

UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Marta Michali-Stolarska

*Wartość badania rezonansu magnetycznego
w obrazowaniu przysadki u dzieci
z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania płciowego*

Rozprawa doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

Wrocław 2022

SPIS SKRÓTÓW

ACTH – hormon adrenokortykotropowy

ADC - apparent diffusion coefficient - rzeczywisty współczynnik dyfuzji

AFP - alfa-fetoproteina

ALARA - As Low As Reasonably Achievable – tak nisko jak jest to realnie możliwe

AMH - anti-Müllerian hormone - hormon antymüllerowski

AUC - area under the curve - obszar powierzchni pod krzywą w analizie ROC

AP - antero-posterior dimension - wymiar przednio-tylny

β HCG - gonadotropina kosmówkowa

CA-125 - cancer antigen 125 - antygen nowotworowy 125

CBTRUS - Central Brain Tumor Registry of the U.S. - Centralny Rejestr Guzów Mózgu w Stanach Zjednoczonych

CC - cranio-caudal dimension - wymiar czaszkowo-ogonowy

CEA - carcino-embryonic antigen - antygen rakowo-płodowy

Cho - cholina

CI 95% - confidence 95% intervals -przedziały 95% ufności

Cr - kreatyna

DHEA - dehydroepiandrosteron

DWI - diffusion-weighted imaging - obrazowanie MR zależne od dyfuzji

ECR - European Congress of Radiologii - Europejski Kongres Radiologiczny

EMA - European Medicines Agency - Europejska Agencja Leków

EPP - ectopic posterior pituitary - ektopia płata tylnego przysadki

ESUR - European Society of Urogenital Radiology - Europejskie Towarzystwo Radiologii Moczowo-Płciowej

FSE – fast spin echo - szybkie sekwencje echa spinowego

FSH – follicle-stimulating hormone - hormon folikulotropowy

GBCA - gadolinium-based contrast agent - gadolinowy środek kontrastowy

Gd³⁺ - jon gadolinu

GH – growth hormone - hormon wzrostu

GHBP - GH-binding protein - białko wiążące hormon wzrostu

GHRH – GH-releasing hormone - neurohormon uwalniający hormon wzrostu (somatoliberyna)

GHRP - GH-releasing peptide - grelina

GnRH - gonadotropin-releasing hormone - gonadoliberyna

GPD (dzieci z GPD) - growth or puberty disorders - dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania
HPG axis - hypothalamic-pituitary-gonadal axis - oś podwzgórze-przysadka-gonady
IGF-1 – insulin-like growth factor 1 - insulinopodobny czynnik wzrostu (somatomedyna)
IGFBP - IGF-binding protein - białko wiążące IGF
IGHD - idiopathic growth hormone deficiency - idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu
ISS - idiopathic short stature - idiopatyczny niedobór wzrostu
IUGR - intrauterine growth restriction - wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu
KIGS - Pfizer International Growth Study - Międzynarodowe badanie wzrostu firmy Pfizer
KND - kisspeptyna–neurokinina–dynorfina
KOWD - konstytucjonalne opóźnienie zrastania i dojrzewania
LH – luteinizing hormone - hormon luteotropowy -j.w.
LHRH - luteinizing hormone-releasing hormone - hormon uwalniający hormon luteotropowy
MA - microadenoma - mikrogruczolak
MEN 1 i MEN 4 - Multiple endocrine neoplasia type 1 and type 4 - mnoga gruczolakowatość
wewnątrzwydzielnicza typu 1 i typu 4
mI - mioinozytol
MR - magnetic resonance - rezonans magnetyczny
MRS - magnetic resonance spectroscopy - spektroskopia rezonansu magnetycznego
NAA - N-acetyloasparaginian
NCDB - The National Cancer Database - Narodowa Nowotworowa Baza Danych
NFA - non-functioning adenoma - gruczolak nieczynny hormonalnie
NSF - nephrogenic systemic fibrosis - nerkopochodne zwłóknienie układowe
OGHD - other growth hormone deficiency - niedobór hormonu wzrostu o znanym podłożu
OR - odds ratio - iloraz szans (regresja logistyczna)
OUN - ośrodkowy układ nerwowy
PD - precocious puberty - przedwczesne dojrzewanie
PPD (CPP) - central precocious puberty - prawdziwe (centralne) przedwczesne dojrzewanie
PRL - prolaktyna
PSIS - pituitary stalk interruption syndrome - zespół przerwania szypuły przysadki
p - value – współczynnik istotności statystycznej
RCC - Rathke's cleft cyst - torbiel kieszonki Rathke'go
ROC - receiver operating characteristic
SD - standard deviation - odchylenie standardowe
SGA - small for gestational age - płód za mały w stosunku do wieku ciążowego

SNP - somatotropinowa niedoczynność przysadki

SOD - septo-optic dysplasia - dysplazja przegrodowo-oczna

SRIH - somatotropin-release-inhibiting hormone - somatostatyna

T - Tesla

T1-WI and T2-WI - T1- and T2-weighted images - obrazy T1- zależne oraz T2-zależne

TK – tomografia komputerowa

TR - transverse dimension - wymiar poprzeczny

TSH – thyroid-stimulating hormone - hormon tyreotropowy

WNP - wielohormonalna niedoczynność przysadki

V - pituitary volume - objętość przysadki

Spis Treści

SPIS SKRÓTÓW	3
SPIS TREŚCI.....	6
1. WSTĘP	9
1.1. EMBRIOLOGIA PRZYSADKI	10
1.2. ANATOMIA PRZYSADKI	14
1.2.1. Anatomia przysadki w badaniu MR.....	20
1.3. METODY OBRAZOWANIA PRZYSADKI	23
1.3.1. Tomografia komputerowa (TK)	23
1.3.2. Rezonans magnetyczny (MR)	25
1.4. OBRAZ KLINICZNY U DZIECI Z ZABURZENIAMI WZROSTU LUB DOJRZEWANIA	28
1.4.1. Diagnostyka radiologiczna zaburzeń hormonalnych u dzieci	28
1.4.2. Charakterystyka pojęcia zaburzeń wzrostu	29
1.4.3. Charakterystyka pojęcia zaburzeń dojrzenia płciowego.....	37
1.5. GUZY PRZYSADKI I OKOLICY OKOŁOSIODŁOWEJ U DZIECI.....	44
1.5.1. Epidemiologia guzów przysadki i okolicy okołosiodłowej u dzieci.....	44
1.6. PATOLOGIE OKOLICY SIODŁA TURECKIEGO U DZIECI.....	45
1.6.1. Zmiany strukturalne okolicy siodła tureckiego u dzieci	45
1.6.2. Zmiany ogniskowe okolicy siodła tureckiego u dzieci	47
1.7. ŚRODKI KONTRASTOWE STOSOWANE W BADANIACH.....	50
2. CELE PRACY	55
2.1. CELE GŁÓWNE PRACY	55
2.2. CELE SZCZEGÓLOWE PRACY	55
3. MATERIAŁ I METODY	57
3.1. GRUPA BADANA.....	57
3.2. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	59
3.3. CHARAKTERYSTYKA GRUPY KONTROLNEJ	69
3.4. PARAMETRY TECHNICZNE SPRZĘTU I ANALIZA BADAŃ	70
3.5. METODY STATYSTYCZNE	70
4. WYNIKI	72
4.1. ANALIZA WYMIARÓW PRZYSADKI.....	72
4.1.1. Analiza statystyczna wymiarów przysadki	76
4.2. ANALIZA CZĘSTOŚCI ZMIAN OGNISKOWYCH PRZYSADKI	83
4.2.1. Analiza częstości zmian ogniskowych przysadki z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego i płci.....	85
4.3. ANALIZA CZĘSTOŚCI ZMIAN OGNISKOWYCH PRZYSADKI - OCENA WARTOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ NATYWNEGO MR PRZYSADKI U DZIECI Z GPD.....	88
4.4. ANALIZA WYMIARÓW ZMIAN OGNISKOWYCH	98

4.5. ANALIZA WZORCÓW SYGNAŁU W OBRAZACH T1- I T2 -ZALEŻNYCH W BADANIACH MR ROZPOZNANYCH ZMIAN OGNISKOWYCH PRZYSADKI	102
4.5.1. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR torbieli kieszonki Rathke'go (RCC).....	102
4.5.2. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR mikrogruczolaka przysadki (MA).....	103
4.5.3. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR ektopii płata tylnego przysadki.....	103
4.5.4 Analiza statystyczna wzorców sygnału.....	104
4.6. INNE WSPÓŁISTNIEJĄCE ZMIANY MÓZGOWIA STWIERDZONE W BADANIU MR PRZYSADKI DZIECI Z GPD	111
5. DYSKUSJA	120
5.1. CZĘSTOŚĆ ZMIAN OGNISKOWYCH PRZYSADKI W OGÓLNEJ POPULACJI DZIECIĘCEJ.	120
5.1.1 Czaszkogardlak - rozważania epidemiologiczne.....	122
5.2. ZMIANY OGNISKOWE WYSTĘPUJĄCE U DZIECI Z ZABURZENIAMI ENDOKRYNOLOGICZNYMI	128
5.2.1 Niedobór wzrostu	128
5.2.2 Przedwczesne dojrzewanie	131
5.2.3 Wzrost nadmierny, gigantyzm	133
5.3. WYBRANE DANE DEMOGRAFICZNE ZMIAN OGNISKOWYCH U DZIECI	134
5.3.1. Gruczolaki	134
5.3.2. Torbiele kieszonki Rathke'go (RCC).....	137
5.4. WZORCE SYGNAŁÓW DLA TYPOWYCH ZMIAN OGNISKOWYCH ROZPOZNAWANYCH W BADANIACH MR PRZYSADKI U DZIECI Z ZABURZENIAMI HORMONALNYMI	140
5.4.1 Wzorce sygnału gruczolaka przysadki	140
5.4.2 Wzorce sygnału torbieli kieszonki Rathke'go.....	141
5.5. WARTOŚĆ BADANIA NATYWNEGO MR PRZYSADKI W DIAGNOSTYCE DZIECI Z GPD.....	144
5.6. PROBLEM SZKODLIWOŚCI GBCA STOSOWANYCH RUTYNOWO W DIAGNOSTYCE DZIECI Z GPD	147
5.7. PROBLEM SZKODLIWOŚCI ZNIECZULENIA OGÓLNEGO STOSOWANEGO W DIAGNOSTYCE MŁODSZYCH DZIECI Z GPD	149
5.8. PROPOZYCJA NOWEGO ALGORYTMU POSTĘPOWANIA W DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ DZIECI Z ZABURZENIAMI WZROSTU I DOJRZEWANIA.....	150
5.9. STUDIUM PRZYPADKÓW	153
5.9.1. Typowe zespoły zaburzeń klinicznych.....	153
5.9.2. Trudności Diagnostyczne	166
5.10. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ PRACY	175
5.11. WSTĘPNE OPUBLIKOWANE DONIESIENIA WŁASNE	175
6. WNIOSKI.....	178
6.1. WNIOSKI OGÓLNE:	178
6.2. WNIOSKI SZCZEGÓŁOWE.....	179
6.3 SPODZIEWANE KORZYŚCI.....	180
7. STRESZCZENIE.....	181

7.1 WPROWADZENIE	181
7.2 CELE PRACY.....	182
7.2.1. <i>Cele główne pracy</i>	182
2.2. <i>Cele szczegółowe pracy</i>	182
7.3 MATERIAŁ I METODY	184
7.4 WYNIKI.....	184
7.5. WNIOSKI.....	185
7.5.1. <i>Wnioski ogólne:</i>	185
7.5.2. <i>Wnioski szczegółowe</i>	186
8. SUMMARY	187
8.1 ADMISSION.....	187
8.2 OBJECTIVES.....	188
8.2.1. <i>Main objectives</i>	188
8.2.2. <i>Detailed objectives</i>	188
8.3 MATERIAL AND METHODS.....	189
8.4 RESULTS.....	190
8.5. CONCLUSIONS	191
8.5.1. <i>Main conclusions:</i>	191
8.5.2. <i>Detailed conclusions:</i>	191
SPIS TABEL	193
SPIS RYCIN.....	195
BIBLIOGRAFIA	198

1. WSTĘP

Jedną z przyczyn zaburzeń rozwoju fizycznego u dzieci o podłożu hormonalnym może być obecność zmian organicznych mózgowia a w szczególności przysadki. Obecnie jednym z ważniejszych elementów diagnostyki zaburzeń wzrostu lub dojrzewania (GPD, growth or puberty disorders) u dzieci, zaraz po ocenie endokrynologicznej, jest obrazowa analiza przysadki z zastosowaniem technik rezonansu magnetycznego (MR, magnetic resonance) w kierunku występowania w jej obrębie zmian ogniskowych, w tym hormonalnie czynnych gruczolaków.^{1,2}

Wprowadzenie dedykowanego protokołu badania MR tego gruczołu umożliwiło precyzyjniejszą jego ocenę oraz zwiększyło rozpoznawalność zmian ogniskowych w jego zakresie. Protokół badania MR przysadki, którego obecna forma z późniejszymi ulepszeniami istnieje od lat 90-tych XX wieku,³⁻⁵ obejmuje zastosowanie bardzo cienkich warstw przekroju, wąskiego pola obrazowania ukierunkowanego na przysadkę oraz podanie kontrastu gadolinowego (GBCA, gadolinium-based contrast agent),^{2,4} który według aktualnej wiedzy medycznej nie jest obojętny dla organizmu ludzkiego.

Oprócz znanych od dawna objawów niepożądanych po podaniu GBCA takich jak m.in reakcje alergiczne, w tym reakcja anafilaktyczna, tudzież nerkopochodne włóknienie układowe (przy współistniejącej niewydolności nerek),^{6,7} w ostatnich latach w literaturze naukowej pojawiły się także doniesienia o możliwym odkładaniu się związków gadolinu w organizmie ludzkim, między innymi w niektórych strukturach mózgowia (gałka błada i jądro zębate).^{8,9} Ponadto analizy badań pokontrastowych przeprowadzonych u dzieci sugerują, że ich mózgowia są bardziej podatne na odkładanie się tych związków.^{10,11} 30 lat temu kiedy aparatura medyczna oraz techniki obrazowania były mniej zaawansowane, a wiedza, oraz doświadczenie radiologów i klinicystów z pewnością mniejsze, stosowanie środków kontrastowych miało istotny wpływ na proces diagnostyczny. Obecnie możliwe jest zobrazowanie zmian ogniskowych przysadki o średnicy większej niż 1-2 mm bez konieczności stosowania GBCA.

W ciągu ostatniej dekady pojawiły się również obawy dotyczące możliwego szkodliwego wpływu znieczulenia ogólnego stosowanego u noworodków i małych dzieci.¹²⁻¹⁶ Badania na zwierzętach wykazały, że wielokrotne lub długotrwałe wprowadzanie w stan narkozy jest potencjalnie neurotoksyczne i może powodować opóźnienie rozwoju funkcji poznawczych.¹⁷⁻¹⁹

Aktualne doniesienia wzbudzają niepokój w środowisku medycznym i automatycznie prowokują pytania: czy potencjalne odkładanie się związków gadolinu w mózgowiu może mieć szkodliwy wpływ na zdrowie Pacjentów, czy rozwijające się centralne układy nerwowe Pacjentów pediatrycznych będą wykazywały większą wrażliwość na długotrwałe, potencjalnie neurotoksyczne skutki akumulacji GBCA w głębokich strukturach mózgowia^{10,11} oraz czy możliwe jest ograniczenie stosowania kontrastu gadolinowego w obrazowaniu przysadki u dzieci.^{5,20-22} Pominięcie podania środka kontrastowego pozwoliłoby na uzyskanie dodatkowych korzyści, takich jak skrócenie czasu badania, a u najmłodszych Pacjentów umożliwiłoby także skrócenie czasu znieczulenia ogólnego, którego zastosowanie jest niezbędne w tej grupie Pacjentów.^{2,23}

Niniejsza praca poświęcona jest wyżej przedstawionym zagadnieniom i powstała w oparciu o doświadczenia własne i materiał kliniczny zebrany w czasie przeprowadzania badań rezonansu magnetycznego u dzieci w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Grupę badaną stanowili Pacjenci pediatryczni Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieków Rozwojowych we Wrocławiu diagnozowani w tamtejszym ośrodku z powodu zaburzeń wzrostu lub dojrzewania.

1.1. Embriologia przysadki

Dwoista natura przysadki wynika z jej embiogenezy, w przebiegu której w tworzeniu gruczołu biorą udział dwa różne zawiązki ektodermy, które na pewnym etapie łączą się ze sobą.²⁴⁻²⁷ Część gruczołowa przysadki (adenohypophysis) – zwana także płatem przednim rozwija się z nabłonka ektodermalnego pierwotnej jamy ustnej (stomatodeum), zaś część nerwowa (neurohypophysis) – płat tylny powstaje z nabłonka neuroektodermalnego dna trzeciej komory mózgu, wchodzącej w skład międzymózgowia. Ektodermalna płytką przedstrunowa, z której w 4 tygodniu życia zarodka powstanie płat przedni, indukuje różnicowanie nabłonka zawiązka gruczołowego, który z kolei wpływa indukująco na zawiązek neuroektodermy.²⁴⁻²⁸

Około 21 dnia płytką przysadkową, przylegającą ściśle do cewy mózgowej, rozrasta się, grubieje i fałdując się tworzy tzw. kieszonkę przysadkową (Rathkego)^{25,27} Niekiedy oprócz kieszonki Rathkego, powstaje także druga mniejsza kieszonka Seessela, która może włączyć się do tworzenia części gruczołowej przysadki. Pozostałość zarówno kieszonki Rathkego, jak i Seessela może być miejscem rozwoju guza przysadki (craniopharyngioma).²⁷

Około 40 dnia stykające się z kieszonką dno międzymózgowia, późniejsze dno trzeciej komory, grubieje i tworzy wyrostek lejkwaty (processus infundibularis), który swoim wierzchołkiem przylega do tylnej powierzchni kieszonki przysadkowej. Wierzchołek ten rozrasta się w maczugowaty płat tylny przysadki. Wyróżnia się kolbkowato zgrubiały odcinek końcowy tworzący właściwy płat tylny oraz cieńszą, łączącą go z lejkiem szypułę przysadki, do której wnika zachyłek komory trzeciej.^{25,27}

W czasie gdy zawiązuje się płat tylny, kieszonka przysadkowa oddziela się od sklepienia pierwotnej jamy ustnej. Początkowo jest z nią połączona przewodem przysadkowo-gardłowym (ductus hypophyseopharyngeus), który następnie zanika w części środkowej. Z zachowanej części początkowej, powstaje później tzw. przysadka gardłowa (hypophysis pharyngea),^{25,27} zaś z części końcowej przewodu powstaje płat przedni przysadki. Wyjątkowo mogą przetrwać również środkowe odcinki przewodu i utworzyć dodatkowe skupienia tkanki gruczołowej. W czasie prawidłowego rozwoju między przysadką i błoną śluzową gardła powstaje trzon kości klinowej, sam gruczoł zaś umiejscawia się w zagłębieniu siodła tureckiego tej kości. Niekiedy w kości klinowej może zachować się kostny kanał czaszkowo-gardłowy (canalis craniopharyngeus) będący pozostałością przewodu przysadkowo-gardłowego.²⁵

Oddzielona od sklepienia pierwotnej jamy ustnej kieszonka przysadkowa przekształca się w spłaszczony pęcherzyk, który obejmuje po bokach płat tylny przysadki. W pęcherzyku tym wyróżnia się ścianę przednią (obwodową) i tylną, która jest oddzielona od płata tylnego warstwą tkanki mezenchymatycznej. Ściana przednia rozrasta się i grubieje, a jej nabłonek tworzy liczne rozgałęzione pasma wśród sieci naczyń włosowatych zatokowych, co prowadzi do powstania części głównej płata przedniego (pars principalis lobi anterioris). Z górnej części pęcherzyka, na powierzchnię szypuły płata tylnego, wyrastają pasemka nabłonkowe dochodzące zwykle do dolnej granicy lejka. Pasma te stanowią zawiązek tzw. części guzowej (pars tuberalis) płata przedniego.^{25,27}

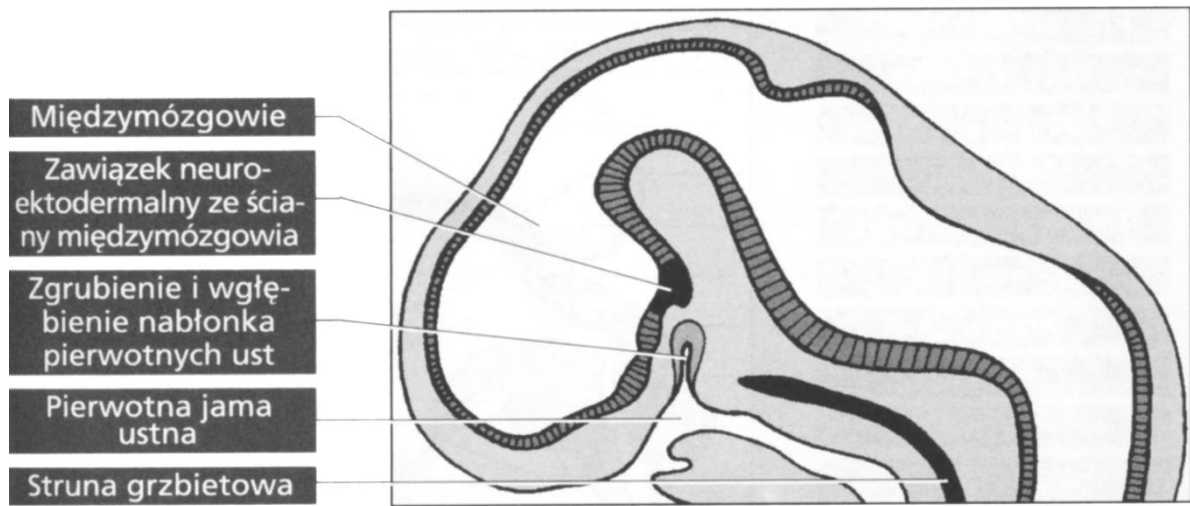
Ściana tylna pęcherzyka przysadki, która początkowo oddzielona jest od ściany przedniej szczelinowatym światłem pęcherzyka, tzw. jamą przysadki (cavum hypophysis), rozrasta się słabiej niż ściana przednia. Z jej nielicznych, krótkich pasemek nabłonkowych powstają drobne pęcherzyki i skupienia nabłonkowe części pośredniej (pars intermedia) płata przedniego.^{25,27} W części tej do końca drugiego roku życia dziecka utrzymują się pozostałości jamy przysadki pod postacią pęcherzyków, następnie jama ta całkowicie zanika. Z nabłonka wyściełającego jamę przysadki bardzo często powstają drobne gruczoły śluzowe, które swymi częściami wydzielniczymi wnikają do płata tylnego. U mężczyzn występują one w 49% przypadków, natomiast u kobiet w 78%.²⁵

Płat tylny początkowo ma utkanie nabłonkowe, później różnicuje się ono w tkankę glejową (pituicyty), do której przez szypułę przysadki wnikają pęczki włókien nerwowych biegnących z jąder podwzgórza. Ostateczne ukształtowanie się płata tylnego następuje w czwartym miesiącu życia płodowego.^{25,27}

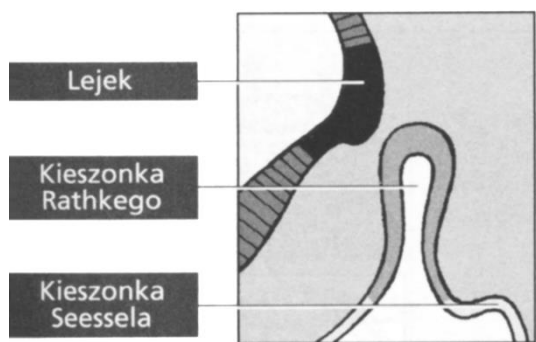
Płat przedni rozpoczyna produkcję hormonów już w trzecim miesiącu życia płodowego, zaś w czwartym miesiącu ma już miejsce proces różnicowania się komórek tego płata. W pasmach nabłonkowych powstają komórki zasadochłonne oraz kwasochłonne, zawierające zasadochłonne lub kwasochłonne ziarnistości, z kolei inne różnicują się do komórek barwnikoopornych pozbawionych ziarnistości. Z mezenchymy powstaje bogata sieć naczyń krwionośnych oraz skąpa tkanka łączna.^{25,27}

Schemat rozwoju przysadki przedstawiono na Rycinie 1.

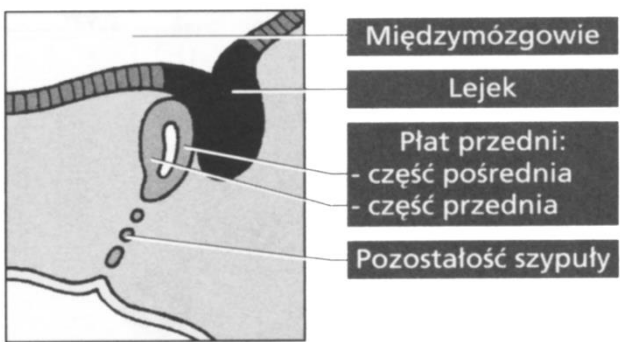
Przedstawiona poniżej embriogeneza przysadki jako połączenie dwóch różnych zawiązków ektodermy (fuzja części gruczołowej i części nerwowej przysadki) jest klasycznie opisywaną i uznawaną teorią w polskim piśmiennictwie.²⁴⁻²⁷ Niektórzy autorzy uważają jednak, że przysadka powstaje jako „pojedyncza struktura” z ektodermy powierzchniowej i neuroektodermy, gdzie obie warstwy ściśle do siebie przylegają od najwcześniejszych etapów embriogenezy na małym obszarze brzusznej powierzchni odcinka głowowego fałdu nerwowego.^{28,29} Podwzgórze wywiera zasadniczy wpływ na rozwój części gruczołowej, która od wczesnego etapu embriogenezy (41 dzień) jakby „owija się” wokół zawiązka płata tylnego przysadki, z którego po 8 tygodniu życia płodowego różnicuje się późniejszy lejek i część nerwowa. W tym okresie dochodzi też do wrastania naczyń krwionośnych w związek płata przedniego, który dzięki temu na późniejszych etapach rozwoju stanie się częścią gruczołową.^{28,29} Teoria ta znakomicie tłumaczy patogenezę rzadkiej malformacji, jaką jest przysadka podwójna.^{29,30}



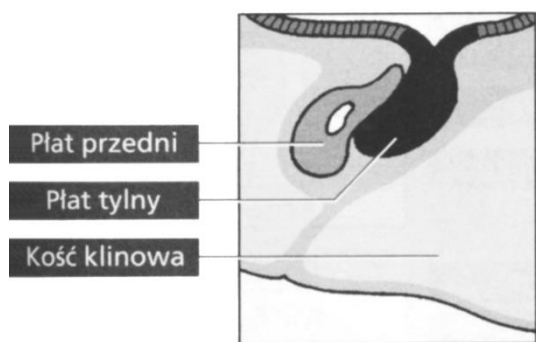
a



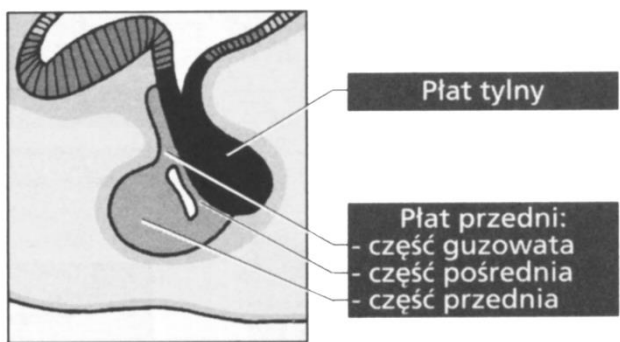
b



c



d



e

Rycina 1. Rozwój przysadki

Przekrój strzałkowy przez okolice przednią zarodka: a - około 35 dnia; b – około 42 dnia; c – około 60 dnia; d – w końcu 12 tygodnia; e – u noworodka.

Autor rysunku: H. Bartel²⁷

1.2. Anatomia przysadki

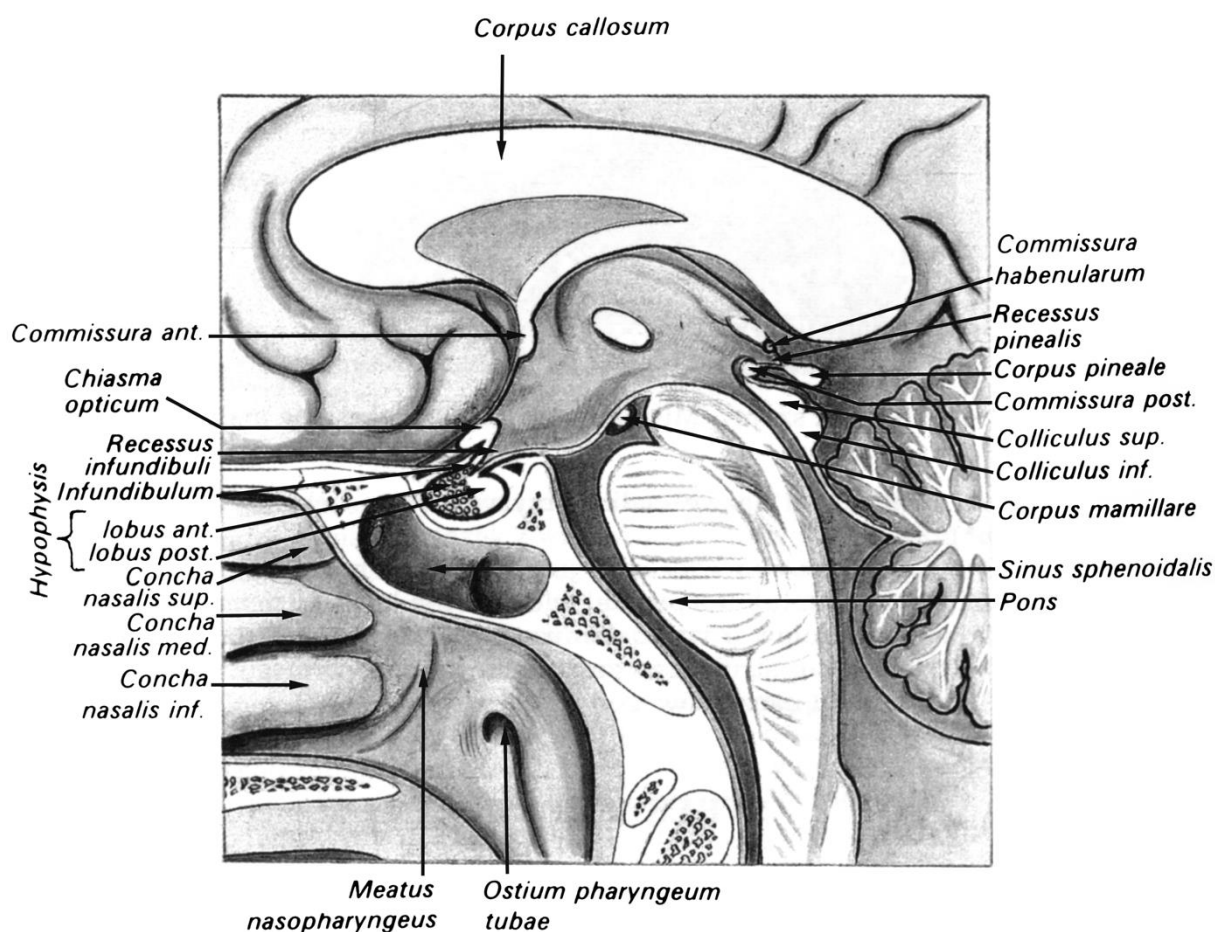
Po raz pierwszy dokładną anatomię przysadki opisał w 1543 roku belgijski anatom Andreas Vesalius. Wierzył on, że przysadka wytwarza śluz, który z mózgu wydzielany jest do jamy nosowej. Z tego właśnie względu przysadka nazwana została gruczołem śluzowym (glandula pituitaria; pituita = śluz).^{25,31}

Przysadka położona jest na podstawie mózgu, w siodle tureckim utworzonym przez zagłębienie w kości klinowej (Rycina 2.). Siodło tureckie ograniczone jest od przodu przez wzgórek siodła, a od tyłu przez wyrostki klinowe tylne. Boczne i górne ograniczenie siodła tworzą wypustki opony twardej, przyśrodkowe ściany zatok jamistych oraz przepona siodła.^{24-26,31-33} W zatokach jamistych obustronnie przebiegają tętnice szyjne wewnętrzne oraz nerwy czaszkowe III, IV, VI oraz pierwsza i druga gałąź nerwu V. Nerw VI jako jedyny biegnie w centralnej części zatoki jamistej w sąsiedztwie tętnicy szyjnej wewnętrznej, natomiast pozostałe nerwy znajdują się w ścianach bocznych zatoki.^{24,25,31-33}

Przepona siodła jest błoniastą wypustką opony twardej z centralnie położonym otworem, przez który przechodzi lejek. Otwór w przeponie siodła ma zmienną wielkość, co w niektórych przypadkach może spowodować wypadanie opony pajęczej zbiornika skrzyżowania w głąb siodła. Powyżej przepony siodła leży zbiornik nadsiodłowy, nerwy wzrokowe i ich skrzyżowanie, tętnice mózgu przednie oraz podwzgórze.^{24,26,32}

Skrzyżowanie nerwów wzrokowych zawiera krzyżujące się włókna dla obu odskroniowych pól widzenia i nie skrzyżowane dla odnosowych pól. Istnieją różne warianty położenia skrzyżowania nerwów wzrokowych, co skutkuje różnymi obrazami ubytków pola widzenia przy rozwijającym się guzie. W około 70% przypadków skrzyżowanie leży powyżej przepony siodła. W 15% przypadków umieszczone jest ono bardziej z przodu (chiasma praefixa) i wtedy objawy oczne mogą pojawić się we wczesnym stadium rozrostu guza. Natomiast u około 15% chorych, u których skrzyżowanie ma położenie bardziej tylne (chiasma postfixa), guz może osiągnąć znaczne rozmiary zanim ubytki w polu widzenia staną się zauważalne.^{24,31}

Przysadka jest ciałem elipsoidalnym, nieparzystym, ułożonym pośrodkowo o długiej osi poprzecznej.²⁴ Wysokość przysadki w dzieciństwie nie przekracza 6 mm, zaś w okresie pokwitania gruczoł osiąga około 8 mm u chłopców i 10 mm u dziewcząt. Szypuła przysadki nie powinna być grubsza niż 2,6 mm, a jej położenie bardzo często nie jest symetryczne względem linii pośrodkowej i u prawie 46% Pacjentów zbacza ona nieznacznie na jedną ze stron, co uważane jest za wariant normy.³⁴



Rycina 2. Schemat położenia przysadki.

Przekrój strzałkowy przez przysadkę, szyszynkę, zatokę klinową oraz tylny odcinek jamy nosowej. Prawa połowa preparatu – widok od strony lewej.

Autor rysunku: A. Bochenek.²⁵

Przysadka złożona jest z dwóch płatów, które są fizjologicznie i anatomicznie różne: większego płata przedniego nazywanego przysadką gruczołową (adenohypophysis), który stanowi 75% całkowitej objętości przysadki oraz mniejszego płata tylnego nazywanego przysadką nerwową (neurohypophysis).^{24,25,32,33,35}

Przedni płat przysadki dzieli się na trzy części: guzową – pars tuberalis, pośrednią – pars intermedia i część obwodową (główną) – pars principalis. **Część guzowa** jest cienkim pasmem tkanki obejmującym wokół szypułę przysadki aż do podstawy lejka.^{24,35} Prawdopodobnie nie pełni ona żadnej znaczącej funkcji endokrynej, jednak czasami może być miejscem początkowym dla rozwoju gruczolaków. Może również stanowić rezerwuar

resztkowej tkanki przysadki, która umożliwi utrzymanie funkcji wydzielniczej po „całkowitym” usunięciu gruczołu.³⁵

Część pośrednia sąsiaduje z tylną powierzchnią płata przedniego. Jest w dużym stopniu tworem szczątkowym u ludzi, chociaż w okresie życia płodowego i w ciąży powiększa się. Część pośrednia zawiera komórki z pro-opiomelanokortyną, które produkują kortikotropinę, hormon stymulujący melanocyty i β -endorfiny. Badania mikroskopowe wykazały obecność jednego lub więcej małych pęcherzyków wysłanych pojedynczą warstwą komórek nabłonka walcowatego lub sześciennego, wypełnionych treścią koloidową lub resztkami komórkowymi. Uważa się, że pęcherzyki te mogą być embriologicznymi pozostałościami kieszonki Rathkego, które czasami mogą się powiększyć, stając się istotnymi klinicznie i radiologicznie masami wewnątrzgruczołowymi.^{25,35}

Część obwodowa (główna) jest największą częścią płata przedniego przysadki, zawierającą komórki nabłonkowe i naczynia włosowate tworzące gruczoł.^{24,35}

Za pomocą technik immunocytochemicznych, barwienia histologicznego i mikroskopu elektronowego rozpoznano sześć różnych typów komórek:

Komórki hormonu wzrostu (GH) lub somatotropowe, zlokalizowane głównie w bocznych częściach gruczołu.

Komórki prolaktynowe (PRL) lub laktotropowe, także umiejscowione przede wszystkim w bocznych częściach gruczołu.

Komórki adrenokortykotropowe (ACTH) lub kortykolipotropowe, zlokalizowane głównie w części centralnej gruczołu w pobliżu płata tylnego.

Komórki gonadotropowe, składające się zarówno z komórek luteinizujących (LH), jak i produkujących hormon pobudzający wzrost pęcherzyków (FSH), znajdowane głównie w części centralnej, ale także w częściach bocznych.

Komórki tyreotropowe (TSH), które lokalizują się głównie w przednim odcinku środkowej części gruczołu.

Komórki obojętnochłonne, które są rozproszone w miększu przysadki.^{24,35}

Charakterystyczna lokalizacja przedstawionych typów komórek dobrze koreluje z częstym umiejscowieniem różnych typów gruczolaków przysadki, stwierdzanych chirurgicznie.^{24,35}

Płat tylny przysadki składa się z trzech części: wyrostka lejka (płata nerwowego – pars nervosa), który jest zasadniczą częścią tego płata, trzonu lejka (szypuły nerwowej), stanowiącego część nerwową lejka, oraz samego lejka – infundibulum (wyniosłości pośrodkowej guza popielatego), czyli górnego końca szypuły, połączonego z podwzgórzem.^{24,35} Płat ten zbudowany jest głównie z tkanki glejowej, której komórki

(pituicyty) pełnią funkcję podporową,³⁴ a co ważniejsze pomagają w przechowywaniu i uwalnianiu zgromadzonym w tej części gruczołu hormonów.³⁶ Ponadto płat tylny przenikają bezrdzenne włókna nerwowe pochodzące z podwzgórza w postaci pęczka i drogi nadwzrokowo-przysadkowej.

