

Hiperprolaktinemide MRG

Serra Sencer, Arzu Poyanlı, Hakkı Kahraman, Ömer Özdemir, Müge Çerkeş, Özenç Minareci

AMAÇ

Sella bölgesinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi hiperprolaktinemiye bağlı endokrin disfonksiyonda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, serum prolaktin düzeyi ve MRG'de hipofiz bezinde adenom varlığı ile adenom boyutu ve serum prolaktin düzeyi arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Geç (45. dakika) kontrastlı T1 ağırlıklı MRG sekansının mikroadenomların tanısındaki değeri de incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Endokrin disfonksiyon bulguları ile endokrinoloji bölümüne başvuran ve yaşları 19 ile 57 arasında değişen 39 kadın, 3 erkek toplam 42 hastada serum prolaktin düzeyleri ölçülmüş ve sella bölgesinin MRG incelemesi yapılmıştır. MRG'de T1A spin eko (SE) koronal ve sagittal, T2A koronal, intravenöz gadolinium injeksiyonu sonrası dinamik T1A SE koronal ve geç (45.dakika) T1A SE koronal sekanslar alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma sonucunda adenom varlığına kesin olarak işaret eden bir prolaktin düzeyi bulunamamıştır. Öte yandan artan prolaktin düzeyleri ile adenom boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Geç kontrastlı MRG sekansının mikroadenomların tanısına anlamlı katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

Sella MRG, hipofiz patolojilerinin tanısında duyarlı bir tetkik olmasına karşın hiperprolaktinemili hastalarda tarama testi olarak kullanılmamalı, tetkikin endikasyonları klinik değerlendirme sonucu belirlenmelidir.

H ipofiz adenomları son derece sık rastlanan selim epitelyal tümörler olup otopsi serilerinde %27'ye varan sıklıklar bildirilmektedir. Bu tümörlerin %75'i klinik olarak saptanabilen hormonal dengesizliklere yol açmakta olup, bunlar arasında en sık rastlanana hiperprolaktinemidir (1). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz adenomlarının tanısında en duyarlı tetkik olarak rutin kullanıma girmiş ve mikroadenomlarda duyarlılığı geniş serilerde %85-90 olarak bildirilmiştir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, MRG'nin duyarlılığının özellikle gadolinium uygulamaları ve dinamik kontrastlı sekansların eldesi ile arttığı ve bazı serilerde %100'e varabildiği bildirilmektedir (3-5). Hiperprolaktinemili hastaların tanısında görüntüleme bulguları bir çok çalışmada incelenmiştir. MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan çalışmalar sonucunda, genel olarak prolaktin (PRL) düzeyinin belirgin biçimde arttığı (>200 ng/ml) durumlarda mikroadenom olasılığının yüksek olduğu, daha düşük PRL değerlerinde (50-100 ng/ml) ise adenom sıklığının %50'nin üzerinde olduğu kabul edilmektedir (6). Öte yandan, PRL düzeyinin halen adenom varlığı konusunda kesin fikir vermemesi, MRG'nin hiperprolaktinemili hastalarda gereğinden sık ve tarama testi olarak kullanılması nedeniyle MRG indikasyonunun özenli biçimde konması gerekmektedir.

Bu çalışmada endokrin disfonksiyon düşündürülen yakınmalarla başvuran bir hasta grubunda prolaktin düzeyi ile hipofiz adenomu varlığı ve hormon düzeyi ile adenom boyutu arasındaki ilişkiler, ayrıca mikroadenom saptanan hasta grubunda geç kontrastlı (45. dakika) incelemenin değeri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışma grubumuzda galaktore, oligo-amenore, baş ağrısı, görme bozukluğu ve infertilite yakınma ve bulguları ile Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme bölümümüze başvuran, yaşları 19-57 arasında değişen (ortalama: 32.98 ± 9.40), 34 menopoz öncesi, 5 menopoz sonrası dönemde 39 kadın (19-57 yaş) ve 3 erkek (28-45 yaş), toplam 42 olgu yer almaktadır. Tüm olgularda ELISA yöntemiyle serum prolaktin düzeyleri ölçülmüş olup menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda örneklem menstrüasyon sonrasında yapılmıştır.

