

# MR-undersøkelse av hypofysen ved mistanke om veksthormonmangel hos barn

Robert Bjerknes<sup>1</sup>, Dagfinn Aarskog

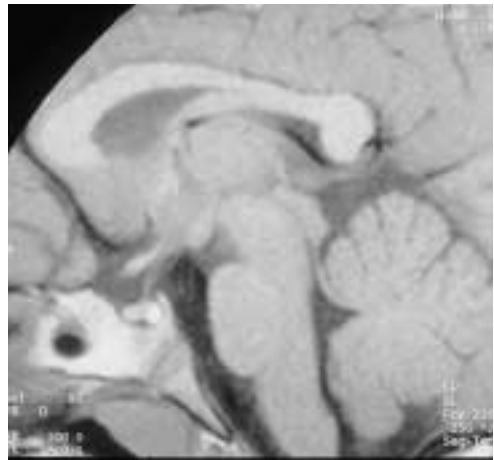
*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen*

## Innledning

Veksthormonmangel er assosiert med flere misdannelser, skader og sykdommer som rammer hypofyse- og hypothalamusområdet. I tråd med dette anbefales det at man rutinemessig gjør MR-undersøkelse av hypofyse og hypothalamus når det er klar mistanke om veksthormonmangel (1). Nytt av slike undersøkelser er u diskutabel i de tilfeller hvor påvisning av sykdom får direkte behandlingsmessige konsekvenser ut over den hormonelle substitusjonsbehandlingen (for eksempel ved histiocytose, kraniofaryngeom eller andre tumorer). Det er imidlertid fortsatt mer uklart i hvilken grad fremstilling av ulike anatomiske varianter og misdannelser kan tas til inntekt for at barnet virkelig har veksthormonmangel eller vil være disponert for å utvikle annen form for hypofysevikt på sikt.

## Normal anatomi

MR er en utmerket metode for å fremstille hypofysens anatomi. Teknikken tillater billedfremstilling i alle plan, og gir en bedre kontrast mellom ulike hjernestrukturer enn det som er mulig med CT. I tillegg unngås artefakter fra det omliggende beinvevet. Dermed kan man få



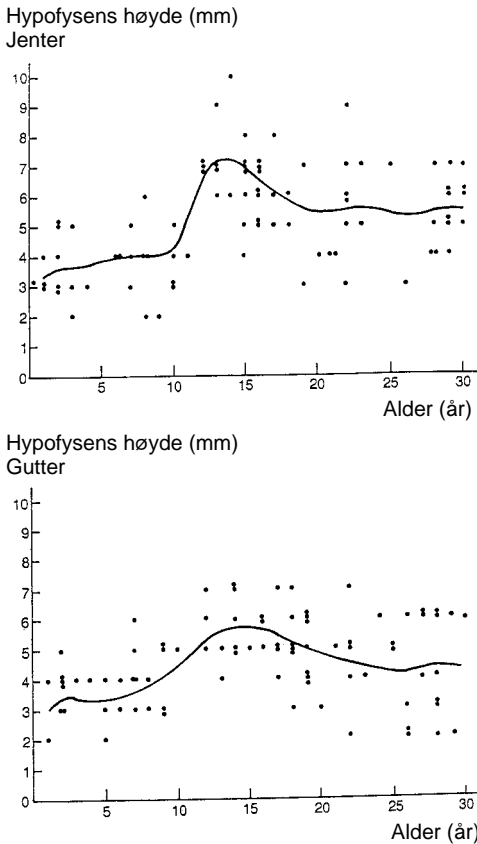
**Figur 1**

Sagittalt T1-vektet MR-bilde som viser normal hypofyse og hypothalamus. Adenohypofysen har samme signalintensitet som hjernestammen, mens neurohypofysen fremstår som en høysignalstruktur i bakre del av sella turcica.

en god adskilt fremstilling av adenohypofysen, neurohypofysen, så vel som av hypofysestilken (Figur 1).

