

1. Streszczenie

1.1 Wprowadzenie

Jednym z warunków kwalifikacji dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) do leczenia hormonalnego jest wykluczenie zmian organicznych okolicy siodła tureckiego w badaniu MR przysadki. Obecnie stosowany protokół badania MR przysadki obejmuje dożylnie podanie gadolinowego środka kontrastowego u każdego Pacjenta. Powszechnie wiadomo, że stosowanie zarówno gadolinowych środków kontrastowych jak i sedacji w przypadku młodszych dzieci nie jest obojętne dla rozwijającego się organizmu ludzkiego.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nieinwazyjnego protokołu obrazowania służącego do oceny przysadki u dzieci z GPD dałoby szereg korzyści.

Przeprowadzanie badania MR przysadki z pominięciem podania gadolinowego środka kontrastowego w przypadkach nie budzących wątpliwości po pierwsze uchroniłoby dzieci przed niepotrzebną ekspozycją na związki gadolinu i związanych z nimi objawami niepożądanymi, w tym potencjalnym odkładaniem się ich m.in. w tkankach mózgowia, po drugie możliwe byłoby skrócenie czasu samego badania.

Krótsze badanie oznaczałoby skrócenie czasu znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci, a także zwiększenie liczby współpracujących Pacjentów, u których możliwe byłoby wykonanie prawidłowych technicznie (bez artefaktów ruchowych) badań bez zastosowania sedacji.

Oszczędność czasu jaką zapewniłoby zmniejszenie liczby badań pokontrastowych pozwoliłaby na wykonanie dodatkowych badań MR zwiększając tym samym ich dostępność, co z kolei przyspieszyłoby dalsze postępowanie kliniczne u dzieci z GPD. Aspekt ten jest szczególnie istotny w krajach takich jak Polska, gdzie dostęp do badań MR jest w dalszym ciągu ograniczony.

W związku z powyższym dokonano oceny zasadności stosowania gadolinowych środków kontrastowych (GBCA) w diagnostyce MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Podjęto także próbę określenia nowego protokołu ograniczającego zastosowanie GBCA w obrazowaniu MR przysadki w tej grupie Pacjentów pediatrycznych.

Ponadto dokonano ewaluacji zmian ogniskowych i zaburzeń strukturalnych przysadki występujących u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).

Oceniono także wzorce sygnałów poszczególnych zmian ogniskowych, takich jak: torbiele kieszonki Rathke'go (RCC), mikrogruczolaki przysadki (MA), oraz ektopie płata tylnego przysadki (EPP).

1.2 Cele pracy

1.2.1. Cele główne pracy

1.2.1.1. Analiza wartości diagnostycznej badania metodą rezonansu magnetycznego przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub zaburzeniami dojrzewania płciowego (GPD) z pominięciem zastosowania gadolinowego środka kontrastowego (GBCA).

1.2.1.2. Analiza częstości występowania zmian ogniskowych u dzieci z GPD

1.2.1.3. Analiza wymiarów przysadki oraz wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD

1.2.1.4. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2-zależnych wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD

2.2. Cele szczegółowe pracy

1.2.2.1. (Ad. 1.2.1.1. Analiza wartości diagnostycznej badania MR przysadki u dzieci z GPD z pominięciem zastosowania GBCA)

1.2.2.1.1 Określenie kryteriów wskazujących na konieczność wykonania kontrastowego badania rezonansu magnetycznego przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.1.2. Określenie nowego algorytmu postępowania w diagnostyce obrazowej dzieci z GPD z wykorzystaniem jedynie natywnych (bez podania środka kontrastowego) sekwencji MR przysadki

1.2.2.2. (Ad. 1.2.1.2. Analiza częstości występowania zmian ogniskowych u dzieci z GPD)

1.2.2.2.1. Analiza częstości występowania torbieli kieszonki Rathke'go u dzieci z GPD

1.2.2.2.2. Analiza częstości występowania gruczolaka przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.2.3. Analiza częstości występowania ektopii płata tylnego przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.2.4. Analiza częstości występowania innych zmian ogniskowych bądź strukturalnych przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.2.5. Analiza częstości występowania innych współistniejących patologii uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.3. (Ad. 1.2.1.3. Analiza wymiarów przysadki oraz wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD)

