

Hiperprolaktinemi'de Radyolojik Değerlendirme

HYPERPROLACTINEMIA: RADIOLOGICAL EVALUATION

C.Zuhal ERDEM*, L.Oktay ERDEM*, Erdal KAYA**, Sadi GÜNDOĞDU***

* Yrd.Doç.Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD,

** Prof.Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, ZONGULDAK

Özet

Hiperprolaktinemi genellikle oligomenore, amenore, infertilite ve galaktoreye yol açan ve sık görülen bir endokrin patolojidir. Günümüzde hipofiz bezi incelemesinde sella spot grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Bu yazıda adı geçen radyolojik yöntemlerin tanıdaki rolü ve özellikle MRG'deki son gelişmeler tanımlanmaktadır. Aynı zamanda ilgili literatür de tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperprolaktinemi,
Magnetik rezonans görüntüleme,
Bilgisayarlı tomografi

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:70-74

Summary

Hyperprolactinemia which causes oligomenorrhea, amenorrhea, infertility, and galactorrhea is a frequent endocrine disorder. In the investigation of the pituitary gland, imaging techniques such as sella spot graphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging (MRI) are now used. In this paper, we described the role of these imaging modalities in the diagnosis and recent improvements in MRI. And also, we discussed related literature.

Key Words: Hyperprolactinemia,
Magnetic resonance imaging,
Computed tomography

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:70-74

Hiperprolaktinemi; prolaktin (PRL) salınım ve kontrol mekanizmasındaki değişiklikler veya neoplazik bir olay sonucu oluşan, aşırı PRL üretimi ile karakterize, infertilite ve menstrüel siklus düzensizliklerine neden olan, sık görülen bir endokrin patolojidir. Tedavi etyolojik nedenlerin belirlenmesine bağlı olduğundan klinikte bu bozukluğun nedenini saptamak ilk adım olmalıdır. Fizyolojik, metabolik, farmakolojik nedenler (ilaç kullanımı), hipotalamus veya hipofiz bezi basısı, prolaktinoma; hiperprolaktineminin ana sebepleri arasında yer almaktadır (1).

Fizyolojik ve/veya farmakolojik hiperprolaktinemiye destekleyen net bir bulgu olmadıkça, ılımlı PRL artışı mutlaka radyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Günümüzde hipofiz bezine yönelik radyolojik incelemeler; sella spot grafisi, spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak

idiopatik hiperprolaktinemi, mikroprolaktinoma ve hipofiz sapı-hipotalamusa bası yapan diğer kitle lezyonları ayırtedilebilir. Eğer bu yöntemler ile hiçbir patoloji saptanamaz ve fizyolojik - farmakolojik bir neden de bulunamazsa idiopatik hiperprolaktinemi tanısı konulur. İdiopatik hiperprolaktinemili olgular birkaç yıl takip edildiğinde bu hastalarda büyük tümörler gelişebilmektedir. Bu nedenle radyolojik takip hiperprolaktinemili olgularda çok önemlidir (1).

Primer hipotiroidi, gebelik-laktasyon ve böbrek yetmezliği hafif PRL yüksekliğinin (<50 ng/mL) fizyolojik sebeplerindedir. 100 ng/mL altındaki PRL yüksekliği ise sıklıkla ilaç kullanımına bağlıdır, özellikle anti-psikotik ilaçlar dopamin aktivasyonu veya inhibisyonu yoluyla PRL düzeyini arttırmaktadır. Çeşitli suprasellar ve parasellar kitle lezyonları da hipofiz sapı ve hipotalamusa bası yoluyla 20-100 ng/mL düzeyleri arasındaki hiperprolaktinemiye neden olurlar.