Det finnes flere studier av hypofysens normalanatomi gjennom barne- og ungdomsalder (2-6). Mange av disse tar imidlertid utgangspunkt i små materialer, og resultatene spriker således noe. Det er i tillegg flere ulike parametre som er brukt i beskrivelsen av materialene, slik at sammenligningen av resultatene ikke alltid blir like enkel. I de fleste tilfeller angis likevel hypofysens maksimale høyde (perpendikulært på bunnen av sella turcica, målt i

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Robert Bjerknes  
Barneklubben  
Haukeland sykehus  
5021 Bergen  
Tlf: 55975250  
Fax: 55975249  
E-post: [bjerk@haukeland.no](mailto:bjerk@haukeland.no)



**Figur 2**

Hypofysens høyde i millimeter målt i midt-sagittalplan hos jenter og gutter ved ulike aldre. Punktene angir individuelle observasjoner, mens strekene angir gjennomsnittsverdier. Modifisert fra (3).

sagittalplan og i midtlinjen) og/eller hypofysens areal (målt i sagittalplan og i midtlinjen) (2-6). Videre vurderes hypofysens form, vanligvis angitt ved form på øvre kontur i sagittalplan (3), samt signalintensiteten i de ulike deler av kjertelen (6).

Generelt kan man si at hypofysen vokser relativt jevnt fra fødsel til pubertet både hos gutter og jenter (3,5,6) (Figur 2), selv om det i en studie anføres at veksten i denne perioden er særlig stor i de tre første leveår (4). I puberteten vokser hypofysen raskere enn i småbarnsalder, og fra 12-13 års alder er hypofysen signifikant større hos jenter enn hos gutter (Figur 2) (3). Hypofysens høyde er størst rundt 13-15 års alder, for så å avta noe frem mot 20-25 års alder hos kvinner så vel som hos menn (3,5).

Denne hypertrofien i puberteten gir seg også utslag i endret form, ved at den øvre konturen går fra å være oppad konkav eller flat til å bli oppad konveks. Denne endringen skjer særlig hos jenter, der i overkant av 50% får en øvre konveks kontur i puberteten (3). Det er også verdt å merke seg at hypofysen hos noen pubertale jenter kan være helt sfærisk, uten at dette representerer patologi (3). En øvre konveks kontur ses også hos mange barn i de første to levemåneder (6).

Det skjer også klare endringer i signalintensiteten med alderen. Hos nyfødte har både adenohypofysen og neurohypofysen en signifikant høyere signalintensitet enn omgivende nervevev (6). I løpet av de første leveuker avtar imidlertid adenohypofysens signalintensitet, slik at den ved 8 ukers alder har et signal som er lik det man finner i hjernestammen og som også er den normale signalintensitet videre i barne- og voksenalder (6). For neurohypofysens del består den økte signalintensiteten også utover de første spebarnsmåneder, noe som trolig har sammenheng med store mengder fosfolipider i de sekretoriske granula som inneholder vasopressin (7). Det skal imidlertid presiseres at hos opp mot 10% av friske barn kan den økte signalintensiteten i neurohypofysen mangle (8).

Det sier seg selv at så lenge det er så store variasjoner i hypofysens størrelse, form og signalintensitet er det helt nødvendig at disse aldersrelaterte basisdata legges til grunn når hypofysen skal vurderes hos barn.

## Veksthormonmangel

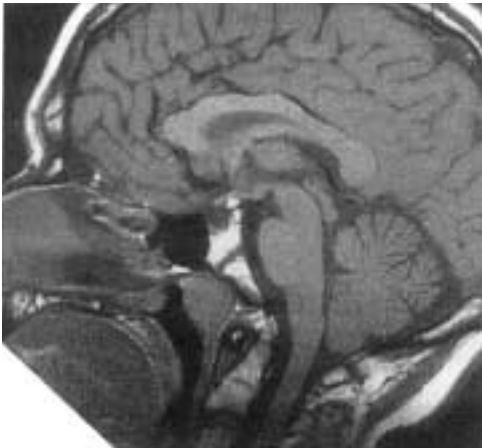
Det er utført en rekke undersøkelser hvor anatomiske forandringer i hypofysen og omliggende strukturer er relatert til utfall av veksthormon eller andre hormoner. I slike studier er det interessant i hvilken grad ulike MR-funn kan være med på å bekrefte diagnosen veksthormonmangel, men også i hvilken grad de ulike funn kan ha prognostisk verdi.

