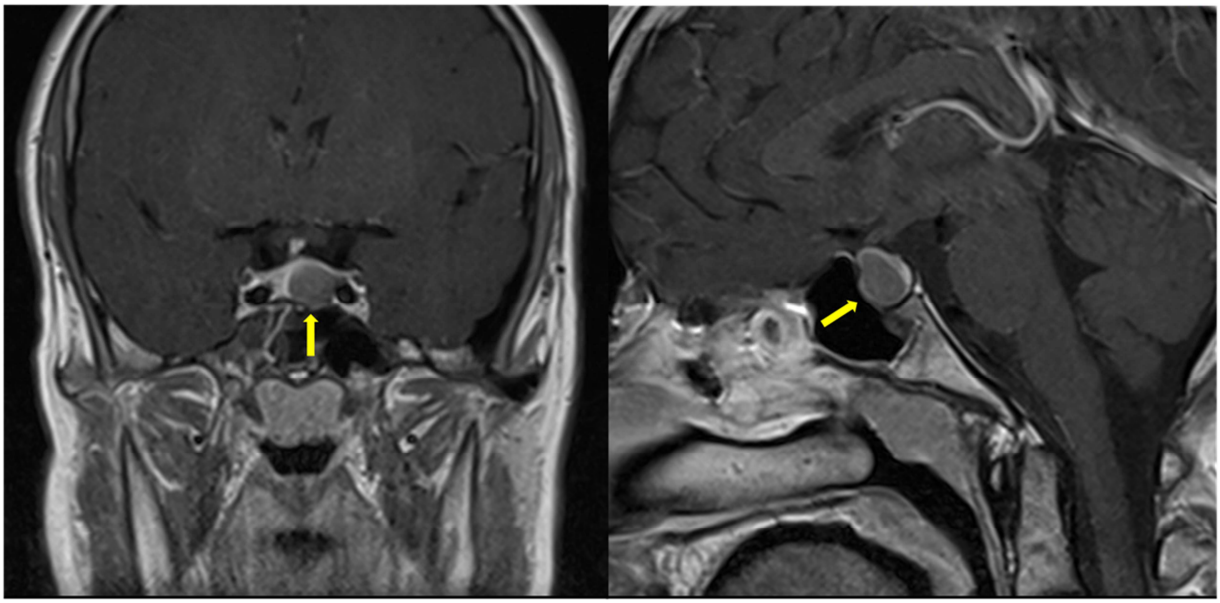
OLGU SUNUMU

On üç yaş altı aylık kız hasta Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniği'ne kilo fazlalığı şikayetiyle başvurdu. Poliklinik ziyaretinde hastanın fazla tartılı, boyunun ise yaşına ve cinsiyetine göre oldukça uzun olduğu gözlemlendi.

Hastanın bebekliğinden beri iri bir çocuk olduğu, özellikle orta birinci sınıftan itibaren boy uzamasının, el ve ayak büyümesinin ve kilo alımının hızlandığı öğrenildi. Özgeçmişinde, komplikasyonsuz bir gebeliği takiben normal spontan vajinal yolla 3850 gram ve 52 santimetre olarak doğduğu, doğum sonrası herhangi bir sağlık sorununun olmadığı ve doğumdan 48 saat sonra anne yanından taburcu edildiği ebeveynleri tarafından belirtildi. Annesi ve babası arasında akrabalık bulunmayan hastanın ailesinde de aşırı uzun boy öyküsü mevcut değildi (anne: 159 cm, baba: 182 cm; hedef boy: 164±5 cm).