1.2.2.3.1. Analiza wymiarów przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.3.2. Analiza wymiarów torbieli kieszonki Rathke'go u dzieci z GPD

2.2.3.4. Analiza wymiarów gruczolaka przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.4. (Ad. 1.2.1.4. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2-zależnych wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD)

1.2.2.4.1. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych torbieli kieszonki Rathke'go u dzieci z GPD

1.2.2.4.2. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych mikrogruczolaków przysadki u dzieci z GPD

1.2.2.4.3. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych ektopii płata tylnego przysadki u dzieci z GPD

1.3 Materiał i Metody

Retrospektywne badanie obejmowało ponowną analizę 567 badań MR przysadki dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania leczonych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu (chłopcy / dziewczęta, 308/259; średni wiek \pm SD, 6,99 \pm 2,59 lat). Z każdego badania MR utworzono dwa zestawy sekwencji: Zestaw 1 obejmujący standardowe sekwencje (czyli obrazy T1- i T2-zależne w płaszczyznach czołowych i strzałkowych) bez zastosowania środka kontrastowego oraz Zestaw 2, który obejmował standardowe sekwencje przed i po podaniu kontrastu (tj. konwencjonalne badanie MR przysadki).

Statystycznej analizie poddano różnice w widoczności zmian ogniskowych przysadki między należącymi do tego samego Pacjenta parami zestawów (Zestawem 1 a Zestawem 2), co umożliwiło ocenę zasadności stosowania GBCA u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania płciowego.

Dokonano oceny zasadności stosowania gadolinowych środków kontrastowych (GBCA) w diagnostyce MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania. W tym celu poddano statystycznej analizie szereg czynników ryzyka, z uwzględnieniem kryteriów geometrycznych, takich jak wymiary przysadki: poprzeczny (TR), czaszkowo-ogonowy (CC), przednio-tylny (AP) oraz objętość gruczołu (V).

Analizowano również częstość poszczególnych zmian ogniskowych oraz zaburzeń strukturalnych przysadki, a także wzorce sygnału torbieli kieszonki Rathke'go (RCC), mikrogruczolaka przysadki (MA) oraz ektopii płata tylnego.

1.4 Wyniki

W badaniach bez zastosowania środka kontrastowego (Zestawy 1) prawidłowo postawiono rozpoznanie aż w 97,1% przypadków (553/567), w tym w 85% badań ze zmianami ogniskowymi w sumie. Wynik badania zmienił się istotnie tylko u jednego Pacjenta (0,18% wszystkich badań) z rozpoznaniem po podaniu GBCA 1 mikrogruczolakiem przysadki, który nie był widoczny w natywnym badaniu MR (w Zestawie 1). Pozostałe 13 zmian ogniskowych rozpoznanych dopiero po podaniu środka kontrastowego stanowiły łagodne torbiele kieszonki Rathke'go, bez istotnego znaczenia klinicznego.

Analiza statystyczna wykazała przewagę kryteriów geometrycznych nad innymi w określaniu zasadności stosowania środka kontrastowego w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD. Wymiar przednio-tylny (AP) przysadki okazał się najistotniejszym czynnikiem predykcyjnym zarówno w analizie regresji logistycznej: OR = 2,23, 95% CI, 1,35 do 3,71, wartość p = 0,002 jak i w analizie ROC: AUC: 72,9% z wartością odcięcia 7,5 mm oraz z wskaźnikami czułości / swoistości: 69,2% / 73,5%.

U dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania w badaniu MR przysadki rozpoznano dwa typy zmian ogniskowych gruczołu: torbiel kieszonki Rathke'go (RCC), która była widoczna u 11,6% Pacjentów oraz mikrogruczolak przysadki (MA), który wystąpił u kolejnych 0,9% dzieci. W badaniu uwidoczniono także zmiany strukturalne gruczołu, m.in. ektopię płata tylnego przysadki (EPP), która była widoczna u 3,5% Pacjentów.

Średnia wielkość przysadki u Pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) ogólnie dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) wynosiła 3,8 mm, W przypadku zmian ogniskowych średnia wielkość mikrogruczolaków przysadki wynosiła 3 mm, zaś torbieli kieszonki Rathke'go wynosiła 3,4 mm.