Cushing hastalığı, akromegali ve hipotiroidizm seyri sırasında PRL düzeyleri yükselebilir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekrete eden adenomlar Cushing sendromunun en yaygın nedenidir. Hastalığın bulguları kortizon ve androjen aşırılığına bağlıdır. Kadın erkek oranı 8:1'dir. ACTH sekrete eden adenomlar genellikle 10 mm'den küçüktür. %50'den fazlası 5 mm'nin altındadır. Ayrıca akromegaliye neden olan Growth hormon (GH) salgılayan adenomlar ya da gonadotropin (FSH, LH) salgılayan adenomlar da sıklıkla görülmektedir, ancak bunlar genellikle makroadenom düzeyindedir. Nadiren mikroade-nom boyutundayken saptanabilirler (2).

Prolaktinoma laktofer hücrelerin neoplazik büyümesidir ve en sık tipi hipofizer adenomdur. Hipofiz bezi adenomları ön lobdan kaynaklanan ve son derece sık rastlanan benign epiteliyal tümörlerdir. Otopsi serilerinde %27'ye varan sıklıklar bildirilmektedir. Çapları 10 mm'den küçük olan adenomlara mikroadenom, 10 mm'den büyük olanlara ise makroadenom denir. Bu tümörlerin %75'i klinik olarak saptanabilen hormonal dengesizliklere yol açmakta olup, bunlar arasında en sık rastlanı olanı hiperprolaktinemidir (3). Mikroprolaktinoma premenopozal kadın tümörlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Makroadenomlar ise erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda yaygındır. Bunun nedeni yüksek PRL düzeylerinin premenopozal kadınlarda amenore, galaktore, infertilite gibi klinik semptomlara neden olması ve böylece tanının mikroadenom aşamasında konmasıdır. Subklinik prolaktinomalar ise daha çok erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda mevcuttur, bu da otopsi serilerinde %10 PRL-pozitif mikroadenoma saptanması ile anlaşılmaktadır (1). Prolaktinomalar bütün hipofiz bezi tümörlerinin %40'ını oluşturur. Fonksiyone adenomların ise %70'ini prolaktinomalar oluşturmaktadır. Hiperprolaktinemiye bağlı sekonder gonadal disfonksiyon hastalığın erken evresinde kadınlarda mevcuttur. Hastalarda galaktore, amenore ya da oligomenore gelişebilir. Hiperprolaktinemi klinik endokrinolojide amenore ve infertilitenin en sık nedenlerinden biridir. Sekonder amenoreli kadınların yaklaşık %30'unda hiperprolaktinemi mevcuttur. Kadınların %80'inde

adenom mikroadenom şeklindedir. Prolaktinomalı hastaların değerlendirilmesi sırasında hipofiz fonksiyonları da dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir (1,2).

Hormon salgılayan mikroadenomlar sıklıkla zaman içerisinde büyüme göstermezler bu nedenle konservatif tedavi önerilmektedir (3-5). Prolaktin salgılayan tümör tedavisinde dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte makroadenomlarda ve medikal tedaviye yanıt vermeyen mikroadeomlarda ise cerrahi tedavi önerilmektedir. Bunun anlamı mikroprolaktinomların hepsine cerrahi tedavi uygulanmadığıdır. Galaktoreisi olsun ya da olmasın amenoreli olgularda ilk basamak olarak serum PRL düzeyi belirlenmeli ve PRL düzeyinin normalden yüksek olması halinde sella spot grafisi eklenmelidir. Sella spot grafisi makroadenomlara bağlı eroziv değişiklikleri ve kraniofarinjiom'a bağlı patolojik değişiklikleri gösterecektir. Eğer amenoreli olguda PRL düzeyi 100 ng/mL üzerinde ise veya sella spot grafisi anormal ise BT veya MRG ile sella tursikanın ileri tetkiki önerilir. Sella spot grafisinde çift kontur işaretinin bulunması, sellada genişleme ve demineralizasyon yokluğu durumunda, normalin varyasyonu olarak kabul edilmelidir. Asimetrik çökme var ise bunu tümöre bağlı değişiklik olarak kabul etmek gerekir. Hastada görme alanı kaybı, başağrısı var ise BT ve MRG inceleme endikasyonu vardır. Makroadenomlar genellikle 100 ng/ml üzeri PRL değerleri ve anormal sella spot grafisi ile birlikte dir. PRL düzeyi 100 ng/mL altında ve sella spot grafisi normal ise yıllık PRL düzeyi kontrolü ve sella spot grafisi incelemesi ile takip önerilmektedir (1,2,5).

