Hipopitüitarizm bir veya birden fazla hipofiz hormon eksikliği sonucunda görülen klinik tablodur. Klinik görünüm hormon eksikliğinin şiddeti, nedeni ve ortaya çıkış hızına göre değişebilmektedir. Artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olması bakımından önemlidir.

**Hipopituitarizmin etyolojisi**

1. Gelişimsel ve yapısal bozukluklar

a. Transkripsiyon faktör defekti

b. Hipofiz displazi ve aplazisi

c. Konjenital merkez sinir sistemi kitlesi, ensefalosel

d. Primer boş sella

e. Konjenital hipotalamik bozukluklar (septooptik displazi, Laurance

Moon Biedl sendromu, Prader Willi sendromu, Kallmann

sendromu)

2. Travmatik (Cerrahi, radyasyon, kafa travması)

3. Neoplastik

a. Hipofiz adenomu

b. Parasellar kitle (menenjioma, germinoma, ependimoma, glioma)

c. Rathke kisti

d. Kraniofarenjioma

e. Hipotalamik hamartoma, gangliositoma

f. Hipofize metastazlar (meme, akciğer ve kolon kanserleri)

g. Lenfoma ve lösemi

h. Menenjioma

4. İnfiltratif, inflamatuar

a. Hemokromatozis

b. Lenfositik hipofizit

c. Histiositozis X

d. Granulomatöz hipofizit

e. Sarkoidoz

5. Vasküler

a. Pitüiter apopleksi

b. Gebelikle ilişkili (diabetle birlikte infarktus; postpartum nekroz)

c. Orak hücreli anemi

d. Arteritis

6. Enfeksiyonlar

a. Fungal (histoplazmozis)

b. Parazitik (toksoplazmozis)

c. Tüberküloz

d. Pneumocystis carini

Hipofiz basısı ve hasarı sonucunda trofik hormon yetmezliklerigenellikle şu sıra ile gelişir: Büyüme hormonu (BH, STH-somatotropin), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), tirotropin (TSH), adrenokortikotropin (ACTH). İlk belirti sıklıkla çocuklukta büyüme geriliği,

erişkin çağda hipogonadizmdir.

**Hipofiz displazisi**

Hipofiz displazisi aplastik, hipoplastik ve ektopik hipofiz gelişimi ile sonuçlanır. Hipofiz gelişimi nazofarengeal Rathke kesesinden orta hat hücre migrasyonunu gerektirir. Bu nedenle orta hattaki kraniofasyal bozukluklar hipofiz displazisi ile birlikte olabilir. Yenidoğanda kazanılmış hipofiz

yetersizliği doğum travması (kranial hemoraji, asfiksi ve breech delivery) sonucunda gelişebilir.

**Septo-optik displazi**

Hipofiz yetersizliği septum pellusidum ve korpus kallozum disgenesisi sonucunda da gelişebilir. Bu hastalarda HESX1 geni mutasyonu vardır. Bu gen ventral prozensefalonun erken dönemdeki gelişimi ile ilgilidir. Bu çocuklarda yarık damak, sindaktili, kulak deformiteleri, optik atrofi, anosmi,

hipertelorizm ve mikropenis olabilir. Hipofiz disfonksiyonu sonucunda diabetes insipidus, BH eksikliği ve boy kısalığı, bazen TSH eksikliği görülebilir.

