

# DVOSTRUKA HIPOFIZA

## DUPLICATION OF THE PITUITARY GLAND

NEVENA KRNIĆ, KATJA DUMIĆ, MARKO RADOŠ,  
NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK, ANDRIJA STANIMIROVIĆ\*

**Deskriptori:** Hipofiza – anomalije; Srednja moždana arterija – anomalije; Preuranjeni pubertet – etiologija, farmakoterapija; Višestruke anomalije

**Sažetak.** Dvostruka hipofiza rijetka je malformacija. Do sada je u svijetu opisana u četrdesetak bolesnika, a zbog pridruženih anomalija često je povezana s letalnim ishodom. Samo 7 bolesnika doživjelo je pubertet, koji je u tri od njih započeo preuranjeno. Prikazujemo djevojčicu s dvostrukom hipofizom, pravim preuranjenim pubertetom i pridruženim malformacijama središnje linije. Uz već opisanu fenestraciju bazilarne arterije imala je i duplikaciju M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije koja do sada nije nađena u ovih bolesnika. Naša je bolesnica jedna od četiri u kojih je započeta terapija preuranjenog puberteta agonistima »releasing hormona« za gonadotropine (GnRH), no jedina u koje je ta terapija do sada i uspješno završena.

**Descriptors:** Pituitary gland – abnormalities; Middle cerebral artery – abnormalities; Puberty, precocious – etiology, drug therapy; Abnormalities, multiple

**Summary.** Duplication of the pituitary gland is a rare malformation. To the best of our knowledge, only 40 cases throughout the world have been reported previously. Due to associated severe developmental anomalies lots of these cases were diagnosed at autopsy. Only 7 patients survived beyond puberty, however, it is important to stress that none of them had major brain anomalies. We present the case of a girl with duplication of the pituitary gland (DPG), central precocious puberty and associated midline defects. Among fenestration of basilar artery, previously described in the literature, we also found, for the first time, a duplication of the M1-segment of the left median cerebral artery. Our patient is one of the 4 DPG patients with associated precocious puberty treated with gonadotropine releasing hormone agonists (GnRH), but the only one in whom this treatment was finished successfully.

Liječ Vjesn 2009;131:130–132

Dvostruka hipofiza opisana je do sada u 40-ak bolesnika u svijetu.<sup>1–11</sup> Iako većina bolesnika ne preživi dojenačku dob zbog pridruženih teških razvojnih anomalija, u nekih se dvostruka hipofiza može otkriti kao slučajna nalaz.<sup>1–3</sup> Prema našim saznanjima, samo je sedmero djece s dvostrukom hipofizom doživjelo pubertetsku dob.<sup>1,3–6</sup>

Prikazujemo djevojčicu s dvostrukom hipofizom, rascjepom nepca i jezika, nepčanim fibrolipomima, dismorfijom lica i prijevremenim pubertetom koji je uspješno liječen agonistima »releasing hormona« za gonadotropine (GnRH).

Osim fenestracije bazilarne arterije, do sada nađene u deset bolesnika,<sup>3,6–9</sup> ona je imala i duplikaciju M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije, koja do sada nije opisana u ovih bolesnika.

### Prikaz bolesnice

Djevojčica je rođena u terminu, iz trudnoće koja je komplicirana majčinim krvarenjem u drugome mjesecu gestacije. Porođajna težina bila je 2800 grama (–1,57 SDS), a dužina 47 cm (–1,63 SDS). Apgar skor bio je 7 u prvoj i 10 u petoj minuti. Nakon rođenja uočeni su dismorfija lica, hipertelorizam, širok nos, rascjep mekog i tvrdog nepca te fibrolipomi koji su protrudirali s krova usne šupljine, a odstranjeni su već u dobi od 7 dana. Do navršene treće godine života kirurški su korigirani rascjep nepca i atretični desni nazolakrimalni kanal, a u dobi od 7,5 godina zbog disfunkcije lijeve Eustachijeve tube ugrađena je umjetna tuba.

Psihomotorički i intelektualni razvoj djevojčice bio je blaže usporen tijekom djetinjstva. Kvocijent inteligencije procijenjen u životnoj dobi od dvije i četiri godine bio je na donjoj granici normale. Zbog teškoća u razvoju govora provedene su govorne vježbe.

Preuranjeni pubertet započeo je u dobi od 5 godina razvojem dojki. U dobi od 7 godina nastupila je menarhe, a nakon 3 mjeseca uspostavili su se i redoviti menstrualni ciklusi. U dobi od 8 godina, kada je upućena u Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Rebro bila je visoka 136 cm (+1,94 SDS), teška 34 kg (+1,5 SDS), dojke su bile 3., a pubična dlakavost 2. stupnja po Tanneru. Koštana zrelost bila je uznapredovala (oko 10,5 godina prema Greulich-Pyleovim standardima),<sup>12</sup> a brzina rasta u zadnje dvije godine bila je ubrzana (iznad 95. centile). Osjet mirisa i okusa bio je uredan.