## Utviklingsforstyrrelser og genetiske årsaker til veksthormonmangel

MR-undersøkelser av hypofysen har vist at de vanligste medfødte utviklingsforstyrrelsene assosiert med endokrine utfall er: 1) Manglende eller liten adenohypofyse; 2) Manglende

eller tynn hypofysestilk; 3) Ektopi av neurohypofysen; samt 4) Kombinasjoner av 1-3 (7,9-13).

Ektopisk lokalisasjon av høysignalet fra neurohypofysen opptrer dersom hypofysestilkene ikke er intakt. Det kan vises i dyreforsøk at om hypofysestilkene skjæres over, så samles høysignalintensiteten proksimalt for skaden. I 1987 fant Fujisawa og medarbeidere ektopisk beliggende neurohypofyse hos barn med isolert veksthormonmangel, og funnet ble koplet til overrivning av hypofysestilkene (14). Senere er betegnelsen *pituitary stalk interruption syndrome* gjerne brukt når MR-undersøkelsen viser en kombinasjon av at hypofysestilkene er svært tynn eller ikke påvisbar og at neurohypofysen ikke ligger på sin vanlige plass, men er erstattet av en høysignalknute nær den infundibulære resessen av tredje ventrikkelen (7). Selv om flere har ment at denne spesielle anatomiske deformiteten kan assosieres til fødselstraumer og særlig setefødsel, så er ikke patogenesen fullstendig avklart. Nyere data tyder likevel på at genetiske mekanismer nok er involvert i de fleste av tilfellene, og at funnene ved det såkalte *pituitary stalk interruption syndrome* heller representerer en feil i den embryonale utviklingen enn resultat av en fødselsskade (10,15). Flere misdannelser som også omfatter strukturer utenfor hypofysen (for eksempel septoop-



**Figur 3**

MR-bilde som viser aplastisk adenohypofyse og ektopisk beliggende neurohypofyse (rett under tuber cinereum) med høy signalintensitet hos et barn med alvorlig isolert veksthormonmangel.

tisk dysplasi, holoprosencefali, empty sella og araknoidalcystrer) er relevante når hypofysefunksjonen skal vurderes (7,16-18). Dette bl.a. fordi de i tillegg til å være assosiert med hypofysepatologi kan være ledsaget av hypothalamiske utfall.

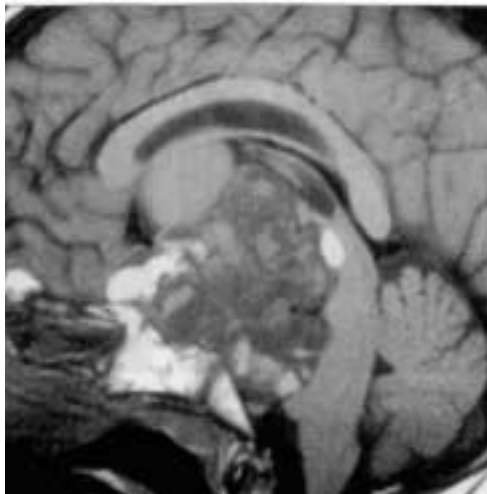
Hvor hyppig de forskjellige nevroradiologiske forandringer ses ved ulike former og grader av veksthormonmangel varierer en del mellom ulike studier. Som hovedtrekk kan likevel sies at ved isolert veksthormonmangel av ikke-familie type finnes helt normal hypofyse i rundt 20-25% av tilfellene, mens rundt 75-80% vil ha en eller annen form for anatomisk forandring (11,19,20). Hos rundt 50% av pasientene med isolert alvorlig veksthormonmangel finnes tynn eller manglende hypofysestilk og ektopisk beliggende baklapp (12,19,20) (Figur 3). Det finnes betydelig mindre data for de familiære formene av isolert veksthormonmangel, men her er det rapportert både normal hypofyse (21), så vel som liten adenohypofyse (22) og kombinasjonen av liten forlapp og ektopisk baklapp (23).