**Hücreye özgü faktör mutasyonları**

Pit-1 ve Prop-1 gibi hipofiz hücresine özgü bazı transkripsiyon faktörleri, özgül ön hipofiz hücre dizilerinin gelişimi ve işlevini belirlemede önemlidir. Otozomal dominant ve resesif Pit-1 mutasyonları, BH, PRL ve TSH’nın birlikte yetersizliğine neden olur. Bu hastalarda büyüme geriliği ve değişik derecelerde hipotiroidizm görülür. MR’da hipofiz hipoplastik görülebilir. Prop-1 erken hipofiz gelişminde eksprese olur ve Pit-1 işlevi için gerekli olduğu düşünülmektedir. Familyal ve sporadik Prop-1 mutasyonlarında ACTH korunduğu halde, BH, PRL, TSH ve gonadotropin eksikliği görülür. Bu hastaların %80’inden fazlasında büyüme geriliği vardır ve tamamında erişkin yaşama kadar TSH ve gonadotropin eksikliği saptanır. Gonadotropin eksikliği nedeniyle bu çocuklar puberteye spontan olarak girmez. Bazılarında hipofiz bezi büyümüştür.

**Gelişimsel hipotalamik bozukluklar**

➢ **Kallmann sendromu**

Bu sendrom defektif hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sentezi sonucunda gelişir. Ayrıca bulbus olfactorius agenesisi ve displazisine bağlı anosmi ve hipoosmi ile birliktedir. Renk körlüğü, optik atrofi, sinirsel sağırlık, yarık damak, renal anomaliler, kriptoorşidizm ve nörolojik bozukluklar (ayna hareketleri gibi) ile de birlikte olabilir. Kromozom Xp22.3’deki KAL genindeki bozukluklar, GnRH salgılayan hücrelerin olfaktor plakoddan hipotalamusa embriyonik migrasyonuna engel olur. Otozomal dominant veya resesif izole GnRH eksikliğine neden olan

KAL mutasyonları dışında başka genetik anomaliler de tanımlanmıştır. GnRH eksikliği spontan puberteye engel olur. Erkeklerde gecikmiş puberte ve olasılıkla bebeklik çağındaki düşük testosteron düzeyi sonucunda gelişen mikropenisi de içine alan belirgin hipogonadizm bulguları vardır. Kadın

hastalar primer amenore ve sekonder cinsel gelişim yetersizliği ile başvururlar. Kallmann sendromu ve diğer konjenital GnRH eksikliklerinde LH, FSH ve seks steroidi (testosteron, estradiol) düzeyleri düşüktür. Sporadik konjenital izole gonadotropin eksikliği tanısı, diğer hipotalamus-hipofiz eksikliği nedenlerinin dışlanması ile konur. Tekrarlanan GnRH enjeksiyonları hipofizin gonadotropin yanıtını normale getirir. Bu da bozukluğun hipotalamusta olduğunu gösterir. Erkeklerin korionik gonadotropin veya testosteronla uzun dönem tedavisi pubertal gelişimi ve sekonder seks karakterlerini yerine getirir. Kızlar siklik estrojen-progesteron tedavisi ile tedavi edilebilir. Fertilite; gonadotropinler verilerek veya bir portatif infüzyon pompası yolu ile pulsatil GnRH tedavisi yapılarak sağlanabilir.

➢ **Laurance-Moon-Bardet-Biedl sendromu**

Bu nadir otozomal resesif bozukluğun başlıca özellikleri mental retardasyon, obesite, hekzadaktili, brakidaktili veya sindaktili’dir. Hastalarda santral diabetes insipidus bulunabilir veya bulunmayabilir. GnRH eksikliği erkek hastaların %75’inde ve kadın hastaların yarısında görülür. Retinal dejenerasyon erken çocukluk çağında başlar ve hastaların çoğunda 30 yaşına kadar körlük gelişir.

➢ **Fröhlich sendromu** (adipozogenital distrofi)

Birçok hipotalamik lezyon hiperfaji, obesite ve santral hipogonadizmle birliktedir. Bu hastalardaki azalmış GnRH salgısı, hipofizden FSH ve LH sentez ve salgısının azalması ile sonuçlanır. Bu klinik özelliklere leptin ve leptin reseptöründeki eksiklik neden olabilir.