Płat tylny odpowiada za sekrecję dwóch głównych hormonów: wazopresyny (adiuretyny) i oksytocyny, które syntetyzowane są w jądrach nadwzrokowych i przykomorowych, położonych w przedniej części podwzgórza, a następnie włóknami nerwowymi transportowane do tego płata.^{25,26,33,35}

Unaczynienie przysadki

Przysadkę zaopatrują dwie pary tętnic przysadkowych górnych i jedna para tętnic przysadkowych dolnych. Tętnice dolne odchodzą bezpośrednio z tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA), zaś tętnice górne z gałęzi ICA, tętnicy łączącej tylnej lub z koła tętniczego mózgu.^{24,25,35}

Tętnice przysadkowe dolne (arteriae hypophysis inferiores), prawa i lewa, zaopatrują płat tylny i boczne części płata przedniego przysadki.^{24,25,37-39} Część gałązek przenika do części pośredniej tego płata i wspólnie z towarzyszącymi im żyłami tworzy spłot naczyniowy pośredni (plexus intermedius). Jedna z tętniczek spłotu biegnie ku części guzowej i tworzy silne zespolenie z tętnicą przysadkową górną, oddając po drodze gałązki do sieci płata przedniego, z kolei inne gałązki spłotu pośredniego odżywiają płat tylny.²⁵

Tętnice przysadkowe górne (arteriae hypophysis superiores), para przednia i para tylna, doprowadzają krew do części guzowej płata przedniego i rozgałęziając się tutaj tworzą spłot płaszczowy, okalający szypułę przysadki. Część naczyń tego spłotu oddaje krew do sieci włosowatych naczyń zatokowych części głównej płata przedniego, część przechodzi we włosniczki już w części guzowej i te łączą się z siecią włosowatą lejka, a przez nią z naczyniami podwzgórza. Inne naczynia spłotu wnikają do utkania nerwowego szypuły przysadki i tworzą w niej charakterystyczne kłębki, otoczone własnymi osłonkami. Z kłębków tych krew odpływa do krótkich żył, a przez nie do sieci żyłnej części głównej płata przedniego.²⁵

Główny odpływ żylny skierowany jest do zatok jamistych i zatok międzyjamistych opony twardej mózgowia.^{24,25,35} Możliwy jest też drugi, dodatkowy odpływ przez układ wrotny. Z kłębuszków szypuły krótkie żyły prowadzą krew do sieci żyłnej części głównej płata przedniego. Żyły te zbierają krew z naczyń włosowatych (kłębków szypuły) i na przeciwległym swym końcu oddają ją do drugiej sieci włosowatej (części głównej płata przedniego). Żyły te,

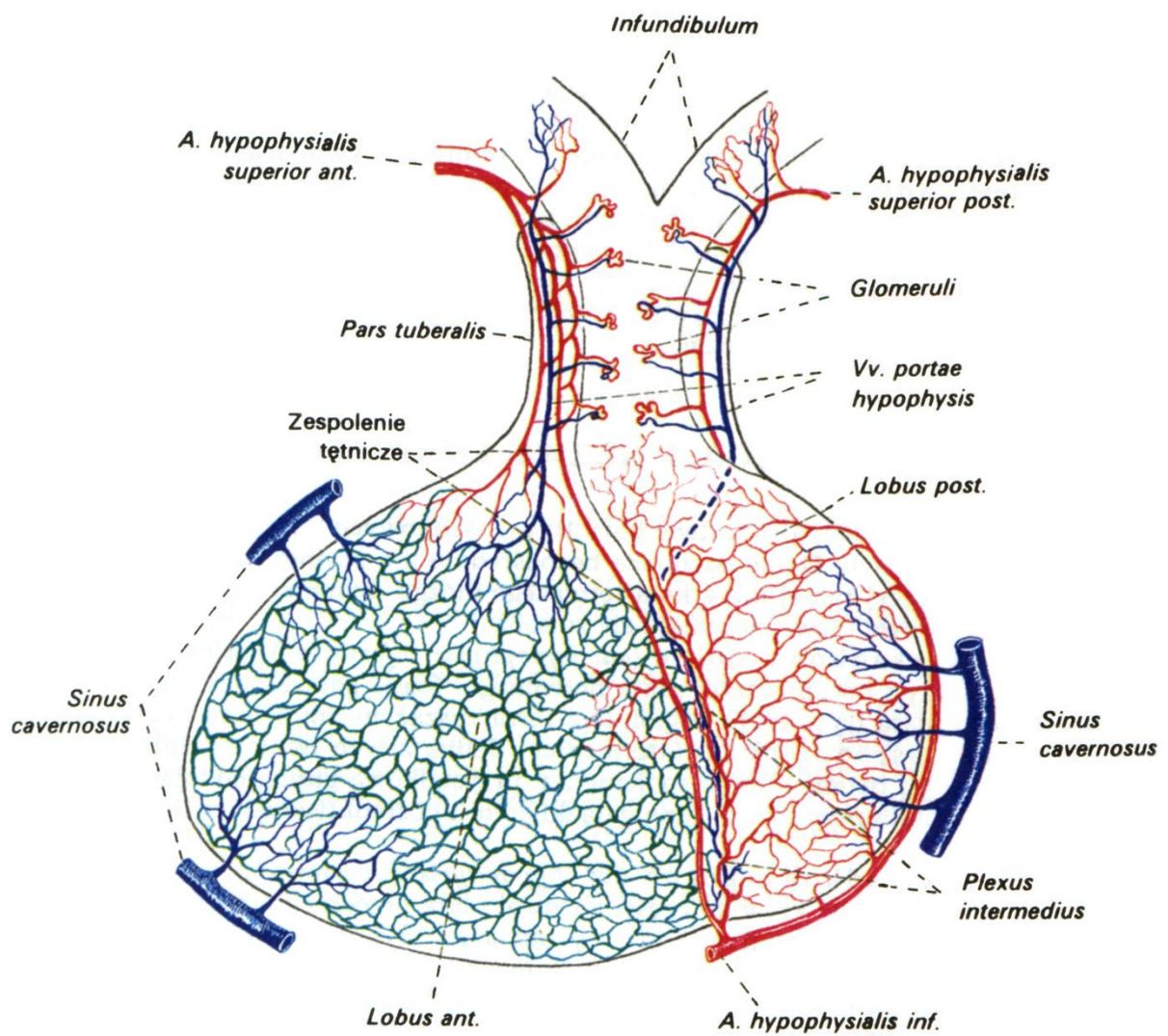
zwane **przysadkowymi żyłami wrotnymi**, nie mają zastawek przez co kierunek prądu krwi może w nich ulec odwróceniu. Wtedy prowadzą one krew z części głównej płata przedniego do części guzowej, następnie do szypuły oraz lejka a stąd do podwzgórza. Wraz z odwrotnym kierunkiem krwi zostaje odwrócony również kierunek odpływu hormonów płata przedniego.^{24,25} Zjawisko odpływu skierowanego w górę, przez system żył wrotnych do podwzgórza, leży u podstaw teorii, że mózg jest także docelowym narządem wewnątrzwydzielniczym.²⁴ Schemat unaczynienia przysadki przedstawia Rycina 3.

Naczynia limfatyczne przysadki długo nie były znane, jednak według najnowszych badań na myszach nie tylko udowodniono ich istnienie, ale także przypuszcza się, że adenophysis jest obfita w sieć naczyń limfatycznych. Co więcej, dowiedziono że istnieje także połączenie przysadki z tkanką limfatyczną nosogardła, co może stanowić drogę szerzenia się infekcji górnych dróg oddechowych do OUN.⁴⁰

Podsumowując należy podkreślić, że płat tylny otrzymuje krew bezpośrednio z tętnic przysadkowych dolnych, natomiast płat przedni zaopatrywany jest pośrednio przez system wrotny przysadki.^{26,35,37-39,41} Z takiej właśnie anatomii unaczynienia wynikają pewne patologiczne i obrazowe korelacje. Płat przedni ze względu na brak bezpośredniego zaopatrzenia w krew jest potencjalnie bardziej wrażliwy na niedokrwienie. Fakt ten może częściowo tłumaczyć zjawisko poporodowej martwicy przysadki (zespół Sheehana), tendencji dużych guzów przysadki do krwawienia czy centralnego niedokrwienia – udaru przysadki.³⁵ Ponadto brak bezpośredniego ukrwienia tętniczego płata przedniego ma swoje odzwierciedlenie w dynamicznych badaniach obrazowych przysadki,^{32,35,37-39,41} co zostanie dokładnie omówione w kolejnych rozdziałach.

Unerwienie przysadki

Nerwy przysadki pochodzą z części współczulnej układu autonomicznego oraz z podwzgórza. Włókna współczulne pochodzą ze splotu tętnicy szyjnej wewnętrznej i wraz z naczyniami wnikają do gruczołu, gdzie poszczególne włókna rozgałęziają się między naczyniami zatokowymi i komórkami, zwłaszcza płata przedniego. Z podwzgórza odchodzą liczne delikatne włókna bezrdzenne, które wzdłuż lejka (tworząc tzw. nerw lejkowy) i szypuły biegną głównie do płata tylnego, a stąd nieliczne włókna wnikają także do płata przedniego. Obecność zakończeń nerwowych stwierdzono również w części pośredniej przysadki.²⁵



Rycina 3. Unaczynienie przysadki. Widok od strony lewej.

Barwą czerwoną oznaczono tętnice i naczynia włosowate; barwą zieloną – sieci włosowate naczyń zatokowych części głównej płata przedniego; barwą niebieską – naczynia żyłne.

Autor rysunku: A. Bochenek.²⁵

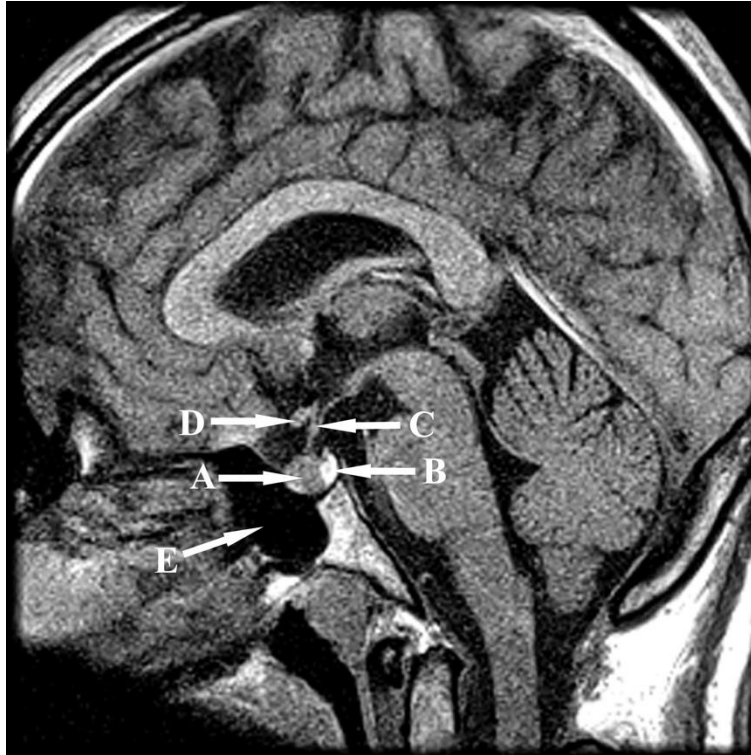
1.2.1. Anatomia przysadki w badaniu MR

Badanie MR umożliwia uzyskanie bardzo dokładnego obrazu przysadki z uwzględnieniem wielu szczegółów anatomicznych, takich jak: płat przedni i tylny przysadki, lejek przysadki, struktury okołosiodłowe (zatoki jamiste, zatoka klinowa, zbiorniki nadsiodłowe) oraz skrzyżowanie wzrokowe.^{32,35,42}

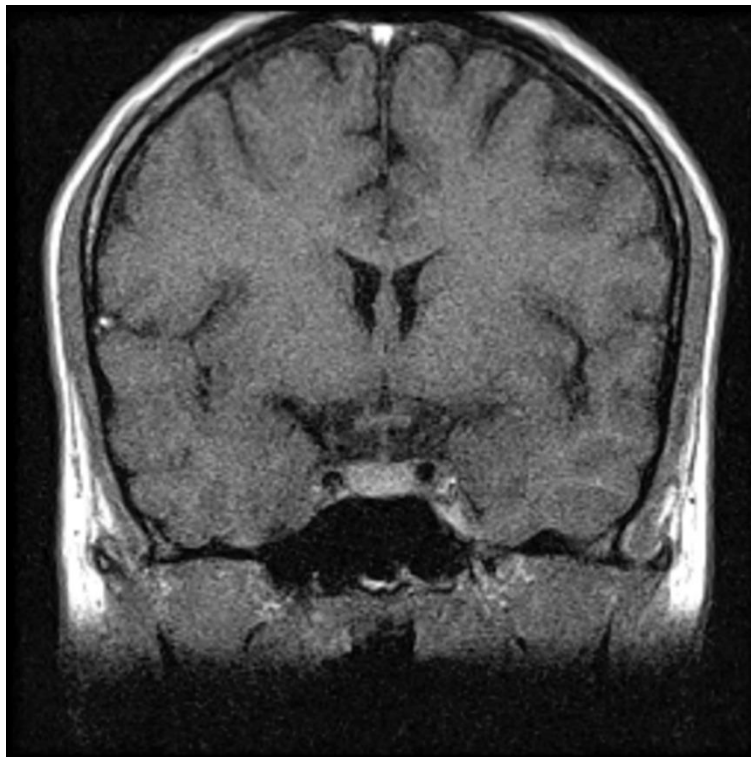
Prawidłowa przysadka wykazuje jednorodny sygnał, który jest izointensywny w stosunku do istoty białej mózgu zarówno w obrazach T1- jak i T2-zależnych.^{32,43-45} W obrazach T1-zależnych, przed podaniem środka kontrastowego, płat tylny przysadki wykazuje charakterystyczny wysoki sygnał,^{32,35} co jest szczególnie dobrze widoczne na przekrojach strzałkowych (Rycina 4.).

Odmienny obraz okolicy okołosiodłowej w obrazowaniu MR występuje u noworodków i niemowląt. Przez pierwsze 6-8 tygodni życia, podobnie jak płat tylny, również przedni płat przysadki wykazuje wysoki sygnał w natywnych obrazach T1-zależnych, co uniemożliwia różnicowanie tych płatów.³⁴

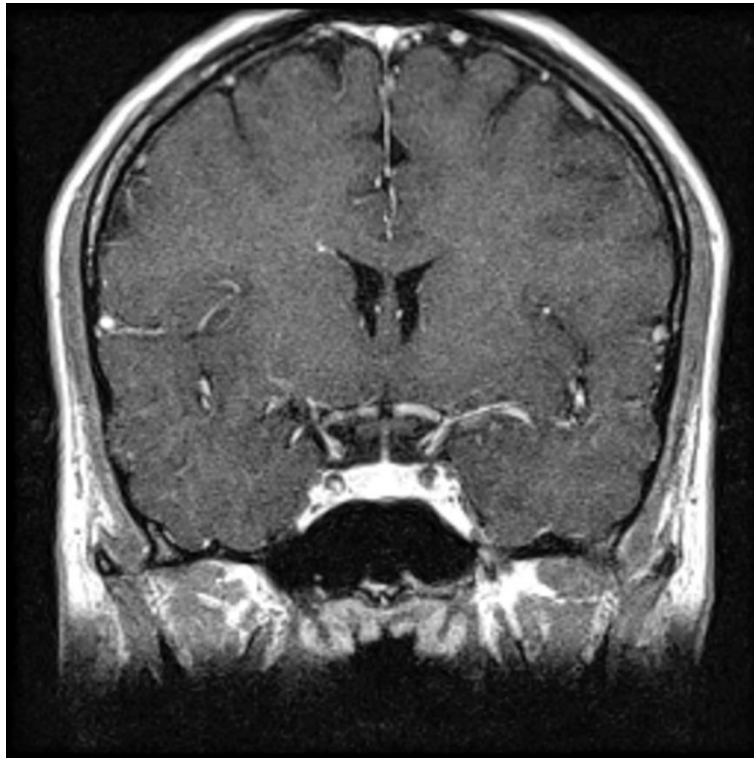
W badaniu po dożylnym podaniu kontrastu prawidłowa przysadka ulega intensywnemu, jednorodnemu wzmocnieniu^{39,41,46} (Ryciny 5. i 6.). Obraz MR przysadki w badaniu przed podaniem kontrastu, w płaszczyźnie czołowej w sekwencji T2-zależnej przedstawia Rycina 7.



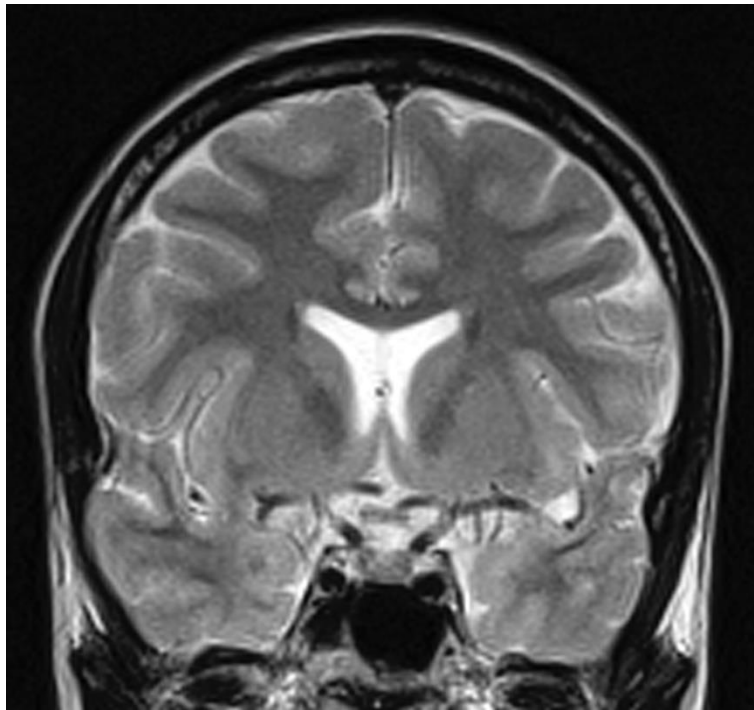
Rycina 4. Obraz T1-zależny przed podaniem kontrastu, płaszczyzna strzałkowa:
 A – płat przedni przysadki; B – płat tylny (wykazuje typowy wysoki sygnał); C – lejek przysadki; D – skrzyżowanie nerwów wzrokowych; E – zatoka klinowa.



Rycina 5. Obraz T1-zależny przed podaniem kontrastu, płaszczyzna czołowa – prawidłowa przysadka, lejek ustawiony w osi, skrzyżowanie wzrokowe i struktury okołosiodłowe przedstawiają się prawidłowo.



Rycina 6. Obraz T1-zależny po podaniu kontrastu, płaszczyna czołowa – przysadka ulega intensywnemu, jednorodnemu wzmocnieniu.



Rycina 7. Obraz T2-zależny przed podaniem kontrastu, płaszczyna czołowa – prawidłowa przysadka.

1.3. Metody obrazowania przysadki

Przed erą tomografii komputerowej i tomografii rezonansu magnetycznego diagnostyka neuroradiologiczna pozwalała jedynie na pośrednie uwidocznienie guzów okolicy siodła tureckiego, dysponując takimi technikami radiologicznymi jak zdjęcie rentgenowskie czaszki, rentgenografia warstwowa, angiografia, cysternografia i tomocysternografia.⁴⁷ Metody te nie umożliwiały dokładnej i bezpośredniej diagnostyki patologii wewnątrzczaszkowej, a wiele z nich, będąc badaniami inwazyjnymi, niesło ryzyko powikłań u diagnozowanych Pacjentów.

1.3.1. Tomografia komputerowa (TK)

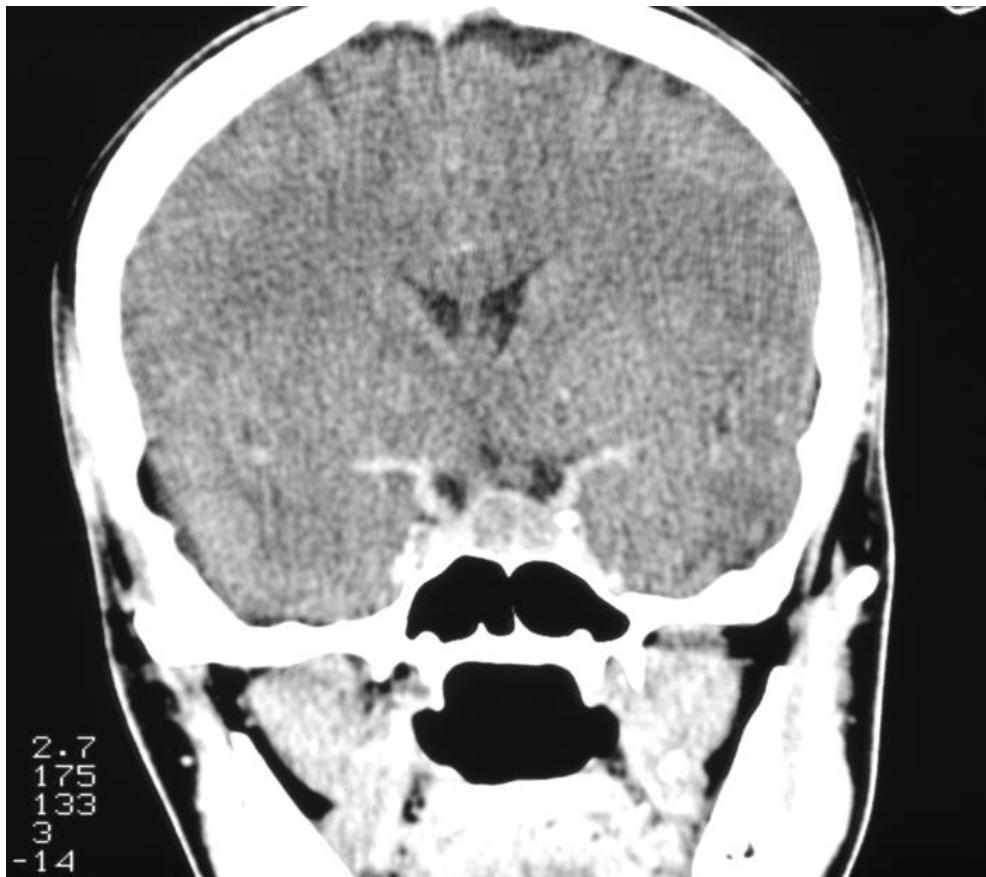
Ze względu na znaczną dawkę promieniowania jonizującego i gorszą, w porównaniu z rezonansem magnetycznym, jakość uzyskiwanych obrazów obecnie standardowo nie stosuje się tomografii komputerowej w diagnostyce przysadki u dzieci.

Metoda ta może być jednak pomocna, gdy istotna jest ocena struktur kostnych okolicy okołosiodłowej, np. przed planowanym zabiegiem usunięcia guza drogą transsfenoidalną. W tym celu używa się okna kostnego w badaniu TK do oceny anatomicznej i radiologicznej jamy nosowej przed planowanym zabiegiem.⁴⁸

Badanie TK pozwala także wykryć zwapnienia, których obecność w guzach przysadki może pomóc w diagnostyce różnicowej tych zmian.³²

W guzach przysadki rosnących poza granice siodła obserwuje się zmiany uciskowe naczyń tętniczych, zatok jamistych oraz przemieszczenie naczyń.

Czołowe przekroje okolic siodła tureckiego (Rycina 8.) pozwalają dodatkowo ocenić rozległość i głębokość inwazji guza do zatoki klinowej, jamy czaszki i zniekształcenie zbiorników płynu mózgowo-rdzeniowego.⁴⁹



Rycina 8. Badanie TK, przekrój czołowy: śródsiodłowo widoczny jest gruczolak przysadki.

1.3.2. Rezonans magnetyczny (MR)

Ogromny postęp w diagnostyce zmian ogniskowych przysadki i okolicy siodła tureckiego dokonał się po wprowadzeniu do codziennej praktyki klinicznej, na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego wieku, obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.⁴⁷ Dzięki swojej wysokiej rozdzielczości kontrastowej i liniowej obrazowanie MR wykazuje dużą czułość i swoistość w rozpoznawaniu patologii i jest obecnie uważane za metodę z wyboru w diagnostyce okolicy okołosiodłowej.^{32,43,50-55} Metoda umożliwia zobrazowanie szczegółów anatomicznych okolicy siodła tureckiego, szypuły przysadki, jej przedniego i tylnego płata, zatok jamistych, zbiorników nadsiodłowych oraz skrzyżowania nerwów wzrokowych. Zastosowanie paramagnetycznego środka kontrastowego umożliwia uwidocznienie zmian o średnicy od 2-3mm, najczęściej pod postacią obszarów, które nie wykazują wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego.^{42,56}

Większość stosowanych do celów medycznych aparatów do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MR) wykorzystuje natężenie pola 1,5 T lub 3 T, niedawno do użytku klinicznego u ludzi zostały zatwierdzone także aparaty o wysokim, 7 - teslowym natężeniu pola magnetycznego.^{57,58}

Badanie MR przysadki jest niezwykle cennym narzędziem w diagnostyce dzieci z zaburzeniami endokrynologicznymi, wykonywanym przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego, a jego podstawowym zadaniem jest wykluczenie ewentualnych zmian patologicznych w obrębie przysadki i okolicy okołosiodłowej.

Protokół badania MR przysadki w swojej obecnej formie, z pewnymi ulepszeniami, istnieje od lat dziewięćdziesiątych XX wieku.³⁻⁵ Obejmuje on zastosowanie wąskiego pola obrazowania (pole wielkości: 16-20cm) ukierunkowanego na przysadkę, o cienkich warstwach przekroju grubości 3mm lub 2,5mm i wysokiej rozdzielczości (matryca 256 x 256) oraz podanie gadolinowego środka kontrastowego (gadolinium-based contrast agent GBCA). Skany wykonuje się w płaszczyznach strzałkowych i czołowych w obrazach T1- oraz T2-zależnych, w sekwencji echa spinowego, przed dożylnym podaniem paramagnetycznego środka kontrastowego, a także obrazy T1-zależne po podaniu środka kontrastowego w tych samych płaszczyznach.^{2,4} Jeżeli podejrzewa się obecność mikrogruczolaka, przeprowadza się badanie dynamiczne metodą fast spin-echo (FSE) w sekwencjach T1-zależnych w płaszczyznach czołowych i strzałkowych podczas szybkiego podania środka kontrastowego.^{46,52,54,56,59-62}

W diagnostyce układu nerwowego u dzieci i dorosłych zaleca się stosowanie jednego z trzech makrocyklicznych GBCA: Gadoteran megluminy (Dotarem®), Gadobutrol

(Gadovist® - Gadavist®) lub Gadoteridol (Prohance®), które uważane za bardziej bezpieczne. Dawka kontrastu zazwyczaj wynosi 0,1 mmol/kg m.c. (0,2 ml/kg m.c.).^{63,64} Część autorów postuluje zmniejszenie dawki GBCA o połowę w przypadku podejrzenia mikrogruczolaka (tj. 0,05 mmol/kg mc) oraz zastosowanie pełnej dawki w przypadku makrogruczolaka.⁶⁵⁻⁶⁷

U młodszych Pacjentów pediatrycznych dodatkowo stosuje się znieczulenie ogólne w celu wykluczenia artefaktów ruchowych.

W przypadku rozpoznania zmiany ogniskowej przysadki badanie MR umożliwia także ocenę warunków anatomicznych przed ewentualnym leczeniem operacyjnym, a także pooperacyjną ocenę doszczętności zabiegu. Metoda ta jest również przydatna w ocenie reakcji guza na leczenie farmakologiczne i radioterapię^{43,68}

1.3.2.1. Obraz prawidłowej przysadki w badaniu MR u dzieci

Wielkość i kształt przysadki zmieniają się w ciągu całego życia, co jest naturalnym procesem fizjologicznym, który należy wziąć pod uwagę podczas jej oceny, zanim rozpozna się patologię tej okolicy.³⁵

W okresie noworodkowym gruczoł jest typowo wypukły, a jego sygnał jest hiperintensywny w stosunku do pnia mózgu w obrazach T1-zależnych.⁶⁹ Co ciekawe wysoki sygnał dotyczy nie tylko tylnego płata przysadki, co można zaobserwować w innych grupach wiekowych, ale także przedniego płata. Taki wygląd gruczołu utrzymuje się przez około 8 tygodni, następnie przysadka stopniowo zaczyna przybierać kształt taki, jaki stwierdza się u dzieci starszych, z płaską górną powierzchnią i sygnałem płata przedniego zbliżonym do sygnału mostu.^{35,70}

Charakterystyczne dla okresu dzieciństwa jest powiększenie wszystkich wymiarów przysadki.^{71,72} Powierzchnia górna przysadki zwykle jest płaska lub lekko wklęsła, a jej wysokość w przekroju strzałkowym wynosi 2-6mm, i nie obserwuje się różnicy wielkości wynikającej z płci.³⁵

W okresie dojrzewania dochodzi do fizjologicznej hipertrofii przysadki, która ulega znacznym zmianom w wielkości i kształcie. U chłopców w okresie pokwitania gruczoł ten może się powiększyć do wysokości 7-8 mm, podczas gdy u dziewcząt może osiągnąć nawet 10 mm.^{72,73}

U dzieci powyżej 8 tygodnia życia, w prawidłowym obrazie MR przysadki w obrazach T1-zależnych można wyróżnić przylegające do siebie izointensywny płat przedni oraz

charakterystyczny hiperintensywny płat tylny. Obraz ten koreluje z obecnością prawidłowej części gruczołowej i nerwowej przysadki.^{70,74}

Prawidłowy płat przedni przysadki w obrazach T1- i T2-zależnych jest jednorodny i izointensywny w porównaniu z pniem mózgu. W prawidłowych warunkach, ze względu na brak bariery krew–mózg, przysadka wraz z ze swoją szypułą ulegają jednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu. U niemal 100% Pacjentów pediatrycznych płat tylny wykazuje w obrazach T1-zależnych podwyższoną intensywność sygnału, co jest obrazem fizjologicznym i pozwala na jednoznaczne odróżnienie obu płatów. Do prawdopodobnych przyczyn takiego wysokiego sygnału zalicza się: lipidy znajdujące się w pituicytach budujących płat tylny, ziarnistości neurosekrecyjne oraz koncentracja wazopresyny w neurohypophysis.^{34,74,75} Wysoki sygnał z tylnego płata jest cechą fizjologiczną zdrowej przysadki a jego brak może sugerować istnienie patologii (zanik sygnału z tylnego płata występuje typowo u chorych cierpiących na moczówkę prostą).^{74,75}

Czasami pomiędzy płatami przysadki może znajdować się wąska szczelina, (pozostałość środkowej części kieszonki Rathke'go), która prawidłowo powinna zaniknąć do około 12. tygodnia życia płodowego. Zazwyczaj jest to znalezisko przypadkowe, niewielkie i bezobjawowe, czasami jednak warstwa pośrednia przysadki może się powiększać i wywoływać objawy z ucisku na gruczoł przysadki i skrzyżowanie wzrokowe. W tej lokalizacji rozwinąć się mogą torbiel kieszonki Rathke'go oraz czaszkogardlak, które zostaną omówione w kolejnych rozdziałach.³⁴

1.4. Obraz kliniczny u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania

Do jednych z najczęściej występujących zaburzeń hormonalnych u dzieci należą zaburzenia zrastania oraz dojrzewania płciowego, nad czym skupia się niniejsza praca. Do innych schorzeń wykraczających poza tematykę tej monografii, należą jednostki związane m.in. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, chorobami tarczycy, chorobami rdzenia i kory nadnerczy, zaburzeniami determinacji płci oraz zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej.³⁴

1.4.1. Diagnostyka radiologiczna zaburzeń hormonalnych u dzieci

1.4.1.1. Ocena wieku kostnego

W diagnostyce dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania płciowego ważnym elementem diagnostycznym jest ocena wieku kostnego. Prosty, ogólnodostępny i zazwyczaj wystarczającym badaniem jest wykonanie zdjęcia rentgenowskiego ręki i nadgarstka strony niedominującej. Wynik badania porównuje się ze standardami i na tej podstawie ocenia się dojrzewanie szkieletu. Badanie to pozwala na rozpoznanie znacznego przyspieszenia wieku kostnego w stosunku do wieku kalendarzowego w przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego, wrodzonego przerostu nadnerczy, nowotworów nadnerczy i gonad oraz nieznacznego przyspieszenia wieku kostnego w przypadku konstytucjonalnie wysokiego wzrostu, gigantyzmu, oraz zespołów Sotosa, Beckwitha–Wiedemanna.

Opóźnienie wieku kostnego można zaobserwować w przypadku konstytucjonalnego opóźnienia zrastania i dojrzewania (KOWD) i hipogonadyzmu.³⁴

1.4.1.2. Diagnostyka przysadki i okolicy okołosiodłowej metodą rezonansu magnetycznego

U każdego Pacjenta z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania płciowego przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego wykonywane jest badanie MR przysadki w celu wykluczenia nieprawidłowości w budowie przysadki lub zmiany ogniskowej w okolicy okołosiodłowej.

Protokół badania MR przysadki obejmuje obecnie zastosowanie bardzo cienkich warstw przekroju, wąskiego pola obrazowania ukierunkowanego na przysadkę oraz podanie kontrastu

gadolinowego (gadolinium-based contrast agent GBCA),^{2,4} W Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii we Wrocławiu, w którym został zebrany materiał do niniejszej pracy, obrazy T1-zależne (T1-WI) i T2-zależne (T2-WI) wykonano w płaszczyznach czołowych i strzałkowych z zastosowaniem cienkich 3 mm warstw, przed i po dożylnym, dynamicznym podaniu makrocyklicznego gadolinowego środka kontrastowego. Dawka kontrastu wynosiła 0,1 mmol/kg m.c. (0,2 ml/kg m.c.). U młodszych Pacjentów (najczęściej poniżej 7 lat) dodatkowo zastosowano znieczulenie ogólne celem wykluczenia artefaktów ruchowych.

1.4.2. Charakterystyka pojęcia zaburzeń wzrostu

1.4.2.1. Mechanizmy regulacji osi podwzgórze-przysadka-hormon wzrostu

Mechanizmy sekrecji hormonu wzrostu (GH) są złożone. W regulacji wydzielania GH bierze udział wiele neuroprzekazników i peptydów. Podstawową rolę pełnią czynniki podwzgórzowe, czyli somatoliberyna i somatostatyna. Wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę jest stymulowane przez hormon uwalniający hormon wzrostu czyli somatoliberynę (GH-releasing hormone, GHRH) oraz hamowane przez somatostatynę (somatostatin, SS, somatotropin-release-inhibiting hormone SRIH). Trzecim istotnym regulatorem wydzielania hormonu wzrostu jest peptyd uwalniający hormon wzrostu czyli grelina (GH-releasing peptide, GHRP), który wzmacnia działanie zarówno somatostatyny jak i somatoliberyny. Hormony te oddziaływując na siebie wzajemnie powodują pulsacyjne wydzielanie hormonu wzrostu.^{34,76}

Hormon wzrostu wydzielany do krążenia powoduje uwalnianie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (somatomedyny; insulin-like growth factor 1, IGF-1). Zarówno GH jak i IGF-1 w ustroju człowieka są związane ze specyficznymi białkami wiążącymi. Hormon wzrostu wiąże się z białkiem wiążącym hormon wzrostu (GHBP), zaś IGF-1 wiąże się z jednym z kilku białek wiążących IGF (IGFBP), najczęściej z IGFBP-3, a ono z kolei zależy bezpośrednio od hormonu wzrostu. Niedobór lub nadmiar hormonu wzrostu może wynikać z zaburzenia osi hormonu wzrostu na każdym jego etapie wydzielania i dystrybucji, a dysfunkcja ta może być wrodzona lub nabyta.⁷⁷

1.4.2.2. Niskorosłość

Niedobór wzrostu u dziecka jest definicją umowną opartą na porównywaniu osobniczego wzrostu oraz tempa wzrastania do danych statystycznych populacji. Rozpoznanie niedoboru wzrostu w dzieciństwie i okresie dojrzewania jest często trudne. Dzieci, u których wzrost wynosi poniżej 3 percentyla dla wieku i płci, a prędkość wzrastania jest zmniejszona (<5cm/rok), wymagają oceny klinicznej.⁷⁸ Monitorowanie tempa wzrastania dzieci w Polsce odbywa się z pomocą tzw. siatek centylowych opublikowanych przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie.⁷⁹

Podział niskorosłości

W literaturze dostępnych jest wiele klasyfikacji próbujących usystematyzować złożoną problematykę niskiego wzrostu u dzieci. W praktyce przyczyny niskorosłości najlepiej jest podzielić na hormonalne i niehormonalne, gdzie te ostatnie stanowią znakomitą większość.⁸⁰

Częstość niskorosłości

Lindsay i wsp. w swoim badaniu populacyjnym na grupie niemal 115 tys. dzieci, wyłonili 555 (około 0,5%) niskorosłych Pacjentów (wysokość ciała poniżej 3 centyla oraz tempo wzrastania poniżej 5 cm/rok), wśród których zaburzenia hormonalne rozpoznano tylko u 5%.⁸⁰ Zatem przed rozpoczęciem diagnostyki hormonalnych przyczyn niskorosłości, należy wykluczyć inne przyczyny niedoboru wysokości ciała. Jeśli przyczyna niskorosłości nie jest znana mamy do czynienia z idiopatycznym niedoborem wzrostu (ISS - idiopathic short stature)

Niehormonalne przyczyny niskorosłości

Najczęściej niskorosłość jest wariantem fizjologicznym i może występować w formie konstytucjonalnego opóźnienia wzrastania i dojrzewania (KOWD) lub rodzinie niskiego wzrostu.⁸¹

Innymi niehormonalnymi przyczynami niskiego wzrostu u dzieci może być zahamowanie wzrostu płodu (np. SGA i IUGR), niedożywienie/złe wchłanianie oraz choroby przewlekłe m.in choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia, ciężka astma oskrzelowa, mukowiscydoza. Należy również wziąć pod uwagę zaburzenia chromosomalne i zespoły

genetyczne takie jak zespół Downa, Turnera, Noonan, Russell-Silver, Pradera-Williego oraz dysplazje szkieletowe w tym najczęściej występującą achondroplazję.⁸²

Hormonalne przyczyny niskorosłości

Hormonalne przyczyny niskorosłości to te związane bezpośrednio z czynnikami wzrastania oraz te niezwiązane bezpośrednio z hormonem wzrostu, takie jak: niedoczynność tarczycy, hiperkortyzolemia (jatrogena, choroba i zespół Cushinga), niedoczynność kory nadnerczy, źle kontrolowana cukrzyca typu I, przewlekła hipernatremia oraz przedwczesne dojrzewanie.³⁴

1.4.2.2.1 Niedobór hormonu wzrostu

Podział

Niedobór GH może występować samodzielnie (izolowany niedobór GH – somatotropinowa niedoczynność przysadki [SNP]) lub pod postacią wielohormonalnej niedoczynności przysadki (WNP, combined pituitary hormone deficiency - CPHD). Do przyczyn izolowanego niedoboru hormonu wzrostu zaliczamy klasyczny niedobór GH, zaburzenia neurosekrecji GH oraz występowanie nieaktywnej cząsteczki GH. Do innych hormonalnych przyczyn związanych z czynnikami wzrostowymi można zaliczyć niedobór hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH), pierwotny niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) oraz niewrażliwość na hormon wzrostu (zespół Larona).^{34,83}

Izolowany niedobór hormonu wzrostu (IGHD) jest najczęstszą postacią i zwykle występuje sporadycznie lub idiopatycznie. Genetycznie uwarunkowany IGHD jest spowodowany głównie mutacjami lub delecjami klastra genu GH, który koduje peptyd GH wydzielany przez komórki somatotropowe. Rzadziej występuje wielohormonalna niedoczynność przysadki (CPHD), którą definiuje się jako niedobór GH i co najmniej jednego innego hormonu przysadkowego. CPHD może mieć podłoże genetyczne, spowodowane mutacjami genów różnych czynników transkrypcyjnych (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1 i PIT-1) zaangażowanych w organogenezę przysadki.⁸⁴

Epidemiologia

W dzieciństwie niedobór hormonu wzrostu jest rzadki, a częstość występowania w zależności od źródła wynosi 1 / 4000 - 10 000.^{78,82}

Podział przyczyn niedoboru hormonu wzrostu

Klasyfikacja KIGS⁸⁵ (Pfizer International Growth Study - Międzynarodowe badanie wzrostu firmy Pfizer) wyodrębnia Pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu:

- idiopatycznym (Idiopathic Growth Hormone Deficiency, IGHD)
- o znanym podłożu (Other Growth Hormone Deficiency, OGHD)

Wśród przyczyn organicznych można wyszczególnić czynniki genetyczne oraz zmiany strukturalne okolicy okołosiodłowej zarówno te wrodzone jak i nabyte.⁸⁶⁻⁸⁹

Etiologia

W większości przypadków (około 75% Pacjentów) przyczyna niedoboru hormonu wzrostu nie jest znana. Do znanych, wrodzonych przyczyn możemy zaliczyć czynniki genetyczne np. mutacje genów (m.in. SHOX, IGF-I, IGF-IR, PROP1, GHRH, GH) oraz strukturalne malformacje mózgowia (zespół przerwania szypuły przysadki, torbiel kieszonki Rathke'go, agenezja ciała modelowatego, dysplazja przegrodowo-oczna, holoprocencefalia).^{34,83}

Przyjmuje się, że niedobór hormonu wzrostu u około 25% Pacjentów może mieć etiologię organiczną.