Razine folikul-stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i estradiola (E2) u ponavljanim mjerenjima bile povišene, ali ne značajno – LH 1,6–3,9 IU/l (normalne razine 0,2–1,2 IU/l), FSH 2,88 – 4,4 IU/l (normalne razine 1,0–4,2 IU/l), E2 0,05 – 0,07 µmol/l (normalne razine 0,02–0,04 µmol/l). Ultrazvučnim pregledom male zdjelice nađen je stimuliran uterus (volumen 10 ml) i multipli primordijalni folikuli obostrano u jajnicima.

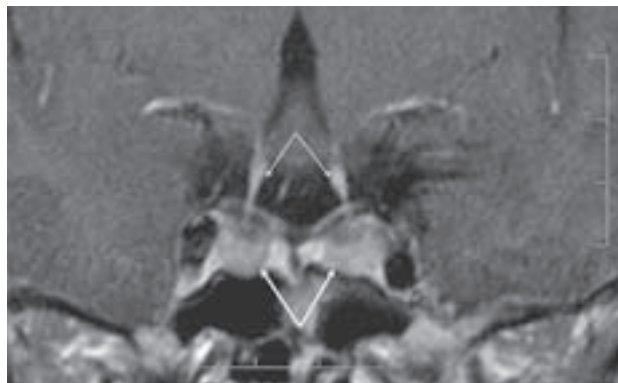
Razine hormona adenohipofize i njezinih ciljnih žlijezda, kao i mjerenje količine i specifične težine urina upućivale su na normalnu funkciju adenohipofize i neurohipofize.

Magnetska rezonancija hipotalamo-hipofizne regije (MR) (Siemens Symphony 1,5 T, Erlangen, Njemačka) pokazala je veliku selu turciku, podijeljenu u dvije hipofizne udubine, s dvostrukim infundibulumom koji se protežu prema dvje-

\* **Klinika za pedijatriju Rebro, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (Nevena Krnić, dr. med.; Katja Dumić, dr. med.; mr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.), **Klinika za radiologiju Rebro, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Marko Radoš, dr. med.), **Zdravstveno veleučilište Zagreb** (prof. dr. sc. Andrija Stanimirović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Krnić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 5. prosinca 2007., prihvaćeno 31. prosinca 2008.



Slika 1. T1 u frontalnom presjeku s kontrastom pokazuje dvije hipofizne udubine koje sadržavaju dvije male hipofize (deblje strelice) s odvojenim infundibulumima (tanje strelice)

Figure 1. T1 in frontal plane with contrast shows two pituitary fossae containing two small pituitary glands (thick arrows) with separated infundibula (thin arrows)

ma malim hipofizama. Hipotalamus je bio povećan, debljine 5–6 mm u srednjem dijelu (slika 1). Krov treće moždane komore bio je zadebljan. Druge strukture srednje linije mozga bile su normalne. MR angiografija pokazala je bazilarne arterije koje su samo malim dijelom, dužine 4 mm, povezane u proksimalnom segmentu. Osim toga nađena je duplikacija M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije (MCA) (slika 2a i 2b).

U dobi od 8 godina započeto je liječenje agonistima GnRH (Decapeptyl CR, 3,75 mg triptorelina, jedanput na mjesec intramuskularno, u dozi od 80 mcg/kg). Nakon tri mjeseca liječenja prestala su menstruacijska krvarenja i zaustavljen je rast dojki, uz supresiju koncentracije gonadotropina i estradiola u plazmi. Tijekom 4,5 godina liječenja brzina rasta i koštanog dozrijevanja bili su normalni, jedino je pubična dlakavost progredirala do 3. stupnja po Tanneru. Terapija je prekinuta u dobi od 13,5 godina kada je dostigla konačnu visinu od 156 cm (–0,48 SDS). Šest mjeseci poslije prekida terapije nastupilo je spontano menstruacijsko krvarenje, da bi se nakon toga uspostavili redoviti menstruacijski ciklusi.

### Rasprava

Dvostruka hipofiza je rijetka anomalija, najčešće praćena drugim poremećajima u razvoju lica i mozga, koja je do

sada opisana u četrdesetak bolesnika.<sup>1–11</sup> U 27 od njih dvostruka hipofiza otkrivena je u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi.<sup>1–3,7–11</sup> Petnaest bolesnika umrlo je do navršene prve godine života zbog teških razvojnih anomalija nespojivih sa životom,<sup>1–3</sup> a podaci o preživljenju ostalih bolesnika otkrivenih u toj najranijoj dobi nedostaju.