➢ **Prader Willi sendromu**

Kromozom 15q delesyonları hipogonadotropik hipogonadizm, hiperfaji-obesite, kronik musküler hipotoni, mental retardasyon ve erişkin başlangıçlı diabetes mellitus ile birlikte bulunur. Birlikte bulunan çok sayıda somatik defekt arasında kafatası, göz, kulak, el ve ayak defektleri de vardır.

Hipotalamusta oksitosin ve vazopresin üreten nükleuslarda azalma bildirilmiştir. Kronik GnRH tedavisinin hipofizden FSH ve LH salgısını yerine getirmesi, hastalarda GnRH azlığı olduğunu düşündürür.

**Kazanılmış hipopituitarizm**

Hipopituitarizm kazalara ve geçirilmiş cerrahiye bağlı olabilir. Hipofiz adenomları, kraniofarenjioma ve metastatik tümörler gibi hipotalamus ve hipofizin neoplastik hastalıklarına bağlı gelişebilir. Lenfositik hipofizit gibi inflamatuar hastalıklar, sarkoidoz, hemokromatozis ve tüberküloz gibi

infiltratif hastalıklar ve iradyasyon da hipopituitarizme neden olabilir.

➢ **İnfiltratif hipotalamik hastalıklar**

Sarkoidozis, histiositozis-X, amiloidozis ve hemokromatozisi içine alan bu hastalıklar hem hipotalamus, hem de hipofizdeki nöronal ve nörokimyasal traktusları tutar. Bu hastaların yarısında diabetes insipidus görülür. Epifizlerin kapanmasından önce BH eksikliği gelişirse, büyüme geriliği görülür. Hipogonadotropik hipogonadizm ve hiperprolaktinemi de sık görülür.

➢ **İnflamatuar lezyonlar**

Tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlarda, AİDS ile ilişkili fırsatçı fungal enfeksiyonlarda ve tersiyer sifiliste de hipofiz hasarı ve sonucunda hipofiz yetersizliği gelişebilir. Granulomalar ve sarkoidoz hipofiz adenomlarını taklit edebilir. Bu lezyonlar ileri hipofiz ve hipotalamus hasarına yol açıp, sonuçta trofik hormon eksikliklerine neden olabilirler.

➢ **Kranial iradyasyon**

Çocuklar ve adolesanlar radyasyonun etkilerine daha duyarlıdır. Baş ve boyuna radyoterapi almış olanlarda hipofiz yetmezliği bu tedaviden sonra 5-15 yıl içinde gelişebilir. Kafa kaidesine 50 Gy (5000 rad) radyoterapi alanların 2/3’ünde hipopituitarizm gelişmektedir. En sık GH eksikliğine rastlanır. Bunu gonadotropinlerin ve ACTH’nın eksikliği izler. Radyasyona bağlı olarak hipofiz hücrelerinin tam tahribinden çok hipotalamus hasarı olmaktadır. Radyoterapiden sonra hastaların uzun dönem hipofiz işlevi yönünden izlenmesi, hipofiz yetersizliği saptandığında uygun yerine koyma tedavisi yapılması gerekir.

➢ **Lenfositik hipofizit**

Başlıca hamile ve lohusalarda görülür. Hiperprolaktinemi veya hipofiz adenomunu andıran bir kitlenin MR görüntüsü ile ortaya çıkar. Hipofiz adenomu MR görüntüsüne hafif bir hiperprolaktinemi eşlik eder. Difüz lenfositik infiltrasyon nedeni ile gelişen hipofiz yetersizliği geçici veya kalıcı olabilir. Fakat muhakkak hızlı bir değerlendirme ve tedaviyi gerektirir. Nadiren izole hipofiz hormon eksiklikleri bildirilmiştir. Bunlar özgül hücre tiplerine yönelik selektif otoimmün olaya işaret eder. Hastaların çoğu, baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi kitle etkisi bulguları gösterir. Sedimentasyon hızı sıklıkla yüksektir. MR görüntüsü hipofiz adenomundan farksız olabilir. Yeni tanı almış sellar kitlesi olan bir postpartum kadında cerrahi girişime kalkmadan önce lenfositik hipofizitis olasılığı düşünülmelidir. İnflamatuar olay birkaç ay glukokortikoid tedavisinden sonra sıklıkla düzelir ve hasarın derecesine bağlı olarak hipofiz işlevi geri gelebilir.