Analiza wzorców sygnałów w obrazach T1- oraz T2-zależnych zmian ogniskowych okolicy siodła tureckiego u dzieci z GPD wykazała zróżnicowane rezultaty w zakresie torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) oraz mikrogruczolaków przysadki (MA). W przypadku ektopii płata tylnego przysadki (EPP) u wszystkich Pacjentów zaobserwowano taki sam wzorzec sygnału – wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych.

1.5. Wnioski

1.5.1. Wnioski ogólne:

1. W przypadku większości dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) możliwe jest pominięcie zastosowania gadolinowego środka kontrastowego (GBCA) w badaniu MR przysadki, które przeprowadza się w celu wykluczenia organicznej etiologii schorzenia przed planowanym leczeniem hormonalnym.
2. Do najczęściej występujących zmian ogniskowych lub strukturalnych u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) uwidocznionych w badaniu MR

przysadki należą torbiel kieszonki Rathke'go (RCC), mikrogruczolak przysadki (MA), hipoplazja przysadki oraz ektopia płata tylnego przysadki (EPP).

3. Czaszkogardlak u dzieci z GPD jest zmianą znacznie rzadziej występującą niż inne zmiany ogniskowe okolicy siodła tureckiego.
4. Wzorce sygnałów torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) oraz mikrogruczolaków przysadki (MA) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) są zróżnicowane.
5. Ektopia płata tylnego przysadki (EPP) wykazuje taki sam wzorzec sygnału we wszystkich przypadkach.

1.5.2. Wnioski szczegółowe

1. Wymiar przednio-tylny (AP) gruczołu jest statystycznie najistotniejszym kryterium w określaniu konieczności podania kontrastu gadolinowego w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD.
2. Najczęściej występującą zmianą ogniskową przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) jest torbiel kieszonki Rathke'go (RCC).
3. Drugą najczęściej występującą zmianą ogniskową przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) jest mikrogruczolak przysadki.
4. Najczęstszymi zmianami strukturalnymi przysadki rozpoznawanymi u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) są hipoplazja przysadki oraz ektopia płata tylnego przysadki (EPP).
5. Wzorce sygnałów torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) są bardzo zróżnicowane.
6. Wzorce sygnałów mikrogruczolaków przysadki (MA) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD) są stosunkowo zróżnicowane.
7. Wszystkie ektopie płata tylnego przysadki (EPP) wykazywały hiperintensywny sygnał w obrazach T1-zależnych.

2. Summary

2.1 Admission

One of the criteria for the eligibility of children with growth or puberty disorders (GPD) for hormonal treatment is the exclusion of focal lesions in the area of sellar region in MRI of the pituitary gland. The currently used pituitary MR examination protocol includes intravenous administration of a gadolinium-based contrast agent (GBCA) in each Patient. It is well known that the use of both gadolinium contrast agents and sedation in younger children is not indifferent to the developing human body.

The introduction of a non-invasive MR imaging protocol to assess the pituitary gland in children with GPD into clinical practice would have several benefits.

Performing an MRI of the pituitary gland without administering a gadolinium contrast agent in obvious cases would, first of all, protect children from unnecessary exposure to gadolinium compounds and the related side effects, including the potential accumulation of GBCA, e.g. in brain tissues, secondly, it would be possible to shorten the time of the examination itself.

A shorter examination would mean a shorter time of general anesthesia in younger children, as well as an increase in the number of cooperating patients, in whom it would be possible to perform technically correct (without motor artifacts) examinations without the use of sedation.

The time savings that would be obtained by reducing the number of post-contrast examinations would allow additional MRI examinations to be performed, thus increasing their availability, which in turn would accelerate further clinical management in children with GPD. This aspect is particularly important in countries such as Poland, where access to MRI examinations is still limited.

Therefore, the propriety of the use of gadolinium-based contrast agents (GBCA) in the MRI diagnosis of the pituitary gland in children with growth or puberty disorders (GPD) was assessed.

An attempt was also made to define a new imaging protocol limiting the use of GBCA in MRI examination of the pituitary gland in this group of pediatric patients.