Najczęściej występującą w tej grupie wrodzoną malformacją OUN jest dysplazja przegrodowo-oczna (septo-optic dysplasia - SOD) i stanowi ona około 14% wszystkich organicznych przyczyn somatotropinowej niedoczynności przysadki, zaś pozostałe malformacje stanowią łącznie około 15% przypadków. Do organicznych, nabytych przyczyn niedoboru GH należą m.in. nowotwory okolicy okołosiodłowej (około 47% przypadków, w tym m.in. craniopharyngioma, glejak nerwu wzrokowego, zarodeczak, gruczolak przysadki), białaczka (9%), napromieniowanie mózgowia (9%), uraz mózgowia (3%), histiocytoza (2%) oraz infekcje OUN (1%)^{78,83,87,89,90}

Mutacje genów

Do najważniejszych genów, których mutacja może być istotna z punktu widzenia problemu jaką jest niskorosłość, możemy zaliczyć: SHOX, IGF-I, IGF-IR, Pit1, PROP1, GHRH, GH.⁸²

Mutacja w czynniku transkrypcyjnym (POUF-1, znanym również jako PIT-1) powoduje rodzinny niedobór hormonu wzrostu.⁹¹ Opisano aż 14 różnych mutacji. Obrazowanie przysadki zwykle ujawnia hipoplastyczny lub ektopowy płat tylny przysadki.

Na uwagę zasługuje także stosunkowo niedawno odkryty gen czynnika transkrypcyjnego PROP1 (Prophet of Pit1), którego inaktywująca mutacja również skutkuje rodzinną wielohormonalną niedoczynnością przysadki i niedoborem m.in. hormonu wzrostu. Pacjenci z tą mutacją zwykle nie wytwarzają hormonu luteinizującego (LH) ani hormonu folikulotropowego (FSH), a zatem nie rozpoczynają samoistnie okresu dojrzewania. Pacjenci ci mogą również wykazywać niedobór TSH. Obrazowanie przysadki w przypadku mutacji PROP1 może wykazywać niewielki przedni płat przysadki lub zmianę ogniskową w obrębie tego gruczołu.⁹¹

Objawy kliniczne

Dzieci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (poniżej 5 ng/ml) często wydają się młode jak na swój wiek, mają hipoplazję środkowej części twarzy i zwiększoną otyłość tułowia. Główną cechą kliniczną niedoboru GH jest brak wzrostu, która zazwyczaj występuje po pierwszym roku życia, ale może być zauważona już wcześniej w ciężkiej postaci schorzenia.⁹²

Charakterystyczne dla SNP jest opóźnienie wieku kostnego w połączeniu ze spowolnieniem tempa wzrastania, prowadzące do narastającego niedoboru wzrostu o ponad -2 SD w porównaniu do wieku kostnego.⁹³

Diagnostyka laboratoryjna

Podstawą rozpoznania SNP jest wykazanie zmniejszonej sekrecji hormonu wzrostu w testach prowokacyjnych. Na świecie stosuje się kilka testów oceniających tzw. przysadkową rezerwę wydzielniczą GH, w tym stymulację arginina, glukagonem, lewodopą, klonidyną i hormonem uwalniającym hormon wzrostu. Test tolerancji insuliny u dzieci nie jest testem pierwszego wyboru.^{94,95}

Badania laboratoryjne stosowane do oceny głównych przyczyn niskiego wzrostu u dzieci obejmują także: pomiar stężenia w surowicy krwi insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I), białka wiążącego IGF-3 (IGFBP-3) oraz hormonu wzrostu (GH), a także analizę kariotypu.⁷⁸

Leczenie

Wszystkie dzieci ze zdiagnozowanym niedoborem GH są kwalifikowane do leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. GH podaje się raz dziennie, wieczorem w postaci iniekcji podskórnej.⁹⁶ Jeśli podłożem niskorosłości jest ciężki, pierwotny niedobór IGF-I, leczeniem z wyboru jest ludzki, rekombinowany IGF-I (mekasermina).³⁴

1.4.2.3. Wzrost nadmierny

O wzroście nadmiernym mówimy gdy wysokość ciała Pacjenta przekracza 97. centyl dla danej populacji, wieku i płci.³⁴

Podział

Wzrost nadmierny, gdy przyczyną jest nadmierne wydzielanie m.in. hormonu wzrostu (GH), można podzielić klasycznie na gigantyzm, który może rozpocząć się w każdym wieku przed zarośnięciem płytek wzrostowych. Akromegalia zasadniczo występuje po tym okresie.^{34,97}

Epidemiologia, Częstość

Nadmiernie wysoki wzrost dotyczy około 3% populacji pediatrycznej. Gigantyzm jest niezwykle rzadki, do tej pory w literaturze opisano tylko około 400 przypadków.^{98,99} Akromegalia chociaż również rzadka, jest bardziej powszechna niż gigantyzm, z częstością 36-69 przypadków na milion.^{34,100}

Etiologia

Wzrost nadmierny

Do głównych przyczyn wysokiego wzrostu w grupie Pacjentów pediatrycznych należą albo rodzinny wysoki wzrost, albo genetyczna/związana z zespołem etiologia problemu (np. zespół Beckwitha Wiedemanna, zespół Sotosa, zespół Marfana, zespół Simpsona-Golabi-Behmela).

Gigantyzm

Gigantyzm przysadkowy jest niezwykle rzadką chorobą w praktyce pediatrycznej, spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) przed całkowitym zróżnicowaniem nasadowych chrząstek wzrostu. Często nadprodukcja GH wynika z obecności somatotropiny przysadki. Zdecydowana większość przypadków gigantyzmu przysadkowego jest chorobą sporadyczną, podczas gdy niewielka liczba występuje w kontekście zespołów genetycznych wpływających na wydzielanie GH takich jak zespół McCune'a Albrighta, kompleks Carney'a oraz mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1 i 4 (MEN 1 i MEN 4).^{34,83,99}

Objawy kliniczne

Najczęstszym objawem nadmiaru hormonu wzrostu w dzieciństwie jest przyspieszenie tempa wzrastania oraz wzrost nadmierny przy prawidłowych proporcjach ciała. Jeśli przyczyną gigantyzmu jest gruczolak przysadki, dodatkowo w wyniku rozrostu masy guza mogą pojawiać się objawy z ucisku na otaczające struktury mózgowie, takie jak zaburzenia widzenia, bóle głowy, brak miesiączki, hipogonadyzm lub przedwczesne dojrzewanie płciowe, niedoczynność tarczycy lub nadnerczy.^{34,101} Oprócz nadmiernie wysokiego wzrostu u Pacjentów mogą również wystąpić cechy akromegalii, takie jak rozrost tkanek miękkich dłoni i stóp, przerost żuchwy z prognatyzmem, wysunięcie czoła i pogrubienie głosu. Obecność cech akromegalii prawdopodobnie wiąże się z czasem ich wystąpienia (częściej w okresie dojrzewania) i obecnością hipogonadyzmu. Dodatkowe objawy kliniczne to nadmierne pocenie się, zespół cieśni nadgarstka, artropatia, upośledzona tolerancja glukozy i nadciśnienie. Mimo, że w dzieciństwie nadciśnienie i nietolerancję glukozy obserwuje się niezmiernie rzadko, mogą one wystąpić nawet u około 15% nastolatków z nadmiarem GH.¹⁰²

Diagnostyka laboratoryjna

Rozpoznanie nadmiaru GH opiera się na cechach klinicznych i aukuksologii w połączeniu z wynikami badań laboratoryjnych. Pomiar stężenia IGF-I jest przydatny, a stosowany zakres referencyjny musi być specyficzny dla płci, wieku oraz okresu dojrzewania dziecka. Ocena poziomu hormonu wzrostu odbywa się za pomocą doustnego testu obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test, OGTT) w celu uzyskania supresji GH.¹⁰⁰ Brak spadku stężenia hormonu wzrostu poniżej 0,4 ng/ml po dwóch godzinach trwania testu potwierdza rozpoznanie.

Leczenie

Wśród dostępnych metod terapeutycznych wyróżniamy leczenie operacyjne, farmakologiczne i radioterapię. Chirurgia przezklinowa jest leczeniem z wyboru u Pacjentów z mikrogruczolakami oraz makrogruczolakami nie wykazującymi nadmiernej ekspansji.¹⁰³ Zabieg neurochirurgiczny prowadzi do wyleczenia biochemicznego u 75-95% Pacjentów. Terapia farmakologiczna stosowana jest w przypadku niepowodzenia leczenia chirurgicznego, gdy guz jest nieoperacyjny lub przed zabiegiem chirurgicznym/radioterapią. Stosowane są leki, które w różnych mechanizmach ograniczają nadmiar hormonu wzrostu: agoniści dopaminy (kabergolina, bromokryptyna), analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) oraz antagonisty receptora GH (pegwisomant).

Radioterapię stosuje się jako leczenie trzeciego rzutu ze względu na długi czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego efektu (do 10 lat¹⁰⁴) i powikłania związane z terapią m.in. ryzyko niedoczynności przysadki (do 50% do 5 lat po radioterapii).⁸³

1.4.3. Charakterystyka pojęcia zaburzeń dojrzewania płciowego

1.4.3.1. Mechanizmy regulacji osi podwzgórze-przysadka-gonady

Początek dojrzewania jest związany z rozpoczęciem przez neurony jąder łukowatych podwzgórza pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), co z kolei powoduje pulsacyjne wydzielanie gonadotropin z przedniego płata przysadki - hormonu luteinizującego (lutropiny, luteinizing hormone, LH) i hormonu folikulotropowego (folikulotropiny, follicle-stimulating hormone, FSH). Podwyższony poziom LH stymuluje produkcję sterydów płciowych przez komórki Leydiga jąder lub komórki ziarniste jajnika. Podwyższone poziomy androgenów lub estrogenów w okresie dojrzewania powodują rozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych. Za regulację wydzielania GnRH odpowiadają między innymi wytwarzane w ośrodkowym układzie nerwowym kisspeptyny, które z kolei są stymulowane lub hamowane przez neurokininę B i dynorfinę. Te trzy czynniki odpowiedzialne za regulację wydzielania GnRH stanowią swoisty neuronalny system kisspeptyna–neurokinina–dynorfina (KNDy), który odgrywa kluczową rolę w rozpoczęciu i dalszym przebiegu dojrzewania płciowego.

Hipotetyczne mechanizmy, które hamują początek dojrzewania we wczesnym dzieciństwie, obejmują oś podwzgórze-przysadka-gonady (HPG axis), która jest bardzo wrażliwa na ujemne sprzężenie zwrotne powodowane przez niewielkie ilości sterydów płciowych wytwarzanych przez gonady oraz centralne szlaki nerwowe, które hamują uwalnianie pulsów GnRH.^{34,105}

1.4.3.2. Przedwczesne dojrzewanie płciowe

O przedwczesnym dojrzewaniu (PD, precocious puberty) mówimy, gdy fizyczne i hormonalne oznaki dojrzewania wystąpią zbyt wcześnie (co najmniej 2 SD poniżej średniej wieku, w którym typowo występuje początek pokwitania, czyli rozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych). Początek dojrzewania płciowego jest uznawany za przedwczesny, gdy wystąpi u dziewcząt, w zależności od źródła, w wieku poniżej 6-8 lat, a w przypadku chłopców przed 9 rokiem życia.^{34,106–108}

Podział

Przedwczesne dojrzewanie można podzielić na warianty progresywne, w tym prawdziwe i rzekome przedwczesne dojrzewanie oraz warianty łagodne.

W prawdziwym przedwczesnym dojrzewaniu (PPD, zwanym również centralnym - central precocious puberty - CPP), które jest zależne od gonadotropin, dochodzi do wczesnego dojrzewania osi podwzgórze-przysadka-gonady (hypothalamic-pituitary-gonadal - HPG), z pełnym spektrum fizycznych i hormonalnych zmian typowych dla okresu dojrzewania, spowodowanych narastającymi stężeniami hormonów płciowych.

Przedwczesne dojrzewanie rzekome, zwane również obwodowym, dotyczy stanów w których zwiększona produkcja steroidów płciowych jest niezależna od gonadotropin.^{34,106}

Można również wyróżnić przedwczesne adrenarche i przedwczesne thelarche jako dwa powszechne, łagodne, warianty normy, które mogą przypominać prawdziwe przedwczesne dojrzewanie, lecz postępują powoli lub wcale. Przedwczesny thelarche odnosi się do izolowanego rozwoju gruczołów piersiowych, zwykle u dziewcząt w wieku poniżej 2-3 lat, zaś przedwczesny adrenarche odnosi się do pojawienia się włosów łonowych bez innych oznak dojrzewania u dziewcząt lub chłopców w wieku poniżej 7-8 lat.^{34,107}

Dokładny wywiad, badanie fizykalne i analiza krzywej wzrostu mogą pomóc odróżnić te łagodne warianty od prawdziwego przedwczesnego dojrzewania płciowego oraz przedwczesnego dojrzewania rzekomego.^{34,107}

Epidemiologia

Jednym z nielicznych badań dotyczących rozpowszechnienia i występowania przedwczesnego dojrzewania, opartych na krajowym rejestrze Pacjentów, był duński raport obejmujący lata 1993-2001. Badacze oszacowali częstość występowania na około 0,2% dziewcząt (0,8% dla dziewcząt w wieku 5-9 lat) i mniej niż 0,05% chłopców.¹⁰⁹

Łagodne warianty przedwczesnego dojrzewania dotyczą około 50% wszystkich przypadków PD. Idiopatyczne centralne przedwczesne dojrzewanie o nieznanym przyczynie dotyczy aż 90% dziewczynek i tylko 10% chłopców, zaś pozostałe progresywne postaci PD (prawdziwe przedwczesne dojrzewanie o podłożu strukturalnym oraz rzekome przedwczesne dojrzewanie) występują u pozostałych 10% dziewczynek i 90% chłopców.³⁴

Etiologia

Większość Pacjentów, zwłaszcza dziewczynek z podejrzeniem PPD, to poza tym zdrowe dzieci, których dojrzewanie rozpoczyna się na początku krzywej rozkładu normalnego.

Badania obrazowe OUN tych dziewcząt w wieku 6-8 lat zwykle nie ujawniają nieprawidłowości strukturalnych, mówimy wtedy o idiopatycznym PPD. Klinicznie istotne wyniki obrazowania mózgu występują niezmiernie rzadko (poniżej 1%) nawet u dziewcząt poniżej 6 roku życia.¹¹⁰ Nieprawidłowe wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego są częstsze wśród chłopców z PPD niż wśród dziewcząt z tym schorzeniem. Nieprawidłowości OUN związane z przedwczesnym dojrzewaniem centralnym obejmują: wady wrodzone (np. wodogłowie, torbiele pajęczynówki, torbiele nadsiodłowe), zmiany ogniskowe OUN (np. gwiaździaki, glejaki, guzy zarodkowe wydzielające ludzką gonadotropinę kosmówkową [HCG], hamartoma podwzgórza), nabyte uszkodzenie OUN spowodowane stanem zapalnym, zabiegiem chirurgicznym, urazem, radioterapią lub ciężką infekcją.^{34,107}

Z kolei za rzekome przedwczesne dojrzewanie niezależne od gonadotropin, może odpowiadać wiele schorzeń, do których należą m.in. te wrodzone (rodzinne męskie przedwczesne dojrzewanie płciowe, czyli testotoksykoza, zespół McCune-Albrighta, wrodzony przerost nadnerczy) jak i te nabyte (nowotwory nadnerczy, jąder, jajników, guzy zarodkowe).^{34,106}

Objawy kliniczne

Przedwczesne dojrzewanie płciowe u dziewcząt rozpoczyna się zwykle powiększeniem piersi. Włosy łonowe i pachowe mogą pojawić się przed, mniej więcej w tym samym czasie lub długo po pojawieniu się tkanki gruczołowej piersi. Menarche jest zdarzeniem późnym i zwykle pojawia się dopiero po 2-3 latach od początku powiększenia piersi. Dojrzwaniu płciowemu u dziewczynek towarzyszy również wystąpienie skoku wzrostowego.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe u chłopców rozpoczyna się od powiększenia jąder, a powiększenie prącia i moszny, rozwój owłosienia pachowego i łonowego oraz skok wzrostowy rozpoczyna się zazwyczaj co najmniej rok później.^{34,107}

Przedwczesne dojrzewanie przyspiesza wzrost, w wyniku czego dzieci z tym schorzeniem mogą początkowo być znacznie wyższe niż ich rówieśnicy. Ponieważ dojrzewanie

kości jest również przyspieszone, wzrost może zostać zakończony w niezwykle młodym wieku, co może skutkować niskim wzrostem w wieku dorosłym. Niskorosłość jest bardziej prawdopodobna, jeśli dojrzewanie zaczyna się bardzo wcześnie (tj. przed 6 rokiem życia) niż jeśli zaczyna się umiarkowanie wcześnie (tj. w wieku 6-8 lat). Wykazano jednak, że większość nieleczonych dziewcząt z idiopatycznym PPD osiąga dorosły wzrost mieszczący się w zakresie referencyjnym.^{111,112} Pokwitaniowy skok wzrostu występuje później w okresie dojrzewania męskiego niż w okresie dojrzewania kobiecego.^{105,107}

Diagnostyka laboratoryjna

Niemierne ważne jest określenie przyczyny PD, ponieważ postępowanie terapeutyczne w grupie dzieci z idiopatycznym PPD w porównaniu z rzadkimi Pacjentami z guzem OUN, nadnercza lub gonad jest odmienne. W przypadku podejrzenia zmiany ogniskowej niezbędne jest przeprowadzenie Pacjenta przez ścieżkę diagnostyki obrazowej.

W celu rozpoznania centralnego PD wykonuje się test prowokacji krótko działającym analogiem hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). Wzrost poziomu LH i FSH z przewagą LH (4-10-krotny wzrost LH oraz 3-4-krotny wzrost FSH) traktuje się jako początek okresu dojrzewania.^{34,107}

U chłopców z podejrzeniem obwodowego przedwczesnego dojrzewania często obserwuje się podwyższone poziomy testosteronu, przy niskim poziomie gonadotropin. W przypadku dziewcząt pomiary stężenia estradiolu są zwykle podwyższone, ale są one mniej wiarygodnymi wskaźnikami etapu dojrzewania.^{105,107}

U chłopców i dziewcząt z przedwczesnym pubarcie zwykle podwyższony jest poziom androgenów nadnerczowych (np. dehydroepiandrosteron [DHEA], siarczan DHEA [DHEA-S]), których poziomy są szczególnie podwyższone w rzadkich przypadkach Pacjentów z wirylizującymi guzami nadnerczy.^{34,107}

W diagnostyce obwodowego przedwczesnego dojrzewania wskazane jest również oznaczenie markerów nowotworowych, takich jak AFP, β HCG, CEA, CA-125, AMH.³⁴

Leczenie

Strategia postępowania terapeutycznego skupia się w dużej mierze na dążeniu do poprawy wzrostu osoby dorosłej przy niskim przewidywanym wzroście końcowym przed zastosowaniem leczenia. W tym celu stosuje się analogi GnRH, przy czym najlepsze rezultaty osiągają Pacjenci, u których zdiagnozowano PPD i rozpoczęto leczenie w młodszym wieku.^{34,113,114} Brak efektu u starszych dziewcząt został potwierdzony przez metaanalizę wykazującą, że leczenie łagodnie wczesnego dojrzewania płciowego u dziewcząt (początek między 8 a 9 rokiem życia) nie poprawiło wzrostu dorosłego.¹¹⁵

W przypadku wystąpienia rzekomego PD, leczenie dostosowywane jest do jego przyczyny. Stosuje się zatem leczenie chirurgiczne (również neurochirurgiczne), chemioterapię i radioterapię.³⁴

1.4.3.3. Opóźnione dojrzewanie płciowe, Hipogonadyzm

Podział

Hipogonadyzm (Hypogonadism) odnosi się do stanu, w którym jądra lub jajniki nie wytwarzają hormonów lub wytwarzają ich zbyt małą ilość. Wyróżniamy hipogonadyzm hipergonadotropowy (pierwotny, powstający w przypadku pierwotnej dysfunkcji gonad) lub hipogonadotropowy (wynikający z uszkodzenia osi podwzgórze-przysadka-gonady na jednym z poziomów).^{34,116}

Epidemiologia, Częstotliwość

U kobiet najczęstszą przyczyną hipogonadyzmu pierwotnego jaką jest zespół Turnera występuje w 1 na 2500-10 000 przypadków żywych urodzeń. U mężczyzn hipogonadyzm pierwotny najczęściej towarzyszy zespołowi Klinefeltera, który występuje w 1 na 500-1000 przypadków żywych urodzeń. Hipogonadyzm hipogonadotropowy występuje rzadziej.¹¹⁶ Badanie przeprowadzone przez Livingstona i wsp. wykazało, że wśród prawie 8800 rutynowo badanych mężczyzn, potencjalny hipogonadyzm (całkowity poziom testosteronu poniżej 10 nmol/L) stwierdzono u 21,9%.¹¹⁷

Etiologia

Hipogonadyzm hipogonadotropowy (hipogonadyzm wtórny) może mieć charakter wrodzony, np. w wyniku mutacji genetycznych (np. zespół Kallmanna) oraz wad wrodzonych (np. zespół Pradera-Williego, zespół Laurence'a-Moona, zespół Bardeta-Biedla).¹¹⁸

Postacie nabyte mogą wynikać z zaburzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (w tym ze zmian ogniskowych obejmujących obszar przysadki/podwzgórza, urazów lub uszkodzeń jatrogennych tej okolicy np. w wyniku radioterapii) lub z innych zaburzeń nabytych (np. hiperprolaktynemii, zespołu Cushinga, HIV/AIDS, otyłości olbrzymiej, cukrzycy typu II).^{34,116}

Wyróżniamy również przejściową formę hipogonadyzmu hipogonadotropowego, który jest normalnym wariantem dojrzewania, niemniej jednak przed postawieniem takiego rozpoznania należy wykluczyć postacie patologiczne. Wariant ten, gdzie dojrzewanie płciowe rozpoczyna się ekstremalnie późno, najczęściej dotyczy chłopców i zazwyczaj występuje rodzinnie. Może także towarzyszyć chorobom przewlekłym, zaburzeniom dojrzewania oraz sportom wyczynowym.³⁴

Do wrodzonych przyczyn hipogonadyzmu hipogonadotropowego (hipogonadyzmu pierwotnego) u mężczyzn zaliczamy m.in.: zespół Klinefeltera (najczęściej), anorchizm i wnętrostwo, defekty biosyntezy jąder, dysgenezę gonad oraz oporność na hormon luteinizujący (LH).

Do wrodzonych przyczyn hipogonadyzmu hipogonadotropowego u kobiet zaliczamy m.in.: zespół Turnera (najczęściej), dysgenezę gonad XX i XY, przedwczesną menopauzę, galaktozemię, mutacje genu receptora FSH, oporność na LH/ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG), zespół policystycznych jajników oraz zespół Noonan.

Wśród nabytych przyczyn hipogonadyzmu hipogonadotropowego u obu płci należy wymienić infekcje gonad, gonadektomię, radioterapię, chemioterapię, autoimmunizacyjne uszkodzenia gonad.^{34,116}

Objawy kliniczne

U pacjentów z hipogonadyzmem można zauważyć niepełny rozwój płciowy lub jego brak, wysoki bądź niski wzrost, otyłość oraz jeśli zaburzenie jest częścią zespołu genetycznego - jego typowe cechy dysmorficzne.

W badaniu fizykalnym mężczyzn z hipogonadyzmem można zaobserwować anomalie rozwojowe związane z układem płciowym takie jak małe, miękkie jądra, spodziectwo, mikropenis, wnętrostwo, a w przypadku podejrzenia zespołu Klinefeltera, charakterystyczną

budowę ciała (wysoki wzrost, w tym nieproporcjonalnie długie nogi, ginekomastię, małe lub miękkie jądra oraz eunuchoidalną sylwetkę).^{34,116} U mężczyzn po okresie dojrzewania typowe jest opóźnione tempo wzrostu brody, obniżone libido, funkcje seksualne, a także siła mięśni i poziom energii.¹¹⁹

W badaniu fizykalnym kobiet z hipogonadyzmem należy zwrócić uwagę na brak rozwoju piersi, brak owłosienia łonowego i pachowego, opóźnione wystąpienie pierwszej miesiączki lub jej całkowity brak.

Objawy typowe w przypadku podejrzenia zespołu Turnera to m.in. niski wzrost, wrodzone wady serca lub nerek, krótka, pletwiasta szyja, wysoko wysklepione podniebienie, szeroko rozstawione brodawki sutkowe, liczne znamiona barwnikowe oraz obrzęk limfatyczny.^{34,116}

Diagnostyka laboratoryjna

U mężczyzn z hipogonadyzmem wskazana jest ocena gospodarki hormonalnej - badanie poziomu hormonu folikulotropowego (FSH), luteinizującego (LH), prolaktyny, testosteronu, ocena funkcji tarczycy. Wskazane jest również przeprowadzenie badań genetycznych, należy dokonać oceny nasienia, a czasem nawet wykonać biopsję jądra.¹¹⁶

W przypadku mężczyzn po okresie dojrzewania rozpoznanie hipogonadyzmu, poza obrazem klinicznym, powinno się opierać na stwierdzonym co najmniej dwukrotnie niskim poziomie testosteronu.¹²⁰

Podczas diagnostyki hipogonadyzmu u kobiet również ocenia się gospodarkę hormonalną (badanie poziomu FSH, LH, prolaktyny, estradiolu, badanie funkcji tarczycy, a jeśli poziom gonadotropin jest podwyższony ocenia się również poziomy przeciwciał przeciwjajnikowych), oraz przeprowadza się badania genetyczne.^{34,116}

Leczenie

Najprostszym i najskuteczniejszym leczeniem mężczyzn i kobiet z hipogonadyzmem hipergonadotropowym lub hipogonadotropowym jest hormonalne leczenie substytucyjne, jednak terapia nie zapewnia płodności ani nie stymuluje wzrostu jąder u mężczyzn.

Gdy celem leczenia jest poprawa płodności, alternatywną terapią dla mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jest pulsacyjne podawanie LHRH lub iniekcje hCG i FSH. U pacjentów z hipogonadyzmem pierwotnym uzyskanie płodności nie jest możliwe.^{34,116}

1.5. Guzy przysadki i okolicy okołosiodłowej u dzieci

1.5.1. Epidemiologia guzów przysadki i okolicy okołosiodłowej u dzieci

Zmiany ogniskowe przysadki w populacji dzieci zdrowych występują sporadycznie. Przyjęło się, że najczęstszym guzem okolicy siodła tureckiego u dzieci jest czaszkogardlak, jednak oryginalne badanie dowodzące tego stwierdzenia,¹²¹ a później wielokrotnie cytowane,^{2,122-129} przeprowadzane było w latach 70-90 XX wieku, kiedy możliwości techniczne aparatury diagnostycznej były znacznie mniejsze, a i grupa badanych Pacjentów obejmowała dzieci z objawami sugerującymi guza tej okolicy.

Według najnowszych prac oryginalnych^{130,131} najczęstszą zmianą nowotworową okolicy siodła tureckiego w ogólnej populacji pediatrycznej, nie jest jak do tej pory sądzono czaszkogardlak, a gruczolak przysadki.

Ponadto wzrost dostępności i możliwości technicznych obrazowania metodą rezonansu magnetycznego pozwolił na dużo częstsze rozpoznawanie łagodnych zmian ogniskowych oraz strukturalnych przysadki, takich jak np. torbiel kieszonki Rathke'go, hipoplazja bądź hiperplazja przedniego płata przysadki lub ektopia płata tylnego (EPP).

1.6. Patologie okolicy siodła tureckiego u dzieci

Odchylenia od normy w okolicy siodła tureckiego, które mogą opowiadać za zaburzenia wzrostu lub dojrzewania u dzieci, mogą mieć charakter zmian ogniskowych oraz zaburzeń strukturalnych mózgowia.

1.6.1. Zmiany strukturalne okolicy siodła tureckiego u dzieci

Hipoplazja płata przedniego przysadki

Część autorów uznaje przedni płat przysadki za hipoplastyczny, jeśli jego maksymalna wysokość (wymiar czaszkowo-ogonowy, CC) jest równa lub mniejsza niż 3 mm.¹³² Inni dzielą hipoplazję gruczołu na umiarkowaną, gdy jego wysokość jest równa lub mniejsza niż 3 mm oraz ciężką hipoplazję, gdy wysokość przysadki jest równa lub mniejsza niż 2 mm.¹³³

Zespół pustego siodła (empty sella syndrome, ESS)

Mianem całkowitego zespołu pustego siodła określa się stan, gdy ponad połowa siodła tureckiego jest wypełniona przez płyn mózgowo rdzeniowy, a sama przysadka jest hipoplastyczna i jej wysokość (wymiar czaszkowo-ogonowy, CC) jest równa lub mniejsza niż 2 mm.^{133,134}

Dysplazja przegrodowo-oczna (septo-optic dysplasia, SOD)

SOD to zespół, w którym oprócz niedoczynności przysadki skutkującej wrodzonym niedoborem hormonu wzrostu występuje także hipoplazja nerwów wzrokowych oraz nieprawidłowości w linii pośrodkowej mózgowia (w tym agenezja przegrody przezroczystej i/lub ciała modzelowatego). SOD jest rzadką malformacją i może być związana z mutacją w genie HESX1.⁹¹

Zespół przerwania szypuły przysadki (pituitary stalk interruption syndrome, PSIS)

PSIS jest wrodzoną wadą przysadki odpowiedzialną za niedoczynność przedniego płata przysadki.

W badaniu MR charakteryzuje ją klasyczna triada: (1) bardzo cienki lub przzerwany lejek przysadki, (2) ektopia płata tylnego przysadki (EPP - ectopic posterior pituitary) oraz (3) hipoplazja lub aplazja przedniego płata przysadki. U większości Pacjentów stwierdza się niedobór hormonu wzrostu, który może być izolowany lub związany z innymi niedoborami przedniego płata przysadki (70% przypadków).^{135,136}

Ektopia płata tylnego przysadki (ectopic posterior pituitary, EPP)

Jedną ze składowych PSIS, która w postaci izolowanej również może dawać objawy związane z niedoborem hormonu wzrostu, jest ektopia płata tylnego (EPP). W prawidłowym badaniu MR płat tylny przysadki położony jest na dnie siodła tuż za płatem przednim, a w obrazach T1-zależnych bez podania środka kontrastowego fizjologicznie wykazuje podwyższoną intensywność sygnału (tzw. "bright spot"). W przypadku EPP hiperintensywny w obrazach T1-zależnych płat tylny jest położony poza dnem siodła tureckiego, najczęściej na dnie komory III na wyniosłości pośrodkowej,^{22,137} Ektopia płata tylnego może być spowodowana wadliwą migracją neuronów podczas embriogenezy.¹³⁷

Hiperplazja płata przedniego przysadki

O hiperplazji gruczołu mówimy, gdy jest on powiększony (wymiar czaszkowo-ogonowy przekracza normę dla płci i wieku), z uwypuklony górnym zarysem, jednorodnie się wzmacniający w badaniu MR po podaniu gadolinowego środka kontrastowego.¹³⁸

1.6.2. Zmiany ogniskowe okolicy siodła tureckiego u dzieci

Torbiel kieszonki Rathke'go (Rathke's Cleft Cysts - RCCs)

RCC wywodzi się z komórek przetrwałego końcowego odcinka kieszonki Rathke'go, podobnie jak znacznie rzadziej występujący w populacji pediatrycznej czaszkogardlak. Torbiel odróżnia lokalizacja - prawie zawsze wewnątrzsiodłowa oraz mniejsze wymiary.

W badaniu MR obraz torbieli kieszonki Rathke'go wykazuje istotny związek z jej zawartością. Torbiele wypełnione treścią surowiczą będą cechowały się hypointensywnym sygnałem względem przysadki w obrazach T1-zależnych i sygnałem hiperintensywnym w obrazach T2-zależnych, natomiast te zawierające materiał śluzowy będą w podobnej sytuacji wykazywały wyraźnie podwyższony sygnał w obrazach T1-zależnych oraz obniżony w obrazach T2-zależnych. Wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego, jeśli wystąpi, będzie ograniczone jedynie do cienkiej obwódki wokół ściany torbieli, co jest związane z uciskiem przylegających do RCC tkanek przysadki. Objaw ten może być czasami pomocny w diagnostyce różnicowej RCC od gruczolaka lub czaszkogardlaka, które z kolei wykazują wzmocnienie centralne.^{35,51}

Gruczolak przysadki (Pituitary Adenoma)

Gruczolaki to rzadkie nowotwory wieku dziecięcego, stanowiąc jedynie 2–8,5% zmian ogniskowych przysadki u Pacjentów poniżej 20. roku życia.¹³⁹ Tradycyjnie można podzielić je według wielkości. Mikrogruczolaki są to guzy o wielkości do 10mm, natomiast zmiany mierzące powyżej 10 mm nazywane są makrogruczolakami i częściej występują w populacji osób dorosłych.^{32,43,52,139} Guzy o wielkości mniejszej lub równej 3 mm, czasem nazywane są pikogruczolakami.⁴³ Uważa się, że mikro- i makrogruczolaki stanowią odrębne postacie guza, które charakteryzują się odmienną etiopatogenezą i nie ulegają przemianie jedno w drugie.¹⁴⁰

Gruczolaki można również sklasyfikować ze względu na ich aktywność hormonalną na gruczolaki czynne i nieczynne hormonalnie.^{31,32,140,141} W populacji pediatrycznej częstość poszczególnych typów gruczolaków przysadki ma związek z dojrzewaniem płciowym Pacjenta.¹⁴² Spośród guzów hormonalnie czynnych przed okresem dojrzewania najczęstszymi gruczolakami są te wytwarzające hormon adrenokortykotropowy.¹⁴² Po rozpoczęciu dojrzewania płciowego najczęściej występują gruczolaki z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (50-62%), rzadziej hormonu wzrostu (do 20%) lub hormonu

adrenokortykotropowego (do 29%). Gruczolaki nieczynnie hormonalnie (non-functioning adenoma NFA) występują z częstością 3–10,5%^{139,142–144}

Gruczolaki przysadki są łagodnymi nowotworami, które charakteryzują się powolnym wzrostem^{32,140,145,146} Guzy o największej szybkości wzrastania, takie jak gruczolaki wydzielające ACTH i PRL, są najczęściej spotykane u Pacjentów poniżej 20r.ż. i przeważnie są mikrogruczolakami.^{140,145}

Obraz MR makro- i mikrogruczolaków przysadki jest odmienny. Makrogruczolaki są najczęściej izointensywne, a po podaniu kontrastu wzmacniają się w różnym stopniu (ryc. 11a i 11b). Zmiany wsteczne (ogniska rozpadu, zmiany krwotoczne, torbielowate) powodują niejednokrotnie występowanie niejednorodności sygnału w ich obrębie.⁵¹

Mikrogruczolaki z kolei w większości przypadków widoczne są w badaniu MR dopiero po zastosowaniu GBCA jako ogniska hipointensywne w obrębie intensywnie wzmacniającej się prawidłowej przysadki (ryc. 12a i 12b). Jeśli mikrogruczolaki są widoczne w natywnym badaniu MR to zazwyczaj są hipointensywne w porównaniu z prawidłowym gruczołem w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywne w obrazach T2-zależnych.^{35,43,147}

Glejak (glioma)

Glejaki skrzyżowania wzrokowego i podwzgórza występują z podobną częstością u dziewczynek i chłopców, a w momencie rozpoznania Pacjenci są zwykle w wieku 2–4 lat. Pierwszym i najczęstszym objawem jest zazwyczaj obniżona ostrość wzroku. Zaburzenia endokrynologiczne, najczęściej obniżony poziom hormonu wzrostu prowadzący do niskorosłości, występują u około 20% Pacjentów. Od 20% do 50% Pacjentów z glejakami podwzgórza ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby von Recklinghausena (nerwiakowłóknikowatość typu 1, NF-1).