➢ **Pituiter apopleksi**

Hipofiz içindeki akut hemorajik vasküler olaylar, hipofiz ve çevre sellar yapılarda belirgin hasara yol açar. Pitüiter apopleksi spontan olarak önceden mevcut bir hipofiz adenomunda (çoğu kez nonfonksiyonel adenom), postpartum dönemde (Sheehan sendromu), ayrıca diabet, orak hücreli anemi, hipertansiyon ve akut şok ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Gebelikte hipofizin hiperplazisi, hemoraji ve enfarktus riskini artırır. Hipofizer apopleksi; ağır hipoglisemi, hipotansiyon, merkezi sinir sistemi kanaması ve ölümle sonuçlanabilen bir endokrin acil durumdur. Akut semptomlar arasında menenjial iritasyon bulguları ile birlikte şiddetli baş ağrısı, bilateral görme değişiklikleri, kardiyovasküler kolaps ve bilinç kaybı vardır. BT ve MR; hipofiz sapı deviasyonu ve hipofizin kompresyonu ile birlikte olan tümor içi ve sella içi hemoraji bulguları gösterir. Görme kaybı ve bilinç kaybı olmayan hastalar gözleme alınır ve yüksek doz glukokortikoidlerle konservatif olarak

tedavi edilir. İlerleyici ve önemli görme kaybı, bilinç kaybı olan hastalar acil cerrahi dekompresyon gerektirir. Cerrahiden sonra görmenin geri kazanılması, akut olaydan cerrahiye kadar geçen süre ile ters orantılıdır. Bu nedenle ağır oftalmopleji ve görme kayıpları erken cerrahi için endikasyonlardır. Pitüiter apopleksiden sonra hipopituitarizm çok sıktır.

**Boş sella sendromu**

Kısmi ya da tam boş sella sıklıkla bir rastlantısal MR bulgusudur. Bu hastaların hipofiz işlevi genellikle normaldir. Bu da periferde yerleşmiş hipofiz dokusunun tam işlev gördüğünü düşündürür. Fakat hastalarda hipopituitarizm sinsi olarak gelişebilir. Hipofiz kütleleri sessiz infarktusa

gidebilir ve dura herniasyonunu serebrospinal sıvının doldurması ile kısmi veya tam boş sella gelişebilir. Nadiren kenardaki hipofiz dokusundan fonksiyonel hipofiz adenomları gelişebilir. Bu tümörler her zaman MR ile gösterilemez.

**Prezentasyon ve tanı**

Hipofiz yetersizliğinin klinik belirtileri kaybolan hormonlara ve hormon yetersizliğinin derecesine bağlıdır. BH eksikliği çocukta büyüme geriliğine, erişkinde vücut bileşiminde değişikliğe yol açar. Gonadotropin eksikliği kadında mensturasyon bozukluğu ve infertiliteye yol açar. Erkekte

ise cinsel işlev bozukluğu, infertilite ve sekonder seksüel karakteristiklerin kaybına neden olur. TSH ve ACTH eksiklikleri hastalığın daha ileri dönemlerinde ortaya çıkar. TSH eksikliği çocukta büyüme geriliğine, erişkinde ve çocukta hipotiroidizm özelliklerine neden olur. ACTH eksikliğine bağlı sekonder adrenal yetersizlik, mineralokortikoid işlevin göreli olarak iyi korunması ile birlikte hipokortizolizme neden olur. Prolaktin eksikliği laktasyon eksikliğine yol açar. Lezyonlar arka hipofizi de tutarsa, poliüri-polidipsi görülür ve vazopresin salgısı eksikliğini gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar uzun süre hipofiz yetersizliği olan hastalarda mortalite hızının arttığını göstermiştir. Hipopituitarizmde mortalite artışı başlıca kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığa bağlıdır.