Bir kardeşi olan hastanın erkek kardeşi sağlıklı ve normal bir boya sahipti. Adetleri düzenli olan hasta yaklaşık 2 yıldır adet görmekteydi. Hastanın başvurudaki fizik muayenesinde; boyu 178 cm (boy sds: +3,47) vücut ağırlığı 80 kilogram, vücut kitle indeksi (VKİ) 25,3 olarak saptandı (VKİ persentil: %85-95 p). Hastanın el ve ayakları normalden büyük, vücut oranları normal, pubertal evresi Tanner evre 5'ti. Kemik yaşı, kronolojik yaşı ile uyumluydu. Hastanın sistolik kan basıncı 120 mmHg, diastolik kan basıncı 70 mmHg olarak ölçüldü. Hastada tiromegali, nörolojik bulgu, herhangi bir cilt lezyonu veya kardiak üfürüm saptanmadı. Hastanın diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar incelemede, hastanın serum BH düzeyi 10,4 ng/ml (<10 ng/ml) ve serum IGF-I düzeyi 1132 ng/ml (220-972 ng/ml) olarak tespit edildi. Oral glukoz tolerans testinde 60-120. dakikalar arası en düşük serum BH düzeyi 6,9 ng/ml olarak saptandı (normal değer <1 ng/ml). Hastanın diğer laboratuvar testlerinden: prolaktin; 8,0 ng/ml (2,8-29,2 ng/ml), FSH; 3,9 mIU/ml (2,5-10,2 mIU/ml), LH; 2,1 (0,5-16,9 mIU/ml), östradiol; 68,7 pg/ml (11-69 pg/ml), ACTH; 19,1 pg/ml (10-46 pg/ml), kortizol; 10,6 µg/dl (4,3-22,4 µg/dl) TSH; 1,23 uIU/ml (0,35-5,5 uIU/ml) sT4; 1,25 ng/dl (0,89-1,76 ng/dl), PTH; 42 pg/ml (11,1-79,5 pg/ml), kalsiyum; 9,7 mg/dl (8,3-10,6 mg/dl), fosfor; 4,4 mg/dl (2,4-5,1 mg/dl), ALP; 110 U/l (65-229 U/l) olarak ölçüldü. Hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) hipofiz bezinin sol yarısında infindibulumu sağa deviye eden 12 mm boyutunda hipofiz makroadenomu tespit edildi (Resim 1). Hipofiz adenomu nedeniyle göz hastalıkları hekimine yapılan konsultasyon sonucunda hastada görme alanı defekti saptanmadı. Beyin cerrahisi bölümüne konsulte edilen hastaya hipofiz makroadenomuna yönelik transsfenoidal cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası patoloji raporu BH için pozitif immünohistokimyasal boyama gösteren hipofiz adenomu ile uyumlu geldi. Hastanın cerrahiden 6 ay sonraki serum IGF-1 düzeyi seviyesi 386 ng/ml, bazal BH düzeyi 0,438 ng/ml, BH supresyon testinde 60-120. dakikalar arası BH düzeyi seviyesi en yüksek 0,9 ng/ml (normal aralık <1 ng/ml) olarak ölçüldü. Kontrol hipofiz MRG'de rezidü kitle veya nüks saptanmadı. Hastanın final boyu 15 yaşta 181 cm olarak ölçüldü.



Resim 1. Hipofiz makroadenomu

TARTIŞMA

Gigantizm nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın en temel klinik bulgusu, fazla miktarda salgılanan BH'ye bağlı olarak çocuğun genetik potansiyelinin ötesinde aşırı bir boy uzamasına sahip olmasıdır (1). Genellikle boy uzunluğuna kilo fazlalığı eşlik eder (2). Bunun yanısıra gigantizmli hastalarda el ve ayaklarda büyüme ve yüz hatlarında kabalaşma görülebilir (8). Bizim hastamızın da gigantizm kliniği ile uyumlu şekilde ilk başvuruda uzun boyu, kilo fazlalığı, büyük el ve ayakları , yüz hatlarında ise bir miktar kabalaşması mevcuttu.

Gigantizmden şüphelenilen hastalarda ilk tarama testi serum IGF-I seviyesi ölçümüdür (6). IGF-I seviyesi yüksek bulunan hastalarda altın standard tanı testi büyüme hormonu supresyon testidir (5,7). Glukoz yüklemesi sonrası BH seviyesinin 1 ng/ml'nin altına baskılanamaması gigantizm tanısı koydurur (5). Hastamızda bakılan IGF-I düzeyi 1132 ng/ml (220-972 ng/ml) olarak tespit edildi. Bunun üzerine yapılan BH supresyon testinde hastanın 60-120. dakikalar arası en düşük BH seviyesi, eşik değer olarak kabul edilen 1 ng/ml'nin çok üzerinde, 6,9 ng/ml olarak saptandı.

