



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10(1): 40-44

Hipogonadotropik Hipogonadizimli Erkek Hastalarda Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme: Tek Merkez Deneyimi

Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Male Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism: A Single Center Experience

Can Akçura^{1*}, Sedat Can Güney¹, Samet Alkan¹, Nilüfer Özdemir¹, Zeliha Hekimsoy¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: can.akcura@hotmail.com, sedatcanguney@gmail.com, smtalkan@hotmail.com, nozdemirkutbay@hotmail.com, zhekimsoy@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-4182-9002

ORCID: 0000-0002-2035-6843

ORCID: 0000-0003-3172-2770

ORCID: 0000-0002-0719-988X

ORCID: 0000-0002-6003-0485

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Can Akçura

Gönderim Tarihi / Received: 11.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 31.01.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1186909

Öz

Giriş ve Amaç: Hipogonadotropik hipogonadizm, gonadotropik hormonların farklı nedenlerle salgınımındaki eksikliğe bağlı gelişen gonadal yetmezlik tablosudur ve önemli klinik sonuçlara yol açar. En önemli sebepleri arasında hipofizer hastalıklar yer almakta olup hipofize yönelik görüntüleme tanısal amaçlı önemli bir yere sahiptir. Biz bu çalışmada kliniğimizde son beş yılda takip edilen hipogonadotropik hipogonadizm tanılı erkek hastaların hipofiz MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme sonuçlarını ve laboratuvar bulgularını inceledik.

Gereç ve Yöntemler: 2017-2021 yılları arasında endokrinoloji polikliniğimize başvuran ve hipofiz MR görüntüleme sonuçları hastane bilgi işlem sisteminde mevcut olan hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 56 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, geliş şikayetleri, hipofiz MR görüntüleme bulguları ve hormon düzeyleri irdelendi. IBM SPSS Versiyon 22.0 programı kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 37.75 ± 10.95 olarak saptandı. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık libido kaybı %37.5 (n=21) olduğu görüldü. %42.9 hastanın (n=24) hipofiz MR'mın normal saptandığı görüldü. Hastalar MR bulgularına göre alt gruplara ayrılarak hormon değerleri analiz edildiğinde "Makroadenom" grubunda "Mikroadenom" grubuna göre ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Hipogonadotropik hipogonadizm tanılı hastalarda hipofize yönelik görüntüleme yapılmasının özellikle laboratuvar bulgularına göre endikasyonları net olmayıp bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipofiz, Hipogonadizm, Manyetik rezonans görüntüleme.

Abstract

Objective: Hypogonadotropic hypogonadism is the gonadal insufficiency that develops due to a deficiency in the secretion of gonadotropic hormones for different reasons. This condition leads to important clinical consequences. Pituitary diseases are among the most important causes, and pituitary imaging has an important place for diagnostic purposes. In this study, we analyzed the pituitary magnetic resonance imaging (MRI) results and laboratory findings of male hypogonadotropic hypogonadism patients followed in our clinic for the last five years.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 56 patients with hypogonadotropic hypogonadism who applied to our endocrinology clinic between 2017 and 2021 and whose pituitary MRI results were available in the hospital data processing system. The patients' ages, initial complaints, pituitary MRI findings and hormone levels were evaluated. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Version 22.0 program.

Results: The mean age of the patients was 37.75 ± 10.95 . When the complaints of the patients were examined, it was seen that loss of libido was the most common complaint with a rate of 37.5% (n=21). It was observed that 42.9% of the patients (n=24) had normal pituitary MRI. When the patients were divided into subgroups according to their MRI findings and their hormone levels were analyzed, it was seen that the mean total testosterone level was significantly lower in the “Macroadenoma” group than in the “Microadenoma” group ($p < 0.05$).

Conclusion: Indications for pituitary imaging in patients with hypogonadotropic hypogonadism are not clear, especially according to laboratory findings, and there is a need for comprehensive multicenter studies on this subject.

Keywords: Hypogonadism, Magnetic resonance, Pituitary gland.