Pasienter som er født med multiple hormonutfall har svært ofte en hypofyseforandring som kan påvises ved MR-undersøkelse (7,11,13,19,20). I enkelte materialer angis det at det i opptil 80-95% av tilfellene kan finnes liten adenohypofyse, hypoplastisk hypofysestilk eller ektopisk baklapp (11,13,19,20). I en undersøkelse fra Manchester hadde ektopisk baklapp og kombinasjonen av hypoplastisk adenohypofyse og hypoplastisk hypofysestilk høy positiv prediktiv verdi for veksthormonmangel (henholdsvis 100% og 89%) (20). Likevel må det presiseres at også når det gjelder kongenitte utfall i flere hormonnakser samtidig, kan hypofysen ved MR være helt normal. Karakterisering av defekter i genene for transkripsjonsfaktorene Pit-1 eller PROP-1 har videre vist at ulike defekter i samme gen kan gi ulike utviklingsbilder. Vanligvis ses en normal eller liten hypofyse ved Pit-1 defekter, mens hypofysen ved PROP-1 feil kan være alt fra svært liten til klart forstørret (24,25). I tillegg kan hypofysestørrelsen ved denne siste tilstanden variere med alder hos samme individ, noe som ytterligere kompliserer bildet (26).

I enkelte studier har man forsøkt å finne en sammenheng mellom ulike anatomiske forandringer og utskillelsen av veksthormon, og i en

studie fra Tyskland fant Nagel og medarbeidere at størrelsen på adenohypofysen korrelerte med veksthormonutskillelsen (12). Andre studier har også vist at det er ved de mest uttalte anatomiske forandringer (alvorlig hypoplasi av adenohypofyse, agenesi av stilken eller ektopisk baklapp) at man finner den laveste veksthormonutskillelsen (12,19,20,27).

Påvisning av ulike anatomiske forandringer i hypofysen synes å kunne ha en viss prognostisk verdi. Flere studier tyder på at som hovedregel vil barn med isolert veksthormonmangel og en hypofyse som er normal eller med mindre alvorlige forandringer (som for eksempel isolert litt liten adenohypofyse) enten ha permanent isolert veksthormonmangel (11), evt. oppleve at veksthormonsekresjonen finnes normal dersom barnet retestes i voksenalder (27). På den annen side synes det å være en klar tendens til at pasienter med isolert veksthormonmangel og mer alvorlig hypofysepatologi (som for eksempel agenesi av hypofysestilken og ektopisk beliggende baklapp) vil ha stor tendens til å utvikle multiple hormonutfall over tid (11). De aller fleste pasienter med multiple hormonutfall har alvorlige hypofyseforandringer ved MR-undersøkelse, og hos disse vil de endokrine utfall være permanente (11,19,27).



**Figur 4**  
MR-bilde som viser et delvis cystisk kraniofaryngeom med varierende signalintensitet hos et barn med veksthormonmangel og sentral hypothyreose.

## Destruktive lesjoner som forårsaker veksthormonmangel

MR-undersøkelser egner seg også godt til å påvise ervervede tilstander (7). Tumores av ulik art kan gi veksthormonmangel. Det er kjent at de veksthormonproduserende cellene er særlig sensitive for trykkeffekter, og det betyr at man godt kan ha manifest veksthormonmangel med vekstsvikt lenge før det utvikles neurologiske symptomer. Den vanligste tumor er kraniofaryngeomet (Figur 4). Disse svulstene presenterer seg gjerne som en cystisk oppfylning suprasellært, men etter hvert som de vokser fylles også sella turcica og det utvikles flere hypofyseutfall. Andre tumores som kan gi veksthormonmangel er hypofyseadenomer (for eksempel prolaktinomer), gliomer i hypothalamus eller nervus opticus, germinomer, teratomer og dermoider.

MR er også et utmerket verktøy til å påvise granulomatøse tilstander som histiocytose og sarkoidose, samt restilstander etter traumer eller kirurgi (7). Ved påvisning av destruktive lesjoner sier det seg selv at sjansen for at en veksthormonmangel forblir permanent er stor.