Gigantizmin en sık sebebi BH salgılayan hipofiz adenomlarıdır (8). MRG'de 10 milimetre ve üzerindeki hipofiz adenomlarına makroadenom, 10 milimetrenin altındaki adenomlara ise mikroadenom denir (12). Hipofiz sapı, sağ ve sol optik sinirin çaprazlandığı optik kiazmanın hemen arkasında yer alır. Özellikle hipofizer makroadenomlar optik kiazmaya bası yaparak çoğunlukla bilateral hemianopsi şeklinde görme alanı kaybına yol açabilir (12). Bu nedenle hipofiz adenomu tespit edilen her hastaya mutlaka görme alanı muayenesi yapılması gerekir. Hipofiz adenomlarının yolaçabileceği bir diğer komplikasyon ise hipofizden salgılanan diğer hormonlarda yol açabileceği eksikliktir (13). Bu nedenle hipofizden salgılanan tüm hormonların değerlendirilmesi gerekir.

Hastamızın çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz bezinin sol yarısında infindibulumu sağa deviye eden 12 mm boyutunda hipofiz makroadenomu tespit edildi. Hastanın yapılan görme alanı muayenesinde görme alanı kısıtlılığı mevcut değildi. Hipofizden salgılanan diğer hormonlarda yetmezlik saptanmadı.

Hipofizer gigantizm sıklıkla sporadik olarak ortaya çıkan izole bir durumdur (1). Ancak nadiren MAS, Carney Kompleksi ve MEN tip 1 gibi birtakım sendromların bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir (4). MAS; erken ergenlik , ciltte 'cafe-au-lait' lekeleri ve kemiğin fibröz displazisi ile karakterize bir sendromdur. MAS'lı olguların yaklaşık %20'sinin hipofiz bezinden fazla miktarda büyüme hormonu salgılanır (14). Carney Kompleksi ise bilateral pigmente mikronodüler adrenal hiperplazi (Cushing Sendromu), cilt lezyonları ve kardiyak miksomalar ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Bu sendroma sahip olguların yaklaşık %15'inde BH salgılayan hipofiz adenomlarının geliştiği bildirilmiştir (15). Ancak bu adenomlar sıklıkla 3. ve 4. dekatlarda gelişir. Bu nedenle gigantizmden ziyade akromegaliye yol açarlar. BH salgılayan hipofiz adenomlarının görüldüğü bir diğer sendrom ise otozomal dominant kalıtılan MEN tip 1'dir. Bu sendromda gelişen karakteristik özellikler; paratiroid hiperplazisi veya adenomu, pankreatik endokrin tümörler ve hipofiz adenomlarıdır. Ancak Carney Kompleksi'ne benzer şekilde MEN tip 1'li olgularda da 40 yaşından önce BH salgılayan hipofiz adenomu gelişimi nadirdir (16). Olgumuzda erken ergenlik öyküsünün olmaması ve cafe-au-lait lekelerinin bulunmaması nedeniyle MAS, cilt lezyonlarının bulunmaması, kan basıncının yaşına göre normal tansiyon sınırlarında yer alması, bakılan ACTH ve kortizol düzeylerinin normal saptanması ve sendroma ilişkin aile öyküsünün bulunmaması nedeniyle Carney Kompleksi, parathormon ve kalsiyum düzeylerinin normal saptanması ve sendroma ilişkin aile öyküsünün bulunmaması nedeniyle MEN tip 1 dışlanmıştır.