1. Giriş

Hipogonadotropik hipogonadizm hipotalamus ve / veya hipofiz bezini etkileyen konjenital veya edinsel hastalıklara sekonder gelişen, azalmış veya uygunsuz düzeyde normal gonadotropin seviyeleri ve bozulmuş testosteron sekresyonu ile karakterize bir klinik durumdur [1]. Etiyolojisi oldukça geniş olup hipotalamik veya pitüiter tümörler, sistemik ve infiltratif hastalıklar, beslenme bozuklukları, ciddi obezite, opioid, narkotik ve glukokortikoidler gibi ilaç kullanımları etiyolojik faktörler arasında sayılabilir [2]. Hipogonadotropik hipogonadizm saptanan hastaların hangisinde hipofize yönelik görüntüleme yapılacağı konusunda klinisyenler ikilemde kalabilmektedir. Avrupa Endokrinoloji Derneği ciddi sekonder hipogonadizm (ör. serum testosteron $< 150\text{ng/dl}$), panhipopituitarizm, sebat eden hiperprolaktinemi, tümör kitle etkisine bağlı semptom veya bulgu (yeni başlayan baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alanı defekti gibi) olması durumunda hipofizer ve / veya hipotalamik tümör veya infiltratif hastalığı dışlama amacıyla hipofizer görüntüleme (manyetik rezonans görüntüleme) yapılmasını önermektedir [3]. Bu hastalarda tanı koymak; hastaların testosteron tedavisinden başka tedaviler de gerektirebilmelerinden ötürü son derece değerlidir [4].

Literatürde hipogonadizimli erkeklerdeki nöroanatomik anormalliklerin sıklığı ve biyokimyasal parametreler ile olan ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Konuyla ilgili majör çalışmalardan biri olan Citron ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada düşük serum testosteron düzeyinin hipotalamik ve hipofizer anormallik görülme riskini artırdığı saptanmıştır [5]. 2021 yılında Cipriani ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise testosteron düşüklüğüne ek olarak lüteinizan hormon (LH) düşüklüğünün de yapısal bir hipotalamo – hipofizer problem ile ilişkili olabileceği ve bu durumlarda hipofize yönelik görüntüleme yapılmasının yerinde olacağı bildirilmiştir [6].

Biz de çalışmamızda retrospektif olarak kendi birimizde takip ettiğimiz hipogonadotropik hipogonadizm tanılı erkek hastaları inceleyip hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonuçlarını ve bu sonuçlarla ilgili olabilecek biyokimyasal ve radyolojik parametreleri ortaya koymaya çalıştık.

2. Materyal ve Metot

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 15.06.2022 tarihli ve 20.478.486 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra 2017-2021 yılları arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

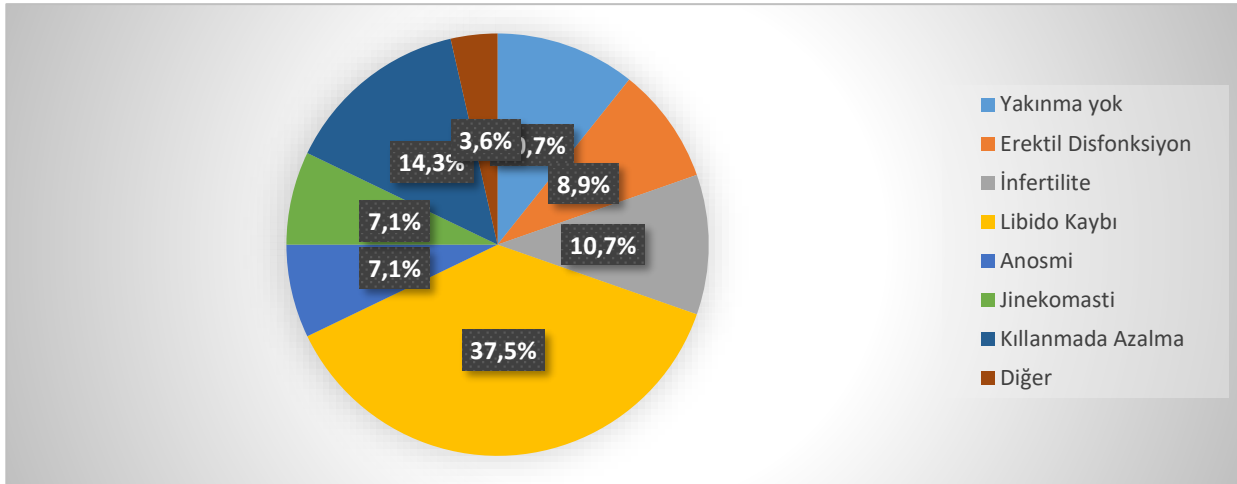
polikliniğine başvuran ve hipofiz MR görüntüleme sonucu hastane bilgi işlem sisteminde mevcut olan hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 56 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane laboratuvar referans aralıklarına göre en az iki kez saptanan düşük testosteron seviyesine eşlik eden düşük veya artmamış folikül stimülant hormon (FSH) ve LH seviyeleri hipogonadotropik hipogonadizm tanı kriteri olarak kabul edildi. Hastaların yaşı, gelişmişlik şikayeti, hipofiz MR görüntüleme sonuçları incelendi. Bazal hormon değerleri hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan 45 hastanın ek olarak bazal total testosteron, FSH ve LH düzeyleri incelendi. Hipofizde saptanan 1 cm ve daha büyük adenomlar makroadenom; 1 cm'den küçük adenomlar mikroadenom olarak gruplandırıldı. Hastalar hipofiz MR görüntüleme bulgularına göre “Normal”, “Makroadenom”, “Mikroadenom” ve “Diğer” olmak üzere dört gruba ayrıldı. Her grup birbiri arasında total testosteron, FSH ve LH düzeyleri açısından analiz edildi. Çalışmamızda sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama \pm standart sapma verilmiştir. Sıklıklar, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. MR bulgularına ayrılan gruplar Tek yön varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Sayısal parametrelerin normal dağılıma uyup uymadıkları Levene (homojen varyans analizi) testi ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasında beliren anlamlı farkın kaynağını belirlemek amacıyla, post-hoc test istatistikleri uygulanmıştır. Normal dağılmadığı görülen verilere post-hoc analiz yöntemi olarak Tamhane T2 testi seçilerek uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

