

Zaburzenia funkcji przysadki i podwzgórza w wyniku późno rozpoznanego wodogłowia u 7-letniego chłopca – opis przypadku

Pituitary and hypothalamic dysfunction as a result of hydrocephalus in 7-year old boy – case report

Magdalena Sagała, Magdalena Grajewska-Ferens, Ewelina Witkowska-Sędek, Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Magdalena Sagała, Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa, tel.: +48 (22) 5227360, e-mail: magcs@tlen.pl

Słowa kluczowe: wodogłowie, przedwczesne dojrzewanie, dzieci
Key words: hydrocephalus, precocious puberty, children

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wodogłowie może być jedną z przyczyn zaburzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego, m.in. przedwczesnego dojrzewania lub niedoboru hormonu wzrostu. Przyczyny wodogłowia mogą być różnorodne, w tym np. genetyczne, wrodzone, infekcyjne. Podstawą rozpoznania wodogłowia jest wykonanie badań obrazowych OUN. Przedstawiamy chłopca z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym i niedoborem hormonu wzrostu w przebiegu późno rozpoznanego wodogłowia trójkomorowego przebiegającego z torbielą okolicy nadsiodłowej. Endokrynol. Ped. 13/2014;4(49):47-52.

Hydrocephalus can be one of the causes of dysfunction of hypothalamus and pituitary, including precocious puberty and growth hormone deficiency. There are various causes of hydrocephalus, such as genetic, inherited, infectious. The most reliable method for diagnosing hydrocephalus is using CT or MRI imaging. This case study describes a boy with precocious puberty and growth hormone deficiency caused by late diagnosed hydrocephalus with suprasellar arachnoid cyst. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;4(49):47-52.

Wstęp

Wodogłowie może być jedną z przyczyn przedwczesnego dojrzewania. Do rozwoju wodogłowia może dojść już wewnątrzłonoowo lub po urodzeniu się dziecka. Częstość występowania wrodzonego wodogłowia jest szacowana na 1:500–1:1000 żywych urodzeń [1,2]. W przybliżeniu połowa tych przypadków związana jest z przepukliną oponowo-rdzeniową [1,3].

Wśród przyczyn wrodzonych najczęstszą formą wodogłowia genetycznie uwarunkowanego jest wodogłowie sprzężone z chromosomem X, współistniejące ze stenozą wodociągu Sylwiusza, występujące z częstością do 25% wszystkich noworodków płci męskiej z wodogłowiem niebędącym częścią zespołów genetycznie uwarunkowanych. Wodogłowie to związane jest z mutacją genu zlokalizowanego na chromosomie X q28. Gen ten odpowiada za kodowanie cząsteczki adhezyjnej L1, która odgrywa rolę m. in. w prawidłowej migracji komórek nerwowych.

Wodogłowie towarzyszy zespołom wad wrodzonych, takim jak: zespół Arnoldda–Chiarięgo, zespół Dandy’ego–Walkera, zespół Dyka–Davidoffa–Massona [1,2]. Najczęstszymi zaburzeniami cytogenetycznymi związanymi z wodogłowiem są trisomie 13, 18, 9 i 9p [1,4,5]. Przyczyną wodogłowia mogą też być izolowane wady rozwojowe OUN, niebędące składową zespołów genetycznie uwarunkowanych, takie jak nadsiodłowe torbiele pajęczynówki, wady rozwojowe podwzgórza (np. hamartoma) lub dysplazja przegrodowo-wzrokowa [6–9]. Infekcje wewnątrzmaciczne, takie jak różyczka, cytomegalia i toksoplazmoza, także mogą powodować zaburzenia OUN prowadzące do rozwoju wodogłowia. Wykazano również szkodliwy wpływ czynników środowiskowych (głównie kwasu retinolowego) oraz niedoborów żywieniowych (zwłaszcza kwasu foliowego i witaminy A) [1,2]. Do czynników ryzyka wrodzonego wodogłowia możemy zaliczyć płęć męską, cukrzycę ciężarnych, leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza przyjmowane w pierwszym trymestrze ciąży [14]. Wśród przyczyn wodogłowia nabytego wymienia się krwawienia śródczaszkowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zwłaszcza bakteryjne, guzy mózgu oraz urazy [1]. Na skutek tych zaburzeń może dochodzić do powstawania wad lub uszkodzeń OUN powodujących zaburzenia przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, które prowadzą do poszerzenia komór bocznych i komór trzeciej. Podejrzenie wodogłowia wysuwa się

najczęściej na podstawie nieprawidłowego kształtu i zwiększonego obwodu głowy, a potwierdza się badaniami obrazowymi, takimi jak ultrasonografia przeciemiennowa, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. Prezentujemy pacjenta z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym w przebiegu wodogłowia trójkomorowego, spowodowanego torbielą nadsiodłową pajęczynówki.