Osim naše pacijentice još ih je samo sedam doživjelo pubertetsku dob,<sup>1,3–6</sup> s tim da su sve bile djevojčice i za razliku od naše bez pridruženih težih anomalija.

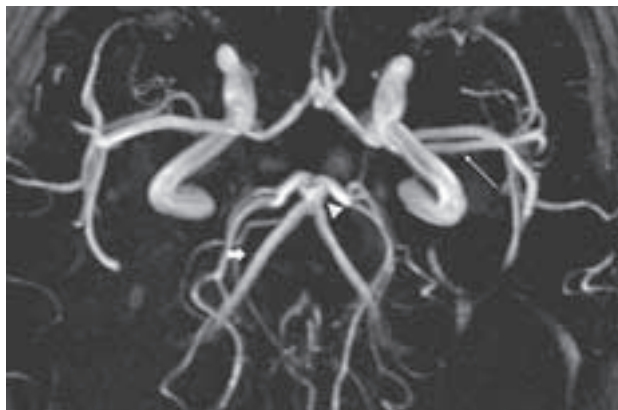
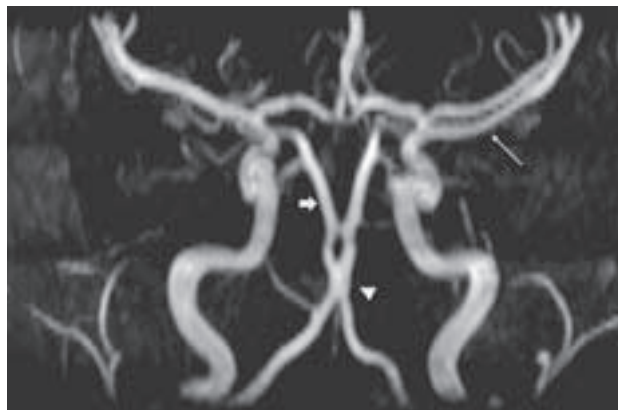
Pregledom literature nalazimo da je većina dječaka s dvostrukom hipofizom imala teške anomalije s lošom prognozom s obzirom na preživljavanje.<sup>7</sup> Valja pretpostaviti da razvojni proces koji je doveo do podvostručenja hipofize uzrokuje mnogo težu kliničku sliku u dječaka rezultirajući letalnim ishodom u fetalno i/ili rano neonatalno doba. Od 39 opisanih bolesnika u kojih je naveden spol, dječaka je bilo 14, a djevojčica 25.

Ako se isključe poremećaji u spolnom razvoju, u svih bolesnika u kojih je ispitana, funkcija adenohipofize i neurohipofize bila je uglavnom uredna. Dvije su bolesnice međutim imale hipogonadotropni hipogonadizam,<sup>1,4</sup> jedna prematurne telarhe,<sup>2</sup> a čak četiri pravi preuranjeni pubertet.<sup>3,5,6</sup> U bolesnica s pravim preuranjenim pubertetom koncentracije gonadotropina i estradiola nisu bile značajnije povišene,<sup>3,5,6</sup> a to je bio slučaj i u naše bolesnice. To i inače nije rijetkost u bolesnica s pravim preuranjenim pubertetom, a tumači se cikličkim izlučivanjem gonadotropina čija razina u vrijeme uzimanja uzorka krvi za mjerenje hormona ne mora biti značajno viša.

U tri je bolesnice do sada započeto, no još uvijek nije završeno liječenje agonistima GnRH.<sup>5,6</sup>

Naša je djevojčica prva u koje je nakon uspješno provedene terapije agonistima GnRH došlo do spontanog završetka pubertetskog razvoja i uspostavljanja redovitih menstruacijskih ciklusa.

U više od 50% bolesnica s dvostrukom hipofizom i u svih bolesnica s preuranjenim pubertetom, uključujući i našu bolesnicu, na MR snimkama vidjelo se zadebljanje hipotalamusa izgledom slično hamartomu.<sup>1–9</sup> Osim makroskopski, takva hipotalamička zadebljanja i patohistološki<sup>2</sup> odgovaraju hamartomu, pa se i nastup pravog preuranjenog puberteta u ovih bolesnika može tumačiti na isti ili sličan način kao i u bolesnika s hamartomom – endogenom sekrecijom GnRH iz ektopično smještenih neurona koji su zaostali u hipotalamičkom zadebljanju u vrijeme stvaranja hipotala-



Slika 2A i 2B. 3D TOF MRA (3D Time-of-flight magnetic resonance angiography) u koronarnom (A) i aksijalnom (B) presjeku pokazuje bazilarne arterije (➡) povezane malim proksimalnim segmentom (▶) i duplikaciju M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije (➡)

Figure 2A i 2B. 3D TOF MRA (3D Time-of-flight magnetic resonance angiography) in coronal (A) and axial (B) plane shows basilarly arteries (➡) connected with a small proximal segment (▶) and duplication of the M1-segment of the left median cerebral artery (➡)

mičkih jezgara lateralnom migracijom neurona.<sup>5</sup> Valja uočiti da ni u jednog od opisanih pacijenata s dvostrukom hipofizom nema anamnestičkih podataka o epileptičkim napadajima ili napadajima smijeha, koji se često vide osobito u muških bolesnika s hipotalamičkim hamartomom.<sup>6</sup>

Za nastanak hipogonadotropnog hipogonadizma nađenog u dva bolesnika za sada nema objašnjenja.