Moreover, the assessment of focal lesions and structural disorders of the pituitary gland in children with growth or puberty disorders (GPD) was performed.

The signal patterns of particular focal lesions, such as: Rathke's cleft cysts (RCC), pituitary microadenomas (MA) and ectopic posterior pituitary glands (EPP), were also evaluated.

2.2 Objectives

2.2.1. Main objectives

2.2.1.1. Analysis of the diagnostic value of the pituitary magnetic resonance imaging in children with growth or puberty disorders (GPD) without the use of gadolinium-based contrast agent (GBCA).

2.2.1.2. Analysis of the frequency of focal lesions in children with GPD.

2.2.1.3. Analysis of the dimensions of the pituitary gland and selected focal lesions identified in the MRI of the pituitary in children with GPD.

2.2.1.4. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of selected focal lesions visualized in MRI of the pituitary gland in children with GPD.

2.2.2. Detailed objectives

2.2.2.1. (Ad. 2.2.1.1. Analysis of the diagnostic value of the pituitary magnetic resonance imaging in children with growth or puberty disorders (GPD) without the use of gadolinium-based contrast agent (GBCA).)

2.2.2.1.1 Determination of criteria indicating the necessity to perform post-contrast MRI of the pituitary gland in children with GPD.

2.2.2.1.2. Defining a new algorithm for the imaging diagnosis of children with GPD using only native (without contrast agent) MRI sequences of the pituitary gland.

- 2.2.2.2. (Ad. 2.2.1.2. Analysis of the frequency of focal lesions in children with GPD.)
 - 2.2.2.2.1. Analysis of the frequency of Rathke's cleft cysts in children with GPD.
 - 2.2.2.2.2. Analysis of the frequency of pituitary adenoma in children with GPD.
 - 2.2.2.2.3. Analysis of the frequency of ectopic posterior pituitary in children with GPD.
 - 2.2.2.2.4. Analysis of the frequency of other focal lesions or structural disorders of the pituitary in children with GPD.
 - 2.2.2.2.5. Analysis of the frequency of other coexisting pathologies visualized in the MRI of the pituitary gland in children with GPD.

- 2.2.2.3. (Ad. 2.2.1.3. Analysis of the dimensions of the pituitary gland and selected focal lesions identified in the MRI of the pituitary in children with GPD.)
 - 2.2.2.3.1. Analysis of the dimensions of the pituitary gland in children with GPD.
 - 2.2.2.3.2. Analysis of the dimensions of Rathke's cleft cysts in children with GPD.
 - 2.2.3.4. Analysis of the dimensions of pituitary adenoma in children with GPD.

- 2.2.2.4. (Ad. 2.2.1.4. Analysis of signal patterns in T1- and T2-weighted images of selected focal lesions visualized in MRI of the pituitary gland in children with GPD.)
 - 2.2.2.4.1. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of Rathke's cleft cysts in children with GPD.
 - 2.2.2.4.2. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of pituitary microadenomas in children with GPD.
 - 2.2.2.4.3. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of ectopic posterior pituitary in children with GPD.

2.3 Material and methods

The retrospective study included a re-analysis of 567 MR examinations of the pituitary gland in children with growth or puberty disorders (GPD) treated at the Department of Endocrinology and Diabetology of Developmental Age in Wroclaw (boys / girls, 308/259; mean age \pm SD, 6.99 ± 2.59 years). Two sets of sequences were generated from each MR scan: Set 1, which included standard sequences (i.e., T1- and T2-weighted images in the coronal and

sagittal planes) without the use of contrast agent, and Set 2, which included standard sequences before and after contrast administration (i.e. conventional MRI examination of the pituitary gland).

The differences in the visibility of focal pituitary lesions between pairs of sets from the same patient (Set 1 and Set 2) were statistically analyzed, which allowed for the assessment of the propriety of GBCA use in children with growth or puberty disorders.

The purposefulness of the use of gadolinium-based contrast agents (GBCA) in the MRI diagnosis of the pituitary gland in children with growth or puberty disorders (GPD) was assessed. For this purpose, a number of risk factors were statistically analyzed, including geometric criteria such as pituitary gland dimensions: transverse (TR), cranio-caudal (CC), antero-posterior (AP) and the volume of the gland.