Opis przypadku

7-letni chłopiec został skierowany do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego celem diagnostyki przedwczesnego dojrzewania. W wywiadzie: od 6 roku życia objawy dojrzewania płciowego pod postacią owłosienia łonowego, powiększenia jąder, znacznego przyspieszenia tempa wzrastania (zmiana toru wzrostowego z 3 na 75 centyl) oraz zmian proporcji ciała (wydłużenie tułowia). Chłopiec urodzony był z ciąży I, powikłanej przedwczesną czynnością skurczową macicy, rozwiązanej cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu w 41 tygodniu ciąży. W chwili urodzenia: masa ciała 3980 g, długość 59 cm, obwód głowy 37 cm, oceniony na 10 punktów w skali Apgar. Okres noworodkowy przebiegał bez powikłań. Przez pierwszy rok życia chłopiec był karmiony piersią. Rozwój fizyczny od okresu niemowlęcego przebiegał nieharmonijnie. Występowała wyraźna dysproporcja wzrostu (do około 5 roku życia krzywa wzrastania wzdłuż 3 centyla) i obwodu głowy (90 centyl). Przy przyjęciu do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wysokość ciała 131,2 cm (+ 0,8 SDS, ok. 75 c), masę ciała 32,2 kg (+ 1,3 SDS, ok. 90 c), obwód głowy 55,5 cm (SDS, 97 c), szybkość wzrastania obliczona na podstawie danych z ostatniego roku wynosiła 12,7 cm /rok. Zaawansowanie dojrzewania płciowego oceniono na 2/3 stopień w skali Tannera, wielkość jąder wynosiła: prawe ok. 6 ml, lewe ok. 8 ml. W wykonanych podstawowych badaniach biochemicznych nie stwierdzono nieprawidłowości (ocena funkcji wątroby i nerek, jonogram).

W badaniach hormonalnych wykazano wysokie stężenie testosteronu, prawidłowe stężenia DHEA-S i androstendionu oraz nieznacznie podwyższony poziom 17-hydroksyprogesteronu. Funkcja tarczycy była prawidłowa. Poranne stężenie kortyzolu było również prawidłowe. W wykonanym profilu sterydowym w dobowej zbiorce moczu nie stwierdzono nieprawidłowości. Poziom beta HCG

nie odbiegał od normy. Wyniki wykonanych badań hormonalnych przedstawiono w tabeli I.

W teście z LHRH stwierdzono pokwitaniowe wartości gonadotropin (tabela II). Wiek kostny na podstawie atlasu Greulich'a i Pyle'a oceniono na 9 lat (przyspieszenie o około 2 lata w stosunku do wieku metrykalnego). W badaniu ultrasonograficznym obraz jąder, nadnerczy i narządów jamy brzusznej był prawidłowy. Chłopiec był także konsultowany okulistycznie – obraz dna oka był prawidłowy, nie stwierdzono ubytków w polu widzenia. W badaniu MRI ośrodkowego układu nerwowego z kontrastem opisano wodogłowie trójkomorowe, wskaźnik Evansa znacznie zwiększony do 48%,

komorę III balonowato poszerzoną do 19–34 mm, bez cech przesiąkania płynu mózgowo-rdzeniowego, wodociąg mózgu drożny, przymózgowe przestrzenie płynowe prawidłowe. Uwidoczniono także położoną typowo przysadkę uciśniętą przez przestrzeń płynową wpuklającą się w jej obręb. Użytkany sygnał był typowy dla części gruczołowej i nerwowej, ale przedni płat przysadki po dożylnym podaniu gadolinu ulegał nieco niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu, bez wyraźnych zmian ogniskowych. Tylony płat przysadki, szypuła i okolica podwzgórza były niezmienione. Na podstawie wykonanych badań chłopca zakwalifikowano do leczenia neurochirurgicznego. W Klinice