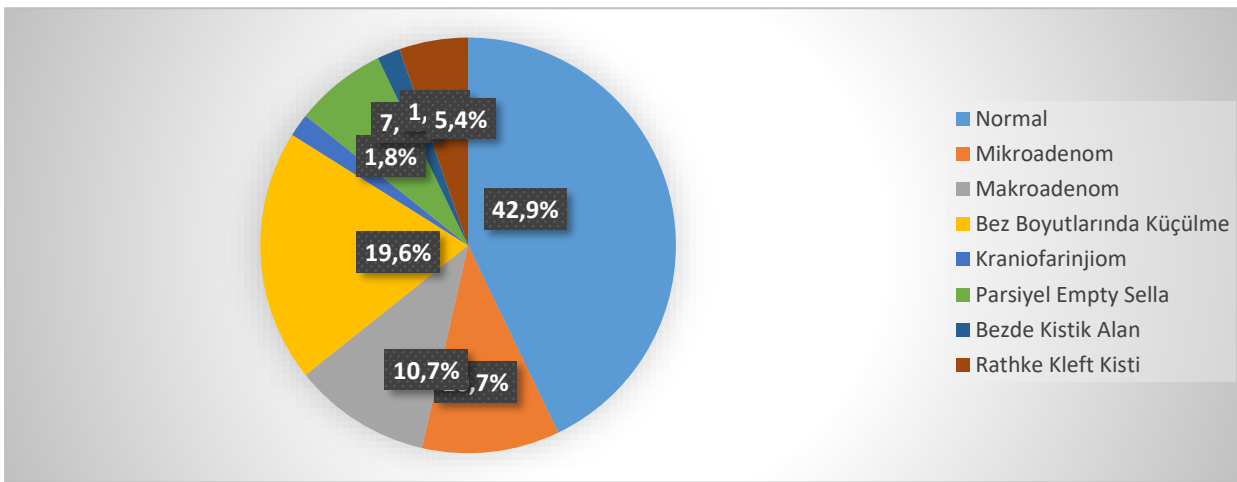
3.1. Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 37.75 ± 10.95 olarak saptandı. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde %37.5 oranla (n=21) hastalarda en sık libido kaybı yakınması olduğu görüldü. Bunu %14.3'lük oranla (n=8) kılınmada azalma ve %10.7'lik oranla (n=6) infertilite izliyordu. %10.7'lik bir orana karşılık gelen 6 hasta herhangi bir yakınma tarif etmemişti. Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları ile ilgili detaylı bilgi Grafik 1'de görülmektedir.

Hastaların hipofiz MR görüntüleme bulguları incelendiğinde %42.9 hastanın (n=24) hipofiz MR'nın normal saptandığı görüldü. %19.6 hastada (n=11) hipofiz boyutlarında küçülme, %10.7 hastada (n=6) mikroadenom, yine %10.7 hastada (n=6) makroadenom, %7.1 hastada (n=4) parsiyel empty sella saptandı.