## Konklusjon

Ved hjelp av MR-undersøkelser er det beskrevet en rekke anatomiske utviklingsforstyrrelser som rammer adenohypofyse og hypofysestilken, men det er hittil ikke påvist entydige sammenhenger mellom grad av hypofysær hypoplasi og grad av veksthormonmangel. Alle barn med kliniske, auxiologiske og biokjemiske tegn på veksthormonmangel skal likevel undersøkes med MR av hypofyse- og hypothalamusområdet for å utelukke destruerende og infiltrerende tilstander som tumores og histiocytose.

## Referanser

1. Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Hormone Res* 1999;51:284-99.
2. Hayakawa K, Konishi Y, Matsuda T, et al. Development and aging of brain midline structures: Assessment with MR imaging *Radiology* 1989;172:171-7.
3. Elster D, Chen MYM, Williams III DW,

- Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* 1990;174:681-5.
4. Konishi Y, Kuriyama M, Sudo M, Hayakawa K, Konishi K, Nakamura K. Growth patterns of the normal pituitary gland and in pituitary adenoma. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:69-73.
  5. 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* 1991;21:247-9.
  6. Tien RD, Kucharczyk J, Bessette J, Middleton M. MR imaging of the pituitary gland in infants and children: Changes in size, shape, and MR signal with growth and development. *AJR* 1992;158:1151-4.
  7. Abernethy LJ. Imaging of the pituitary in children with growth disorders. *Eur J Radiol* 1998;26:102-8.
  8. Colombo N, Berry L, Kucharczyk J, Kucharczyk W, de Groot J, Larson T, Norman D, Newton TH. Posterior pituitary gland: Appearance on MR images in normal and pathological states. *Radiology* 1987;165:481-5.
  9. Pellini C, di Natale B, De Angelis R, et al. Growth hormone deficiency in children: Role of magnetic resonance imaging in assessing aetiopathogenesis and prognosis in idiopathic hypopituitarism. *Eur J Pediatr* 1990;149:536-41.
  10. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: A magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics* 1994;93:409-16.
  11. Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1996;45:21-6.
  12. Nagel BHP, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: Pituitary size reflects growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr* 1997;156:758-63.
  13. Kornreich L, Horev G, Lazur L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzelan A. MR findings in growth hormone deficiency: Correlation with severity of hypopituitarism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1495-9.
  14. Fujisawa L, Kikuchi K, Nishimura K, et al. Transection of the pituitary stalk: Development of an ectopic posterior lobe assessed with MRI. *Radiology* 1987;165:487-9.
  15. Marwaha R, Menon PSN, Jena A, Pant C, Sethi AK, Sapra ML. Hypothalamo-pituitary axis by magnetic resonance imaging is isolated growth hormone deficiency patients born by normal delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:654-9.
  16. Ammar A, Al-Sultan A, Mulhim FA, Hassan AYA. Empty sella syndrome: Does it exist in children? *J Neurosurg* 1999;91:960-3.
  17. Cameron FJ, Khadilkar VV, Stanhope R. Pituitary dysfunction, morbidity and mortality with congenital midline malformation of the cerebrum. *Eur J Pediatr* 1999;158:97-102.
  18. Hellström A, Aronsson M, Axelsson C, et al. Children with Septo-Optic-Dysplasia – How to improve and sharpen the diagnosis. *Hormone Res* 2000;53(Suppl 1):19-25.
  19. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1609-15.
  20. Tillmann V, Tang VWM, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1577-83.
  21. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Josefsberg Z, Pertzelan A. MR findings in hereditary growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1743-7.
  22. Kandemir N, Yordam N, Cila A, Besim A. Magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency: Relationship between endocrine function and morphological findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:171-8.
  23. Hamilton J, Chitayat D, Blaser S, Cohen LE, Phillips III JA, Daneman D. Familial growth hormone deficiency associated with MRI abnormalities. *Am J Med Genet* 1998;80:128-32.
  24. Aarskog D, Eiken HG, Bjerknes R, Myking O. Pituitary dwarfism in the

- R271W Pit-1 gene mutation. *Eur J Pediatr* 1997;156:829-344.
25. Parks J, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrach MP. Heritable disorders of pituitary development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4362-70.
  26. Riepe FG, Partsch C-J, Blankenstein O, Mönig H, Pfäffle R, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4353-7.
  27. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: Reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1324-8.