Paramanyetik kontrastlı çalışmalar mikroadenom tanısında MRG'nin duyarlılığını %10 oranında arttırmaktadır (6-9). Hormon salgılayan mikroadenomlar sıklıkla konvansiyonel MRG ile tespit edilememektedir. Tanıyı doğrulamak için inferior petrozal sinüs örnekleme (İPSÖ) gibi invaziv girişimlere gerek duyulabilmektedir. Geniş serilerde hipofizer mikroadenomların saptanmasında dinamik kontrastlı MRG'nin duyarlılığı %85-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (10-13). İPSÖ yapmadan önce dinamik kontrastlı MRG yöntemi

yöntemi önerilmektedir (14). Günümüzde bu teknik sayesinde sıklıkla İPSÖ'ye ihtiyaç duyulmadan tanı konulabilmektedir. Dinamik incelemede mikroadenomlarda en sık rastlanan görüntüleme bulgusu hipofiz bezine göre daha az ve gecikerek kontrast tutan nodüler bir alan varlığı biçimindedir (Şekil 1, 2). Adenom ve normal hipofiz parankiminin vaskülarizasyonu farklıdır. Parankim indirekt yoldan kan-beyin bariyerinin bulunmadığı kapillerlerin oluşturduğu portal sistemden kanlanırken, adenom direkt arteriyel yolla kanlanmaktadır (15,16). Adenomdaki kan akımı hipofiz bezinin kan akımına göre daha yavaştır. Bu farklılık; dinamik kontrastlı incelemede normal hipofiz bezinin maksimum sinyal artışına hızla, adenomun ise daha geç olarak sonraki dakikalarda ulaşmasına neden olmaktadır. Mikroadenomların kontrast tutulumlarının 1-4. dakikada maksimuma ulaştığı ve bu sırada normal hipofiz bezinin sinyal intensitesinin azaldığı bilinmektedir (2). Bu nedenle dinamik inceleme yapılmayan olgularda direkt kontrastlı inceleme sırasında mikroadenom ile hipofiz bezi izointens olabilir ve bu durum yalancı negatif sonuca yolaçabilir. Bunun yanısıra dinamik incelemeler duyarlılığı arttırmasına karşın, dinamik ve konvansiyonel kontrastlı MRG'nin karşılaştırıldığı

bir çalışmada, dinamik incelemede özgüllükte düşme kaydedilmiş ve rastlantısal hipofiz lezyonları, artefaktlar veya görüntü keskinliğindeki kayıplara bağlı yalancı pozitif sonuçlar olabileceği bildirilmiştir (17). Bu nedenle rutin uygulamada dinamik ve konvansiyonel kontrastlı MRG yöntemlerinin birarada uygulanması önerilmektedir. Dinamik kontrastlı MRG uygulaması genellikle koronal planda uygulanmaktadır. Beş mm'den küçük adenomlar ve bezin anterior ve posterior uç noktalarında yerleşen lezyonların, tek başına koronal kesit kullanılırsa gözden kaçabileceği bilinmektedir. Gao ve ark. (18) sagittal ve koronal planı kombine ederek yaptıkları dinamik kontrastlı MRG incelemelerinde mikroadenomları saptama duyarlılığının yaklaşık % 17 oranında arttığını bildirmişlerdir. Cano ve ark. (19) 26 mikroprolaktinomalı ve 106 sağlıklı kadında yaptıkları MRG çalışmasında; hasta ve kontrol grubunda hipofiz bezi boyutları, morfolojisi, hipofiz infundibulumunun orta hattın sapma açısı ve sella tabanındaki çökme gibi mikroadenoma ait indirekt bulguları değerlendirdiler. Bez yüksekliğinin 9 mm üzerinde olması ve sella tabanının 3 mm ve üzeri depresyonunun mikroadenom tanısını destekleyen en güvenilir iki indirekt bulgu olduğu sonucuna vardılar. Bu yaklaşım özellikle mikroadenomu di-



Şekil 1. Dinamik kontrastlı MRG incelemede normal hipofiz bezindeki (ok) homojen boyanma izlenmektedir.