Grafik 1. Hastaların Geliş Yakınmaları



Grafik 2. Hastaların Hipofiz MR Görüntüleme Bulguları

Hastaların hipofiz MR bulguları ile ilgili detaylı bilgi Grafik 2’de görülmektedir.

Bazal hormon düzeyleri hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan 45 hastanın bazal total testosteron, FSH ve LH düzeyleri incelendiğinde ortalama total testosteron düzeyi 0.788 ng/mL (referans aralığı 1.75 – 7.81 ng/mL), ortalama FSH düzeyi 2.0231 mIU/mL (referans aralığı 1.27 – 19.26 mIU/mL), ve ortalama LH düzeyi 0.9622

mIU/mL (1.24 – 8.62 mIU/mL) saptandı. Hipofiz MR görüntüleme bulgularına göre dört gruba ayrılmış olan hastalardan elde edilen verilere göre “Makroadenom” grubunda “Mikroadenom” grubuna göre ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı (p = 0.031). Hastaların MR görüntüleme bulgularına göre gruplara ayrılmış şekildeki hormon düzeyleri ile ilgili detaylı bilgi Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. MR Görüntüleme Alt Gruplarına Göre Ortalama Hormon Düzeyleri

	Normal MR görüntüleme (n=18)	Mikroadenom (n=6)	Makroadenom (n=6)	Diğer (n=15)
Ortalama total testosteron (ng/mL)	0.7956	1.2250	0.5233	0.7100
Ortalama FSH (mIU/mL)	2.1889	2.4950	3.1150	1.1987
Ortalama LH (mIU/mL)	1.1067	1.9333	0.5817	0.5527

3.2. Tartışma

Hipogonadotropik hipogonadizm, etiyojisi oldukça heterojen bir tablo olup hangi durumlarda hipofizer bir patolojiden şüphelenilip hipofize yönelik görüntüleme yapılacağı konusu belirsizliğini korumaktadır. Bu konuyla ilgili bugüne kadar birçok çalışma yapılarak birçok faktör ile hipofizer anormallikler arasında anlamlı bir bağıntı bulunmaya çalışılmıştır.

Literatürde referans makaleler arasında sayılan Citron ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınladığı çalışmada testosteron seviyesinin düşüklüğü ile hipotalamik veya hipofizer görüntüleme anormallikleri bulma olasılığının doğru orantılı olduğu ortaya konmuştur [5]. Dalvi ve arkadaşlarının çalışmasında ise görüntüleme anormalliklerine rastlanma oranının yaşla ters orantılı olduğu saptanmıştır [7]. Hirsch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkek vakalarda hipotalamo – hipofizer anormallik oranını genel popülasyondan farklı bulmadıklarını bildirmişlerdir [8]. Konuyla ilgili en güncel ve geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan Cipriani ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada düşük testosteron düzeylerine ek olarak düşük LH düzeylerinin de hipotalamo – hipofizer bölgedeki bir organik lezyonun şüphesini artırabileceği ortaya konmuştur [6]. Görüldüğü üzere farklı dönemlerde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda birçok değişik faktör üzerinde durulmuştur. Biz de çalışmamızda bazal hormon seviyeleri mevcut olan 45 hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkek hastayı hipofiz MR görüntüleme bulgularına göre gruplara ayırarak MR bulguları ile hormon seviyeleri arasındaki olası ilişkiyi araştırdık. Çalışma sonucunda “Makroadenom” grubunda “Mikroadenom” grubuna göre ortalama total testosteron düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Bu yönüyle çalışmamız total testosteron seviyesi ve hipofizer anormallik arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarla benzerlik göstermekle beraber, özellikle MR görüntülemesi normal olan grup ve diğer gruplar arasında hormon seviyeleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü. Çalışmamızı ülkemizde bu konuda yapılmış olan benzer bir çalışmayla [12] karşılaştırdığımızda bizim normal sonuçlanan MR görüntüleme oranımızın (%59.5’e kıyasla %42.9) ve mikroadenom oranımızın (%16.7’ye kıyasla %10.7) daha düşük olduğu, bununla birlikte makroadenom oranımızın (%4.7’ye kıyasla %10.7) daha yüksek olduğu görüldü. Karşılaştırılan çalışmada kadın vakaların da olması nedeniyle hormon değerlerinin kıyaslaması yapılamadı. Baş ağrısı, görme bozukluğu gibi kitle basısına bağlı semptomları olan hastalarda hipofizer görüntüleme yapılması konusunda klinisyenler hemfikir görünmektedir. Ancak bu tarz belirgin semptom ve bulguları olmayan hastalarda görüntülemenin hangi durumlarda yapılacağı konusu hala müphemdir. Özellikle izole hipogonadotropik hipogonadizmlilerde hastalarda rutin hipofizer görüntülemenin kısıtlı faydası olduğu bildirilmiştir [9]. Bu noktada işin içine maliyet etkinliği de girmektedir. Maliyet etkinliği analizlerinde maliyetler kurtarılan yaşam sayısı, kazanılan yaşam yılı,