Glejaki skrzyżowania wzrokowego i podwzgórza w MR są prawie zawsze hipointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, i FLAIR. Duże guzy są zazwyczaj niejednorodne z komponentami torbielowatymi i litymi, przy czym te ostatnie ulegają znacznemu wzmocnieniu kontrastowemu.¹³⁷

Czaszkogardlak (*craniopharyngioma*)

Czaszkogardlaki to łagodne, wolno rosnące guzy o pochodzeniu nabłonkowym^{35,148} i podobnie jak torbiele kieszonki wywodzą się z komórek przetrwałego końcowego odcinka kieszonki Rathke'go. Mogą pojawiać się w dowolnym miejscu wzdłuż dawnego jej przebiegu, czyli od dna trzeciej komory do przysadki. Częstość występowania czaszkogardlaków osiąga dwa szczyty, pierwszy w dzieciństwie pomiędzy 10. a 14. rokiem życia, a drugi między 4. a 6. dekadą życia.¹³⁷ Zasadniczą różnicą anatomopatologiczną pomiędzy torbielą kieszonki Rathkego a czaszkogardlakiem jest budowa ich ścian: torbiele są pokryte pojedynczą warstwą nabłonka walcowatego lub sześciennego, natomiast czaszkogardlaki mają grube ściany utworzone z komórek płaskonabłonkowych lub podstawnych. Te dwa rodzaje zmian ogniskowych różnią się też biologicznym przebiegiem. Torbiele nie wykazują cech inwazyjnych i są leczone prostym drenażem lub wycięciem, podczas gdy czaszkogardlaki mogą być miejscowo złośliwe i często nawracają po zabiegu chirurgicznym.^{35,51}

Wyróżnia się dwa typy histologiczne czaszkogardlaków: szkliwiakowaty (adamantinomatous) występujący głównie u dzieci oraz brodawkowaty (papillary) występujący głównie u osób dorosłych. Niektóre guzy mają mieszane cechy histologiczne.

Czaszkogardlaki typu dziecięcego w badaniu MR mają zwykle obraz wielotorbielowatych guzów nadsiodłowych. Obszary torbielowate mogą wykazywać różnorodną intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych, w zależności od ich zawartości (obecności cholesterolu, białka, krwawienia). W obrazach T2-zależnych zarówno komponenty torbielowate, jak i lite mają zwykle wysoką intensywność sygnału. Po podaniu środka kontrastowego, elementy lite wzmacniają się niejednorodnie. Cienkie ściany obszarów torbielowatych prawie zawsze ulegają wzmocnieniu kontrastowemu.^{51,137,149}

Rozrodczak

Rozrodczaki to bardzo złośliwe guzy z predylekcją do okolicy nadsiodłowej i szyszynki. Wykrycie u dziecka wzmacniającej się zmiany ogniskowej położonej nadsiodłowo ze współistniejącym guzem szyszynki w pierwszej kolejności powinno nasuwać rozpoznanie rozrodczaka.^{51,149}

W badaniu MR guzy te są hypointensywne w obrazach T1-zależnych i izointensywne w obrazach T2-zależnych. Rozrodczaki wykazują silne wzmocnienie po podaniu kontrastu, co wynika z ich obfitego unaczynienia.^{51,149}

Hamartoma

Guz ten stanowi rzadką odmianę rozwojową okolicy siodła, którą należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych tego obszaru.¹⁴⁹ Może powodować przedwczesne dojrzewanie płciowe oraz napady padaczkowe.

W MR przyjmuje obraz izointensywnego względem istoty szarej guzka w sekwencjach T1- i T2-zależnych. Guzek cechuje brak wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego, z uwagi na występującą w jego obrębie nieuszkodzoną barierę krew-mózg.^{51,149}

1.7. Środki kontrastowe stosowane w badaniach

Gadolin jest metalem należącym do lantanowców oraz pierwiastkiem ziem rzadkich, który dzięki swoim cechom chemicznym na poziomie kwantowym, znajduje zastosowanie jako główny składnik środków kontrastowych stosowanych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. Jon gadolinu (Gd^{3+}) ma aż siedem niesparowanych elektronów, co stanowi największą możliwą liczbę niesparowanych spinów elektronowych dla atomu.¹⁵⁰

Cząsteczki gadolinu powodują skracanie czasu relaksacji magnetyzacji podłużnej T1 atomów wodoru, a w mniejszym stopniu także skracanie czasu relaksacji magnetyzacji poprzecznej T2. W rezultacie w obrazach T1 i T2-zależnych obszary, do których dociera gadolin mają podwyższony sygnał. Efekt ten może mieć wiele zastosowań, takich jak wykrywanie zmian ogniskowych (np. guz, ropień, przerzuty), obrazowanie naczyń w angiografii MR lub flebografii MR, obliczanie parametrów perfuzji MR.¹⁵¹

Niezwiązana forma gadolinu (Gd^{3+}) jest toksyczna dla organizmu ludzkiego, dlatego w medycynie stosowane są jego bezpieczniejsze pochodne. Kompleksy molekularne zawierające gadolin, chelatowany do różnych ligandów nośnikowych, tworzą gadolinowe środki kontrastowe o właściwościach paramagnetycznych, które są podstawową grupą środków kontrastowych stosowaną w diagnostyce MR.¹⁵²

Owe środki kontrastowe można podzielić na dwie podstawowe klasy o różnej budowie przestrzennej, różnej toksyczności i stopniu koncentracji gadolinu. Wyróżniamy zatem gadolinowe środki kontrastowe o budowie liniowej, gdzie jon gadolinu przyłączony jest do jednego z końców liniowego ligandu nośnikowego oraz budowie cyklicznej, gdzie wiązania wielokrotne utrzymują Gd^{3+} w pierścieniu. Dodatkowo zarówno środki kontrastowe o budowie liniowej jak i pierścieniowej mogą występować w formie zjonizowanej i niezjonizowanej. Najbardziej labilne, a co za tym idzie również najbardziej toksyczne, są niezjonizowane

kompleksy o budowie liniowej. Ligandy makrocycliczne dzięki stabilniejszej budowie przestrzennej mocniej wiążącej Gd^{3+} wewnątrz swojego pierścienia, zmniejszają prawdopodobieństwo dysocjacji gadolinu w organizmie ludzkim i dzięki temu wykazują najniższą toksyczność (Rycina 9. i 10.).^{6,152}

1.7.1.1. Ostre reakcje niepożądane

Ostre reakcje niepożądane, takie jak reakcja alergiczna i anafilaksja, związane z gadolinowymi środkami kontrastowymi są rzadsze i zwykle przebiegają łagodniej niż te wywołane przez jodowe środki kontrastowe stosowane np. w tomografii komputerowej. Najczęściej występują w ciągu pierwszych 30 minut po ekspozycji na środek kontrastowy.⁶

1.7.1.2. Opóźnione reakcje niepożądane skórne

Skórne reakcje niepożądane mają podobną morfologię do innych polekowych wykwitów. Najczęstsze są wysypki plamkowo-grudkowe, rumień, obrzęk i świąd, a większość ma charakter łagodny bądź umiarkowany, oraz samoograniczający.

1.7.1.3. Bardzo późne reakcje niepożądane

1.7.1.3.1. Nerkopochodne zwłóknienie układowe (NSF)

Szczególnym rodzajem opóźnionej reakcji niepożądanej po ekspozycji na gadolinowe środki kontrastowe jest nerkopochodne zwłóknienie układowe. Do najbardziej narażonej grupy należą Pacjenci z niewydolnością nerek ($GFR < 15 \text{ ml/min}$), w tym Pacjenci dializowani. Związek pomiędzy nerkopochodnym zwłóknieniem układowym (NSF) i gadolinowymi środkami kontrastowymi wykryto w 2006 r. Ryzyko wystąpienia NSF wzrasta wprost proporcjonalnie do wzrostu dawki środka kontrastowego, niemniej jednak zwłóknienie może zostać wyindukowane już przez pojedynczą dawkę kontrastu.^{152,153}

Nerkopochodne zwłóknienie układowe najczęściej występuje do 2-3 miesięcy po ekspozycji, może jednak wystąpić nawet do kilku lat po podaniu gadolinu. Do wstępnych objawów NSF, które zazwyczaj rozpoczynają się w obrębie kończyn dolnych, należą ból, obrzęk, świąd oraz rumień. Później dochodzi do włóknistego pogrubienia skóry i tkanki

podskórnej oraz przykurczy kończyn, a także włóknienia narządów wewnętrznych, np. serca, płuc, wątroby, mięśni, przepony. W przypadku rozległego procesu włóknienia narządów wewnętrznych może dojść nawet do zgonu Pacjenta.¹⁵³

W celu postawienia rozpoznania nerkopochodnego włóknienia układowego powinny być spełnione kliniczne i histopatologiczne kryteria Rejestru NSF.¹⁵⁴

Gadolinowe środki kontrastowe zostały podzielone przez Europejskie Towarzystwo Radiologii Moczowo-Płciowej (ESUR - the European Society of Urogenital Radiology) na trzy grupy ryzyka wystąpienia NSF:⁶³

- grupa najwyższego ryzyka:

Gadodiamid (Omniscan®).

Gadopentetonian dimegluminy (Magnevist®)

Gadowersetamid (Optimark®)

- grupa pośredniego ryzyka:

Gadobenan dimegluminy (Multihance®)

Sól disodowa kwasu gadoksetynowego (Primovist®, Eovist®)

- grupa najniższego ryzyka:

Gadobutrol (Gadovist®, Gadavist®).

Gadoteran megluminy (Dotarem®, Magnescope® oraz produkty generyczne).

Gadoteridol (Prohance®).

Trzy liniowe gadolinowe środki kontrastowe: Omniscan, Magnevist oraz Optimark zostały zaklasyfikowane do grupy najwyższego ryzyka właśnie ze względu na przypadki wystąpienia NSF po ich zastosowaniu, gdzie Omniscan (gadodiamid) był odpowiedzialny za większość zarejestrowanych incydentów. Europejska Agencja Leków (EMA) wycofała środki kontrastowe z użycia dożylnego, a Magnevist został dopuszczony jedynie do stosowania dostawowego.^{63,64}

Środki o budowie liniowej i o pośrednim ryzyku wystąpienia NSF (Multihance, Primovist, Eovist) zostały dopuszczone przez EMA wyłącznie do obrazowania wątroby i dróg żółciowych).^{63,64}

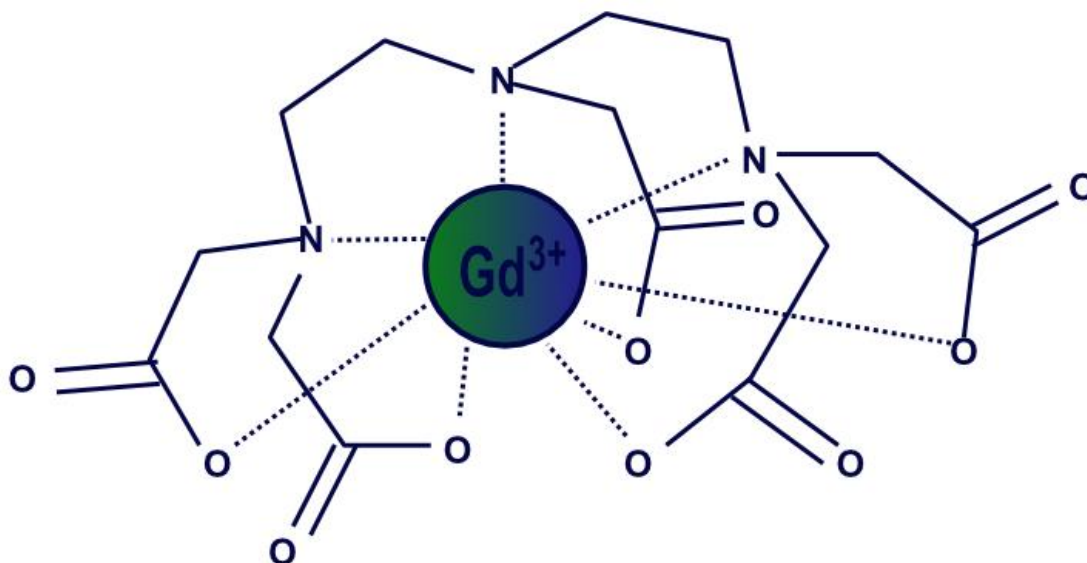
Do grupy najniższego ryzyka wystąpienia NSF należą gadolinowe środki kontrastowe o budowie liniowej (Gadovist, Gadavist, Dotarem, MagneScope, Prohance). Środki te mogą być stosowane w sytuacjach koniecznych nawet u kobiet w ciąży i karmiących, zaś u Pacjentów z niewydolnością nerek (z eGFR <30 ml/min/1,73 m²) z zachowaniem należytej ostrożności i z odstępem między dwoma wstrzyknięciami wynoszącym co najmniej 7 dni.¹⁵³

1.7.1.3.2. Odkładanie gadolinowych środków kontrastowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

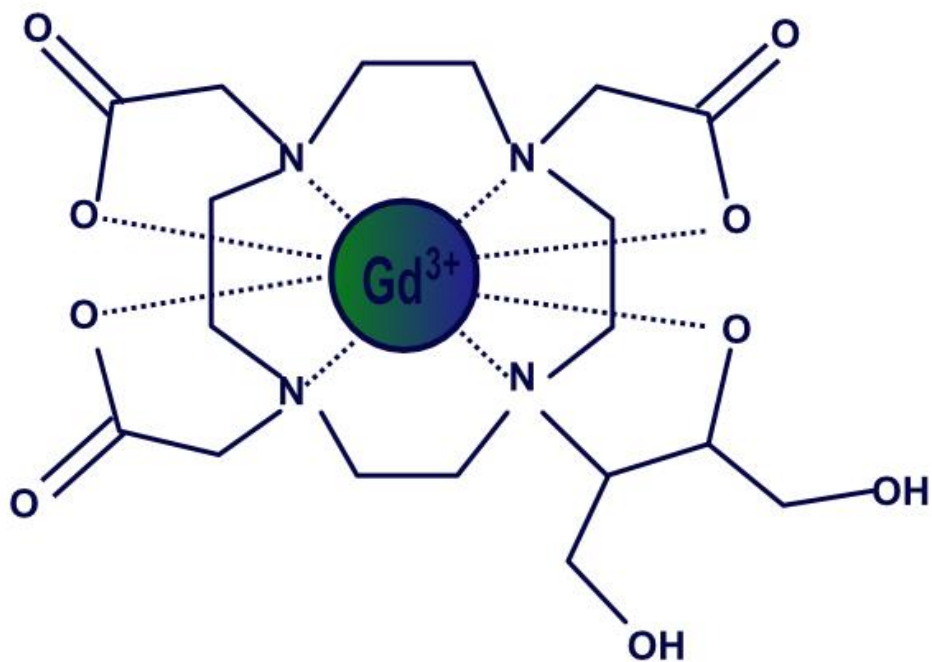
W 2017 roku Europejska Agencja Leków (EMA) po analizie dostępnej literatury potwierdziła, odkładanie się w tkankach mózgowia niewielkich ilości gadolinu, po zastosowaniu gadolinowych środków kontrastowych, przy czym bardziej nasilony efekt akumulacji dotyczył stosowania liniowych środków kontrastowych niż środków pierścieniowych.⁶⁴

Do chwili obecnej nie ma jednoznacznych dowodów, że akumulacja gadolinu w strukturach mózgowia jest szkodliwa dla Pacjentów. Niemniej jednak, nie tylko ze względu na podwyższone ryzyko NSF, lecz także z uwagi na nieznane długofalowe ryzyko związane z odkładaniem się gadolinu w tkance nerwowej, EMA zawiesiła stosowanie na terenie Unii Europejskiej części gadolinowych środków kontrastowych o budowie liniowej (Omniscan, Magnevist, Optimark), oraz znacznie ograniczyła wskazania (badania wątroby, podanie dostawowe) u niektórych z nich.^{63,64}

Związki gadolinu mogą odkładać się także w innych tkankach organizmu takich jak wątroba, nerki, kości oraz skóra.^{6,153}



Rycina 9. Rysunek przestrzenny gadolinowego środka kontrastowego o budowie liniowej na przykładzie gadopentetonianu dimegluminy (Magnevist®).¹⁵¹



Rycina 10. Rysunek przestrzenny gadolinowego środka kontrastowego o budowie pierścieniowej na przykładzie gadobutrolu (Gadovist®).¹⁵¹

2. CELE PRACY

2.1. Cele główne pracy

- 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).
- 2.1.2. Analiza częstości występowania zmian ogniskowych u dzieci z GPD
- 2.1.3. Analiza wymiarów przysadki oraz wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD
- 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

- 2.2.1. (Ad. 2.1.1. Analiza wartości diagnostycznej badania MR przysadki u dzieci z GPD z pominięciem zastosowania GBCA)
 - 2.2.1.1 Określenie kryteriów wskazujących na konieczność wykonania kontrastowego badania rezonansu magnetycznego przysadki u dzieci z GPD
 - 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
- 2.2.2. (Ad. 2.1.2. Analiza częstości występowania zmian ogniskowych u dzieci z GPD)
 - 2.2.2.1. Analiza częstości występowania torbieli kieszonki Rathke'go u dzieci z GPD
 - 2.2.2.2. Analiza częstości występowania gruczolaka przysadki u dzieci z GPD

- 2.2.2.3. Analiza częstości występowania ektopii płata tylnego przysadki u dzieci z GPD
- 2.2.2.4. Analiza częstości występowania innych zmian ogniskowych bądź strukturalnych przysadki u dzieci z GPD
- 2.2.2.5. Analiza częstości występowania innych współistniejących patologii uwidoczniionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD

- 2.2.3. (Ad. 2.1.3. Analiza wymiarów przysadki oraz wybranych zmian ogniskowych uwidoczniionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD)
 - 2.2.3.1. Analiza wymiarów przysadki u dzieci z GPD
 - 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

- 2.2.4. (Ad. 2.1.4. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2-zależnych wybranych zmian ogniskowych uwidoczniionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD)
 - 2.2.4.1. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych torbieli kieszonki Rathke'go u dzieci z GPD
 - 2.2.4.2. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych mikrogruczolaków przysadki u dzieci z GPD
 - 2.2.4.3. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych ektopii płata tylnego przysadki u dzieci z GPD

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Grupa badana

Grupę badaną stanowili Pacjenci pediatryczni Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu. Do badania ostatecznie włączono grupę 567 dzieci (chłopcy / dziewczęta, 308/259; średni wiek \pm SD, $6,99 \pm 2,59$ lat), które w okresie od stycznia 2007 do maja 2020 miały wykonane dedykowane badanie MR przysadki przed i po podaniu środka kontrastowego. Podstawowe statystyki opisowe Pacjentów i ich badań MR przysadki włączonych do niniejszej monografii przedstawiają Tabele 1.-4. oraz Ryciny 11.-15.

Podczas kwalifikacji do badania Pacjenci musieli spełnić następujące kryteria włączenia:

1. wiek poniżej 18 lat,
2. dedykowane badanie MR przysadki wykonane w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu celem wykluczenia zmian ogniskowych w obrębie tego gruczołu
3. rozpoznane wcześniej zgodnie z kryteriami ICD-10 zaburzenia wzrostu lub zaburzenia dojrzewania płciowego

Rozkład Pacjentów pod względem rozpoznania klinicznego wyglądał następująco: niski wzrost $n = 509$, gigantyzm $n = 5$, przedwczesne dojrzewanie $n = 54$ (Tabela 4. oraz Rycina 15.).

Część Pacjentów ($n = 12$) zostało wykluczonych z badania, z powodu następujących kryteriów wyłączenia:

1. badanie MR przysadki wykonane bez podania gadolinowego środka kontrastowego ($n = 11$)
2. słaba jakość techniczna badania MR przysadki z powodu artefaktów ($n = 1$)

Po zatwierdzeniu projektu badania przez Komisję Bioetyczną Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego (opinia nr 117/2019), badania MR przysadki przed i po podaniu środka kontrastowego wykonane w okresie od stycznia 2007 do maja 2020 zostały poddane ponownej retrospektywnej analizie. Z każdego badania utworzono po dwa zestawy składające się z różnych sekwencji (Zestaw 1 i Zestaw 2), z czego Zestaw 1 stanowił umowną grupę kontrolną dla Zestawu 2, który był grupą badaną.

Zabiegiem celowym była rezygnacja z podziału Pacjentów na grupy wiekowe, ponieważ były to osoby z zaburzeniami hormonalnymi, a w ich przypadku, zgodnie

z obserwacjami własnymi opartymi na 20-letnim doświadczeniu ośrodka w którym Autorka niniejszej monografii pracuje oraz raportami innych ośrodków badawczych,¹⁵⁵ wymiary przysadki nie są wprost proporcjonalne do wieku, jak to ma miejsce w populacji ludzi zdrowych.

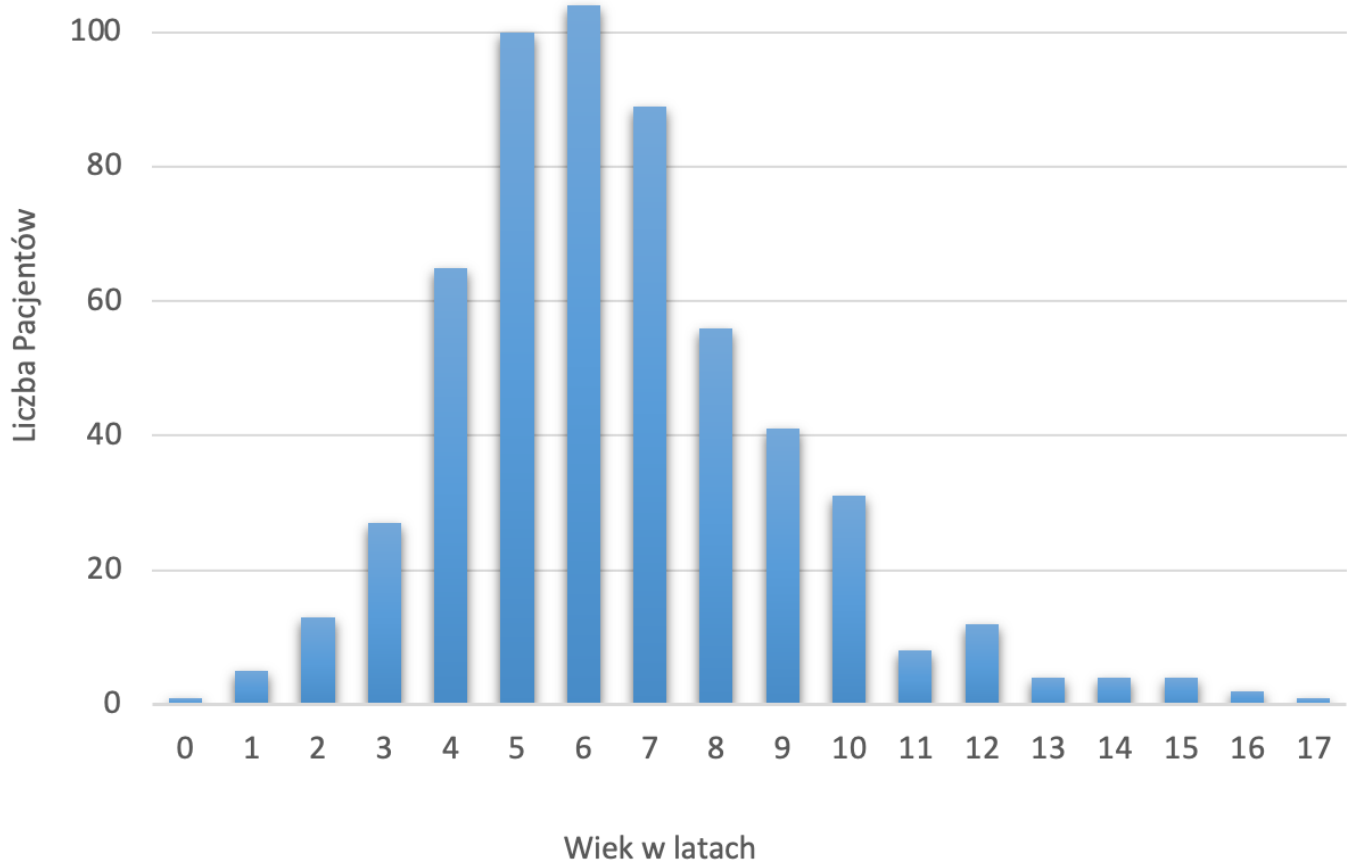
Projekt badania, obejmujący proces kwalifikacji Pacjentów i ich badań MR przysadki do niniejszej pracy, szczegóły metody tworzenia Zestawów 1 (wchodzących w skład grupy kontrolnej) oraz Zestawów 2 (stanowiących grupę badaną) oraz ich późniejsza radiologiczna i statystyczna analiza, przedstawia Rycina 16.

3.2 Charakterystyka grupy badanej

Tabela 1. Podstawowe statystyki opisowe dotyczące wieku, płci oraz rozpoznania klinicznego w grupie badanej.

Liczba Pacjentów	567
Wiek (lata):	
Średnia	7,02
Błąd standardowy	0,11
Mediana	6,7
Odchylenie standardowe	2,56
Zakres	0,91 - 17,41
Poziom ufności (95,0%)	0,21
Liczba chłopców	308
Liczba dziewczynek	259
Rozpoznanie kliniczne (ch / dz):	
niskorosłość	509 (294 / 215)
gigantyzm	5 (3 / 2)
przedwczesne dojrzewanie	54 (11 / 43)

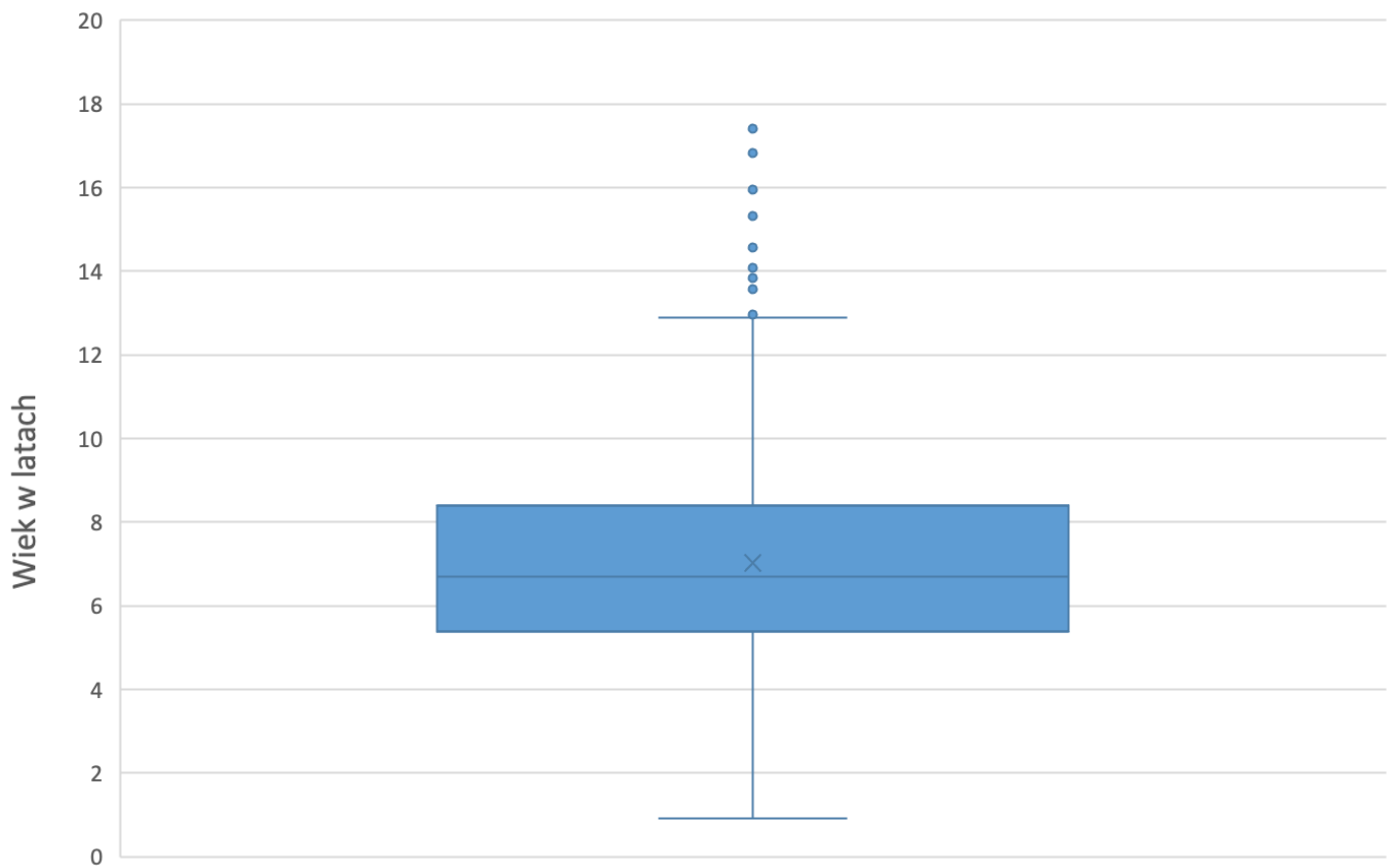
"ch / dz" - chłopcy / dziewczynki



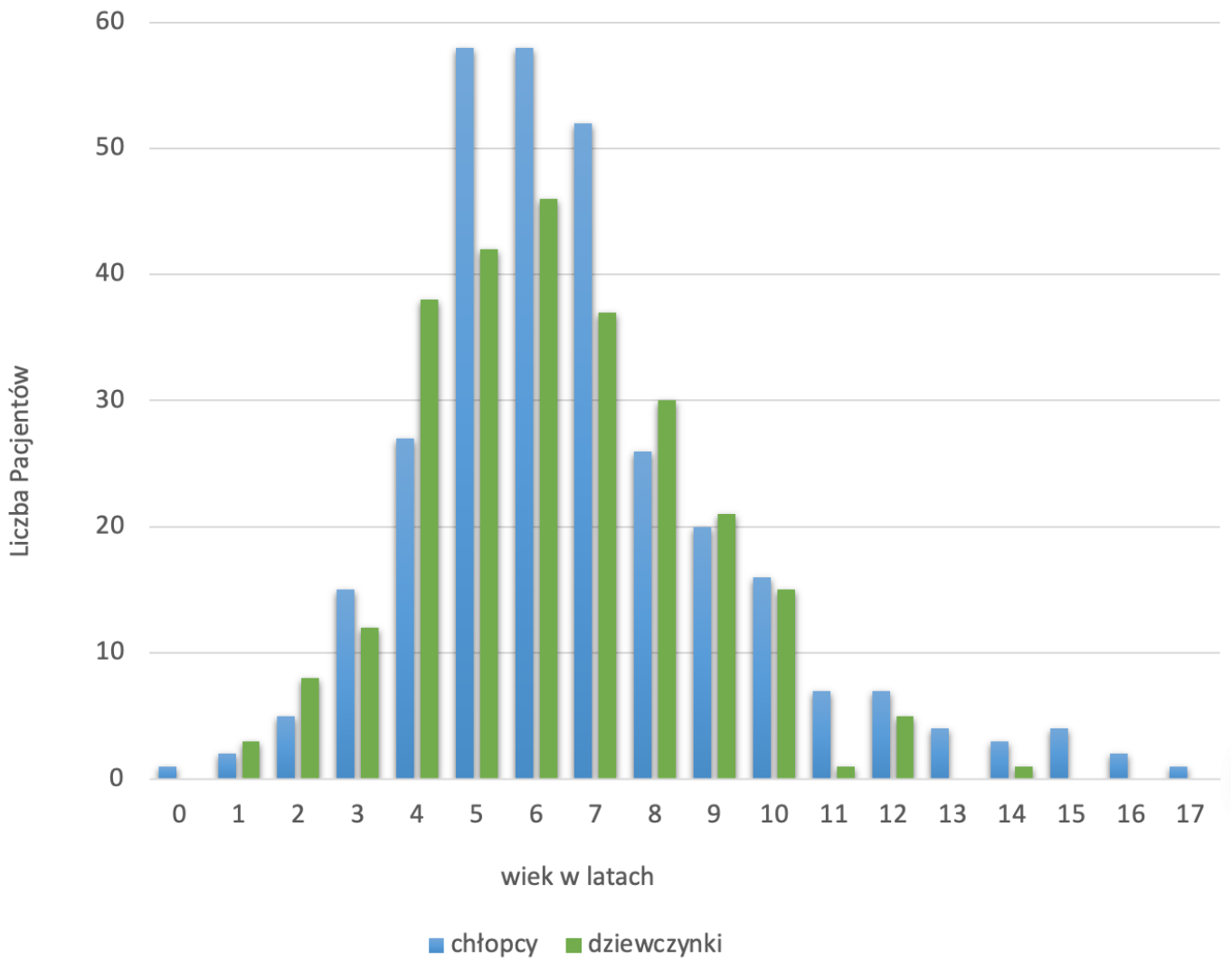
Rycina 11. Rozkład wieku w grupie badanej.

Tabela 2. Podstawowe statystyki opisowe dotyczące wieku w grupie badanej.

Liczba Pacjentów	567
Wiek:	
Średnia	7,02
Błąd standardowy	0,11
Mediana	6,7
Odchylenie standardowe	2,56
Zakres	16,5
Największy	17,41
Najmniejszy	0,91
Poziom ufności (95,0%)	0,21



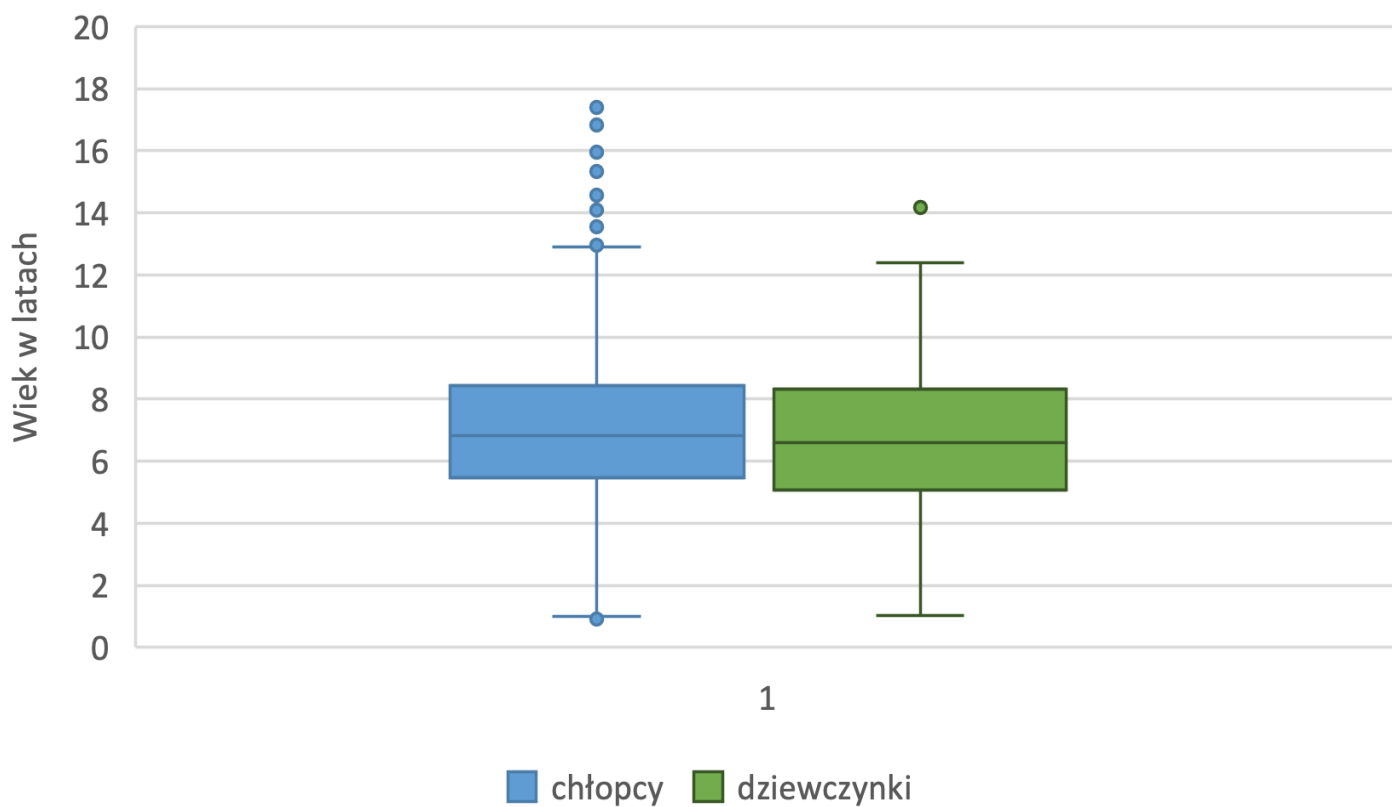
Rycina 12. Wiek, średnia wieku oraz odchylenie standardowe w grupie badanej.



Rycina 13. Rozkład wieku w grupie badanej z uwzględnieniem płci.

Tabela 3. Podstawowe statystyki opisowe dotyczące wieku w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na płeć.

	wszyscy Pacjenci	Chłopcy	Dziewczynki
Liczba Pacjentów	567	308	259
Wiek:			
Średnia	7,02	7,26	6,75
Błąd standardowy	0,11	0,16	0,14
Mediana	6,7	6,83	6,61
Odchylenie standardowe	2,56	2,76	2,27
Zakres	16,5	16,5	13,14
Największy	17,41	17,41	14,18
Najmniejszy	0,91	0,91	1,04
Poziom ufności (95,0%)	0,21	0,31	0,28

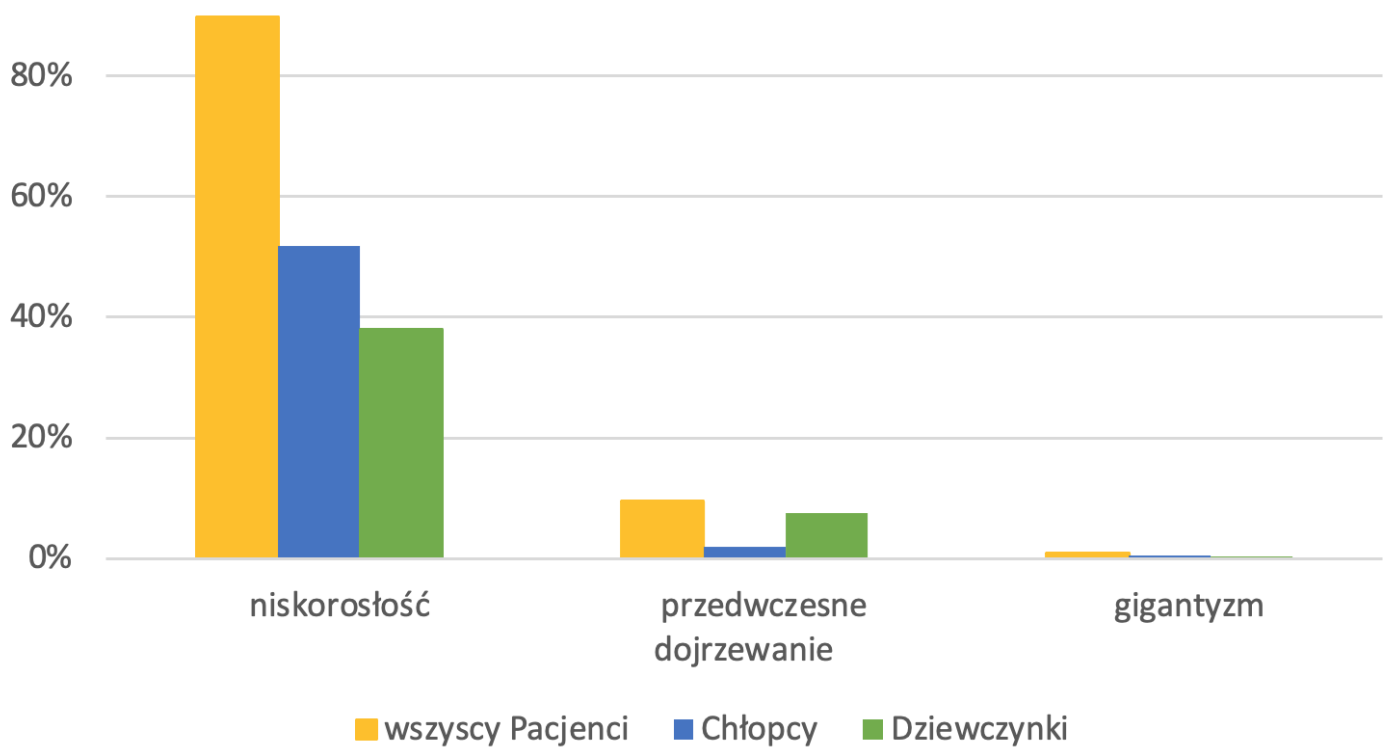


Rycina 14. Wiek, płeć, średnia wieku oraz odchylenie standardowe w grupie badanej.