Şekil 2. Dinamik kontrastlı MRG incelemede hipofiz bezi sol yarısındaki hipointens mikroadenom (ok) ile uyumlu görünüm izlenmektedir.

rekt vizualize edemediğimiz vakalarda tarafımızdan da kullanılmaktadır.

Hipofiz MRG'de en sık spin eko sekansı kullanılmakla birlikte bazı radyoloji merkezlerinde gradient-eko (GRE) sekansı tercih edilmektedir (20,21). GRE sekansı, tanısal hatalara neden olabilen artefaktlı görüntü oluşturduğu için yaygın kullanılmamaktadır (22). Üç boyutlu MRG yöntemi de son zamanlarda uygulanan yeni bir yöntemdir. Stadnik ve ark. (23), yaptıkları çalışmada üç boyutlu MRG yönteminin mikroadenom saptama duyarlılığını belirgin olarak arttırmadığını bildirmişlerdir, ancak yine de problemlili vakalarda kullanılması yararlı olabilir (9).

Medikal tedavideki hastada, adenomun boyutsal takibi önemlidir. Süpresyon tedavisinin uzun süreli kullanılması sonucunda, vaskülarite değişikliğine bağlı olarak adenomun küçülmesi, hatta kaybolması mümkündür. Tedavinin sonlandırılması için, dinamik MRG ile adenomdaki küçülme hatta kaybolma takip edilmelidir. Kan hormon düzeyi baskılanmış olgularda tek takip şansı MRG'dir (24,25). Medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda, adenomun operasyon öncesi saptanması önem kazanmaktadır. Transsfenoidal girişimlerde adenomun lokalizasyonu özellikle lateralize edilmesi cerrah için önemlidir (26).

PRL düzeyi halen adenom varlığı konusunda kesin fikir vermemektedir. Bu nedenle MR görüntüleme hiperprolaktinemili hastalarda tarama testi olarak kullanılabilir. Rand ve ark. (27) hiperprolaktinemili 74 kadın hastada hipofiz MRG çalışması yapmışlardır. 45 hastada hipofizer patoloji saptanırken, 9 hastanın hipofiz bezini normal olarak değerlendirmişlerdir. 100 ng/ml ve üzeri PRL değerlerinde mikroadenom olasılığının anlamlı biçimde yüksek olduğunu ve artan adenom boyutu ile PRL değerlerindeki artış arasında doğru orantı eğilimi bulunduğu sonucuna varmışlardır. Bu nedenle de PRL değerleri 100 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda MRG önerdiklerini bildirmişlerdir. Hipofiz adenom boyutu ile serum PRL düzeyi arasında bir paralellik saptanması MRG yönteminin başarısını ortaya koyması açısından önemlidir.