semptomsuz geçirilen gün gibi doğal birimlerle ölçülen sonuçlarla karşılaştırılır [10]. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılmış olan bir çalışmada insidental saptanan hipofizer mikroadenomların klinik yönetimi ile ilgili maliyet uygunluğu analizi yapılmış; sonuçta MR görüntülemesinin oldukça pahalı olduğu ve hormon taramasından daha iyi klinik sonuç vermediği kanısına varılmıştır [11]. Hipogonadotropik hipogonadizmlilerde hastalarda hipofiz MR görüntülemesinin maliyet etkin bir şekilde yapılabilmesi için görüntüleme endikasyonlarının hiçbir belirsiz durum kalmadan ortaya konulması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması, hastaların bir kısmının bazal hormon seviyelerinin mevcut olmaması, prolaktin, kortizol gibi ek hormon tetkik sonuçlarının her hastada mevcut olmaması gibi kısıtlılıklar mevcuttur.

4. Sonuç

Sonuç olarak, hipogonadotropik hipogonadizm tablosundaki erkek hastalara hangi durumlarda hipofizer görüntüleme yapılacağı konusu belirsizliğini korumaktadır. Avrupa Endokrinoloji Derneği’nin önerileri arasındaki tek sayısal değer total testosteron için verilmiş olması [3], bu konudaki çalışmaların yetersizliğini ortaya koymaktadır. Bu hususta Cipriani ve arkadaşlarının 2021’deki çalışmasında [6] anlamlı bulunan LH eşik değeri umut vadedicidir. İlerleyen süreçte yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalarla yeni biyokimyasal değerlerin tespiti ile gelecekte hipogonadotropik hipogonadizmlilerde erkek vakalarda hipofizer görüntüleme endikasyonları daha net ve evrensel bir yapıya kavuşacaktır.

Referanslar

1. Das, G, et al., Pituitary imaging by MRI and its correlation with biochemical parameters in the evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism, *Endocrine Practice*, 2019, 25, 9, 926–934.
2. Levy, S, Arguello, M, Macki, M, Rao, RD, Pituitary Dysfunction Among Men Presenting with Hypogonadism, *Current Urology Reports*, *Current Medicine Group*, 2019, 20, 11.
3. Bhasin, S, et al., Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2018, 103, 5, 1715–1744.
4. Rhoden, E.L, Estrada, C, Levine, L, Morgentaler, A, The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism, *Journal of Urology*, 2003, 170, 3, 795–798.
5. Citron, J.T, et al., Prevalence Of Hypothalamic-Pituitary Imaging Abnormalities In Impotent Men With Secondary Hypogonadism, 1996.
6. Cipriani, S, et al., Biochemical predictors of structural hypothalamus-pituitary abnormalities detected by magnetic resonance imaging in men with secondary hypogonadism, *Journal of Endocrinological Investigation*, 2021, 44, 12, 2785–2797.
7. Dalvi, M, Walker, B.R, Strachan, M.W.J, Zammitt, N.N, Gibb, and F.W, The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism, *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 2016, 84, 6, 858–861.
8. Hirsch, D, et al., Pituitary imaging findings in male patients with hypogonadotropic hypogonadism, *Pituitary*, 2015, 18, 4, 494–499.
9. Ranganath, L, Schaper, F, Gama, R, Morgan, L, Letters to the Editors, 2001.
10. Robinson, R, Cost-effectiveness analysis, *British Medical Journal*, 1993, 307, 6907, 793–795.
11. King, J.T, Justice, A.C, Aron, DC, Management of Incidental Pituitary Microadenomas: A Cost-Effectiveness Analysis, 1997.

[Online].Available:

<https://academic.oup.com/jcem/article/82/11/3625/2865962>

12. Arpaci, D, et al., Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Patients with Isolated Hypogonadotrophic Hypogonadism: A Single Center Experience, Medicine Science, *International Medical Journal*, 2015, 4, 4, 2857, 2015.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