Tabela I. Wyniki badań hormonalnych przy przyjęciu do szpitala
Table I. Results of hormonal tests on admission to hospital

| Hormon | Wynik | Norma |
|-------------------------------|-------|-------------|
| Testosteron (ng/dl) | 209 | 11 – 58 |
| DHEAS (μ g/ml) | 0,7 | 0,02 – 1,5 |
| Androstendion (ng/ml) | 0,4 | 0,3 – 1,9 |
| 17 OHP (ng/ml) | 1,8 | 0,2 – 1,6 |
| Kortyzol (8:00) (μ g/dl) | 5,7 | 2,5 – 23,5 |
| TSH (uIU/ml) | 2,32 | 0,58 – 3,59 |
| FT4 (ng/dl) | 1,13 | 0,84 – 1,47 |
| betaHCG (uIU/ml) | 4,3 | 0-5 |

Tabela II. Wyniki badań testu LH-RH
Table II. Results of LH-RH test

| Hormon | Wyniki przed leczeniem Diphereliną |
|--------------|------------------------------------|
| LH– 0 min. | 1,02 IU/L |
| LH– 30 min | 10,30 IU/L |
| LH– 60 min | 12,20 IU/L |
| LH– 90 min | 12,4 IU/L |
| LH– 120 min | 12,7 IU/L |
| FSH– 0 min | 2,04 IU/L |
| FSH– 30 min | 3,28 IU/L |
| FSH– 60 min | 3,99 IU/L |
| FSH–90 min | 4,7 IU/L |
| FSH– 120 min | 4,57 IU/L |

Neurochirurgii Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka wykonano fenestrację endoskopową torbieli nadsiodłowej (trwałe udrożnienie torbieli i przywrócenie krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego). Miesiąc po zabiegu w badaniach hormonalnych stwierdzono obniżenie stężenia testosteronu do 134 ng/dl (norma do 10 ng/dl), po czym po kolejnym miesiącu ponowny wzrost do 286 ng/dl. Chłopca zakwalifikowano do leczenia Diphereliną. W trakcie leczenia poziom testosteronu znormalizował się i wynosił < 8 ng/dl. Uzyskano zadowalającą supresję gonadotropin (LH-0,29 IU/L, FSH-0,14 IU/L). Klinicznie dojrzewanie płciowe nie postępowało. Objętość jąder uległa zmniejszeniu do około 3–4 ml. Echostruktura obu jąder nadal była prawidłowa. Uzyskano zwolnienie tempa wzrastania z 12,7 cm/rok przed leczeniem do poniżej 3 cm/rok. Wiek kostny nie postępował. Prognoza wzrostu ostatecznego była niekorzystna. U chłopca wykonano testy oceniające wydzielanie hormonu wzrostu. Maksymalne wydzielanie hormonu wzrostu wynosiło po klonidynie 3,54 ng/ml, po insulinie 1,58 ng/ml. Wdrożono leczenie hormonem wzrostu ze środków własnych rodziców z zadowalającym efektem. W czasie czterech pierwszych miesięcy leczenia uzyskano dobry przyrost wysokości ciała – 3,6 cm. Obecnie chłopiec jest nadal leczony Diphereliną i hormonem wzrostu.

Dyskusja

Prezentujemy chłopca z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym i niedoborem hormonu wzrostu, u którego przyczyną obserwowanych objawów była torbiel okolicy nadsiodłowej, prawdopodobnie powodująca rozwój wodogłowia trójkomorowego. Wodogłowie rozpoznano dopiero w 6 roku życia, kiedy chłopiec zgłosił się do Kliniki z powodu objawów przedwczesnego dojrzewania płciowego. Przeprowadzona retrospektywnie analiza parametrów rozwoju fizycznego pokazała, że zarówno krzywa wzrastania, proporcje ciała, jak i duży obwód głowy w porównaniu do wysokości ciała chłopca powinny być dużo wcześniej zwrócić uwagę na istniejący problem. Do około 5 roku życia krzywa wzrastania przebiegała wzdłuż 3 centyla, podczas gdy obwód głowy był na 90 centylu. U naszego pacjenta w badaniu MR stwierdzono wodogłowie trójkomorowe niekomunikujące, współistniejące z torbielą okolicy nadsiodłowej. W przebiegu tego typu wodogłowia dochodzi do poszerzenia komór bocznych i komory trzeciej, bez wpływu na wielkość komory czwartej.