Hipofizer büyüme hormonu salgılayan adenomların tedavisinde üç yaklaşım mevcuttur. Bunlar transsfenoidal cerrahi, radyoterapi ve ilaç tedavisidir (8). Transsfenoidal cerrahi, hipofiz mikro- ve makroadenomlarının tedavisinde ilk seçenektir (10,17). Ancak bu tedavi yöntemi ile ilgili tecrübe çocuklarda sınırlıdır. Bu zamana kadar yayınlanmış olan hipofizer gigantizmli en büyük vaka serisinde, mikro- (n=4) veya makroadenomu (n=11) olan 20 yaş altı 15 hastaya transsfenoidal cerrahi uygulanmış ve bu vakaların %40'ında cerrahi sırasında kavernöz sinüs invazyonunun olduğu, %20'sinde cerrahi sonrası kalıcı diyabet insipit geliştiği ve %13.3'ünün hastalığının takipte nüks ettiği belirtilmiştir (10). Transsfenoidal cerrahiye en iyi yanıtın özellikle 11 yaştan küçük çocuklarda alındığı, cerrahi sonrası bu çocuklarda büyümenin normal sınırlara geldiği rapor edilmiştir. Büyüme hormonu salgılayan adenomların çocuklarda daha agresif seyrettiği görülmüştür. Sonuç olarak erişkinlerle karşılaştırıldığında komplikasyon ve nüks riski daha fazla olmasına rağmen transsfenoidal cerrahinin çocukluk çağında güvenli olduğu ve adenomların tedavisinde ilk seçenek olabileceği belirtilmektedir (10,17). Radyoterapi, tedaviye geç yanıt alınması ve hipopituitarizm gibi ciddi komplikasyon riski nedeniyle çocuklarda tercih edilen bir tedavi değildir (18). Cerrahi tedavi için uygun olmayan ve cerrahi ile hastalığı kontrol altına alınamayan çocuklarda ilaç tedavisi uygulanabilir. Somatostatin analogları (oktreotid, lantreotid), BH reseptör antagonisti (pegvisomat) ve dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin) gigantizm tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlardır (11). Son yıllarda yeni bir somatostatin analoğu pasireotid ile akromegali hastalarında yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır (19). Ancak çocuklardaki tecrübe sınırlıdır. Hastamıza hipofiz makroadenomuna yönelik transsfenoidal cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası 6 aylık takipte nüks veya hipopituitarizm saptanmadı.

Bu olgu sunumunda genetik potansiyellerinin ötesinde aşırı bir boya veya boy uzamasına sahip ergenlerin farklı şikayetlerle çocuk polikliniklerine başvursalar da aşırı boy uzamasına yol açabilecek nedenler açısından da değerlendirilmeleri gerektiği vurgulanmak istendi.

Çıkar Çatışması
Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Eugster EA, Pescovitz OH. Gigantism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4379-84.
2. Epstein LH, Wing RR, Valoski A. Childhood obesity. Pediatr Clin North Am 1985; 32:363-79.
3. Whitehead EM, Shalet SM, Davies D, Enoch BA, Price DA, Beardwell CG. Pituitary gigantism: a disabling condition. Clin Endocrinol (Oxf) 1982; 17: 271-7.
4. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). Pediatric endocrinology. Ed 4. Philadelphia, Saunders, pp 382-384.
5. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. Endocr Pract 2011; 17: 636-46.
6. Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 69-73.
7. Riedl S, Frisch H. Diagnosis of growth hormone excess and hyperprolactinemia. In: Ranke MB, Mullis P-E (eds). Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. ed 4. Basel, Karger, 2011, pp 183–193.
8. Rhee N, Jeong K, Yang EM, Kim CJ. Gigantism caused by growth hormone secreting pituitary adenoma. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014; 19: 96-9.
9. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2646-52.
10. Abe T, Tara LA, Lüdecke DK. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. Neurosurgery 1999; 45: 1-10.
11. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical
therapy. Eur J Endocrinol 2013; 29: 170:R31-41.
12. Vance ML. Pituitary adenoma: a clinician's perspective. Endocr Pract 2008; 14: 757-63.
13. Costin G. Endocrine disorders associated with tumors of the pituitary and hypothalamus. Pediatr Clin North Am 1979; 26: 15-31.
14. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008; 19: 3-12.
15. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4041-6.
16. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med 1998; 129: 484-94.
17. Orvidas LJ, Kasperbauer JL, Meyer FB, Zimmerman D. Pediatric transseptal transsphenoidal pituitary surgery. Am J Rhinol 2000; 14: 265-71.
18. Lüdecke DK, Herrmann HD, Schulte FJ. Special problems with neurosurgical treatments of hormone-secreting pituitary adenomas in children. Prog Exp Tumor Res 1987; 30: 362-70.
19. Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, Melmed S, Schopohl J, Caron P, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. Pituitary 2014; 17: 132-40.