The frequency of particular focal lesions and structural disorders of the pituitary gland were also analyzed, as well as the signal patterns of Rathke's cleft cyst (RCC), pituitary microadenoma (MA) and ectopic posterior pituitary (EPP).

2.4 Results

In MRI examinations without contrast administration (Sets 1), the diagnosis was correctly made in 97.1% of cases (553/567), including 85% of examinations with visualized focal lesions in total. The diagnosis changed significantly in only one patient (0.18% of all patients) with 1 pituitary microadenoma recognized only after GBCA administration. This 1 microadenoma was not visible in the native MRI examination (in Set 1). The remaining 13 focal lesions diagnosed only after contrast administration were benign Rathke's cleft cysts, with no clinical significance.

Statistical analysis showed the advantage of geometric criteria over others in determining the propriety of the use of a contrast agent in the MRI examination of the pituitary gland in children with GPD. The antero-posterior dimension (AP) of the pituitary gland was assessed as the most important predictor of both analyses. The results of the logistic regression analysis for the AP dimension were as follows: OR = 2.23, 95% CI, 1.35 to 3.71, p-value = 0.002 and the ROC analysis were as follows: AUC: 72, 9% with a cut-off of 7.5 mm and sensitivity / specificity ratios: 69.2% / 73.5%.

Two types of focal lesions were diagnosed in children with growth or puberty disorders in the pituitary MRI examination: Rathke's cleft cyst (RCC), which was visible in 11.6% of patients, and pituitary microadenoma (MA), which occurred in another 0.9 % kids. The study also showed structural disorders in the gland, including ectopic posterior pituitary (EPP), which was visible in 3.5% of patients.

The mean size of the pituitary gland in pediatric patients with growth or puberty disorders (GPD) in general for the cranio-caudal (CC) dimension was 3.8 mm, In the case of focal lesions, the mean size of the pituitary microadenomas was 3 mm, and the size of Rathke's cleft cysts was 3.4 mm.

The analysis of signal patterns on the T1- and T2-weighted images of focal lesions in the sellar region in children with GPD showed various results for Rathke's cleft cysts (RCC) and pituitary microadenomas (MA). In the case of ectopic posterior pituitary (EPP), the same signal pattern was observed in all patients - a high signal on the T1-weighted images.

2.5. Conclusions

2.5.1. Main conclusions:

1. In majority of children with growth or puberty disorders (GPD), it is possible to omit the use of gadolinium-based contrast agent (GBCA) in the MRI examination of the pituitary gland, which is performed in order to exclude focal lesions of the pituitary before planned hormonal treatment.
2. The most common focal lesions or structural disorders in children with growth or puberty disorders (GPD) visualized in pituitary MRI are Rathke's cleft cyst (RCC), pituitary microadenoma (MA), pituitary hypoplasia, and ectopic posterior pituitary (EPP).
3. The craniopharyngioma in children with GPD is a much less frequent entity than other focal lesions in the sellar region.
4. Signal patterns of Rathke's cleft cysts (RCC) and pituitary microadenomas (MA) in children with growth or puberty disorders (GPD) are varied.
5. The ectopic posterior pituitary (EPP) shows the same signal pattern in all cases.

2.5.2. Detailed conclusions:

1. The antero-posterior dimension (AP) of the pituitary gland is statistically the most significant criterion in determining the need for gadolinium administration in pituitary MRI in children with GPD.
2. The most common focal lesion of the pituitary gland in children with growth or puberty disorders (GPD) is Rathke's cleft cyst (RCC).
3. The second most common focal lesion of the pituitary gland in children with growth or puberty disorders (GPD) is pituitary microadenoma (MA).
4. The most common structural disorders of the pituitary gland diagnosed in children with growth or puberty disorders (GPD) are pituitary hypoplasia and ectopic posterior pituitary (EPP).
5. The signal patterns of Rathke's cleft cysts (RCC) in children with growth or maturation disorders (GPD) are very diverse.
6. The signal patterns of the pituitary microadenomas (MA) in children with growth or puberty disorders (GPD) are relatively diverse.
7. Ectopic posterior pituitary (EPP) showed a hyperintense signal on the T1-weighted images in all Patients.