Głównymi cechami w porównaniu do wodogłowia komunikującego są znaczna dynamika zmian oraz narastające nadciśnienie śródczaszkowe z typowymi objawami, takimi jak bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia przytomności oraz zaburzenia ze strony układu autonomicznego pod postacią zwolnienia czynności serca i wzrostu ciśnienia tętniczego [10]. U naszego pacjenta wodogłowie długo przebiegało bezobjawowo, bez typowej dynamiki zmian, co znacznie opóźniło jego rozpoznanie. Przewlekłe wpuklanie się przestrzeni podpajęczynówkowej w obręb siodła tureckiego spowodowało ucisk przysadki, prowadzący do upośledzenia jej funkcji. Objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego mogły być związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego w przebiegu wodogłowia oraz z uciskiem torbieli nadsiodłowej na okolicę podwzgórza [13,18].

Wodogłowie może współwystępować z torbielami pajęczynówki. Postępowaniem w takich przypadkach powinna być fenestracja torbieli [15]. Według danych z piśmiennictwa większość torbieli okolicy nadsiodłowej ma charakter wrodzony. Przyczyną powstawania tego typu zmian w okresie późniejszym mogą być neuroinfekcje, urazy głowy i krwotoki do OUN. Torbiele pajęczynówki w 9–11% występują w okolicy nadsiodłowej, zwykle zaś zlokalizowane są w środkowym (54%) i tylnym (26%) dole czaszki [21]. Charakterystyczne jest, że torbiele zlokalizowane w środkowym dole czaszki znacznie częściej występują u chłopców [12]. Torbiele te mogą także przebiegać bezobjawowo lub powodować różnorodne zaburzenia neurologiczne i hormonalne w zależności od lokalizacji [11–13]. Najczęstszymi objawami neurologicznymi są bóle głowy, drgawki, wodogłowie, objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, opóźnienie rozwoju [15].

W piśmiennictwie mało jest danych na temat zaburzeń endokrynologicznych wywoływanych przez torbiele pajęczynówki lub wodogłowie [17,19]. Najczęściej występującym zaburzeniem endokrynologicznym w przypadku wodogłowia i lokalizacji torbieli pajęczynówki nadsiodłowo jest niedoczynność przysadki i/lub przedwczesne dojrzewanie [17,19]. W badaniach Onal i wsp. [11] u 50 pacjentów z torbielą pajęczynówki stwierdzono u 1 pacjenta występowanie przedwczesnego dojrzewania, u 6 pacjentów niedobór hormonu wzrostu. W innych badaniach Adan i wsp. [20] u 30 pacjentów z torbielą nadsiodłową pajęczynówki stwierdzono u 8 pacjentów niedobór hormonu wzrostu, u 5 – niedobór TSH,

u 10 – przedwczesne dojrzewanie płciowe. Z kolei w badaniach Kumar i wsp. [16] u 15-letniej pacjentki z torbielą nadsiodłową pajęczynówki i wodogłowiem stwierdzono występowanie opóźnionego dojrzewania i niedobór hormonu wzrostu.

Podobnie u opisywanego przez nas chłopca objawom przedwczesnego dojrzewania towarzyszył niedobór hormonu wzrostu, wymagający leczenia substytucyjnego. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu już na podstawie dotychczasowej

czteromiesięcznej obserwacji można stwierdzić znaczną poprawę tempa wzrastania.