**Laboratuar incelemeleri**

Hipofiz yetersizliği tanısı trofik hormonların ve bunlarla ilişkili hedef bez hormonlarının düzeylerinin düşük oluşu ile konur. Örneğin düşük serbest T4 düzeyi ile birlikte TSH düzeyinin düşük veya normal olması sekonder hipotiroidizmi düşündürür. Bunun gibi, gonadotropin düzeyleri artmadantestosteron düzeyinin düşük oluşu hipogonadotropik hipogonadizmi gösterir. Hipofiz rezervini hesaplamak için dinamik testler (uyarı testleri)gerekebilir. BH rezervini ölçmek için insülinle oluşturulan hipoglisemiye, arjinine, L-dopa’ya, büyüme hormonu salgılatıcı hormona (GHRH) ve büyüme hormonu salgılatıcı peptidlere (GHRPs) büyüme hormonu yanıtına bakılabilir. Tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) PRL ve TSH yanıtları, laktotropik ve tirotropik işlevleri yansıtır. ACTH rezervini göstermede en değerli test, insülin ile oluşturulan hipoglisemiye kortizol yanıtıdır. Fakat çok dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü hipopituitarizmi olan hastalarda hipoglisemi

ve hipotansiyona neden olma riski yüksektir. Koroner arter hastalığı olanlara ve epilepsisi bulunanlara bu test yapılmamalıdır.

**Hipopituitarizm tanısında uyarı testleri**

Dinamik hormonal değerlendirme yapılması amacıyla bazı uyarı testleri yapılmaktadır. BH eksikliğini değerlendirmek için insülin tolerans testi (ITT), GHRH testi, L-Arjinin testi, L-Dopa testi; ACTH eksikliği için ITT, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) testi, metirapon testi, ACTH stimülasyon testi; TSH ve prolaktin eksikliği için TRH testi ve gonadotropin eksikliği için GnRH testi yapılabilir.

**Görüntüleme yöntemleri**

Spot sella grafisinde hipofizer yükseklik değerlendirilebilir. Hipofiz BT veya MRG ile inceleme yapılabilir. Tercih edilmesi gereken radyolojikgörüntüleme yöntemi MRG’dir.

**Hipopituitarizmde tedavi**

Altta yatan hastalığa yönelik tedavi ve eksik olan hormonun yerine konması tedavinin ana unsurlarıdır. Trofik hormonlar tedavide genellikle kullanılmayıp hedef bez hormonları tercih edilmektedir. Glukokortikoidler, tiroksin, seks steroidleri, büyüme hormonu ve vazopresinle yapılan yerine koyma tedavisi genellikle komplikasyonsuzdur. Fizyolojik hormon üretimini taklit eden tedavi rejimleri ile tatminkar bir klinik denge sürdürülebilir. Glukokortikoid tedavisi gerektiren hastalarda stres durumlarında (akut hastalık, dental işlemler, travma, akut hospitalizasyon) dikkatli doz ayarı gerekir. Eğer hastada hem ACTH, hem de TSH eksikliği varsa, önce glukokortikoid yerine koyma tedavisine başlanır. Levotiroksin tedavisine daha sonra başlanır. Eğer önce T4 tedavisi başlanırsa, hastanın sekonder adrenal kortikal yetersizliği ağırlaşabilir. ACTH eksikliğinin yerine konması: Hastaya hidrokortizon sabah 10-20 mg, akşam 5-10 mg veya prednizon sabah 5 mg tok karnına oral yoldan verilir. Hipofizer kaynaklı olduğu ve renin-anjiotensin sistemi normal çalıştığı için