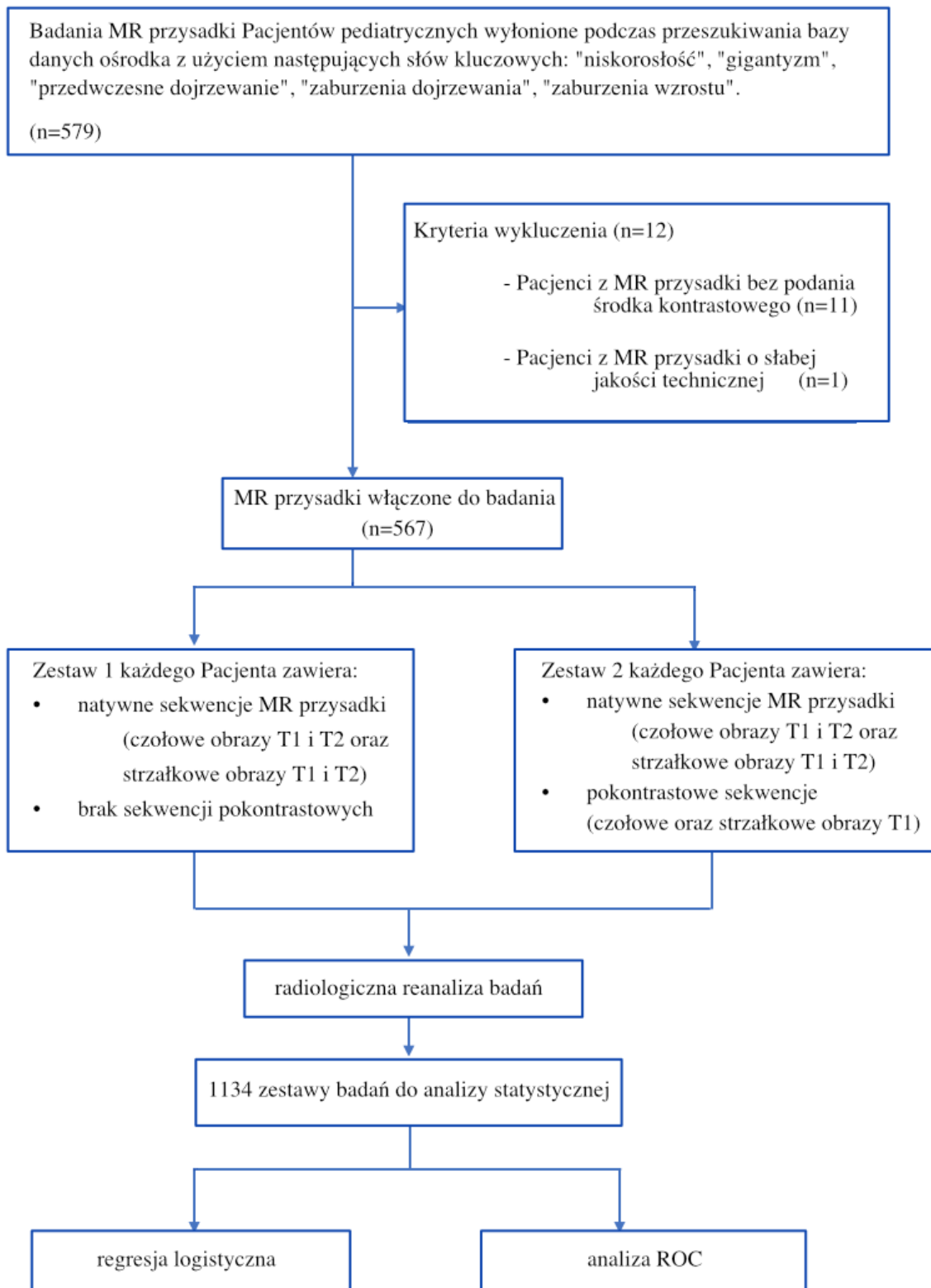
Tabela 4. Podstawowe statystyki dotyczące rozpoznania klinicznego w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na płeć.

Rozpoznanie kliniczne:	wszyscy Pacjenci		Chłopcy		Dziewczynki	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
niskorosłość	509	90%	294	52%	215	38%
przedwczesne dojrzewanie	54	10%	11	2%	43	8%
gigantyzm	5	1%	3	1%	2	0%

Rozpoznanie kliniczne : Płeć



Rycina 15. Rozkład rozpoznań klinicznych badanych Pacjentów z uwzględnieniem płci.



Rycina 16. Diagram typu flow chart przedstawia projekt badania.¹⁵⁶

3.3. Charakterystyka grupy kontrolnej

Ze względów etycznych pozyskanie badań MR przysadki zdrowych dzieci nie było możliwe, z uwagi na konieczność podania gadolinowego środka kontrastowego oraz zastosowania znieczulenia ogólnego u młodszych Pacjentów (celem uniknięcia artefaktów ruchowych).

W niniejszej pracy grupę kontrolną stanowiły Zestawy 1, powstałe dzięki wyizolowaniu sekwencji bezkontrastowych z 567 badań MR przysadki dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania. Zestawy 1 obejmowały jedynie natywne obrazy T1- i T2-zależne w płaszczyznach czołowych i strzałkowych, bez podania środka kontrastowego.

Szczegóły metody tworzenia Zestawów 1 (wchodzących w skład grupy kontrolnej) oraz Zestawów 2 (stanowiących grupę badaną) przedstawia Rycina 16.

3.4. Parametry techniczne sprzętu i analiza badań

Badania przysadki zostały przeprowadzone za pomocą dwóch aparatów: rezonansu magnetycznego GE Signa HDx (n = 425) o natężeniu pola magnetycznego 1,5 Tesli oraz rezonansu magnetycznego Philips Ingenia (n = 142) o natężeniu pola magnetycznego 3 Tesli, z użyciem 16-kanalowych cewek dedykowanych do obszaru głowy i szyi. Obrazy T1-zależne (T1-WI) i T2-zależne (T2-WI) wykonano w płaszczyznach czołowych i strzałkowych z zastosowaniem cienkich 3 milimetrowych warstw, przed i po dożylnym podaniu makrocyklicznego gadolinowego środka kontrastowego. Dawka kontrastu wynosiła 0,1 mmol/kg m.c. (0,2 ml/kg m.c.).

U młodszych Pacjentów (z reguły poniżej 7 lat) dodatkowo zastosowano znieczulenie ogólne celem wykluczenia artefaktów ruchowych. Retrospektywna analiza wielkości i morfologii przysadki oraz ewentualnej obecności zmian ogniskowych została przeprowadzona na konsoli komputerowej GE ADW 4.6 oraz konsoli komputerowej Philips IntelliSpace.

Rozmiar (objętość gruczołu i trzy wymiary geometryczne) i morfologię przysadki oraz ewentualną obecność zmian ogniskowych, (a następnie ich lokalizację, wzorzec sygnału, i występowanie wzmocnienia kontrastowego) oceniono retrospektywnie na stacji roboczej GE ADW 4.6 lub Philips IntelliSpace odpowiednio.

3.5. Metody statystyczne

Obliczenia przeprowadzono na platformie statystycznej R.¹⁵⁷ Analizę krzywej ROC (Receiver Operating Characteristic) wykonano za pomocą pakietu R „pROC”.¹⁵⁸

Na potrzeby analizy statystycznej z każdego badania MR przysadki utworzono dwa zestawy sekwencji (ryc. 1): Zestaw 1 zawierający standardowe sekwencje bez podania kontrastu oraz Zestaw 2, który zawierał standardowe sekwencje przed i po podaniu kontrastu (tj. konwencjonalne badanie MR przysadki). Zestaw 1 był grupą odniesienia („kontrolną”) dla Zestawu 2 u każdego Pacjenta. Zestaw 1 i Zestaw 2 należące do jednego Pacjenta były oceniane oddzielnie i niezależnie, a wszelkie dane Pacjenta mogące nasuwać rozpoznanie zostały uprzednio ukryte.

Dzięki statystycznej analizie różnic w widoczności zmian ogniskowych między zestawami: Zestawem 1 (standardowe sekwencje MR przysadki bez podania kontrastu) a Zestawem 2 (konwencjonalne badanie MR ze standardowymi sekwencjami przed i po

kontraście) była możliwa ocena zasadności stosowania gadolinowego środka kontrastowego u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania płciowego.

W pierwszej kolejności określono czy istnieją różnice w diagnozach pomiędzy parą zestawów przypisanych do danego Pacjenta (pomiędzy Zestawem 1 i Zestawem 2) przy ewentualnym rozpoznaniu zmiany ogniskowej przysadki. Taka różnica pojawiłaby się, gdyby zmiana ogniskowa przysadki rozpoznana w Zestawie 2 (konwencjonalnym badaniu MR przysadki) byłaby niewidoczna w Zestawie 1 (badanie bez zastosowania gadolinowego środka kontrastowego).

Ryzyko różnic w diagnozach pomiędzy parami zestawów oceniono statystycznie za pomocą regresji logistycznej i wyrażono klasycznym ilorazem szans (OR) na podstawie zebranego materiału klinicznego.

Analizie poddano takie czynniki ryzyka jak wiek, płeć, rozpoczęcie pokwitania, wymiary geometryczne przysadki – w tym przednio-tylny (AP), poprzeczny (TR), czaszkowo-ogonowy (CC), objętość gruczołu oraz wzorce sygnału (SP) zidentyfikowanych zmian ogniskowych.

Punkty odcięcia dla potencjalnych czynników ryzyka oszacowano za pomocą analizy ROC, w celu odróżnienia negatywnego efektu (czyli bezzasadnego stosowania GBCA) i pozytywnego efektu (zasadne podanie GBCA) badania pokontrastowego w konwencjonalnym MR przysadki.

4. WYNIKI

4.1. Analiza wymiarów przysadki

Średnia wielkość przysadki dla wszystkich Pacjentów pediatrycznych dla wymiaru CC wynosiła $3,8 \pm 1,13$ mm (zakres 2-10 mm), dla chłopców wynosiła $3,68 \pm 0,96$ mm (zakres 2-8 mm), a dla dziewczynek $4 \pm 1,3$ mm (zakres 2-10 mm). (Rycina 17.)

Średnia wielkość przysadki dla dzieci z niedoborem wzrostu dla wymiaru CC wynosiła $3,67 \pm 0,97$ mm (zakres 2-10 mm), dla chłopców wynosiła $3,6 \pm 0,9$ mm (zakres 2-6 mm), a dla dziewczynek $3,7 \pm 1,1$ mm (zakres 2-10 mm). (Rycina 18.)

Średnia wielkość przysadki dla dzieci ze wzrostem nadmiernym dla wymiaru CC wynosiła $5,25 \pm 1,9$ mm (zakres 4-8 mm), dla chłopców wynosiła $5,67 \pm 2,1$ mm (zakres 4-8 mm), ponadto przysadka jedynej dziewczynki z gigantyzmem w wymiarze CC z mierzyła 4 mm. (Rycina 19.)

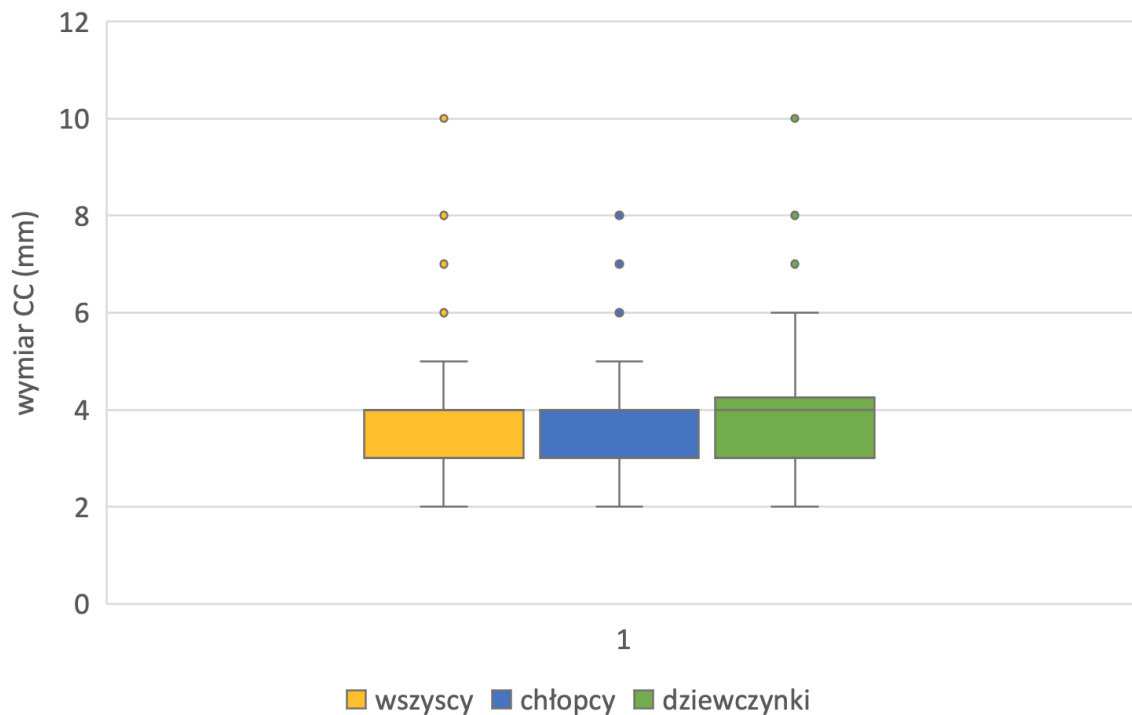
Średnia wielkość przysadki dla dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem dla wymiaru CC wynosiła $5,15 \pm 1,5$ mm (zakres 3-10 mm), dla chłopców wynosiła $4,6 \pm 1,2$ mm (zakres 3-7 mm), a dla dziewczynek $5,28 \pm 1,5$ mm (zakres 3-10 mm). (Rycina 20.)

Szczegółowe zestawienie średnich wymiarów przysadki dla wymiarów CC, AP oraz TR u dzieci z GPD z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci przedstawia Tabela 5.

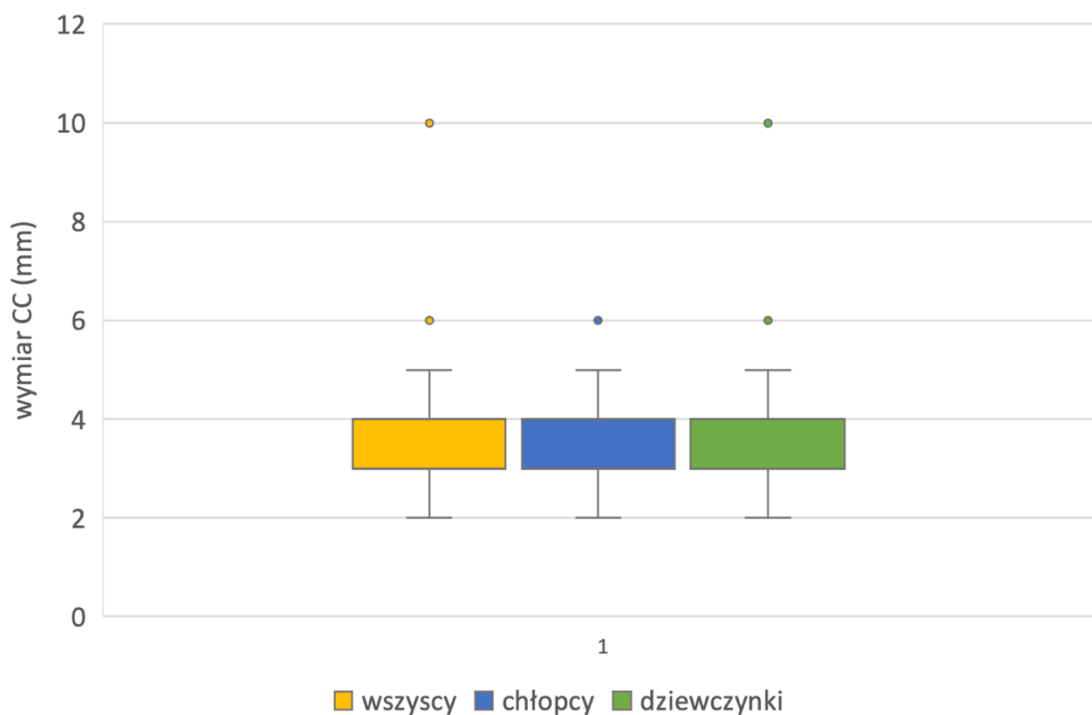
Tabela 5. Zestawienie średnich wymiarów przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z GPD z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci.

średnia wielkość przysadki w milimetrach \pm SD									
	wszyscy Pacjenci			chłopcy			dziewczęta		
	TR	CC	AP	TR	CC	AP	TR	CC	AP
ogólnie	10,39	3,82	7,03	10,42	3,68	7,05	10,37	3,99	7,00
	\pm 1,46	\pm 1,13	\pm 1,04	\pm 1,47	\pm 0,96	\pm 1,00	\pm 1,45	\pm 1,29	\pm 1,09
niedobór wzrostu	10,27	3,67	6,97	10,36	3,62	7,03	10,15	3,73	6,89
	\pm 1,41	\pm 0,97	\pm 0,99	\pm 1,43	\pm 0,90	\pm 0,99	\pm 1,37	\pm 1,06	\pm 1,00
przedwczesne dojrzewanie	11,50	5,15	7,59	11,64	4,64	7,73	11,47	5,28	7,56
	\pm 1,48	\pm 1,48	\pm 1,30	\pm 1,96	\pm 1,21	\pm 1,19	\pm 1,35	\pm 1,53	\pm 1,33
wzrost nadmierny	11,75	5,25	6,75	11,33	5,67	6,67	13*	4*	7*
	\pm 1,26	\pm 1,89	\pm 0,96	\pm 1,15	\pm 2,08	\pm 1,15			

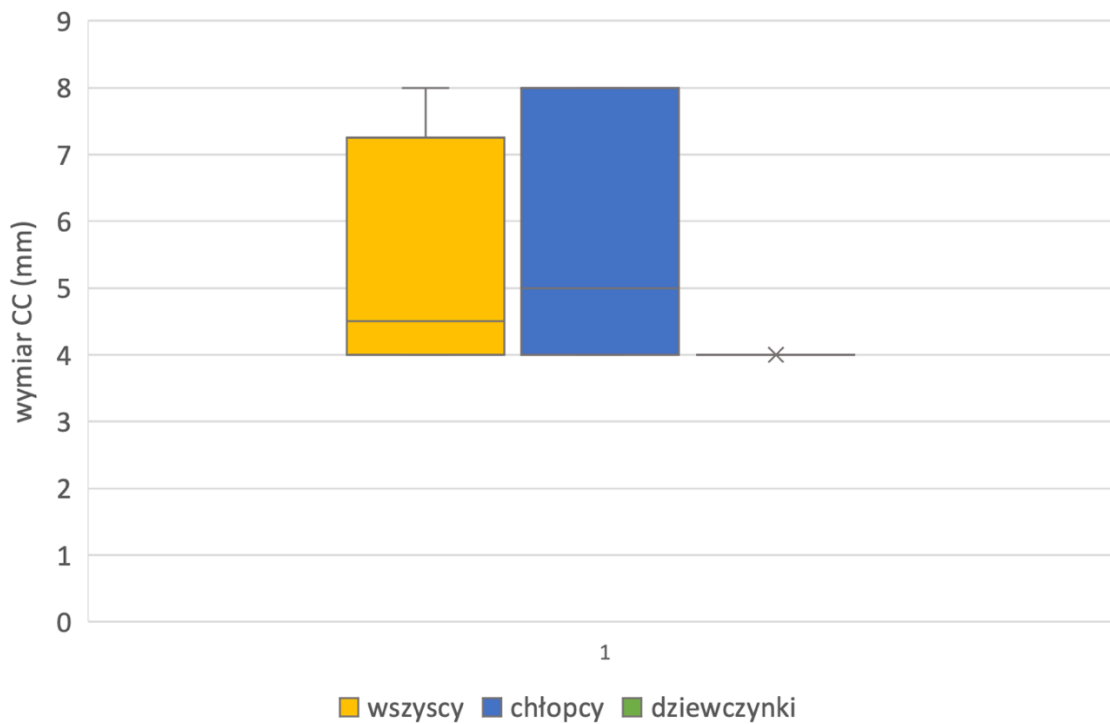
SD- odchylenie standardowe, TR - wymiar poprzeczny przysadki (transverse); CC - wymiar czaszkowo-ogonowy przysadki (cranio-caudal); AP - wymiar przednio-tylny przysadki (antero-posterior); * - pojedynczy Pacjent;



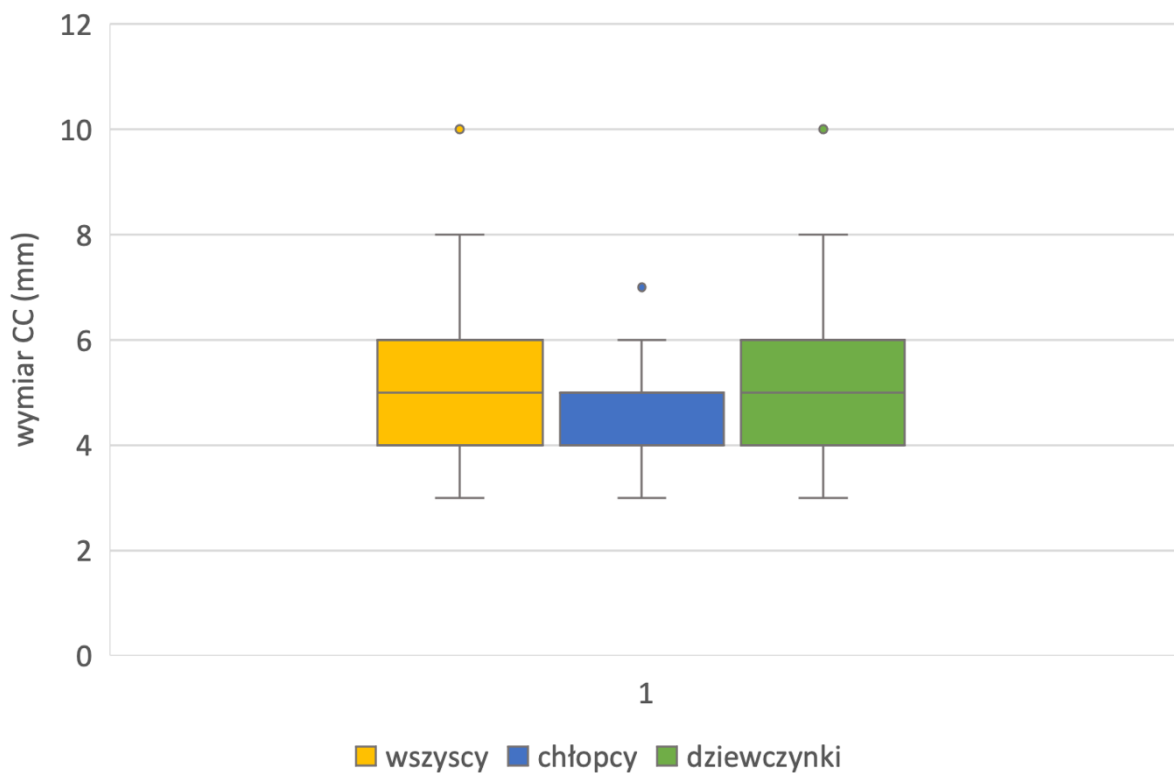
Rycina 18. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).



Rycina 17. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z niskorosłością.



Rycina 20. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci ze wzrostem nadmiernym.



Rycina 19. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem.

4.1.1. Analiza statystyczna wymiarów przysadki

Analizie statystycznej z pomocą regresji logistycznej poddano takie czynniki ryzyka jak wiek, płeć, rozpoczęcie pokwitania, wymiary geometryczne przysadki – w tym przednio-tylny (AP), poprzeczny (TR), czaszkowo-ogonowy (CC), objętość gruczołu oraz wzorce sygnału (SP) zidentyfikowanych zmian ogniskowych. Z kolei za pomocą analizy ROC oszacowano punkty odcięcia dla potencjalnych czynników ryzyka.

Regresja logistyczna wykazała przewagę geometrycznych czynników ryzyka nad pozostałymi w określaniu konieczności podania kontrastu gadolinowego w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD.

Regresja logistyczna wykazała, że tylko wymiar przednio-tylny (AP) przysadki miał statystycznie istotne ($p < 0,05$) szanse na określenie kiedy odstępianie od podania środka kontrastowego jest błędem, z następującymi wynikami: $OR = 2,23$, 95%CI, 1,35 do 3,71, wartość $p = 0,002$. Z kolei wymiar czaszkowo-ogonowy (CC) przysadki oraz jej objętość znajdowały się na granicy istotności statystycznej ($P < 0,1$). (Tabela 6.).

Powyższe rezultaty potwierdza graficzne przedstawienie wyników na wykresie typu forest plot, gdzie widoczna jest przewaga wymiaru AP, którego przedział ufności, w przeciwieństwie do innych czynników ryzyka, nie krzyżuje się z pionową linią braku efektu (wartość 1,0), co jest równoznaczne z jego istotnością statystyczną. (Rycina 21.)

Na podstawie krzywej ROC przedstawionej na Rycinie 22., z następującymi wynikami: AUC: 72,9% (58,0%-87,8%), wartość odcięcia 7,5 mm, współczynniki czułości / swoistości: 69,2% / 73,5%, można stwierdzić że wymiar AP jest statystycznie istotnym (dolna granica przedziału ufności [lower CI 95%] powierzchni pod krzywą [AUC] >50%) predyktorem w określaniu zasadności stosowania kontrastu w diagnostyce zmian ogniskowych przysadki u dzieci z GPD. Klasyfikacja Pacjentów na podstawie punktu odcięcia dla wymiaru przednio-tylnego gruczołu na poziomie AP = 7,5 mm wskazuje na prawidłową decyzję o podaniu kontrastu u (AUC~73% =) 3 na 4 Pacjentów. Co więcej, krzywa ROC dla wymiaru AP stanowi najlepiej dopasowaną kombinację współczynników czułości (69%) i swoistości (74%).

Statystyczna interpretacja krzywych ROC przedstawionych na Rycinach 23. i 24. jest analogiczna. Zarówno wymiar CC, jak i objętość gruczołu według analizy ROC są statystycznie istotnymi predyktorami w ocenie zasadności zastosowania GBCA w diagnostyce obrazowej omawianej grupy dzieci. Jednak klasyfikacja Pacjentów na podstawie punktów odcięcia dla CC / objętości = 4,5 mm/123 mm³ (odpowiednio) osiąga gorsze wyniki w określaniu konieczności

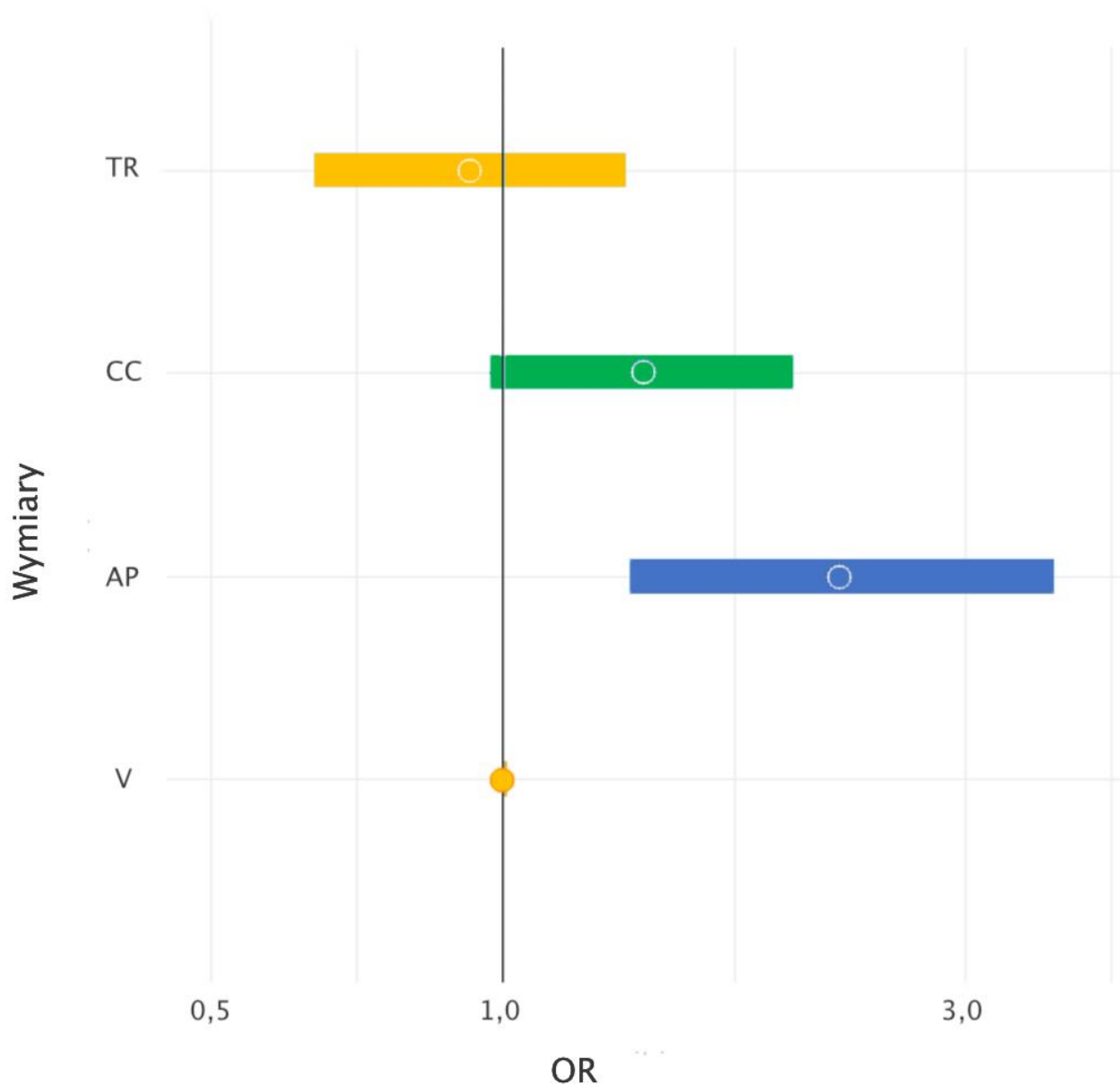
zastosowania gadolinu w porównaniu z wymiarem AP, osiągając AUC~66% / 69% dla CC / objętości (odpowiednio). Krzywe ROC wraz z dodatkowymi danymi statystycznymi przedstawiono graficznie na Rycinach 22.-24., a wyniki analizy ROC zestawiono w Tabeli 7.

Tabela 6. Wyniki analizy regresji logistycznej oceniającej przydatność analizowanych czynników ryzyka w określaniu konieczności podania kontrastu gadolinowego w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Regresja logistyczna podkreśliła przewagę geometrycznych czynników ryzyka nad pozostałymi, ponadto wykazała, że tylko wymiar AP przysadki miał statystycznie istotne ($p < 0,05$) szanse na określenie kiedy odstępianie od podania gadolinu jest błędem. Wymiar CC przysadki oraz V (objętość) znajdowały się na granicy istotności statystycznej ($P < 0,1$) a wymiar TR był nieistotny statystycznie.¹⁵⁶

Czynnik ryzyka	OR	CI95%	p-value
AP [mm]	2,23	(1,35; 3,71)	0,002
CC [mm]	1,40	(0,97; 2,00)	0,071
V [mm³]	1,005	(0,999; 1,011)	0,055
TR [mm]	0,93	(0,64; 1,34)	0,679

OR - iloraz szans (Odds ratio); CI95% - przedziały ufności 95%, p-value - wartość p, AP - wymiar przednio-tylny przysadki (antero-posterior); CC - wymiar czaszkowo-ogonowy przysadki (cranio-caudal); TR - wymiar poprzeczny przysadki (transverse); V - objętość gruczołu (volume).



Rycina 21. Graficzne przedstawienie wyników analizy regresji logistycznej (forest plot).

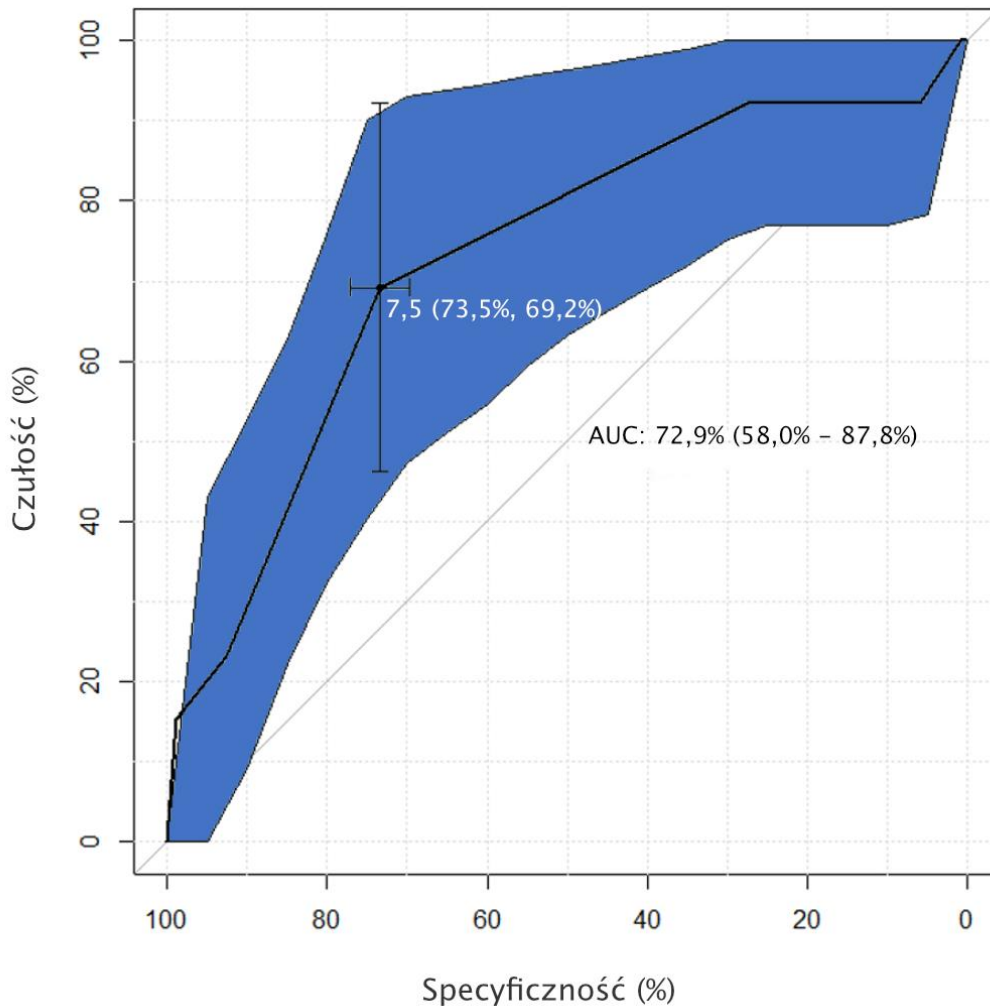
Wykres typu forest plot przedstawia iloraz szans (OR - Odds ratio) na brak prawidłowego rozpoznania zmian ogniskowych przysadki w konwencjonalnym badaniu MR (obejmującym standardowe sekwencje przed- i pokontrastowe - Zestawy 2.) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania. Wykres uwzględnia następujące czynniki ryzyka: wymiar przednio-tylny przysadki (AP), wymiar czaszkowo-ogonowy (CC), wymiar poprzeczny (TR) i objętość gruczołu (V). Wykres forest plot na podstawie analizy regresji logistycznej podkreśla przewagę wymiaru AP, który jako jedyny nie krzyżuje się z pionową linią braku efektu (wartość 1,0) i jest statystycznie istotny w przeciwieństwie do pozostałych wymiarów (CC, TR) i objętości gruczołu (V).¹⁵⁶

Tabela 7. Wyniki analizy *ROC* oceniającej przydatność analizowanych czynników ryzyka w określaniu konieczności podania kontrastu gadolinowego w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Czynnik ryzyka	AUC	p-value	punkt odcięcia	czułość (%)	swoistość (%)
AP [mm]	0,729 (0,58 - 0,878)	0,002	7,5	69,2%	73,5%
CC [mm]	0,66 (0,512 - 0,808)	0,071	4,5	46,2%	80,1%
V [mm³]	0,686 (0,564 - 808)	0,055	123,3	100%	36,8%

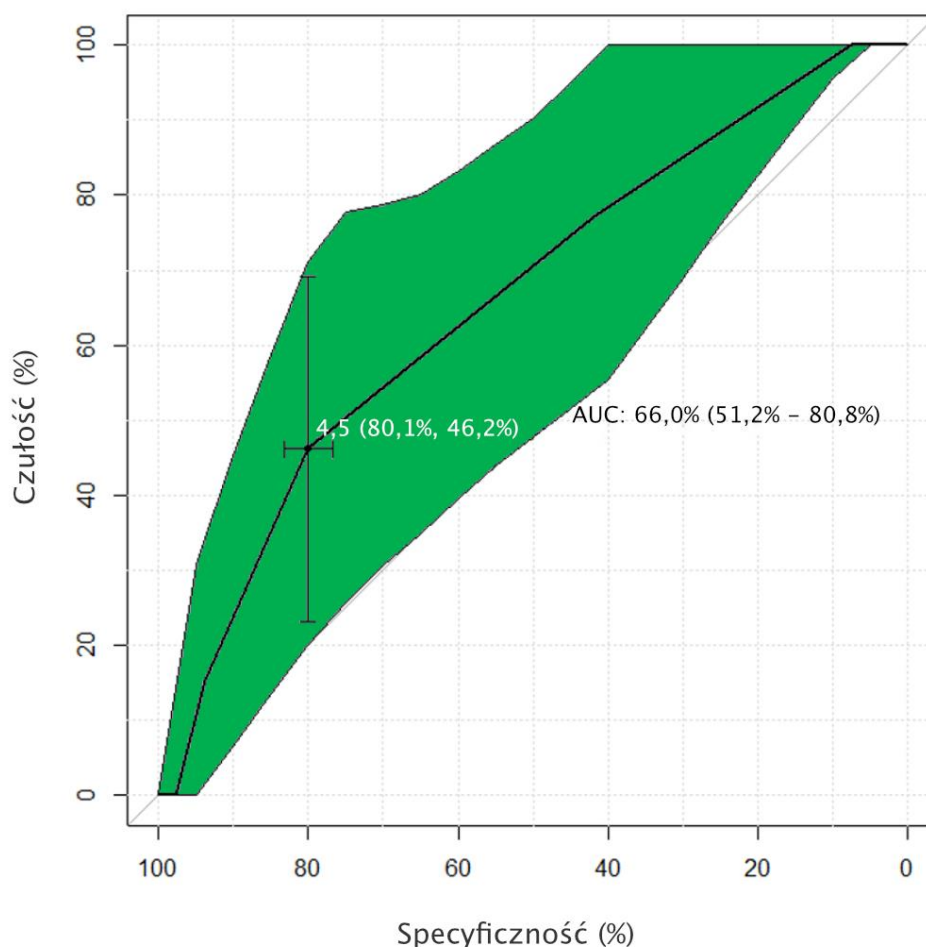
AUC - pole powierzchni pod krzywą analizy *ROC*, p-value - wartość p, AP - wymiar przednio-tylny przysadki (antero-posterior); CC - wymiar czaszkowo-ogonowy przysadki (cranio-caudal); V - objętość gruczołu (volume).