MRG incelemeleri tüm olgularda 1 Tesla magnet gücünde MRG ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Sella bölgesine yönelik T1A spin eko (TR: 567 msn, TE: 17 msn, 160x210 matris, FOV: 210 mm, kesit kalınlığı: 3 mm) koronal ve sagittal, T2A (TR: 7160 msn, TE: 112 msn, 174x195

S. Sencer (E), A. Poyanlı, Ö. Özdemir, M. Çerkeş, Ö. Minareci
Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İstanbul

H. Kahraman
Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul

Gelişi: 26.06.2001 / Kabulü: 13.11.2001

Tablo 1. A grubundaki hastaların hormon düzeyleri ve radyolojik tanıları

Hasta no	Yaş, cinsiyet	Prolaktin düzeyi (ng/ml)	MRG bulguları
1	24, K	23.3	normal
2	30, E	31.7	normal
3	28, E	25	normal
4	31, K	160	normal
5	43, K	26	normal
6	24, K	60	normal
7	29, K	30	normal
8	40, K	90	empty sella
9	38, K	65	normal
10	30, K	56	normal
11	30, K	30	normal
12	40, K	68	empty sella
13	19, K	42	normal
14	28, K	74	normal
15	45, K	91	normal
16	33, K	50.4	normal
17	52, K	60	empty sella

matriks, FOV: 210 mm, kesit kalınlığı: 3 mm) turbo spin eko koronal, 0.2 ml/kg gadolinyum-DTPA injeksiyonu sonrasında dinamik T1A spin eko koronal sekanslar alındı. Dinamik kontrastlı inceleme küçük veya kontrastlı incelemede hipofiz bezi ile eş intensitede olduğu için gözden kaçabilecek adenomların saptanması için uygulandı. Bu uygulamada hasta açık damar yolu ile kontrast injeksiyonuna hazır durumda magnet içerisine yatırıldı, kontrastsız ilk serinin elde edilmesinden sonra, hasta yanındaki hemşirenin kontrast injeksiyonunu tamamlamasının hemen ardından, her biri 36 saniye süren ve aynı inceleme alanına yönelik toplam 4 sekans aralıksız olarak alındı. Kantitatif inceleme yapılmadı. Tüm hastalarda kontrast madde injeksiyonu sonrasında 45. dakikada elde edilen T1A SE koronal sekans inceleme eklendi.

Adenom saptanan olgularda koronal ve sagittal incelemelerde ölçümler yapılarak en büyük ölçüm adenom boyutu kabul edildi.

Adenom saptanan ve saptanmayan hasta grubunun ortalama prolaktin düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla student-t testi uygulandı. Adenom boyutu ile ortalama PRL düzeyi arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma grubumuzda 17 hastada (A grubu) adenom saptanmadı. Bu grupta 14 olguda (%33.3) MRG normal bulundu, üç olguda ise (%7.1) hipofiz bez yüksekliği 2 mm'nin altında bulunarak "empty sella" tanısı kabul edildi. 25 olguda (B grubu) MRG ile adenom saptanmış; bu grup içinde 17 olguda (%40.5) mikroadenom (adenom boyutu 1 cm'nin altında), 8 hastada ise (%19) makroadenom (adenom boyutu 1 cm'nin üzerinde) bulundu.

B grubunda PRL düzeyi 13.5-600 ng/ml arasında (ortalama=164.91±96.83 ng/ml), A grubunda ise 23.3-160 ng/ml arasında (ortalama=57.78±34.30 ng/ml) ölçüldü. Laboratuvar ölçümlerindeki kısıtlama nedeniyle B grubu PRL değer ortalamasının hesaplanması ve istatistiksel değerlendirme sırasında, 600 ng/ml üzeri olarak ölçülen değer 600 ng/ml olarak kabul edildi. A grubunda adenom saptanmayan ancak empty sella görüntüleme bulguları izlenen 3 olguda PRL düzeyi 60-90 ng/ml (ortalama=72.67 ng/ml) olarak ölçüldü. Sonuçlar Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Student-t testi ile adenom olan (B) ve olmayan (A) hasta gruplarının PRL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.048) saptandı (p<0.05).

Adenom saptanan B grubunda adenom boyutu 3-18 mm (ortalama: 8.04

± 4.10mm) arasında değişmekteydi.

Adenom boyutu ile PRL düzeyi arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi ve prolaktin düzeyindeki artışla adenom boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı (p= 0.044, p<0.05) pozitif bir ilişki bulunduğu saptandı.