Kanımızca, MRG, hiperprolaktinemili olgularda klinik bulgu ve hormonal tablo değerlendirilerek uygulanmalıdır. Yanısıra, konvansiyonel ve dinamik kontrastlı hipofiz bezi incelemesinin birarada yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Molitch ME. Anterior pituitary. In: Goldman L, Bennet JC, Gordon N. Gill. Cecil Textbook of Medicine. 21. ed. 2000: 1208-25.
2. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. Imaging of sellar and parasellar pathology. Radiol Clin North Am 1999; 37:101-21.
3. Teasdale E, Teasdale G, Mohsen F, Macpherson P. High-resolution computed tomography in pituitary microadenoma, is seeing believing? Clin Radiol 1986; 37(3):227-32.
4. Stein AL, Levenick MN, Kletzky OA. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for the evaluation of suspected pituitary adenomas. Obstet Gynecol 1989; 73(6):996-9.
5. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia. A prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68(2): 412-8.
6. Macpherson P, Hadley DM, Teasdale E, Teasdale G. Pituitary microadenomas. Does Gadolinium enhance their demonstration? Neuroradiology 1989; 31(4):293-8.
7. Davis PC, Hoffman JC Jr, Malko JA, Tindall GT, Takei Y, Avruch L, et al. Gadolinium-DTPA and MR imaging of pituitary adenoma. A preliminary report. Am J Neuroradiol 1987; 8(5):817-23.
8. Newton DR, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas. Am J Neuroradiol 1989; 10(5):949-54.
9. Stadnik T, Stevenaert A, Beckers A, Luypaert R, Buisseret T, Osteaux M. Pituitary microadenomas. Diagnosis with two-and three-dimensional MR imaging at 1.5 T before and after injection of gadolinium. Radiology 1990; 176(2):419-28.
10. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. Radiology 1993; 187:1-14.
11. Peck WW, Dillon WP, Norman D, Newton TH. High resolution MR imaging of microadenomas at 1.5 T. Experience with Cushing disease. Am J Neuroradiol 1988; 9:1085-91.
12. Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, Sze G. Pituitary adenomas. High resolution MR imaging at 1.5 T. Radiology 1986; 161:761-5.
13. Nicholas DA, Laws ER, Houser OW, Abboud CF. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. Neurosurgery 1988; 22:380-5.
14. Smallridge RC, Czervionke LF, Fellows DW, Bernet VJ. Corticotropin- and thyrotropin-secreting pituitary microadenomas. Detection by dynamic magnetic resonance

- imaging. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(5):521-8.
15. Tien RD. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply. *AJR* 1992; 158:651-4.
 16. Gorzyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery* 1987; 20:369-78.
 17. Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescene R, Berge J, et al. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(3): 293-300.
 18. Gao R, Isoda H, Tanaka T, Inagawa S, Takeda H, Takehara Y, et al. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *Eur J Radiol* 200; 39(3):139-46.
 19. Cano A, Martinez M, Benito P, Tofe S, Higuera A, Munoz R. Analysis of indirect signs of microprolactinoma at MR imaging. *Eur J Radiol* 1999; 31(3): 157-64.
 20. Hamon-Kerautret M, Leclerc X, Dewailly D, Pruvo JP, Fossati P, Clarisse J. Pituitary microadenomas. Experience with Gd-DOTA-enhanced MR imaging at 0.5 Tesla. *Eur J Radiol* 1994; 18(3): 185-90.
 21. Escourolle H, Abecassis JP, Bertagna X, Guilhaume B, Pariente D, Derome P, et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3):307-13.
 22. Grossman CB. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine. 2nd ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1996;10-55.
 23. Stadnik T, D'Haens J, Luypaert R, Osteaux M. The value of three-dimensional turbo-FLASH and spin-echo sequences in the detection of pituitary microadenomas following gadolinium administration. *Neuroradiology* 1994; 36(8):598-601.
 24. Weissbuch SS. Explanation and implications of MR signal changes within pituitary adenomas after Bromocriptine therapy. *Am J Neuroradiol* 1986; 7:214-6.
 25. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiol Clin North Am* 1999; 37:101-21.
 26. Dina TS, Feaster SH, Laws ER, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *Am J Neuroradiol*. 1993; 14: 763-9.
 27. Rand T, Kink E, Sator M, Schneider B, Huber J, Imhof H, et al. MRI of microadenomas in patients with hyperprolactinaemia. *Neuroradiology* 1996; 38(8):744-6.
-
- Geliş Tarihi:** 06.06.2003
- Yazışma Adresi:** C.Zuhul ERDEM,
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Radyoloji AD
67600, Kozlu/Zonguldak
sunarerdem@yahoo.com