Analiza ROC dla wymiaru AP



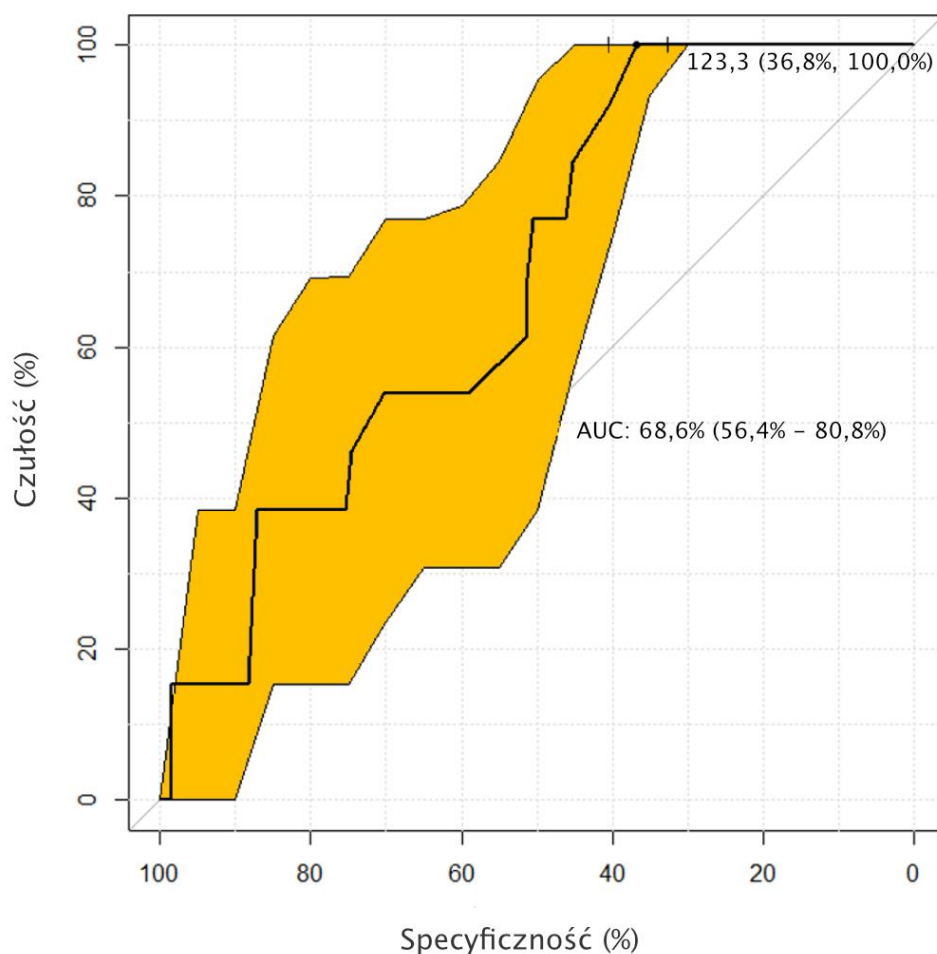
Rycina 22. Graficzne przedstawienie wyników analizy ROC dla wymiaru AP przysadki oceniającej szanse na błędne rozpoznanie zmian ogniskowych w obrębie gruczołu w konwencjonalnym badaniu MR (obejmującym standardowe sekwencje przed- i pokontrastowe - Zestawy 2.) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD). Analiza ROC (The Receiver Operating Characteristic) wykazała że wymiar przednio-tylny (AP) przysadki jest statystycznie istotnym (dolna granica przedziału ufności [lower CI 95%] powierzchni pod krzywą [AUC] >50%) predyktorem w określaniu zasadności stosowania GBCA w diagnostyce zmian ogniskowych gruczołu u dzieci z GPD. Klasyfikacja Pacjentów na podstawie wartości odcięcia dla wymiaru AP przysadki (AP cut-off = 7,5 mm) wskazuje na prawidłową decyzję o podaniu kontrastu u 3 na 4 Pacjentów (AUC~73%). Ponadto analiza ROC dla wymiaru AP stanowi najlepiej dopasowaną kombinację współczynników czułości i swoistości, które wskazują na wysoką zdolność tego predyktora do oceny kiedy zastosowanie GBCA jest faktycznie konieczne, oraz kiedy jego użycie jest zbędne.¹⁵⁶

Analiza ROC dla wymiaru CC



Rycina 23. Graficzne przedstawienie wyników analizy ROC dla wymiaru CC przysadki oceniającej szanse na błędne rozpoznanie zmian ogniskowych w obrębie gruczołu w konwencjonalnym badaniu MR (Zestawy 2.) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD). Analiza ROC wykazała, że wymiar czaszkowo-ogonowy (CC) przysadki jest statystycznie (dolna granica przedziału ufności [lower CI 95%] powierzchni pod krzywą [AUC] >50%) predyktorem w określaniu zasadności stosowania GBCA w diagnostyce zmian ogniskowych gruczołu u dzieci z GPD. Klasyfikacja Pacjentów na podstawie wartości odcięcia dla wymiaru CC przysadki (CC cut-off = 4,5 mm) wskazuje na prawidłową decyzję o podaniu kontrastu u 2 na 3 Pacjentów (AUC~66%). Warto jednak podkreślić, że analiza ROC dla wymiaru CC wykazuje niższy współczynnik czułości = 46% niż swoistości = 80%, co wskazuje na mniejszą zdolność tego predyktora do prawidłowej oceny, kiedy stosowanie GBCA w diagnostyce obrazowej dzieci z GPD jest faktycznie konieczne.¹⁵⁶

Analiza ROC dla objętości (V) przysadki



Rycina 24. Graficzne przedstawienie wyników analizy ROC dla objętości (V) przysadki oceniającej szanse na błędne rozpoznanie zmian ogniskowych w obrębie gruczołu w konwencjonalnym badaniu MR (Zestawy 2.) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD). Analiza ROC wykazała, że objętość (V) przysadki jest statystycznie istotnym (dolna granica przedziału ufności [lower CI 95%] powierzchni pod krzywą [AUC] >50%) predyktorem w określaniu zasadności stosowania GBCA w diagnostyce zmian ogniskowych gruczołu u dzieci z GPD. Klasyfikacja Pacjentów na podstawie wartości odcięcia dla objętości (V) przysadki (V cut-off = 123 mm³) wskazuje na prawidłową decyzję o podaniu kontrastu u (AUC~) 69% Pacjentów, jednak ta sama analiza wykazała dla objętości (V) gruczołu istotnie niższy współczynnik swoistości (37%) niż czułości (100%), co wskazuje na znacznie mniejszą zdolność tego predyktora do prawidłowej oceny, kiedy użycie GBCA jest zbędne.¹⁵⁶

4.2. Analiza częstości zmian ogniskowych przysadki

W przeprowadzonym badaniu rozpoznano dwie zmiany ogniskowe przysadki. Torbiel kieszonki Rathke'go (Rathke's cleft cyst - RCC) była widoczna u 66 Pacjentów (11,6%), zaś mikrogruczolak przysadki (microadenoma - MA) wystąpił u kolejnych 5 osób (0,9%).

W badaniu uwidoczniono także zmiany strukturalne gruczołu, takie jak ektopia płata tylnego przysadki (ectopic posterior pituitary - EPP) u 20 Pacjentów (3,5%), z czego potwierdzony klinicznie zespół przerywania lejka przysadki (pituitary stalk interruption syndrome - PSIS) był widoczny u 8 Pacjentów (1,4%). Ponadto u 40 Pacjentów zobrazowano hipoplazję płata przedniego przysadki, w tym 14 (2,75%) z zespołem pustego siodła (empty sella syndrome - ESS), zaś u kolejnych 6 dzieci uwidoczniono hiperplazję przysadki.

W materiale własnym uwidoczniono również inne zmiany niezwiązane bezpośrednio z gruczołem przysadki, lecz mające związek z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania u dzieci. Mianowicie u 2 Pacjentów rozpoznano dysplazję przegrodowo-oczną (SOD), z kolei w obrębie podwzgórza uwidoczniono 2 zmiany typu hamartoma. Na uwagę zwraca również fakt, że w niniejszym badaniu nie wykryto ani jednego czaszko gardlaka. Rozkład zmian ogniskowych w materiale własnym przedstawia Tabela 8.

Dalszej analizie skupiającej się na ocenie wartości bezkontrastowego badania MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (Podrozdział 4.3.) poddano 2 zmiany ogniskowe przysadki jakie zostały rozpoznane w grupie badanej czyli RCC oraz MA, a także zmianę strukturalną EPP. Inne uwidocznione w niniejszym badaniu zmiany strukturalne przysadki, takie jak jej hipoplazja (w tym ESS) bądź hiperplazja, nie zostały uwzględnione w dalszej analizie statystycznej.

Tabela 8. Rozkład częstości zmian ogniskowych i strukturalnych przysadki z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego.

Rozpoznanie kliniczne		wszyscy Pacjenci	niskorosłość	zaburzenia dojrzewania	wzrost nadmierny
zmiany ogniskowe / zaburzenia strukturalne	MA	5	4	0	1
	RCC	66	55	10	1
	hipoplazja p. ^a	40	40	0	0
	ESS	14	14	0	0
	hiperplazja p. ^b	6	1	4	1
	EPP	20	20	0	0
	PSIS	8	8	0	0
	SOD	2	2	0	0
	czaszkogardlak	0	0	0	0
	hamartoma	0	0	2	0

MA- mikrogruczolak przysadki; RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; ^a - hipoplazja lub aplazja przysadki, ESS - zespół pustego siodła; ^b - hiperplazja przysadki, EPP - ektopia płata tylnego przysadki; PSIS - zespół przerwania szypuły przysadki; SOD - dysplazja przegrodowo-oczna.

4.2.1. Analiza częstości zmian ogniskowych przysadki z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego i płci

4.2.1.1. Gruczolak przysadki

W materiale własnym, w wyniku analizy 567 badań MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania, rozpoznano 5 mikrogruczolaków przysadki. Co ciekawe, wszystkie rozpoznane gruczolaki wystąpiły u chłopców i wszystkie były związane z zaburzonym wzrastaniem: 4 mikrogruczolaki towarzyszyły niedoborom wzrostu, a ostatni wzrostowi nadmiernemu. U żadnego dziecka z klinicznym rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania nie wykryto tego typu zmiany ogniskowej. Dokładny rozkład częstości MA z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci został przedstawiony w Tabeli 9. oraz Rycinie 25.

4.2.1.2. Torbiel kieszonki Rathke'go

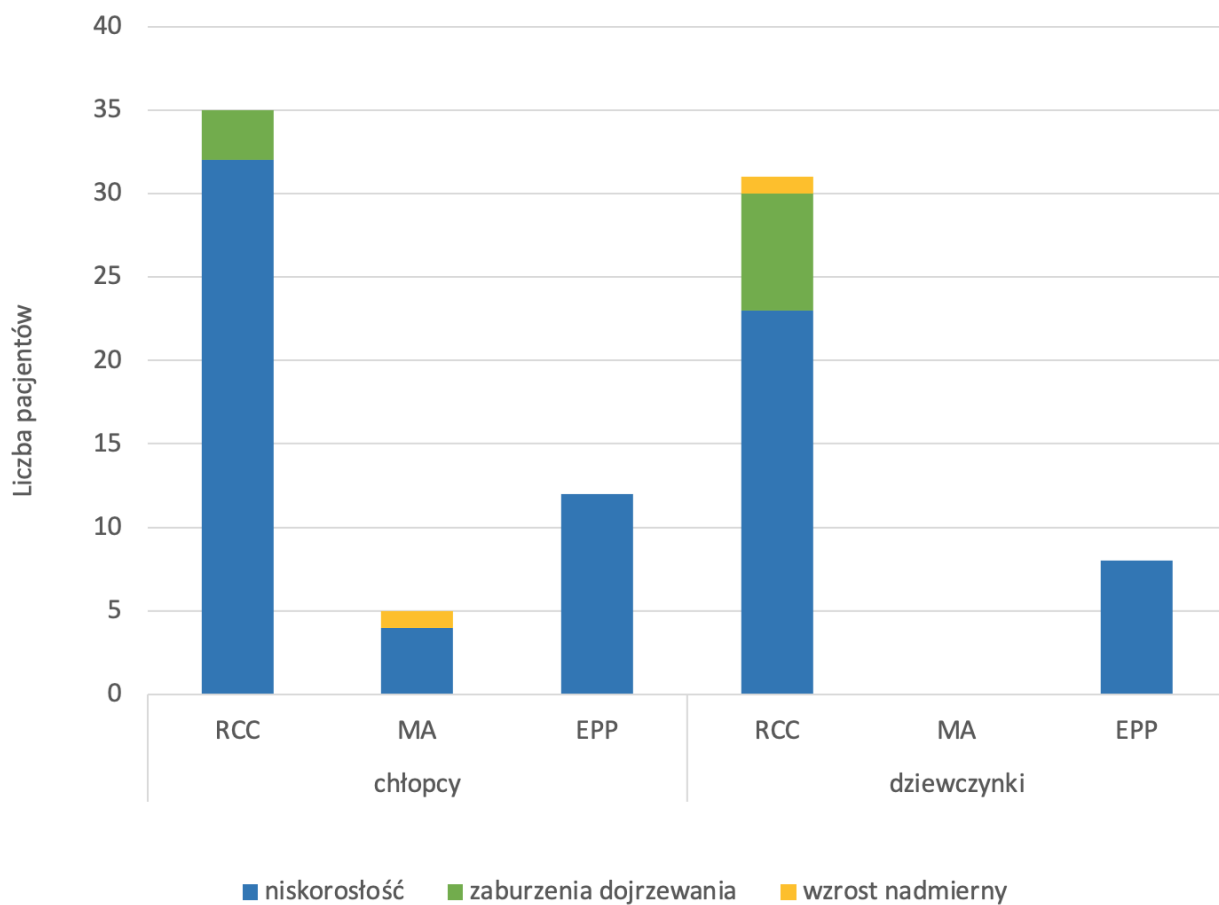
W niniejszym badaniu torbiel kieszonki Rathke'go była najczęściej rozpoznawaną zmianą ogniskową okolicy siodła tureckiego. Na 567 Pacjentów pediatrycznych z GPD rozpoznano 66 torbieli (11,6%), z czego 35 występowały u chłopców (53%).

RCC została rozpoznana u 55/509 (10,8%) Pacjentów z niedoborem wzrostu, u 1/5 (20%) Pacjentów ze wzrostem nadmiernym, oraz u 10/54 (18,5%) z przedwczesnym dojrzewaniem. U chłopców, u których rozpoznano RCC, najczęstszym powodem diagnostyki obrazowej był niedobór wzrostu ($n = 32$), u pozostałych ($n = 3$) przyczyną było przedwczesne dojrzewanie. U dziewcząt również niedobór wzrostu był najczęstszym rozpoznaniem klinicznym ($n = 23$), za to przedwczesne dojrzewanie ($n = 7$) oraz wzrost nadmierny ($n = 1$) występowały znacznie rzadziej. Dokładny rozkład częstości RCC z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci został przedstawiony w Tabeli 9. oraz Rycinie 25.

Tabela 9. Rozkład częstości zmian ogniskowych przysadki z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci.

Rozpoznanie kliniczne		wszyscy Pacjenci	niskorosłość	zaburzenia dojrzewania	wzrost nadmierny
wszyscy Pacjenci	wszyscy	567	509	54	5
	chłopcy	308	294	11	3
	dziewczynki	259	215	43	2
RCC	wszystkie	66	55	10	1
	chłopcy (%)	35 (53)	32 (48,5)	3 (4,5)	-
	dziewczynki (%)	31 (47)	23 (34,8)	7 (10,6)	1 (1,5)
MA	wszystkie	5	4	-	1
	chłopcy (%)	5 (100)	4 (80)	-	1(20)
	dziewczynki (%)	-	-	-	-
EPP	wszystkie	20	20	-	-
	chłopcy (%)	12 (60)	12 (60)	-	-
	dziewczynki (%)	8 (40)	8 (40)	-	-

RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; MA - mikrogruczolak; EPP - ektopia płata tylnego przysadki.



Rycina 25. Rozkład zmian ogniskowych przysadki względem płci i rozpoznania klinicznego. RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; MA- mikrogruczolak przysadki; EPP - ektopia płata tylnego przysadki.

4.3. Analiza częstości zmian ogniskowych przysadki - ocena wartości diagnostycznej natywnego MR przysadki u dzieci z GPD

Dalszej analizie skupiającej się na ocenie wartości bezkontrastowego badania MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania poddano 2 zmiany ogniskowe przysadki jakie zostały rozpoznane w grupie badanej czyli RCC oraz MA, a także zmianę strukturalną o charakterze EPP. Na tym etapie badania zastosowano pewne uproszczenie nazywając wszystkie 3 zmiany - zmianami ogniskowymi przysadki.

W klasycznym badaniu MR przysadki z sekwencjami przed- i pokontrastowymi (Zestawy 2) torbiel kieszonki Rathke'go (RCC) rozpoznano u 66 Pacjentów (11,6%), mikrogruczolak przysadki (MA) wystąpił u kolejnych 5 osób (0,9%), zaś ektopia płata tylnego (EPP) u 20 Pacjentów (3,5%). Wyniki analizy Zestawów 2 przedstawia Rycina 26. oraz Tabela 11.

W sekwencjach bez podania środka kontrastowego (czyli w Zestawach 1) wymienione zmiany ogniskowe były widoczne już w 53/20/4 przypadkach (odpowiednio: RCC / EPP / MA), co stanowiło około 80% przypadków zarówno RCC, jak i MA oraz 100% przypadków EPP. (Rycina 27. oraz Tabela 12.)

Odejmując wyniki analizy Zestawów 2 od Zestawów 1 otrzymano odsetek badań, w których podanie kontrastu miało znaczenie dla postawionego w natywnym badaniu MR (Zestawie 1) rozpoznania. 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). Dodatkowo, w kolejnych 13 Zestawach 2 uwidoczniono 13 łagodnych torbieli kieszonki Rathke'go, które również nie były widoczne w badaniach bez podania środka kontrastowego (Zestawy 1). Odsetek badań, w których podanie kontrastu zmieniło rozpoznanie przedstawia Rycina 28. oraz Tabela 13.

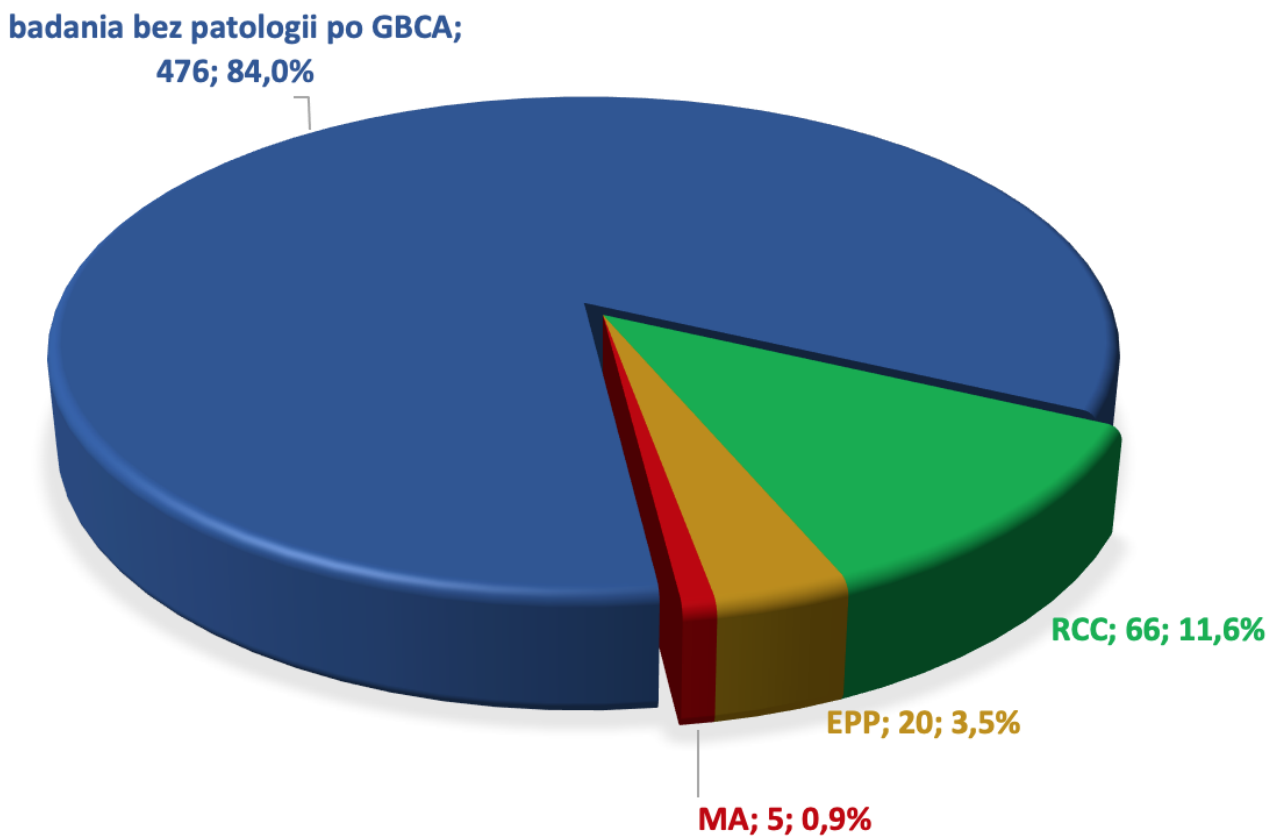
Reasumując, w badaniach bez zastosowania środka kontrastowego (Zestawy 1) prawidłowo postawiono rozpoznanie aż w 97,1% przypadków (553/567), w tym w 85% badań ze zmianami ogniskowymi w sumie. Mianowicie bez podania GBCA rozpoznano prawidłowo 100% EPP (w 20/20 badaniach), 80,3% RCC (w 53/66 badaniach) oraz 80% MA (w 4/5 badaniach). Odsetek badań z prawidłowymi rozpoznaniem postawionymi jedynie na podstawie Zestawów 1. przedstawia Rycina 29. oraz Tabela 14.

Tabela 10. Liczba i odsetek zmian ogniskowych oraz przypadków bez patologii stwierdzonych w badaniach MR przysadki z uwzględnieniem podziału na klasyczne badanie MR z sekwencjami przed- i pokontrastowymi (Zestawy 2) oraz natywne sekwencje MR (Zestawy 1). W dwóch ostatnich kolumnach tabeli zestawiono również liczbę oraz odsetek prawidłowych rozpoznań widocznych w badaniach bezkontrastowych oraz widocznych dopiero po podaniu gadolinu.

		Zestawy 2 (z GBCA)	Zestawy 1 (bez GBCA)	widoczne tylko po GBCA (Zestaw 2 - Zestaw 1)	prawidłowe rozpoznanie bez GBCA
brak zmian ogniskowych	liczba	476	490	14	476
	%	83,95	86,4	2,47	97,1
suma zmian ogniskowych	liczba	91	77	14	77
	%	16	13,6	2,5	-
	%Z	100	84,6	15,4	84,6
RCC	liczba	66	53	13	53
	%	11,6	9,35	2,3	-
	%Z	72,5	58	14	-
	%RCC	100	80,3	19,7	80,3
EPP	liczba	20	20	0	20
	%	3,5	3,5	0	-
	%Z	22	22	0	-
	%EPP	100	100	0	100
MA	liczba	5	4	1	4
	%	0,88	0,7	0,18	-
	%Z	5,5	4,4	1,1	-
	%MA	100	80	20	80

RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak; % - odsetek zmian w stosunku do wszystkich badań; %Z - odsetek zmian w stosunku do wszystkich zmian ogniskowych, % RCC - odsetek zmian w stosunku do wszystkich RCC czyli torbieli kieszonki Rathke'go; %EPP - odsetek zmian w stosunku do wszystkich EPP czyli ektopii płata tylnego przysadki, %MA - odsetek zmian w stosunku do wszystkich MA czyli mikrogruczolaków.

ANALIZA ZESTAWÓW 2.



Rycina 26. Graficzne przedstawienie wyników analizy Zestawów 2.

czyli klasycznych badań MR przysadki z sekwencjami przed- i pokontrastowymi. W badaniu MR po podaniu kontrastu rozpoznano 66 RCC (11,6%), 20 EPP (3,5%) oraz 5 MA (0,9%), a 476 badań (84%) nie wykazało patologii. RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak przysadki.

Tabela 11. Liczba i odsetek zmian ogniskowych oraz przypadków bez patologii

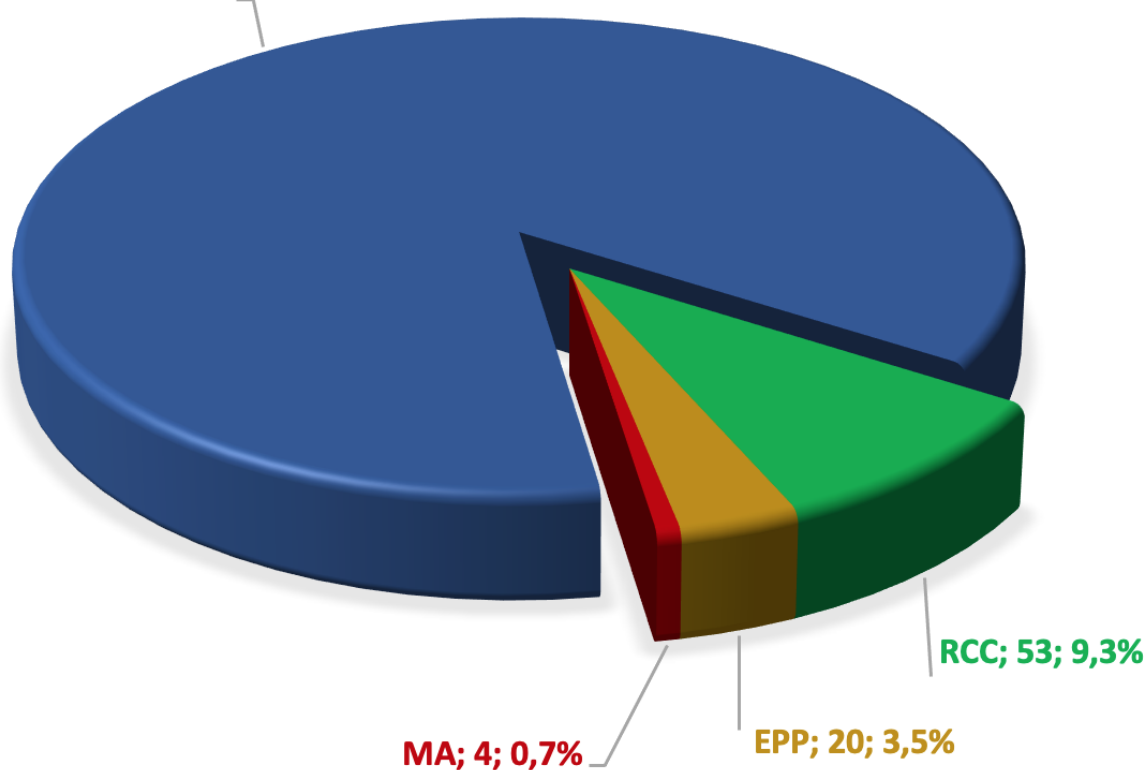
stwierdzonych w klasycznych badaniach MR przysadki z sekwencjami przed- i pokontrastowymi (Zestawy 2).

		Zestawy 2 (z GBCA)
brak zmian ogniskowych	liczba	476
	%	84
suma zmian ogniskowych	liczba	91
	%	16
	%Z	100
RCC	liczba	66
	%	11,6
	%Z	72,5
	%RCC	100
EPP	liczba	20
	%	3,5
	%Z	22
	%EPP	100
MA	liczba	5
	%	0,9
	%Z	5,5
	%MA	100

RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak; % - odsetek zmian w stosunku do wszystkich badań; %Z - odsetek zmian w stosunku do wszystkich zmian ogniskowych, % RCC - odsetek zmian w stosunku do wszystkich RCC czyli torbieli kieszonki Rathke'go; %EPP - odsetek zmian w stosunku do wszystkich EPP czyli ektopii płata tylnego przysadki, %MA - odsetek zmian w stosunku do wszystkich MA czyli mikrogruczolaków.

ANALIZA ZESTAWÓW 1.

badania bez patologii
bez GBCA; 490; 86,4%



Rycina 27. Graficzne przedstawienie wyników analizy Zestawów 1.

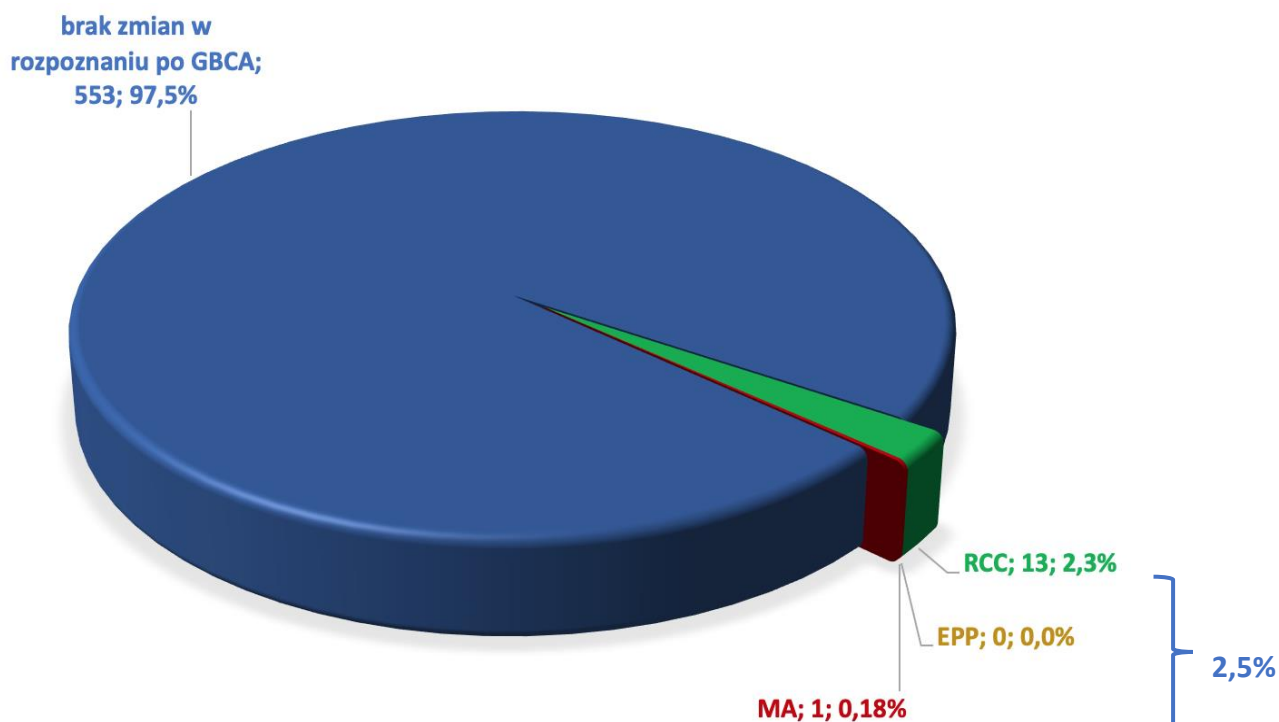
czyli sekwencji bez podania gadolinowego środka kontrastowego w badaniu MR przysadki. W natywnym badaniu MR rozpoznano 53 RCC (9,3%), 20 EPP (3,5%) oraz 4 MA (0,7%), a 490 badań (86,4%) nie wykazywało patologii. RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak przysadki.

Tabela 12. Liczba i odsetek zmian ogniskowych oraz przypadków bez patologii stwierdzonych już w natywnych sekwencjach (Zestawy 1) badań MR przysadki.

		Zestawy 1 (bez GBCA)
brak zmian ogniskowych	liczba	490
	%	86,4
suma zmian ogniskowych	liczba	77
	%	13,6
	%Z	84,6
RCC	liczba	53
	%	9,4
	%Z	58
	%RCC	80,3
EPP	liczba	20
	%	3,5
	%Z	22
	%EPP	100
MA	liczba	4
	%	0,7
	%Z	4,4
	%MA	80

RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak; % - odsetek zmian w stosunku do wszystkich badań; %Z - odsetek zmian w stosunku do wszystkich zmian ogniskowych, % RCC - odsetek zmian w stosunku do wszystkich RCC czyli torbieli kieszonki Rathke'go; %EPP - odsetek zmian w stosunku do wszystkich EPP czyli ektopii płata tylnego przysadki, %MA - odsetek zmian w stosunku do wszystkich MA czyli mikrogruczolaków.

ODSETEK ZMIENIONYCH ROZPOZNAŃ PO GBCA



Rycina 28. Odsetek badań, w których podanie środka kontrastowego zmieniło rozpoznanie.

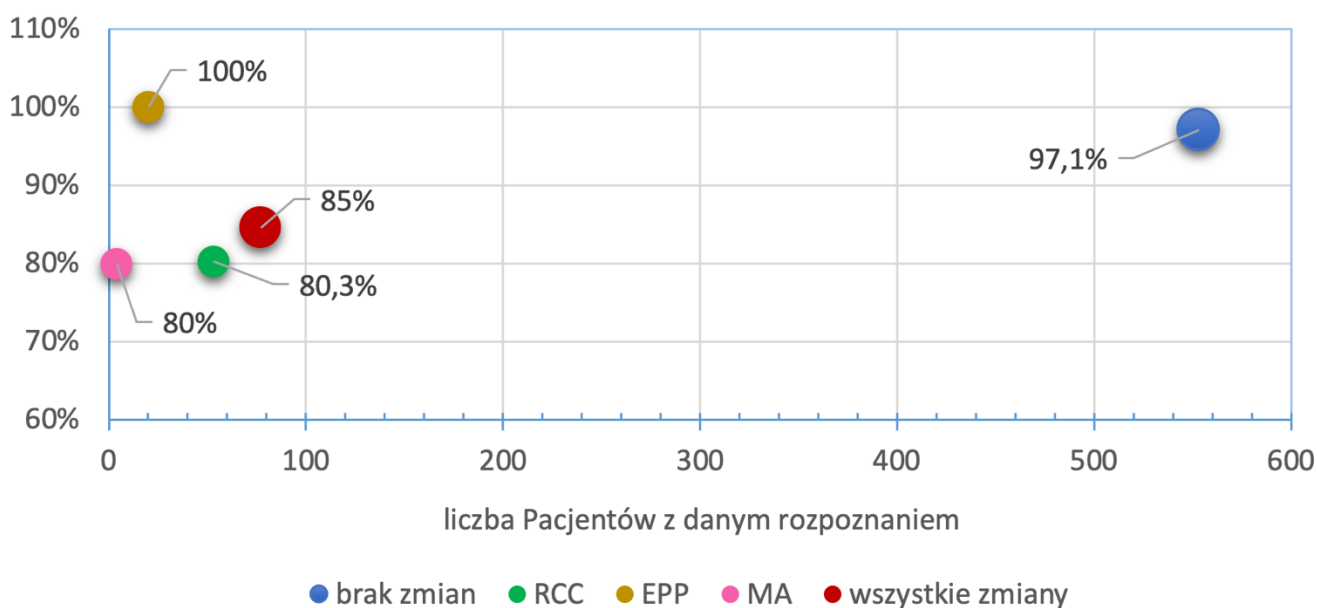
Tylko w 2,5% przypadków rozpoznania postawione wstępnie na podstawie analizy sekwencji natywnych (Zestawów 1) po podaniu GBCA zostało zmienione, z czego 13 diagnoz (2,3%) stanowiły łagodne RCC a tylko 1 rozpoznanie (0,18%) dotyczyło MA. RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak przysadki.

Tabela 13. Liczba i odsetek badań, w których podanie kontrastu zmieniło rozpoznanie.

widoczne tylko po GBCA (Zestaw 2 - Zestaw 1)		
suma zmian ogniskowych	liczba	14
	%	2,5
	%Z	15,4
RCC	liczba	13
	%	2,3
	%Z	14
	%RCC	19,7
EPP	liczba	0
	%	-
	%Z	-
	%EPP	-
MA	liczba	1
	%	0,18%
	%Z	1,1
	%MA	2

RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak; % - odsetek zmian w stosunku do wszystkich badań; %Z - odsetek zmian w stosunku do wszystkich zmian ogniskowych, % RCC - odsetek zmian w stosunku do wszystkich RCC czyli torbieli kieszonki Rathke'go; %EPP - odsetek zmian w stosunku do wszystkich EPP czyli ektopii płata tylnego przysadki, %MA - odsetek zmian w stosunku do wszystkich MA czyli mikrogruczolaków.

Odsetek prawidłowych rozpoznań bez GBCA



Rycina 29. Graficznie przedstawienie odsetka badań z prawidłowymi rozpoznaniem postawionymi jedynie na podstawie Zestawów 1.

czyli natywnych sekwencji MR przysadki. Wykres ilustruje 100% skuteczność w rozpoznaniu EPP w 20/20 badaniach, 80,3% prawidłowych rozpoznań dotyczących RCC (53/66), 80% prawidłowych rozpoznań dotyczących MA (4/5) i 97,5% prawidłowo rozpoznanych badań bez żadnej patologii (553/567). Aż 85% zmian ogniskowych rozpoznano prawidłowo bez konieczności zastosowania GBCA. RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; MA - mikrogruczolak przysadki.