mineralokortikoid tedavi gereksinimi duyulmamaktadır. Hastalara tıbbi durumunu belirten, uyarıcı künye taşımaları salık verilmelidir. TSH eksikliğinin yerine konması: Hastaya oral yoldan levotiroksin verilerek yapılır. L-tiroksin’in ortalama dozu günde 0,075-0,15 mg’dır. İlaç

doz takibi sT4 düzeyine bakarak tayin edilmelidir. Serum serbest T4 düzeyi normal aralığın üst sınırında veya ortasında olmalıdır. Gonadotropin eksikliğinin tedavisi: Gonadotropin eksikliği tedavisi normal vücut yapısının korunması, cinsel fonksiyon ve kemik gelişimi için önemlidir. Erkeklerin korionik gonadotropin veya testosteronla uzun dönem tedavisi pubertal gelişimi ve sekonder seks karakterlerini yerine getirir. Kızlar siklik estrojen-progesteron tedavisi ile tedavi edilebilir. Kadınlara tek başına (progesteron vermeden) estrojen verilmesi, endometrial hiperplaziye ve endometrium kanseri riskinin artışına yol açar. Ayrıca, meme kanseri riskini artırmamak için, normal menopoz yaşlarından itibaren estrojen ve progesteron tedavisi kesilmelidir. Her iki cinste fertilite; gonadotropinler verilerek veya bozukluk hipotalamustaysa bir portatif infüzyon pompası yolu ile pulsatil GnRH tedavisi yapılarak sağlanabilir. Kadında estrojen yerine koyma tedavisi (ERT): Her ay 25 gün süre ile estrojen verilir (Oral yolla estradiol 1-2 mg /gün veya günde 0,3-1,25 mg konjüge östrojen veya 0,05-0,1mg transdermal östrojen verilir). Bu tedavinin son 10 gününe (16.-25. günler) progesteron (medroksiprogesteron ) 5- 10mg/gün eklenir. Erkekte testosteron tedavisi: Testosteron jelleri ve testosteron bantları günlük uygulanır. Testosteron undekonat 10-14 hafta boyunca stabil serum testosteron seviyesi sağlayabilmekte ve 3 ayda bir uygulanabilmektedir.

Testosteron enantat ve sipiyonat 2 haftada bir 200mg intramuskuler yolla kullanılabilmektedir. Serum testosteron düzeyi ile tedavi monitorizasyonu yapılmaktadır. Kadında fertilizasyon isteniyorsa ovülasyon indüksiyonu amacıyla hipotalamik nedene bağlı gonadotropin yetersizliğinde klomifen sitrat tedavisi denenebilir. Başarılı olmazsa GnRH ve gonadotropin tedavilerine başvurulur. Gonadotropin tedavisinde insan korionik gonadotropini ve insan menopozal gonadotropini kullanılmaktadır. Her iki cinsiyette de hipofizer nedene bağlı yetmezlikte gonadotropin tedavisi önerilmelidir. Bozukluk hipotalamusta ise GnRH tedavisi erkekte de fertiliteyi sağlayabilir. GnRH tedavisi güç ve pahalı bir tedavidir. Fakat gonadotropin tedavisi hem hipotalamus, hem de hipofiz

yetersizliğinde fertilite yönünden başarılı olabilir. Büyüme hormon eksikliğinin erişkinde tedavi edilip edilmemesi konusu tartışmalıdır. Vücut kompozisyon yapısı, kardiyovasküler sistem,

kemik gelişimi ve ruhsal yapı açısından faydalı olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır. Rekombinan teknoloji ile üretilen human BH tedavide kullanılabilmektedir. Günde 0,2-1 mg subkutan yolla uygulanmaktadır. Diyabetik retinopati, aktif malignite, intrakraniyal hipertansiyon

durumlarında verilmemelidir. Prolaktin replasman tedavisine gereksinim duyulmamaktadır.