B grubunda, mikroadenom saptanan olgulardan sekizinde (%47.06) dinamik incelemede normal hipofiz bezine göre daha geç ve az kontrast tutulumu gösteren lezyon saptandı ve adenom olarak değerlendirildi. Diğer sekiz olguda ise (%47.06) T2A sekansında hiper, T1A sekansında hipointens fokal sinyal değişimi mevcut olup dinamik sekanslarda bu alanda hiç kontrast tutulumu izlenmedi ve bu bölgenin geç kontrastlı incelemede hipofiz bezinin kalanına göre daha hiperintens olduğu görüldü. Bu olgularda lezyon bölgesinde geç kontrastlı seride kontrast tutulumu bulunması ile hipofiz kisti ekarte edildi. Tek bir olguda (%5.88) T2A ve dinamik T1A incelemeler normalken geç kontrastlı incelemede kontrast tutulumu görülmesi üzerine adenom saptanabildi (Tablo 3).

Tartışma

Hiperprolaktinemi nedenleri çok çeşitlidir. Farklı çalışmalarda prolaktin salgılayan makroadenomlarda serum PRL değerlerinin 4000 ng/ml'nin üzerine çıktığı saptanmıştır (7). Öte yandan, hafifçe yüksek PRL değerlerine (25-200 ng/ml), başta PRL salgılayan mikroadenomlar, suprasellar yerleşimli ya da uzanımlı kitlelerin hipofiz sapı basısı, bazı ilaçlar, metabolik bozukluklar, göğüs duvarı lezyonları, sarkoidoz, bazı tümörler ve tüberküloz olmak üzere pek çok etyolojik sebep yol açmaktadır (8,9).

Çalışmamızda serum prolaktin değeri 200 ng/ml ve üstünde olan olguların %100'ünde adenom saptanırken, bu oran prolaktin düzeyi 50 ile 100 ng/ml olan olgularda %43.7'ye düşmektedir. Bu değerler literatür verileri ile uyum göstermektedir (6).

Hiperprolaktinemi etyolojisinin aydınlatılmasında sella MRG en sık kul-

lanılan tetkik durumundadır. Bu nedenle hiperprolaktinemi MRG endikasyonunun net olarak belirlenmesi önem taşımaktadır. Rand ve arkadaşları semptomatik hiperprolaktinemi olan 74 kadın üzerinde yaptıkları araştırmada serum PRL değerleri ile orantılı mikroadenom olasılıklarını araştırmışlar ve 100 ng/ml üzerindeki PRL değerlerinde mikroadenom olasılığının anlamlı biçimde fazla olduğu ve artan tümör boyutu ile PRL değerlerindeki artış arasında doğru orantı eğilimi bulunduğu sonucuna varmışlardır (10). Lundin ve arkadaşları ise daha küçük bir seride hipofiz makroadenomlarının boyutu ve PRL değeri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bildirmişlerdir (11). Serimizde artan PRL değerleri ile adenom boyutundaki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda bu korelasyon hesaplanırken 3-18 mm arasındaki tüm adenomlar dahil edilmiştir. B grubunda mikroadenom boyutu alt sınırı 3 mm olup bu değer MRG ile saptanabilen en küçük adenom boyutudur. Cushing hastalarında bir seride cerrahi bulguları ile karşılaştırıldığında MRG'nin adenom boyutunu olduğundan fazla gösterme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda cerrahi karşılaştırma sonuçları mevcut değildir.

Çalışmamızda MRG ile adenom saptanan (B) ve saptanmayan (A) grupların serum PRL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış, B grubunda PRL değer aralığı üst sınırının 600 ng/ml'nin üzerinde olduğu, ancak A ve B grubunda PRL değer aralığının alt sınırında belirgin fark olmadığı görülmüştür. Öte yandan, adenom saptanan grupta en yüksek değer 600 ng/ml olarak kabul edilmesi de sonuçlarımızı istatistiksel olarak etkilememiştir, bu nedenle ve serimizdeki hasta sayısının yetersiz olması sebebiyle bu çalışmada, MRG inceleme gerektiren PRL değeri veya değer aralığı konusunda bir sonuç elde edilememiştir. Ancak çalışma grubumuzda da görüldüğü gibi klinik yakınmaların yoğun olduğu