U naše pacijentice MR angiografijom prikazana je fenestracija bazilarne arterije, što je u skladu s prijašnjim navodima u literaturi.<sup>3,7-10</sup> Pretpostavlja se da bi fenestracija bazilarne arterije mogla rezultirati razvojem aneurizme zbog promjene dinamike krvi,<sup>3,10</sup> a kako anomalije bazilarne arterije nisu rijetke u bolesnika s dvostrukom hipofizom, preporučuje se u svih učiniti MR angiografiju.

U naše pacijentice MR angiografija je pokazala također duplikaciju M1-segmenta MCA. To je rijetka malformacija koja se viđa u 0,15 do 1,5% osoba u kojih je učinjena angiografija,<sup>14</sup> a pregledom literature nismo našli da je do sada opisana u bolesnika s dvostrukom hipofizom.

Dvostruka hipofiza je u svakom slučaju rijetka anomalija, no valja uočiti da su 32 bolesnika (više od ¾ do sada opisanih) otkrivena od kada se u dijagnostici bolesti središnjega živčanog sustava rabi MR, što upućuje na to da je učestalost ove malformacije vjerojatno ipak podcijenjena. Valja očekivati da će sve češća primjena MR na aparatima sa sve boljom rezolucijom značajno unaprijediti dijagnostiku, što će rezultirati točnijom procjenom učestalosti ovog entiteta, a vjerojatno omogućiti i otkrivanje novih pridruženih anomalija. Kako su većina do sada opisanih bolesnika dojenčad i mala djeca, malo se zna o tome što se s njima zbiva ako prežive i odrastu. Nužno je stoga trajno ih pratiti kako bi se otkrile i eventualno spriječile komplikacije vezane uz morfološke promjene i povećano ili smanjeno lučenje hormona hipofize koji se mogu javiti u kasnijoj životnoj dobi.

## LITERATURA

1. *Kollias SS, Ball WS, Prenger EC.* Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology* 1995;37:3-12.
2. *Slavotinek A, Parisi M, Heike C i sur.* Craniofacial defects of blastogenesis: duplication of pituitary with cleft palate and oropharyngeal tumors. *Am J Med Genet A* 2005;135:13-20.
3. *Shroff M, Blaser S, Jay V i sur.* Basilar artery duplication associated with pituitary duplication: a new finding. *Am J Neuroradiol* 2003;24:956-61.
4. *Lam WW, Metreweli C.* MRI of double hypophysis. *Clin Radiol* 1999;54:774-5.
5. *Burke M, Zinkovsky S, Abrantes MA i sur.* Duplication of the hypophysis. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:95-9.
6. *Fenoglio KA, Wu J, Kim do Y, Simeone TA i sur.* Hypothalamic hamartoma: basic mechanisms of intrinsic epileptogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:51-9.
7. *de Penna GC, Pimenta MP, Drummond JB i sur.* Duplication of the hypophysis associated with precocious puberty: presentation of two cases and review of pituitary embryogenesis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:323-7.
8. *Huisman TA, Fischer U, Boltshauser E i sur.* Pituitary duplication and nasopharyngeal teratoma in a newborn: CT, MRI, US and correlative histopathological findings. *Neuroradiology* 2005;47:558-61.
9. *Vittore CP, Murray RA, Martin LS.* Case 79: pituitary duplication. *Radiology* 2005;234:411-4.
10. *Uchino A, Sawada A, Takase Y i sur.* Extreme fenestration of the basilar artery associated with cleft palate, nasopharyngeal mature teratoma, and hypophyseal duplication. *Eur Radiol* 2002;12:2087-90.
11. *Mutlu H, Paker B, Gunes N i sur.* Pituitary duplication associated with oral dermoid and corpus callosum hypogenesis. *Neuroradiology* 2004;46:1036-8.
12. *Hamon-Kerautret M, Ares GS, Demondion X i sur.* Duplication of the pituitary gland in a newborn with median cleft face syndrome and nasal teratoma. *Pediatr Radiol* 1998;28:290-2.
13. *Greulich WW, Pyle SI.* Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2. izd. Stanford: Stanford University Press; 1959.
14. *Uchino A, Takase Y, Nomiya K i sur.* Fenestration of the middle cerebral artery detected by MR angiography. *Magn Reson Med Sci* 2006;5:51-5.