Tabela 14. Liczba oraz odsetek badań z prawidłowymi rozpoznaniem postawionymi jedynie na podstawie natywnych sekwencji MR przysadki (Zestawów 1).

prawidłowe rozpoznanie bez GBCA		
brak zmian ogniskowych	liczba	476
	%	97,1
RCC	liczba	53
	%RCC	80,3
EPP	liczba	20
	%EPP	100
MA	liczba	4
	%MA	80
wszystkie zmiany	liczba	77
	%zmian	85

% - odsetek zmian w stosunku do wszystkich badań; % RCC - odsetek zmian w stosunku do wszystkich RCC czyli torbieli kieszonki Rathke'go; %EPP - odsetek zmian w stosunku do wszystkich EPP czyli ektopii płata tylnego przysadki, %MA - odsetek zmian w stosunku do wszystkich MA czyli mikrogruczolaków.

4.4. Analiza wymiarów zmian ogniskowych

4.4.1.1. Gruczolak przysadki (MA)

W niniejszej pracy średnia wielkość mikrogruczolaków rozpoznanych w materiale własnym wynosiła $3,0 \pm 1,2$ mm (zakres 2-5 mm). Średnia wielkość MA u Pacjentów z niedoborem wzrostu wynosiła $3,0 \pm 1,2$ mm, u Pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem $2,5 \pm 0,6$ mm, a największy guz wystąpił u chłopca ze wzrostem nadmiernym i miał średnicę 5 mm. (Tabela 15.)

4.4.1.2. Torbiel kieszonki Rathke'go (RCC)

W materiale własnym średnia wielkość torbieli kieszonki Rathke'go wynosiła $3,4 \pm 2,5$ mm (zakres 1-12 mm). Średnia wielkość RCC u Pacjentów z niedoborem wzrostu wynosiła $3,16 \pm 2,3$ mm, a u Pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem $3,7 \pm 2,1$ mm. (Tabela 16. oraz Rycina 30. i 31.)

Co ciekawe największa torbiel kieszonki, mierząca aż 12 x 5 x 6 mm (TRxCCxAP) i powodująca uwypuklenie górnego zarysu przysadki, wystąpiła u dziewczynki diagnozowanej z powodu wzrostu nadmiernego.

Tabela 15. Analiza występowania mikrogruczolaka przysadki względem płci i rozpoznania klinicznego oraz jego średniej wielkości.

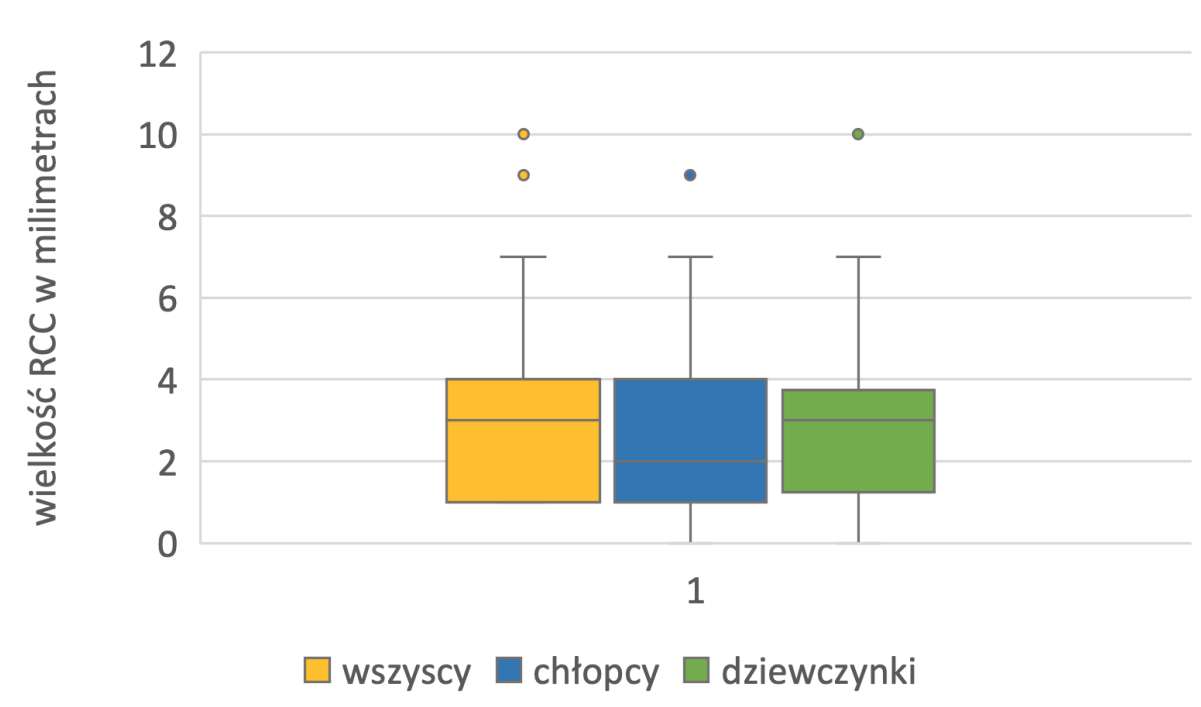
	wszyscy Pacjenci z grupy badanej	mikrogruczolaki przysadki						średnia wielkość mm ± SD
		chłopcy			dziewczęta			
		liczba	%	% MA	liczba	%	% MA	
ogólnie	567	5	0,9	100	0	-	-	3,0 ± 1,2
niedobór wzrostu	509	4	0,7	80	0	-	-	2,5 ± 0,6
przedwczesne dojrzewanie	54	0	0	0	0	-	-	-
wzrost nadmierny	5	1	0,2	20	0	-	-	5

% - odsetek zmian względem wszystkich Pacjentów, % MA - odsetek zmian względem wszystkich mikrogruczolaków, MA- mikrogruczolak przysadki, SD - odchylenie standardowe.

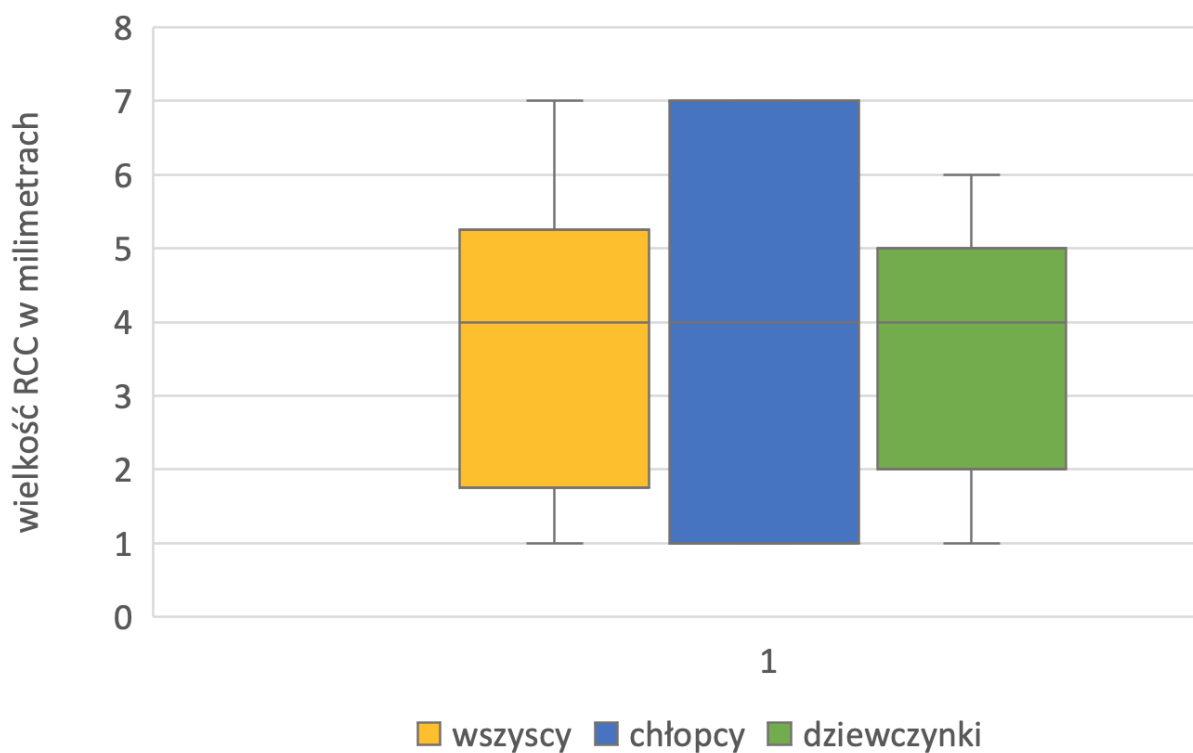
Tabela 16. Analiza częstości występowania torbieli kieszonki Rathke'go względem płci i rozpoznania klinicznego oraz jej średniej wielkości.

	wszyscy Pacjenci z grupy badanej	Torbiel kieszonki Rathke'go									
		wszyscy Pacjenci			chłopcy			dziewczęta			średnia wielkość mm ± SD
		liczba	%	% RCC	liczba	%	% RCC	liczba	%	% RCC	
ogólnie	567	66	11,6	100	35	6,2	53	31	5,5	47	3,4 ± 2,5
niedobór wzrostu	509	55	9,7	83	32	5,6	48	23	4,2	35	3,16 ± 2,3
przedwczesne dojrzewanie	54	10	1,8	15	3	0,5	5	7	1,2	11	3,7 ± 2,1
wzrost nadmierny	5	1	0,2	2	-	-	-	1	0,2	2	12

% - odsetek zmian względem wszystkich Pacjentów, % RCC - odsetek zmian względem wszystkich torbieli kieszonki Rathke'go, RCC - torbiel kieszonki Rathke'go, SD - odchylenie standardowe.



Rycina 30. Wielkość torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) w niskorosłości z uwzględnieniem płci.



Rycina 31. Wielkość torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) w przedwczesnym dojrzewaniu z uwzględnieniem płci.

4.5. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR rozpoznanych zmian ogniskowych przysadki

Na potrzeby niniejszej pracy wyznaczono 9 typów wzorców sygnału (signal pattern - SP) opisujących zmiany ogniskowe przysadki, gdzie każdemu typowi wzorca przypisano po jednym sygnale w natywnych obrazach T1-zależnych i jednym w natywnych obrazach T2-zależnych, a następnie do każdej z par T1 i T2 przypisano cyfrę od 0-8. Sygnał zmiany ogniskowej zarówno w obrazie T1-zależnym jak i w T2-zależnym mógł być hiper-, hipo- lub izointensywny w porównaniu z otaczającym ją gruczołem. Według takiego schematu zmiana ogniskowa przysadki z wzorcem sygnału typu 0. wykazywała się izointensywnym sygnałem w obrazach T1- i T2 zależnych, zaś np. wzorzec sygnału typu 4. opisywał zmianę hipointensywną w obrazach T1- i T2 zależnych. Wykaz ustalonych typów wzorców sygnału przedstawia Tabela 17.

4.5.1. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR torbieli kieszonki Rathke'go (RCC)

Z analizy uzyskanych danych wynika, że wzorce sygnałów torbieli kieszonki Rathke'go są bardzo zróżnicowane.

Najczęstszy wzorzec sygnału RCC, który stanowił 70% przypadków torbieli, to izointensywny w porównaniu z otaczającym gruczołem w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 1.).

Drugim najczęstszym wzorcem sygnału, występującym w 19,7% przypadków, był izointensywny w obrazach T1- i T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 0.). Taka RCC była możliwa do rozpoznania dopiero po podaniu kontrastu, gdzie była hipointensywna w porównaniu ze wzmocnioną tkanką przysadki.

Kolejne możliwe wzorce sygnału, które występowały z taką samą częstotliwością (4,5%), to izointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 2.) oraz hiperintensywne w obrazach T1-zależnych i hipointensywne w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 7.). Najrzadziej występującym wzorcem sygnału RCC był hiperintensywny w obrazach T1- i T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 8.).

W obrazach T1-zależnych 93% RCC było izointensywnych, zaś żadna torbiel kieszonki nie wykazywała hipointensywnego sygnału. Z kolei w obrazach T2-zależnych 91% RCC było

hipointensywnych. Zestawienie typów wzorców sygnałów RCC przedstawia Tabela 18. i Rycina 33.

4.5.2. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR mikrogruczolaka przysadki (MA)

W niniejszej pracy również mikrogruczolak przysadki wykazywał stosunkowo dużą różnorodność pod względem wzorców sygnału.

Spośród 5 zdiagnozowanych mikrogruczolaków, 2 były hipointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 5.). Ponadto jeden gruczolak był hipointensywny w obrazach T1-zależnych i izointensywny w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 3.), a kolejny był izointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 2.). Ostatni mikrogruczolak nie był widoczny w badaniu natywnym (izointensywny z otaczającym go gruczołem przysadki w obrazach T1- oraz T2-zależnych), a jego rozpoznanie, w postaci hipointensywnego ogniska, było możliwe dopiero po podaniu gadolinowego środka kontrastowego (wzorzec sygnału typu 0.).

W obrazach T1-zależnych 60% MA było hipointensywnych, zaś żaden mikrogruczolak nie wykazywał hiperintensywnego sygnału. Z kolei w obrazach T2-zależnych 60% guzów było hiperintensywnych oraz nie rozpoznano żadnego hipointensywnego mikrogruczolaka.

Warty ponownego podkreślenia jest fakt, że żadna z RCC nie wykazywała obniżonego sygnału w obrazach T1-zależnych, co odróżnia ją od mikrogruczolaków rozpoznanych w materiale własnym. Zestawienie typów wzorców sygnałów MA przedstawia Tabela 19. i Rycina 34.

4.5.3. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR ektopii płata tylnego przysadki

Wszystkie EPP wykazywały hiperintensywny sygnał w obrazach T1-zależnych i izointensywny sygnał w obrazach T2-zależnych (wzorzec sygnału typu 6.). Zestawienie typów wzorców sygnałów EPP przedstawia Tabela 20. i Rycina 35.

4.5.4 Analiza statystyczna wzorców sygnału

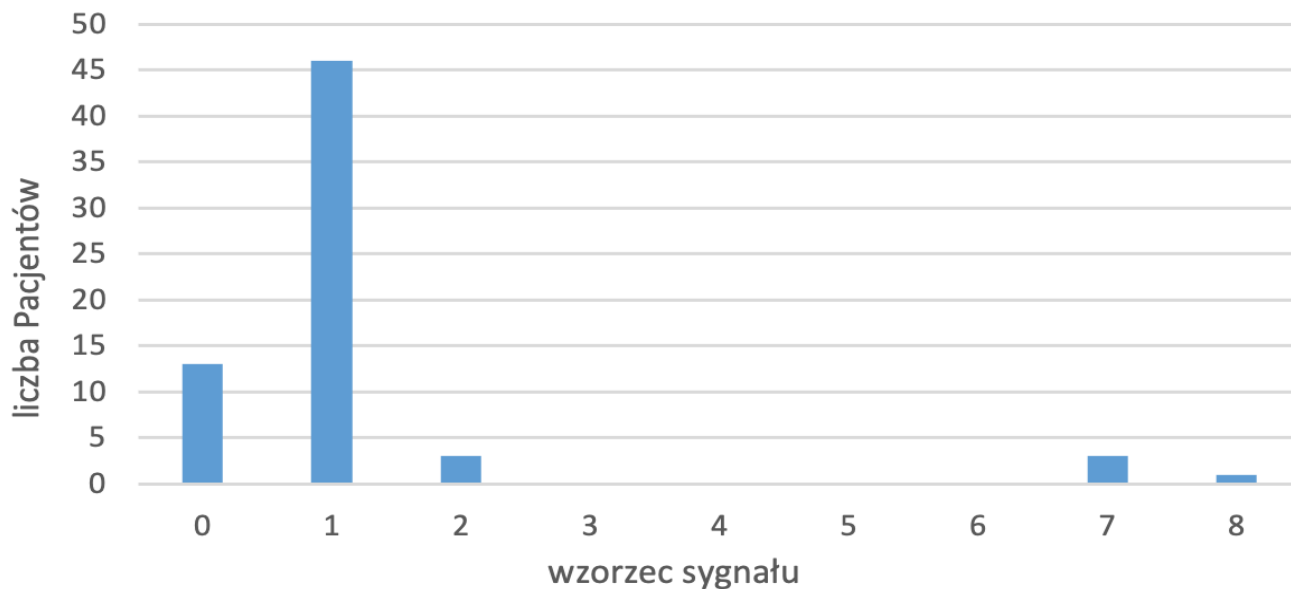
Analiza statystyczna wykazała, że wzorzec sygnału zmian ogniskowych przysadki nie jest czynnikiem istotnym statystycznie ($p > 0,05$) w przewidywaniu konieczności podania środka kontrastowego w diagnostyce dzieci z GPD.

Tabela 17. Podział na typy wzorców sygnału.

Przypisano obrazy T1-zależne do obrazów T2-zależnych uzyskując wzorce sygnałów. Każdemu typowi wzorca przypisano po jednym sygnale w natywnych obrazach T1-zależnych i jednym w natywnych obrazach T2-zależnych, a do każdej z par T1 i T2 przypisano cyfrę od 0-8.

sygnał		obrazy T2		
		izointensywny	hipointensywny	hiperintensywny
obrazy T1	izointensywny	0	1	2
	hipointensywny	3	4	5
	hiperintensywny	6	7	8

Wzorce sygnału RCC



Legenda: typy wzorców sygnału:

- 0 - izointensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 1 - izointensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 2 - izointensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI
- 3 - hipointensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 4 - hipointensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 5 - hipointensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI
- 6 - hiperintensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 7 - hiperintensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 8 - hiperintensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI

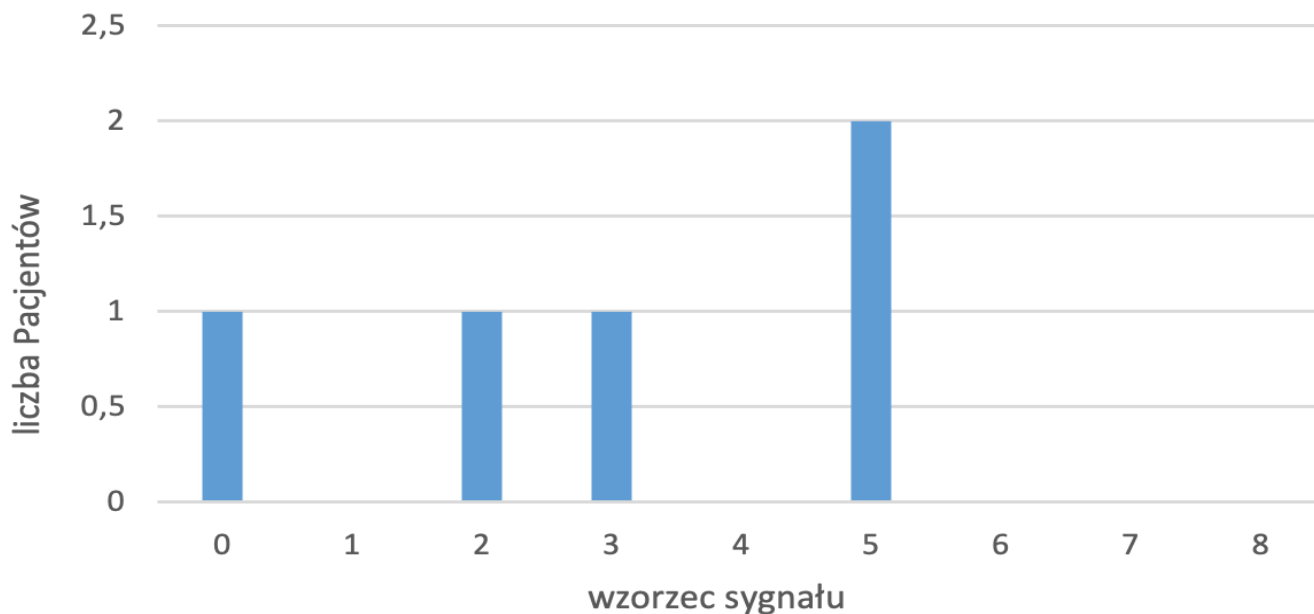
Rycina 32. Rozkład typów wzorców sygnału dla torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) w natywnych obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania. Wykres pokazuje, że najczęstszym wzorcem sygnału dla RCC jest typ 1 czyli izointensywny w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w obrazach T2-zależnych.

Tabela 18. Liczba oraz odsetek poszczególnych typów wzorców sygnału dla torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) widocznych w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Typ wzorca sygnału		0	1	2	3	4	5	6	7	8
ogólnie	liczba RCC	13	46	3	0	0	0	0	3	1
	% RCC	19,7	69,7	4,5	-	-	-	-	4,5	1,5
niedobór wzrostu	liczba RCC	12	37	2	0	0	0	0	3	1
	% RCC	22	67	4	-	-	-	-	5	2
przedwczesne dojrzewanie	liczba RCC	1	8	1	0	0	0	0	0	0
	% RCC	10	80	10	-	-	-	-	-	-
wzrost nadmierny	liczba RCC	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	% RCC	-	100	-	-	-	-	-	-	-

Wzorzec sygnału typu 0. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 1. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 2. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 3. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 4. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 5. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 6. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 7. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 8. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; RCC - torbiel kieszonki Rathke'go; % RCC - odsetek RCC.

Wzorce sygnału MA



Legenda: typy wzorców sygnału:

- 0 - izointensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 1 - izointensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 2 - izointensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI
- 3 - hipointensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 4 - hipointensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 5 - hipointensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI
- 6 - hiperintensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 7 - hiperintensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 8 - hiperintensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI

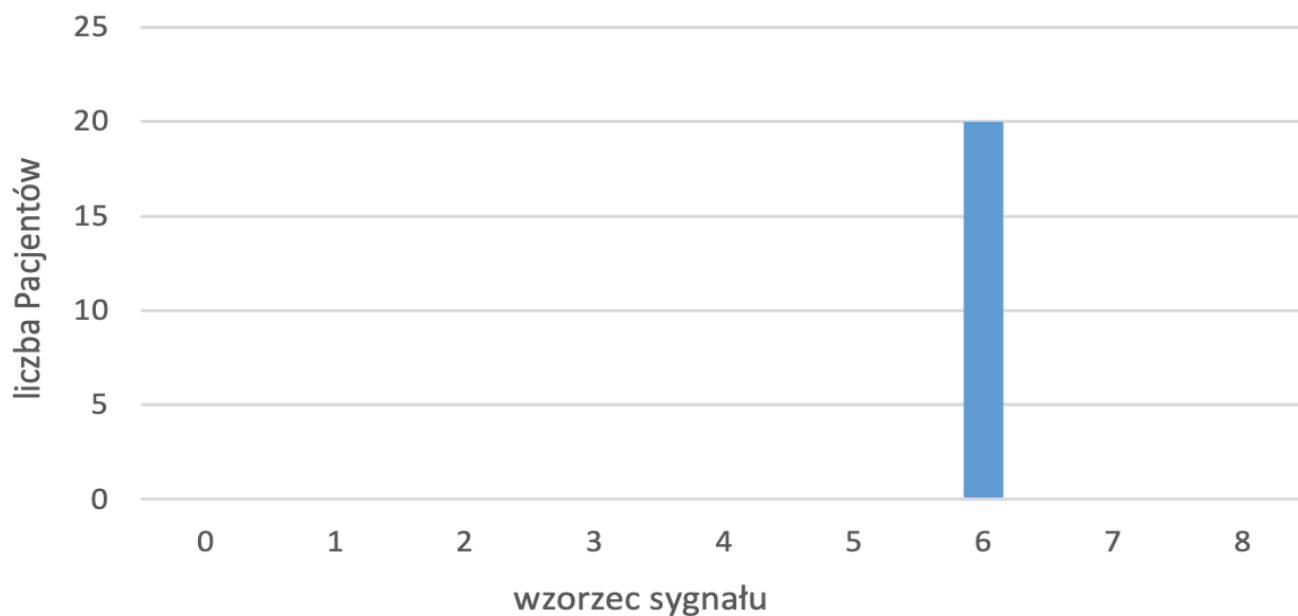
Rycina 33. Rozkład typów wzorców sygnału dla mikrogruczolaka przysadki (MA) w natywnych obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Tabela 19. Liczba oraz odsetek poszczególnych typów wzorców sygnału dla mikrogruczolaka przysadki (MA) widocznych w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

<i>Typ wzorca sygnału</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>MA liczba</i>	1	0	1	1	0	2	0	0	0
<i>% MA</i>	20%	0	20%	20%	0	40%	0	0	0

Wzorzec sygnału typu 0. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 1. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 2. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 3. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 4. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 5. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 6. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 7. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 8. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; MA - mikrogruczolak przysadki; % MA - odsetek MA.

Wzorzec sygnału EPP



Legenda: typy wzorców sygnału:

- 0 - izointensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 1 - izointensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 2 - izointensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI
- 3 - hipointensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 4 - hipointensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 5 - hipointensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI
- 6 - hiperintensywny T1-WI + izointensywny T2-WI
- 7 - hiperintensywny T1-WI + hipointensywny T2-WI
- 8 - hiperintensywny T1-WI + hiperintensywny T2-WI

Rycina 34. Rozkład typów wzorców sygnału dla ektopii płata tylnego przysadki (EPP) w natywnych obrazach T1- i T2 -zależnych w badaniach MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Tabela 20. Liczba oraz odsetek poszczególnych wzorców sygnału dla ektopii płata tylnego przysadki (EPP) widocznej w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Typ wzorca sygnału	0	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>EPP liczba</i>	0	0	0	0	0	0	20	0	0
<i>% EPP</i>	0	0	0	0	0	0	100%	0	0

Wzorzec sygnału typu 0. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 1. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 2. - zmiana ogniskowa izointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 3. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 4. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 5. - zmiana ogniskowa hipointensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 6. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz izointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 7. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywna w obrazach T2-zależnych; wzorzec sygnału typu 8. - zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywna w obrazach T2-zależnych; EPP - ektopia płata tylnego przysadki; % EPP - odsetek EPP.

4.6. Inne współistniejące zmiany mózgowia stwierdzone w badaniu MR przysadki dzieci z GPD

Analiza uzyskanych wyników wykazała obecność innych towarzyszących zmian mózgowia widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD zlokalizowanych poza gruczołem.

Jedną ze struktur anatomicznych, w obrębie której najczęściej lokalizowano zmiany ogniskowe, była szyszynka. Aż u 20% Pacjentów uwidoczniono zmianę torbielowatą szyszynki, z czego większość, bo aż 19% stanowiły torbiele proste. Torbiele złożone ($n = 7$), w tym torbiele z przegrodami ($n = 2$), z przegrodami ulegającymi wzmocnieniu pokontrastowemu ($n = 1$), z przyściennym zwapnieniem ($n = 1$) oraz skupiska drobnych sąsiadujących torbieli ($n = 3$), stanowiły łącznie około 1% wszystkich Pacjentów. W przypadku 1 Pacjenta (0,18% całości) wystąpiło silne podejrzenie lito-torbielowatego guza szyszynki i zalecono kontrolę obrazową. Częstość zmian ogniskowych szyszynki przedstawia Rycina 36. i Tabela 21.

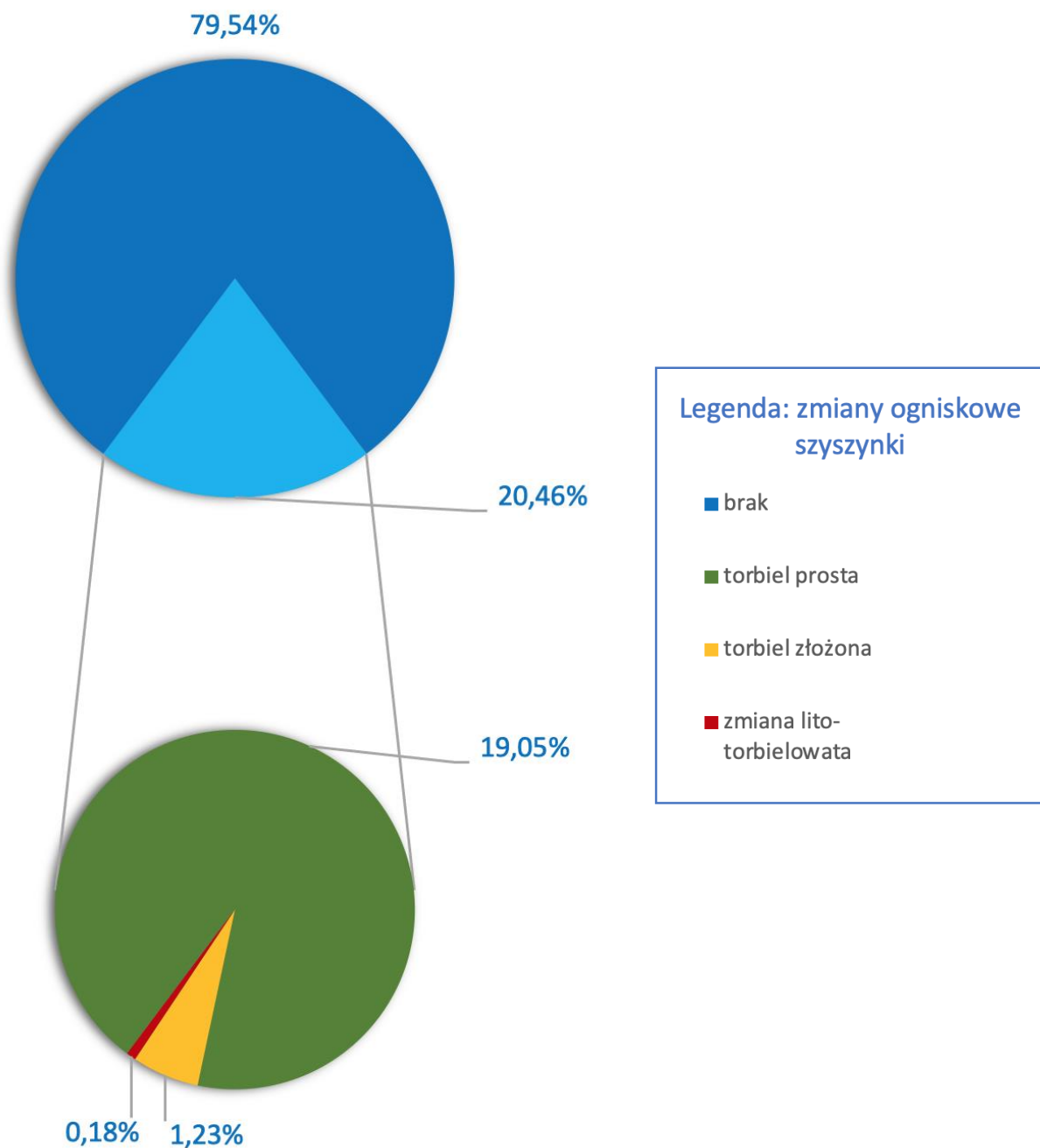
W niniejszej pracy uwidoczniono także inne rzadsze patologie mózgowia, zaburzenia migracji istoty szarej oraz inne torbiele niezwiązane z przysadką ani szyszynką.

Inne patologie mózgowia, z czego najczęstsze to nisko położone migdałki mózdzku ($n = 10$), agenezja/ hipoplazja ciała modzelowatego ($n = 9$) oraz przebyte zmiany naczyniopochodne ($n = 8$), przedstawia Rycina 37. i Tabela 22.

Wśród zaburzeń migracji możemy wymienić heterotopię istoty szarej ($n = 6$), polimikrogyrię ($n = 3$) oraz ogniskową dysplazję korową ($n = 2$), co przedstawia Rycina 38. i Tabela 23.

Najczęściej występujące torbiele poza przysadką i szyszynką to torbiel pajęczynówki ($n = 8$) i torbiel przegrody przezroczystej ($n = 7$). Te i pozostałe zmiany o typie torbieli zostały przedstawione na Rycinie 39. i Tabeli 24.

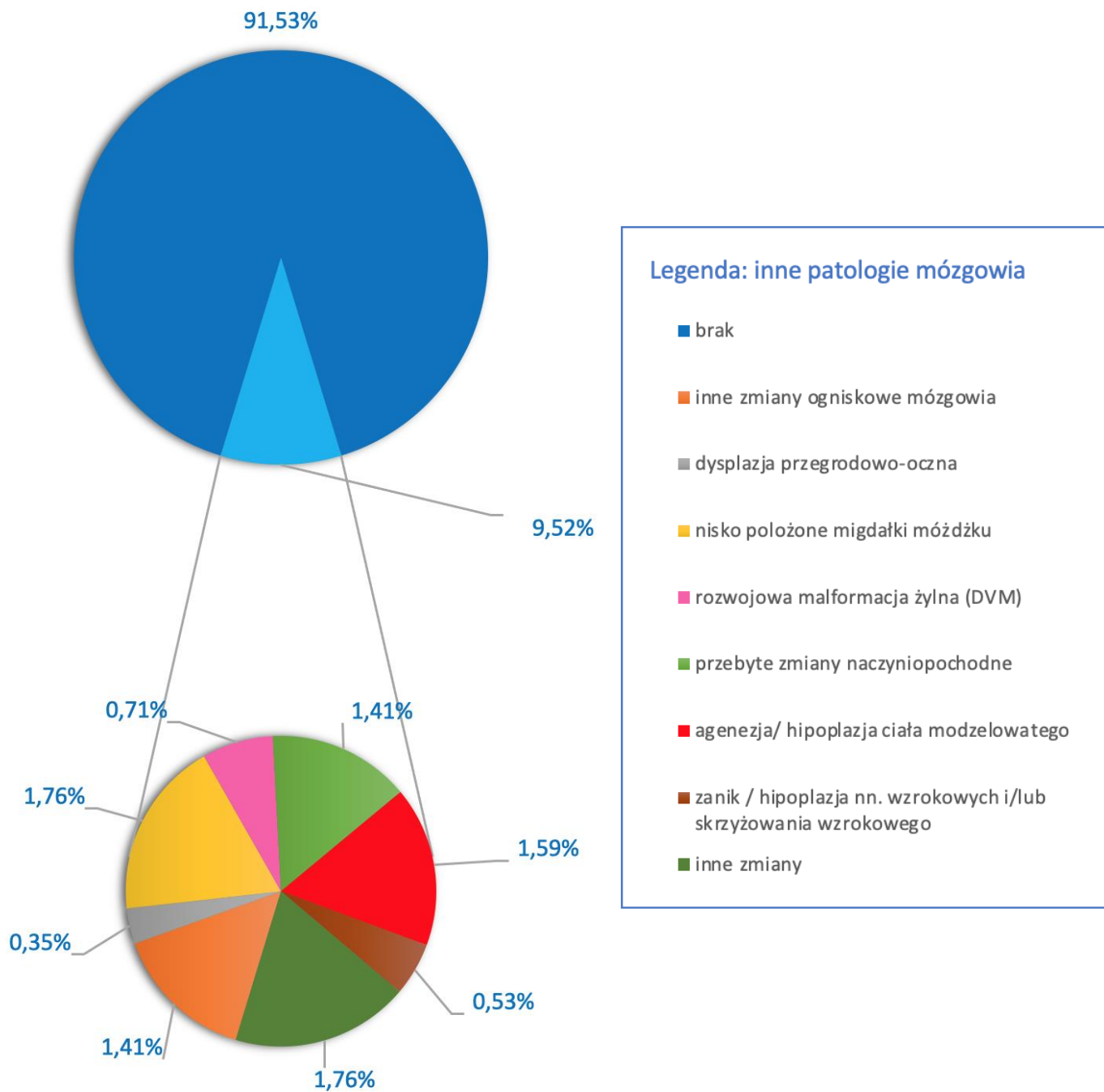
W niektórych analizowanych badaniach MR przysadki dzieci z GPD uwidoczniono także odmiany rozwojowe lub warianty anatomiczne takie jak: istotnie poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina ($n = 10$), mega cisterna magna ($n = 9$), szczątkowy kanał czaszkowo-gardłowy ($n = 7$) oraz asymetria zatok jamistych ($n = 4$).



Rycina 35. Odsetek zmian ogniskowych szyszynki w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Tabela 21. Liczba oraz odsetek zmian ogniskowych szyszynki widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

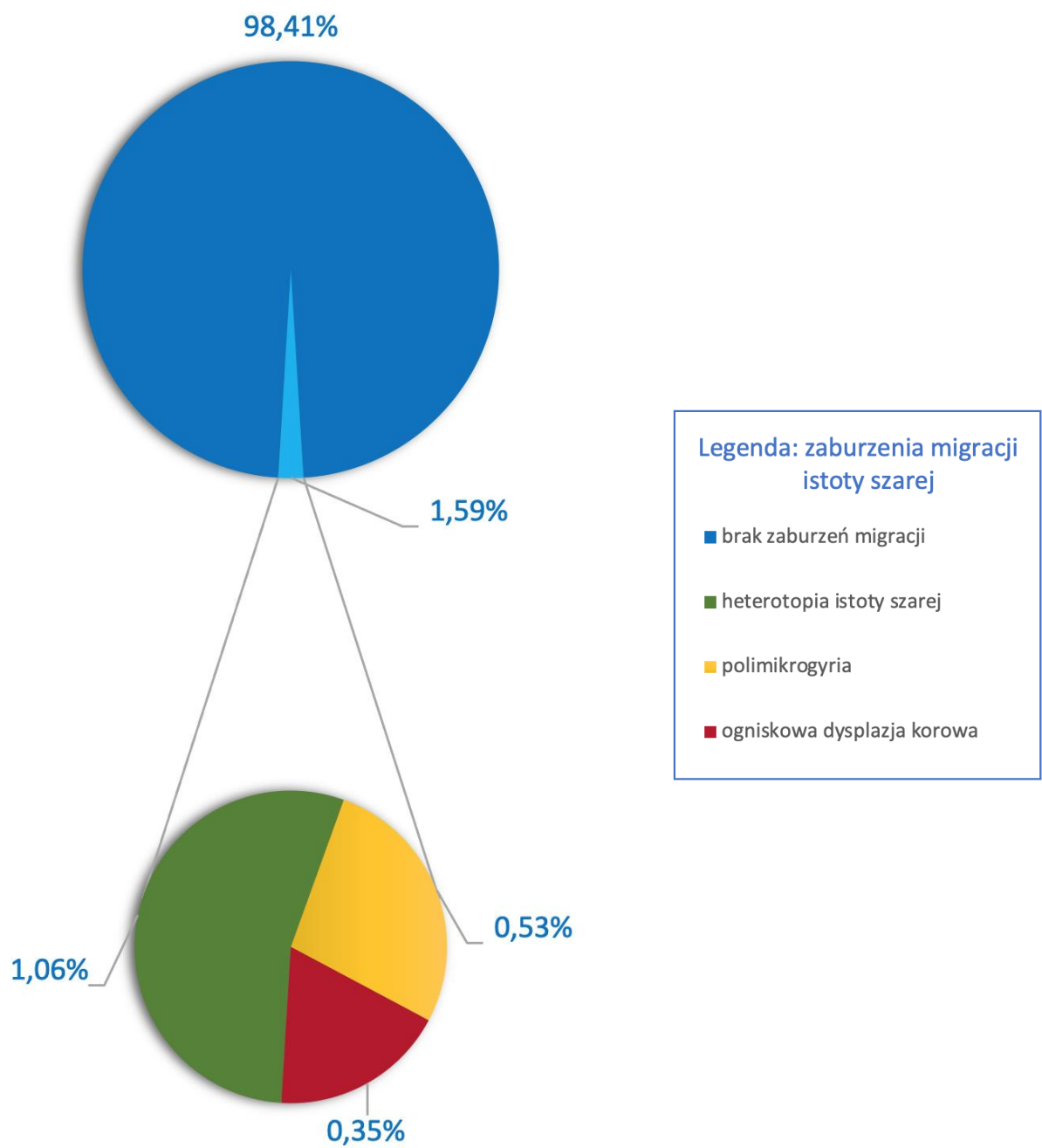
Zmiany ogniskowe szyszynki	liczba	procent
brak	451	79,54%
torbiel prosta	108	19,05%
torbiel złożona	7	1,23%
zmiana lito-torbielowata	1	0,18%



Rycina 36. Odsetek innych patologii mózgowia widocznych w badaniu MR przysadki dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).