Tablo 2. B grubundaki hastaların hormon düzeyleri ve radyolojik tanıları

Hasta no	Yaş, cinsiyet	Prolaktin düzeyi (ng/ml)	Adenom boyutu (mm)
1	23, K	59	4
2	32, K	21	4
3	34, K	112	7
4	47, K	200	makroadenom
5	34, K	600	9
6	31, K	>600	makroadenom
7	48, K	13.5	3
8	38, K	57.5	makroadenom
9	25, K	26	6
10	26, K	28	4
11	31, K	50	8
12	28, K	96	4
13	33, K	138	makroadenom
14	25, K	117	8
15	57, K	580	makroadenom
16	19, K	89	3
17	50, K	75	5
18	36, K	45	7
19	34, K	329	makroadenom
20	33, K	40.8	8
21	21, K	48	4
22	36, K	400	8
23	45, E	138	makroadenom
24	20, K	50	5
25	21, K	110	makroadenom

ve MRG' de adenom mevcut olan hastalarda normal veya hafif yüksek PRL değeri ile karşılaşılabilmekte veya belirgin hiperprolaktinemiye karşın görülmeyen adenom saptanamayan olgular bulunmaktadır. Bu nedenle hiperprolaktinemiye yaklaşımda kesin sayılar vermenin her zaman kolay olmadığı görüşündeyiz, öte yandan MRG'nin ülkemiz şartlarında halen bazı bölgelerde zor ulaşılabilir bir tetkik olması ve gereğinden sık ve doğru olmayan endikasyonlar ile uygulanması nedeniyle hiperprolaktinemi tarama amacıyla kullanılmaması gerekmektedir.

Hipofize yönelik incelemede MRG en duyarlı tetkik olup, mikroadenomların tanısında duyarlılığı %100'e varmaktadır (4). Gadolinyum uygulamasının mikroadenom saptama olasılığını yaklaşık %10, dinamik incelemelerin ise %5-20 oranında arttırdığı bildirilmektedir (3,6). Mikroadenomlarda en sık rastlanan görüntüleme bulgusu dinamik incelemede hipofiz bezine göre daha az ve gecikerek

kontrast tutan bir alan biçimindedir, çalışma grubumuzda mikroadenom görüntülenen olguların %47'sinde bu görüntüleme özelliği saptanmıştır. Mikroadenomların kontrast tutulumlarının 1-4 dakikada zirveye ulaştığı ve bu sırada normal hipofiz bezinin sinyal intensitesinin azalmaya başladığı bilinmektedir (1). Bu nedenle dinamik inceleme yapılmayan olgularda direkt kontrastlı inceleme sırasında mikroadenom ile hipofiz bezi izointens olabilir ve bu durum yalancı negatif sonuca yol açabilir. Öte yandan, dinamik incelemeler duyarlılığı arttırmasına karşın, dinamik ve konvansiyonel MRG incelemesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, dinamik incelemede özgüllükte düşme kaydedilmiş ve insidental hipofiz lezyonları, artefaktlar veya görüntü keskinliğindeki kayıplara bağlı yalancı pozitif sonuçlar olabileceği bildirilmiştir (3). Çalışmamızda olguların %47'sinde adenom olarak değerlendirilen alanda dinamik incelemelerin sonuna dek çevre hipofiz dokusuna göre düşük sinyal sebat

Tablo 3. Mikroadenom saptanan hasta grubunda MRG bulguları

T1	T2	Dinamik kontrastlı inceleme	Geç kontrastlı inceleme	Toplam
Hipo	Hiper	Hipofiz bezine göre geç ve az kontrast tutulumu	Hipofiz bezine göre hiperintens	6
Hipo	İzo	Hipofiz bezine göre geç ve az kontrast tutulumu	Hipofiz bezine göre hiperintens	2
Hipo	Hiper	En son sekansta kontrast tutulumu yok	Hipofiz bezine göre hiperintens	8
Hipo/İzo	İzo	Hipofiz bezi homojen	Hipofiz bezine göre hiperintens	1

etmiş, bu olgularda 45. dakikada yapılan T1A incelemede çevre bez dokusuna göre artmış kontrast tutulumu saptanmıştır. MRG' de kontrast madde injeksiyonu sonrasında bir saate dek alınan görüntülerde adenomlardaki kontrast tutulumunun devam ettiği, normal hipofiz bezinde ise intensitenin normale döndüğü bilinmektedir. (1,13). Ancak mikroadenomların genellikle dinamik kontrastlı incelemede tanınabilmeleri nedeniyle geç kontrastlı incelemelere fazla başvurulmamaktadır. Çalışmamızda sadece bir olguda (%5.8) dinamik T1 ve T2A incelemeler normalken 45. dakika incelemesinde adenom saptanmıştır. Bu olgu geç kontrastlı inceleme olmaksızın yalancı negatif kalabilecek tek hastamızdır. Elde edilen veriler doğrultusunda, geç kontrastlı incelemenin olgularımızın %94'ünde tanıya katkıda bulunmadığı ve hipofiz adenomlarının MRG'sinde, özellikle de ağır hasta yükü olan radyoloji merkezlerinde, gerekli olmadığı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, endokrin disfonksi-