Przykład naszego pacjenta potwierdza konieczność czujnej analizy rozwoju fizycznego dziecka. Analiza podstawowych parametrów rozwoju fizycznego, takich jak wysokość i masa ciała oraz obwód głowy, pozwala na wczesną identyfikację pacjentów z zaburzeniami rozwoju fizycznego, co powinno skłonić pediatrę lub lekarza rodzinnego do rozpoczęcia stosownej diagnostyki.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Abilash H., Tadanori T.: Hydrocephalus. Wolters Kluwer Health, May 20, 2013. (www.uptodate.com/contents/hydrocephalus)
- [2] http://www.genetyka.hg.pl/Wady_ukladu_nerwowego.htm
- [3] Chung E.M., Biko D.M., et al.: From the Radiologic Pathology Archives, Precocious Puberty: Radiologic- Pathologic Correlation, RadioGraphics, November-December 2012, 2071.
- [4] Fishman M.A.: Hydrocephalus. In: Neurological pathophysiology. S.G. Eliasson, A.L. Prensky, W.B. Hardin (Eds), Oxford, New York 1978.
- [5] Carey C.M., Tullous M.W., Walker M.L.: Hydrocephalus: Etiology, Pathologic Effects, Diagnosis, and Natural History. In: Pediatric Neurosurgery, 3 ed, W.R. Cheek (Ed), WB Saunders company, Philadelphia 1994.
- [6] Starzyk J.: Zaburzenia endokrynologiczne współistniejące z uszkodzeniem OUN i padaczką u dzieci i młodzieży. Endokrynologia Pediatria, 2010;t. 9, nr 1(30).
- [7] Faizah M., Zuharis A., Rahmah R. et al.: Precocious puberty in children: A review of imaging findings. Biomed Imaging Interv., 2012 Jan 8(1):e6. Doi:10.2349/biij.8.1.e6. Epub 2012 Jan 1.
- [8] Zhu B., Xu Y., Huang L. et al.: Asymptomatic hydrocephalus and subdural hygroma after successful resection of hypothalamic hamartoma with central precocious puberty. Chin. Med. J., 2013;126(10).
- [9] Dorfer Ch., Kasprian G., Muehlechner A. et al.: Giant solid-cystic hypothalamic hamartoma. Neurosurg Focus, 2011;30 (2), E7.
- [10] Nelson Jr S.L.: Hydrocephalus Clinical Presentation, Medscape Reference, Drugs, Diseases & Procedures, 2014:Apr 21.
- [11] Onal H., Adal E., Ersen A. et al.: Arachnoid cysts in childhood with endocrinological outcomes. Turk J. Pediatr., 2011 May-Jun, 53(3), 295-300.
- [12] Liu, Zhiyong M.D. et al.: Arachnoid Cysts With subdural Hematoma or Intracystic Hemorrhage in Children. Pediatric Emergency Care, May 2014.
- [13] Lopponen T., Saukkonen A.-L., Serlo W. et al.: Accelerated pubertal development in patients with shunted hydrocephalus. Archives of Disease in Childhood, 1996;74, 490-496.
- [14] Munch T.N., Rasmussen M.L., Wohlfahrt J. et al.: Risk factors for congenital hydrocephalus: a nationwide, register- based, cohort study. J. Neurosurg Psychiatry, 2014 Mar;25. doi: 10.1136/jnnp-2013-306941.
- [15] Ming-Yung L., Chun-Juang J., Chang-Hsien L. et al.: Central Precocious Puberty in a Child with the Suprasellar Arachnoid Cyst. J. Med. Sci., 2002;22(3), 127-130.
- [16] Kumar R., Singhal N.: Suprasellar arachnoid cyst with delayed puberty. Indian Pediatrics, 2007;44(11), 858-860.
- [17] Stephen M., Zage P., Waguespack: Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2011, 2010, 184502.
- [18] Sugawara A., Ebina K., Ohi H. et al.: Suprasellar arachnoid cyst associated with precocious puberty: report of an operated case and review of the literature. No Shinke i Geka, 1992;20, 1107-1112.
- [19] Leveratto L., Picco P., Cama A. et al.: Insulin like growth factor(IGF1) in children with neura tube closure defects: preliminary report. European Journal of Pediatric Surgery, 1993 (supplement 1), 19-20 (Pub Med).
- [20] Adan L., Bussieres L., Dinand V. et al.: Growth, puberty and hypothalamic- pituitary function in children with suprasellar arachnoid cyst. Eur. J. Pediatr., 2000 May;159(5), 348-355.
- [21] Fahad B., Al Badr, Sarah A. al Sultan: Precocious true puberty secondary to a suprasellar arachnoid cyst: A case report and MR characteristics of common suprasellar cystic lesions. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 212 june: vol. 43, issue 2, 245-248.
- [22] Unalp A., Dizdärer C., Ozturk A. et al.; Arachnoid cyst with Growth Hormone Deficiency. Indian J. Pediatr., 2007;74(3), 294-296.