yon nedeniyle MRG ve PRL serum düzeyi tayini yapılan çalışma grubumuzda elde ettiğimiz veriler, MRG'nin kesin olarak endike olduğu bir serum PRL değeri saptanmasına olanak tanımamaktadır. MRG endikasyonu-

nun klinik bulgu ve hormonal tablo değerlendirilerek özenli biçimde konması gerekmektedir. Bu hasta grubunda, geç (45. dakika) kontrastlı incelemenin MRG'nin tanı değerine anlamlı katkısı saptanmamıştır.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN HYPERPROLACTINEMIA

PURPOSE: Magnetic resonance imaging (MRI) of the sella region is frequently used in endocrine dysfunction related to hyperprolactinemia. In this study, correlation between serum prolactin level and the presence of an adenoma in the pituitary on MRI, as well as the correlation between prolactin level and the size of the adenoma, have been investigated. The diagnostic value of late (45 min) gadolinium-enhanced sequence was also evaluated.

MATERIALS AND METHODS: In this study, serum prolactin levels were measured and MRI of the sella region was performed in a total of 42 patients (39 females and 3 males) admitted by our endocrinology department with endocrine dysfunction. T1 W spin echo (SE) coronal and sagittal and enhanced dynamic and late (45 min) T1W SE sequences were performed.

RESULTS: No definite level of serum prolactin implying a pituitary adenoma has been found. A statistically significant positive correlation between increasing serum prolactin levels and adenoma size has been established. The late enhanced sequence was not found to contribute to the diagnostic value of MRI in the detection of pituitary microadenomas.

CONCLUSION: Although MRI is a highly sensitive tool in the detection of pituitary pathology, it should not be used as a screening study in hyperprolactinemia. The indication of sella MRI should be determined after clinical evaluation.

TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2002; 8:27-30

Kaynaklar

1. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. Imaging of sellar and parasellar pathology. Radiol Clin North Am 1999; 37:101-121.
2. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. Radiology 1993; 187:1-14.
3. Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescene R. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. Clin Endocrinol 1998; 49:293-300.
4. Wu W, Thuomas KA. Pituitary microadenoma. MR appearance and correlation with CT. Acta Radiol 1999; 40:529-535.
5. Hald JK, Eldevik OP, Dunn RL, Balle SJ, Pedersen HK. Improving postoperative MR imaging of pituitary macroadenomas: comparison of full and reduced dose of gadopentetate dimeglumine. Eur Radiol 2000; 10:1068-1072.
6. Swallow CE, Osborn AG. Imaging of sella and parasellar disease. Semin US CT MRI 1998; 19:257-271.
7. Stewart PM, Maheshwaran S, Griffith J, Li J, Sheppard MC, Olliff J, Franklyn JA. Pituitary imaging is essential for women with moderate hyperprolactinemia. BMJ 1993; 306:507-508.
8. Klijn JGM, Lamberts SWJ, De Jong FH, Docter R, Van Dongen KJ, Birkenhager JC. The importance of pituitary tumor size in patients with hyperprolactinemia in relation to hormonal variables and extracellular extension of tumor. Clin Endocrinol 1980; 12:341-355.
9. Smith MV, Laws ER. Magnetic resonance imaging measurements of pituitary stalk compression and deviation in patients with nonprolactin-secreting intrasellar and parasellar tumors: lack of correlation with serum prolactin levels. Neurosurgery 1994; 34:834-839.
10. Rand T, Kink E, Sator M, Schneider B, Huber J, Imhof H, Trattnig S. MRI of microadenomas in patients with hyperprolactinemia. Neuroradiology 1996; 38:744-746.
11. Lundin P, Petersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. J Comput Assist Tomogr 1992; 16:519-528.
12. Peck WW, Norman D, Newton TH, Wilson GB. High resolution MR imaging of microadenomas at 1.5 T: experience with Cushing disease. AJNR 1988; 9:1085-1091.
13. Chakeres DW, Curtin A, Ford G. Magnetic resonance imaging of pituitary and parasellar abnormalities. Radiol Clin North Am 1989; 27:265-281.