Tabela 22. Liczba oraz odsetek innych patologii mózgowia widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

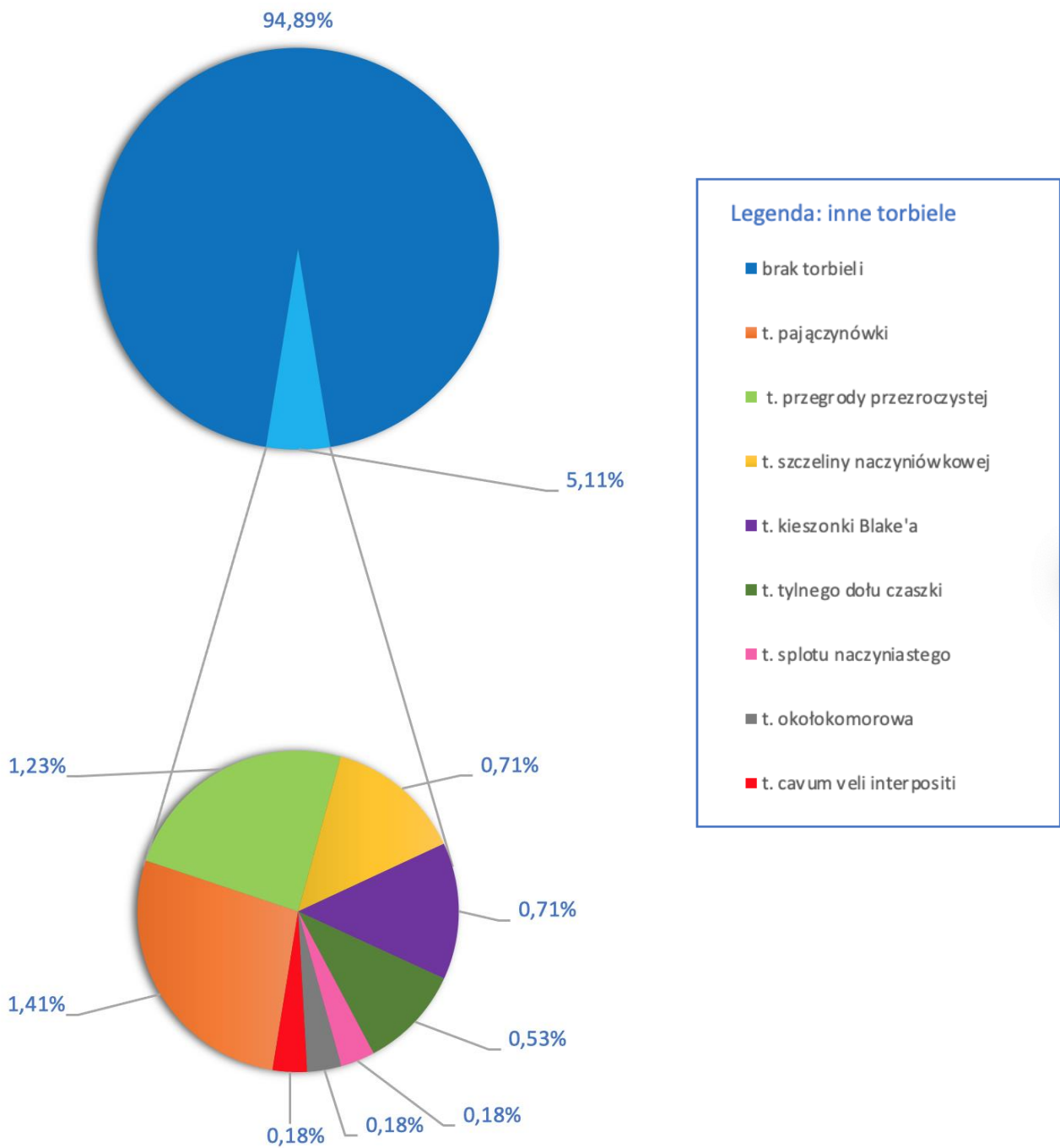
Inne patologie mózgowia	liczba	procent
brak	519	91,53%
nisko położone migdałki mózdzku	10	1,76%
agenezja/ hipoplazja ciała modzelowatego	9	1,59%
inne zmiany ogniskowe mózgowia	8	1,41%
przebyte zmiany naczyniopochodne	8	1,41%
rozwojowa malformacja żylna (DVM)	4	0,71%
zanik / hipoplazja nerwów wzrokowych i/lub skrzyżowania wzrokowego	3	0,53%
dysplazja przegrodowo-ocna	2	0,35%
inne zmiany	10	1,76%



Rycina 37. Odsetek zaburzeń migracji w badaniach MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).

Tabela 23. Liczba oraz odsetek zaburzeń migracji istoty szarej widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Zaburzenia migracji istoty szarej	liczba	procent
brak zaburzeń migracji	558	98,41%
heterotopia istoty szarej	6	1,06%
polimikrogyria	3	0,53%
ogniskowa dysplazja korowa	2	0,35%



Rycina 38. Odsetek innych torbieli zlokalizowanych poza przysadką i szyszynką widocznych w badaniach MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).

Tabela 24. Liczba oraz odsetek torbieli występujących poza przysadką i szyszynką widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.

Typ torbieli	liczba	procent
brak torbieli	557	94,89%
t. pajęczynówki	8	1,41%
t. przegrody przezroczystej	7	1,23%
t. szczeliny naczyniówkowej	4	0,71%
t. kieszonki Blake'a	4	0,71%
t. tylnego dołu czaszki	3	0,53%
t. splotu naczyniastego	1	0,18%
t. okołokomorowa	1	0,18%
t. cavum veli interpositi	1	0,18%

5. DYSKUSJA

5.1. Częstość zmian ogniskowych przysadki w ogólnej populacji dziecięcej.

Zmiany ogniskowe przysadki w populacji dzieci zdrowych występują stosunkowo rzadko. Częstość ich występowania waha się znacznie w zależności od wieku: od 5% we wczesnym dzieciństwie do prawie 33% Pacjentów z guzami mózgu w późnym okresie dojrzewania. Dla porównania w populacji osób dorosłych guzy przysadki stanowią 12% guzów wewnątrzczaszkowych. Według danych populacyjnych z Centralnego Rejestru Guzów Mózgu w Stanach Zjednoczonych (the Central Brain Tumor Registry of the U.S. - CBTRUS) szacowany współczynnik zapadalności na nowotwory przysadki u dzieci, skorygowany względem wieku, wynosi 0,41 przypadków na 100 000 dzieci w wieku 0-14 lat, w tym ~ 0,36 przypadków na 100 000 chłopców i ~ 0,49 przypadków na 100 000 dziewcząt.^{130,159} Dane zawarte w rejestrze CBTRUS niestety nie uwzględniają zmian łagodnych jak np. RCC, EPP, PSIS, ESS (zespół pustego siodła - empty sella syndrome).

Ze względu na ograniczenia natury etycznej w obrazowaniu MR mózgowia zdrowych dzieci, temat częstości występowania zmian ogniskowych w okolicy śród- i nadsiodłowej w populacji pediatrycznej od lat sprawia problemy badaczom, czego odzwierciedleniem jest znaczne zamieszanie w literaturze naukowej dotyczącej tego tematu.

Przyjęło się, że najczęstszym guzem okolicy siodła tureckiego u dzieci jest czaszko gardlak. Rozważania na temat czaszko gardlaka w roli najczęstszego guza tej okolicy w populacji pediatrycznej zostaną rozwinięte w kolejnym podrozdziale niniejszej monografii.

Opublikowana w 2021 roku praca Castellanos i wsp., oparta na amerykańskiej Narodowej Bazie Danych Nowotworów (The National Cancer Database (NCDB)), rzuciła nowe światło na zagadnienie częstości zmian ogniskowych w okolicy śród- i nadsiodłowej u dzieci, potwierdzając przypuszczenia wielu badaczy. Autorzy zidentyfikowali 7653 guzy okolicy przysadki w ogólnej populacji pediatrycznej, niestety badanie nie uwzględniało zmian łagodnych takich jak np. torbiel kieszonki Rathke'go. Wśród zmian nowotworowych 77,9% stanowiły gruczolaki przysadki, zaś czaszko gardlaki i guzy zarodkowe stanowiły jedynie 18,1% i 1,6% (odpowiednio).¹³⁰ Wyniki tej pracy nie pozostawiają wątpliwości, że to gruczolaki przysadki są najczęstszymi zmianami nowotworowymi u dzieci, a czaszko gardlaki są zmianami dużo rzadszymi.

W kolejnej amerykańskiej pracy, w której skupiono się w obrazowaniu przypadkowych zmian ogniskowych, w tym głównie nieczynnych hormonalnie mikrogruczolaków, przeanalizowano badania MR przysadki u 639 dzieci. Zakwalifikowane zostały badania MR wykonane z przyczyn niehormonalnych, z czego najczęstszym powodem obrazowania były bóle głowy. Wśród zmian ogniskowych rozpoznano nieaktywne hormonalnie mikrogruczolaki (n = 33), podejrzenia nieaktywnych hormonalnie gruczolaków (n = 11), zmiany torbielowate przysadki (n = 34, w tym torbiele kieszonki Rathke'go i torbiele warstwy pośredniej, łącznie: n = 27). W badaniu nie wykryto ani jednego czaszko gardlaka.¹⁶⁰

Według aktualnych publikacji również częstość RCC jest znacznie wyższa niż do tej pory sądzono.^{161,162} Mahdi i wsp. wśród 232 przeanalizowanych badań MR przysadki wykonanych u dzieci z populacji ogólnej rozpoznali 134 RCC (57,7%).¹⁶³

Do podobnych wniosków doszli Shareef i wsp., którzy poddając analizie pediatryczne badania MR głowy, oczodołów oraz twarzoczaszki rozpoznali 40 zmian ogniskowych przysadki, w tym 31 zmian przypadkowych (incidentaloma), a zapadalność (incidence) na te ostatnie wynosiła 22/1000 Pacjentów, z niewielką przewagą płci żeńskiej (64,5%). Najczęstszymi zmianami były torbiele kieszonki Rathke'go (n = 21), z których wszystkie były zmianami incydentalnymi. Ponadto wśród zmian przypadkowych rozpoznano jeszcze 6 zmian torbielowatych innych niż RCC oraz 6 mikrogruczolaków (wszystkie były nieczynne hormonalnie). W badaniu rozpoznano również 9 zmian nieprzypadkowych, wśród nich mikrogruczolaki (n = 3), makrogruczolaki (n = 3), czaszko gardlak (n = 1), hiperplazja przysadki (n = 1) oraz zmiany przerzutowe (n = 1).¹⁶⁴ Częstość występowania patologii na podstawie wyników tych autorów przedstawiała się następująco: RCC u 1,47%, gruczolaki w sumie u 0,7%, a czaszko gardlak u 0,07% wszystkich dzieci.

Autorzy kolejnego artykułu¹³¹ starali się starannie wyselekcjonować grupę badaną wykluczając Pacjentów pediatrycznych z objawami uciskowymi okolicy siodła tureckiego, w tym z zaburzeniami hormonalnymi, którzy w starszych pracach tego typu stanowili podstawę badania. W pracy, do której włączono prawie 16 000 Pacjentów pediatrycznych, Souteiro i wsp. ocenili występowanie wszystkich nieprawidłowości przysadki, również tych łagodnych. Również w tym badaniu gruczolaki występowały częściej (n = 6) niż czaszko gardlaki (n = 1). Ponadto do najczęstszych łagodnych przypadkowo rozpoznanych zmian należały hipertrofia przysadki (n = 12) oraz RCC (n = 5).¹³¹

Podobne rezultaty jak w wymienionych powyżej badaniach otrzymano na podstawie analizy materiału własnego. W grupie 567 dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania

najczęstszą zmianą ogniskową była torbiel kieszonki Rathke'go (11,6% wszystkich Pacjentów), ponadto rozpoznano 5 mikrogruczolaków (0,9%) i ani jednego czaszko gardlaka. W niniejszym badaniu częstość zmian ogniskowych ogólnie jest wyższa niż w cytowanych badaniach przeprowadzonych na generalnie zdrowych grupach dzieci,^{131,164} szczególnie zaś zwraca uwagę wysoka częstość RCC w materiale własnym. Taka dysproporcja wynika najprawdopodobniej z innej charakterystyki obu populacji pediatrycznych. Doniesienia na temat częstości zmian ogniskowych przysadki u dzieci z wybranymi zaburzeniami hormonalnymi zostaną omówione w podrozdziale 5.2.

5.1.1 Czaszko gardlak - rozważania epidemiologiczne

5.1.1.1. USA

W amerykańskich badaniach populacyjnych z lat 1998, 2012 oraz 2021, opartych na obszernych bazach danych, współczynnik zapadalności na czaszko gardlaka w populacji pediatrycznej w różnych przedziałach wiekowych wahała się od 0,12 do 0,20 przypadków /100 000 dzieci rocznie [*Przyp. Autorki: czyli od 1,2 do 2,0 na milion przypadków rocznie*]. Szczegółowe zestawienie wyników zostało przedstawione w Tabeli 25.^{121,165,166}

5.1.1.2. Europa

Powstało jedynie kilka europejskich badań dotyczących częstości występowania czaszko gardlaka u dzieci¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Zdecydowanie więcej dostępnych jest prac oceniających zbiorczo m.in. częstość nowotworów OUN u dzieci w tym rejonie geograficznym.¹⁷⁰⁻¹⁷⁵ Niektóre z tych prac są niestety już mało aktualne^{168,169,171,172,176-178}, inne nie uwzględniają w swoich analizach omawianej okolicy anatomicznej^{170,175}, a jeszcze inne analizują jedynie zmiany złośliwe (takie jak gruczolaki, gruczolakoraki, raki przysadki oraz czaszko gardlaki), a pomijają zmiany typowo łagodne, jak np. RCC.^{171,179-181}

Podobnie jak za oceanem, również w Europie współczynnik zapadalności (incidence rate) czaszko gardlaka dla populacji dziecięcej w różnych przedziałach wiekowych ulega istotnym wahaniom: 0,5–2,0 na milion przypadków rocznie (Tabela 25.).

Dla przykładu współczynnik zapadalności dla czaszkiogardlaka w populacji pediatrycznej w badaniu niemieckim w porównaniu z analizami amerykańskimi był nieco niższy i wynosił 1,0 na milion przypadków rocznie¹⁷³.

Stosunkowo wysoki współczynnik zapadalności dotyczący ogólnie guzów mózgu występuje w krajach skandynawskich.^{174,175} Dane epidemiologiczne dotyczące czaszkiogardlaka zostały szczegółowo przeanalizowane przez duńskich badaczy, a rezultaty ich pracy zostały również przedstawione w Tabeli 25. W badaniu zebrano dane dotyczące czaszkiogardlaków z okresu ostatnich 20 lat, a zapadalność ogólna wynosiła 1,86, zaś w populacji dziecięcej 2,14 na milion przypadków rocznie. W duńskiej pracy do badania zakwalifikowano nie tylko czaszkiogardlaki rozpoznane histopatologicznie, lecz także rozpoznania wysoko prawdopodobne postawione na podstawie oceny klinicznej bądź obrazowej.¹⁶⁷

Dodatkowo przeprowadzono obszerną metaanalizę poprzednich publikacji dotyczących czaszkiogardlaka obejmujących m.in. publikacje wymienione powyżej jak również kilkanaście mniejszych. Z analizy pozyskanych danych (1 077 przypadków czaszkiogardlaka) autorzy duńskiej publikacji oszacowali całkowity populacyjny i pediatryczny współczynnik zapadalności dla czaszkiogardlaka na poziomie 1,34 i 1,44 na milion przypadków rocznie (odpowiednio).¹⁶⁷

Tabela 25. Współczynniki zapadalności /milion osób rocznie na czaszko gardlaka na podstawie dostępnej literatury.

przedział wiekowy (lata)	Autorzy					
	badania amerykańskie			badania europejskie		
	Bunin 1998 ¹²¹	Zacharia 2012 ¹⁶⁵	Momin 2021 ¹⁶⁶	Blair 1994 ¹⁷²	Kaatsch 2001 ¹⁷³	Nielsen 2011 ¹⁶⁷
cała populacja	1,3	1,7	1,6	-	-	1,8
0-4 lata	1,2	-	-	0,6	-	0,9
5-9 lat	2,0	-	-	2,0	-	3,5
10-14 lat	1,7	-	-	1,4	-	2,0
15-19 lat	-	-	-	-	-	2,15
0-19 lat	-	1,9	-	-	-	-
0-9 lat	-	-	2,0	-	-	-
10-19 lat	-	-	1,7	-	-	-
0-14 lat	-	-	-	1,2	1,0	2,14

5.1.1.3. Chaos informacyjny

Przyjęło się, że najczęstszym guzem okolicy siodła tureckiego u dzieci jest czaszko gardlak. Twierdzenie to, powielane w znacznej liczbie publikacji^{2,122,184,185,123-128,182,183} jest oparte na badaniu, do którego dane zbierane były w ubiegłym wieku i dotyczyły populacji amerykańskiej,¹²¹ która pod wieloma względami znacząco różni się od populacji europejskiej. Warto się zastanowić, czy wyniki takich badań można bezkrytycznie ekstrapolować na Pacjentów pediatrycznych naszego rejonu geograficznego.

Oryginalne badanie amerykańskie opublikowane w 1998 roku analizujące epidemiologię czaszko gardlaka m.in. w populacji pediatrycznej¹²¹ przeprowadzane było w latach 70-90 XX wieku (dane były zbierane od 1970 do 1995 roku), kiedy możliwości techniczne aparatury diagnostycznej były znacznie mniejsze, a i grupa badanych Pacjentów była zawężona do dzieci z objawami sugerującymi guza tej okolicy. Powyższa praca¹²¹ była później wielokrotnie cytowana i nie zawsze z należytą starannością.^{2,122-129} Co ciekawe pomimo aktualniejszych badań^{130,131}, artykuł z 1998 był cytowany nawet w publikacjach z 2020 i 2021 roku.¹²⁹

Dla przykładu praca z 2006 roku,¹²² cytując wspomnianą powyżej pracę oryginalną z 1998 roku¹²¹, podaje że "czaszko gardlaki stanowią przytłaczającą większość (≈90%) nowotworów wywodzących się z okolicy przysadkowej w populacji pediatrycznej". Po dokładnym przestudiowaniu cytowanego artykułu z 1998 roku nie znaleziono zdania, w którym byłaby mowa o tak dużym odsetku czaszko gardlaków w populacji pediatrycznej. Ten sam artykuł z 2006 roku¹²² podkreśla także bardzo rzadkie występowanie gruczolaków, uogólniając wyniki badania z 1986 roku, którego grupa badana obejmuje jednak jedynie nastolatki, jedynie z makrogruczolakami i to jedynie takimi, które wydzielają prolaktynę.¹⁸⁶

Kolejny przykład braku staranności w cytowaniu wyników badań i dalszych tego konsekwencji można przedstawić z pomocą pracy z 2001 roku,¹²³ opierającej się na wspomnianym już parokrotnie artykule z 1998 roku,¹²¹ w której autorzy podają że "czaszko gardlak stanowi 1% do 5% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych oraz 50% nadsiodłowych guzów obserwowanych w dzieciństwie". Ponownie nie znaleziono w tekście cytowanej pracy oryginalnej z 1998 roku zdania mówiącego, że czaszko gardlaki miałyby stanowić 50% guzów nadsiodłowych w populacji pediatrycznej. Autorzy cytowanej pracy oryginalnej nie mówią o odsetku czaszko gardlaków względem innych guzów mózgu, a rozkładzie czaszko gardlaków pod względem wieku w grupie badanej, a dodatkowo zaznaczają, że ich "dane wskazują, na mniejszy odsetek wszystkich czaszko gardlaków

występujących w dzieciństwie. Prawie jedna trzecia Pacjentów była w wieku poniżej 20 lat w momencie diagnozy (35% w badaniu CBTRUS, i 33% w hrabstwie Los Angeles; odsetek osób poniżej 15 roku życia wynosił odpowiednio tylko 30% i 27%). We wcześniejszych badaniach stwierdzono, że 50% czaszko gardlaków występowało u dzieci”.¹²¹

Omawiana praca z 2001 roku¹²³ oraz zawarte w niej niefortunne zdanie o 50% częstości czaszko gardlaków wśród guzów nadsiodłowych w populacji pediatrycznej jest potem cytowana przez kolejnych autorów.^{124,128}

Ciekawym przykładem braku rzetelności jest także publikacja z 2016 roku,¹⁸⁷ gdzie autorzy podając czaszko gardlaki jako "najczęstsze guzy okolicy nadsiodłowej u dzieci" cytują artykuł przeglądowy z 2006,¹³⁷ w którym jednak całkowicie brak takiego stwierdzenia.

Stosunkowo często w artykułach dotyczących częstości zmian ogniskowych przysadki i okolicy nadsiodłowej występujących u dzieci cytowane są badania autopsyjne. Zapomina się w nich jednak wspomnieć, że autopsje były głównie, albo nawet w całości przeprowadzane na zwłokach osób dorosłych, a jeśli obejmowały dzieci to stanowiły one jedynie niewielki odsetek całego badania autopsyjnego.^{161,188}

Amerykańska baza danych CBTRUS, na której opierało się wspomniane parokrotnie badanie z 1998 roku, nie obejmowała łagodnych zmian ogniskowych występujących w okolicy siodła tureckiego, takich jak np. torbiel kieszonki Rathke'go, a jedynie typowe guzy o różnym stopniu złośliwości, takie jak czaszko gardlaki, gruczolaki, raki, gruczolakoraki. Na podstawie danych z CBTRUS oparto dwie kolejne prace oryginalne z 2012¹⁶⁵ oraz 2021¹⁶⁶ roku. Prace te dodatkowo uwzględniły amerykański rejestr łagodnych guzów mózgu (the Benign Brain Tumor Cancer Registry), a było to możliwe dzięki ustanowionemu w 2004 roku przez władze USA obowiązkowi zgłaszania tego typu zmian. Badania z 2012 oraz z 2021 roku, obejmowały odpowiednio około 26%¹⁶⁵ oraz 100%¹⁶⁶ populacji amerykańskiej i uwzględniały dane Pacjentów odpowiednio z lat 2004 - 2008 oraz 2004 - 2016. Według nich czaszko gardlaki stanowią 1% pierwotnych pediatrycznych guzów OUN, a dodatkowo badanie z 2012 roku¹⁶⁵ podkreślało, podobnie jak inne cytowane powyżej prace, że czaszko gardlaki są najczęstszymi wewnątrzczaszkowymi guzami nieglejowymi (non-glial) występującymi u dzieci. Autorzy badania z 2021 roku¹⁶⁶ nie wypowiadają się już na ten temat.

5.1.1.3. Problem niedoszacowania zmian łagodnych

Amerykańska baza danych CBTRUS, na której opierają się badania z 1998¹²¹, 2012¹⁶⁵ i 2021¹⁶⁶ roku, nie obejmuje łagodnych zmian ogniskowych, a jedynie typowe guzy o różnym stopniu złośliwości (czaszkogardlaki, gruczolaki, raki, gruczolakoraki). Sami jej autorzy podkreślają, że dane w zakresie nowotworów łagodnych, zebranych bez potwierdzenia mikroskopowego lub operacji, są niedoszacowane.¹⁸⁹

Problem niedoszacowania amerykańskich wyników badań w zakresie pierwotnych łagodnych i o granicznym stopniu złośliwości guzów mózgu - BB (Benign and Borderline Brain Tumors) podkreślają również w swoich pracach inni autorzy.^{190,191} Mimo wprowadzenia w USA od 2004 roku obowiązku rejestracji łagodnych guzów mózgu, dużym problemem, o nieznanym dokładnie skali, jest zaniżanie liczby zgłaszanych przypadków BB z uwagi na ich diagnozowanie w warunkach pozaszpitalnych, na podstawie jedynie objawów klinicznych lub wyników badań obrazowych.¹⁹⁰

W aktualniejszych pracach opartych na ocenie badań obrazowych^{130,131} częstość łagodnych zmian ogniskowych okolicy siodła tureckiego u dzieci wydaje się być znacznie wyższa niż w starszych publikacjach. Zmian łagodnych próżno szukać w pracach bazujących jedynie na wynikach badań histo-patologicznych,^{166,168,172} jak na przykład wielokrotnie wymieniane amerykańskie badanie z 2021 roku, ponieważ ze względów etycznych nie wykonuje się biopsji tkanek mózgowia w celu potwierdzenia zmian, które w badaniach obrazowych mają typowo łagodne cechy.

Warto podkreślić, że czaszkogardlaki zwykle nie są rozpoznawane przypadkowo, lecz zwykle są wykrywane w przebiegu diagnostyki bólów głowy lub zaburzeń widzenia.¹³¹ Być może czaszkogardlak był uważany za najczęstszy guz okolicy siodła tureckiego u dzieci w związku z jego wysoką wykrywalnością w badaniach obrazowych bądź pooperacyjnych badaniach histo-patologicznych przeprowadzanych z powodu wywoływanych objawów. Dyskretniejsze zmiany takie jak np. mikrogruczolak przysadki lub torbiel kieszonki Rathke'go po prostu nie były widoczne w badaniach TK i obrazach wykonanych starszymi skanerami MR.

Obecnie dzięki dużo większej dostępności do diagnostyki MR oraz coraz wyższej rozdzielczości pozyskiwanych obrazów, badania MR głowy lub przysadki u dzieci wykonuje się dużo częściej i nie tylko z powodu objawów sugerujących guza mózgu.

Analiza własna najnowszej dostępnej literatury z lat 2018-2021, która zostanie omówiona szerzej w kolejnych podrozdziałach, wykazała, że na 7 prac (Tabele 26. i 27.), dotyczących obrazowania MR przysadki u dzieci z GPD u 16980 przebadanych Pacjentów,

jedynie u 1 dziecka rozpoznano czaszkogardlaka przy jednoczesnym rozpoznaniu 230 gruczolaków przysadki.^{1,23,110,192-195}

Podobne wyniki uzyskali Souteiro i wsp. w swojej pracy z 2019 roku, gdzie na prawie 16 000 Pacjentów pediatrycznych rozpoznano również tylko 1 czaszkogardlaka.¹³¹

Najnowsza praca Castellanos i wsp., oparta na amerykańskiej Narodowej Bazie Danych Nowotworów (The National Cancer Database (NCDB)), rzuciła nowe światło na to zagadnienie, potwierdzając przypuszczenia wielu badaczy. Autorzy zidentyfikowali 7653 guzy okolicy przysadki w populacji pediatrycznej. Wśród zmian nowotworowych 77,9% stanowiły gruczolaki przysadki, zaś czaszkogardlaki i guzy zarodkowe stanowiły jedynie 18,1% i 1,6% (odpowiednio). Praca nie uwzględniała zmian łagodnych takich jak np. torbiel kieszonki Rathke'go.¹³⁰

Podsumowując powyższe rozważania - zgodnie z aktualną literaturą czaszkogardlak nie jest najczęstszą zmianą ogniskową okolicy siodła tureckiego u dzieci, co jest zgodne z wynikami niniejszej pracy. Na 567 dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania nie rozpoznano ani jednego czaszkogardlaka przy jednoczesnym rozpoznaniu w tej samej grupie badanej m.in. 5 mikrogruczolaków.

5.2. Zmiany ogniskowe występujące u dzieci z zaburzeniami endokrynologicznymi

Zmiany ogniskowe przysadki w populacji dzieci zdrowych występują sporadycznie i choć u dzieci z zaburzeniami hormonalnymi są również rozpoznawane stosunkowo rzadko, to występują jednak częściej niż u osób zdrowych w tej grupie wiekowej.^{1,196}

Niewiele jest publikacji dotyczących zmian ogniskowych u dzieci z zaburzeniami wzrostu i/lub dojrzewania przeprowadzonych na liczbie Pacjentów dostatecznie dużej, by było możliwe uogólnianie wyników badania na całą populację.

5.2.1 Niedobór wzrostu

Hwang i wsp. w 2021 roku przeprowadzili metaanalizę na podstawie 32 publikacji, których wspólnym mianownikiem były badania MR przysadki bądź mózgowia dzieci

z wrodzonym niedoborem hormonu wzrostu. Do najczęstszych nieprawidłowości należały: zespół przerwania szypuły przysadki (PSIS; 20,1%), izolowana hipoplazja przedniego płata przysadki (10%), izolowana ektopia płata tylnego (EPP; 0,9%), złożone anomalie okolicy siodła tureckiego (0,9%) oraz zespół pustego siodła (ESS; 0,4%). Wśród guzów nad- i śródsiodłowych występowały: hamartoma podwzgórza, torbiele pajęczynówki, torbiele przysadki, i torbiel kieszonki Rathke'go. Z metaanalizy autorzy wykluczyli wtórne przyczyny niedoboru hormonu wzrostu m.in. gruczolaki przysadki i czaszkogardłaki.¹⁹⁷

W kolejnej obszernej pracy z 2013 roku przeanalizowano badania MR mózgowia 15 043 dzieci z niedoborem hormonu wzrostu pochodzące z bazy danych KIGS (Pfizer International Growth Database). Najczęstszymi nieprawidłowościami były hipoplazja przysadki (n = 1178; 7,8%), zespół pustego siodła (ESS; n = 449; 3%) oraz dysplazja przegrodowo-oczna (SOD; n = 363; 2,4%). Rozpoznano także 76 mikrogruczolaków nieczynnych hormonalnie (0,51%) oraz 31 torbieli kieszonki Rathke'go (0,21%).²³

Dane wyżej wymienionych i innych analizowanych publikacji dotyczących niedoboru wzrostu^{1,23,134,192,197,198} zostały zestawione w Tabeli 26.

Podsumowując analizowane publikacje można dojść do następujących wniosków: Pacjentom pediatrycznym z niedoborem wzrostu najczęściej towarzyszą zaburzenia strukturalne pod postacią hipoplazji przedniego płata przysadki, zespołu pustego siodła, zespołu przerwania szypuły przysadki (PSIS), ektopii płata tylnego (EPP), bądź dysplazji przegrodowo-ocznej (SOD), zaś do najczęstszych zmian ogniskowych okolicy siodła tureckiego należą gruczolak przysadki oraz torbiel kieszonki Rathke'go (RCC).

Analiza uzyskanych wyników pozwoliła stwierdzić duże podobieństwo między materiałem własnym a danymi z piśmiennictwa. W niniejszej pracy własnej na 509 dzieci z niedoborem wzrostu rozpoznano 40 (7,9%) Pacjentów z hipoplazją przysadki, w tym 14 (2,75%) z zespołem pustego siodła (ESS) oraz 20 (3,9%) dzieci z ektopią płata tylnego przysadki (EPP). U wszystkich Pacjentów z EPP wystąpiła hipoplazja bądź aplazja lejka przysadki, zaś u 8 (1,6%) rozpoznano pełną triadę cech typowych dla PSIS. Dodatkowo u kolejnych 2 (0,4%) Pacjentów rozpoznano dysplazję przegrodowo-oczną (SOD). (Tabela 8.)

Ponadto w materiale własnym u części dzieci z niedoborem wzrostu rozpoznano torbiele kieszonki Rathke'go (n = 55; 10,8%) oraz mikrogruczolaki przysadki (n = 4; 0,8%). Rozkład zmian ogniskowych u dzieci z niedoborem wzrostu w materiale własnym przedstawia Rycina 25. i Tabela 9.

Tabela 26. Przegląd literatury dotyczącej niedoboru wzrostu u dzieci wraz z wynikami badań własnych.

Autorzy		*Hwang 2021 ¹⁹⁷	Maghnie 2013 ²³	Kalina 2012 ¹³⁴	Kara 2018 ¹⁹²	Otto 2015 ¹⁹⁸	Derrick 2017 ¹	badania własne
liczba Pacjentów (m/k)		39 060	15 043	85	183 (78/105)	83 (44/39)	561	567 (308/259)
przyczyna badania MR	niedobór wzrostu	+	15043	85	183	83	346	509
	przedwczesne dojrzewanie	-	-	-	-	-	215	54
	gigantyzm	-	-	-	-	-	-	5
zmiany ogniskowe / zaburzenia strukturalne	hipoplazja p. ^a	10%	1178	-	19	64	+	40
	ESS / cz. ESS ^b	0,4%	449 / 73	12	1/5	36	-	14
	hiperplazja p. ^c	-	-	-	-	-	-	6
	PSIS	20,1%	-	-	-	-	-	8
	EPP	0,9%	-	10	3	50	+	20
	gruczolak p. ^d	**	76	**	-	**	113	5
	RCC	+	31	-	-	-	-	66
	inne torbiele ^e	+	20	-	-	-	-	-
	SOD	+	363	-	-	2	-	2
	czaszkogardlak	**	-	**	-	**	1	-
hamartoma	+	7	-	-	-	1	2	

* Hwang i wsp. - metaanaliza (dane w procentach), m/k - mężczyźni / kobiety, + - dokładna liczba nie została podana, PP - przedwczesne dojrzewanie, ^a - hipoplazja przedniego płata przysadki bądź jej podejrzenie, ESS - zespół pustego siodła, ^b - częściowy ESS - częściowy zespół pustego siodła, ^c - hiperplazja przysadki bądź jej podejrzenie, PSIS/ EPP - ektopia płata tylnego / zespół przerywania szypuły przysadki, ^d - gruczolak przysadki bądź jego podejrzenie, RCC - torbiel kieszonki Rathke'go, ^e - torbiel warstwy pośredniej i/lub torbiel płata przedniego przysadki, SOD - dysplazja przegrodowo-oczna, "***" - z pracy wykluczono wtórne przyczyny niedoboru hormonu wzrostu jak np. gruczolak lub czaszkogardlak.

5.2.2 Przedwczesne dojrzewanie

Autorzy największego dotąd badania, do którego zakwalifikowano 3 528 dziewcząt z centralnym przedwczesnym dojrzewaniem (CPP), wykazali że na 317 wykonanych badań MR przysadki, tylko w 26 (8,2%) przypadkach były obecne zmiany ogniskowe i zaburzenia strukturalne. Badania obrazowe wykazały podejrzenie hiperplazji (n = 12; 0,3%) bądź hipoplazji przysadki (n = 2; 0,06%), obecność torbielei kieszonki Rathke'go (n = 7; 0,2%), lub podejrzenie mikrogruczolaka (n = 3; 0,09%). W badaniu nie rozpoznano ani jednego czaszko gardlaka.¹⁹³

W kolejnym badaniu z 2020 roku przeanalizowano badania MR 251 dziewcząt z CPP. Najczęściej występującymi zaburzeniami strukturalnymi bądź zmianami ogniskowymi okolicy siodła tureckiego były hiperplazja przysadki (n = 34; 13,5%) oraz przypadkowo rozpoznane gruczolaki przysadki (n = 31, 12,35%). Ponadto autorzy uwidocznili torbiele przysadki, w tym torbiele kieszonki Rathke'go (n = 5; 2%) i inne torbiele (n = 11; 4,4 %) oraz hipoplazje tego gruczołu (n = 4, 1,59%). Poza obszarem okołosiodłowym uwidoczniono m.in. hamartomę podwzgórza (n = 1, 0,4%). W tym badaniu również nie wystąpił ani jeden czaszko gardlak.¹⁹⁵

Dane wyżej wymienionych i innych analizowanych publikacji^{1,110,193-195} zostały zestawione w Tabeli 27.

Podsumowując, w przypadku przedwczesnego dojrzewania wśród często występujących zaburzeń strukturalnych można wymienić hiperplazję przysadki, a wśród zmian ogniskowych obrazowanego obszaru: gruczolaka przysadki, torbiel kieszonki Rathke'go (RCC), a także hamartomę podwzgórza.

Mimo stosunkowo małej grupy badanej, nie sposób nie zauważyć, że również w przypadku przedwczesnego dojrzewania (PD) wyniki analizy materiału własnego nie odbiegają szczególnie od danych literaturowych. W niniejszym badaniu na 54 dzieci z PD rozpoznano 4 (7,4%) przypadki hiperplazji przysadki, zaś u kolejnych 3 Pacjentów gruczoł miał uwypuklony swój górny zarys. Najczęstszą zmianą ogniskową przysadki była torbiel kieszonki Rathke'go (n = 10; 18,5%), zaś poza okolicą przysadki a w obrębie podwzgórza uwidoczniono także 2 (3,7%) zmiany typu hamartoma. W materiale własnym w grupie dzieci diagnozowanych z powodu przedwczesnego dojrzewania nie uwidoczniono ani jednego gruczolaka, co może być efektem stosunkowo małej grupy badanej z tym typem zaburzenia hormonalnego. Rozkład zmian ogniskowych u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem w materiale własnym przedstawia Rycina 25. oraz Tabele 8. i 9.

Tabela 27. Przegląd literatury dotyczącej przedwczesnego dojrzewania u dzieci wraz z wynikami własnymi.

Autorzy		Yoon 2018 ¹⁹³	Chalumeau 2003 ¹⁹⁴	Chiu 2020 ¹⁹⁵	Pedicelli 2014 ¹¹⁰	Derrick 2017 ¹	wyniki własne
liczba Pacjentów (m/k)		317 (0/317)	443 (0/443)	251 (0/251)	182 (0/182)	561	567 (308/259)
przyczyna badania MR	niedobór wzrostu	-	-	-	-	346	509
	przedwczesne dojrzewanie	317	443	521	182	215	54
	gigantyzm	-	-	-	-	-	5
zmiany ogniskowe / zaburzenia strukturalne	hipoplazja p. ^a	2	-	4	1	+	40
	ESS / cz. ESS ^b		2		9	-	14
	hiperplazja p. ^c	12	-	34	21	-	6
	PSIS	-	-	-	-	-	8
	EPP	-	-	-	-	+	20
	gruczolak p. ^d	3	2	31	5	113	5
	RCC	7	-	5	1	-	66
	inne torbiele ^e	-	-	11	2	-	-
	SOD	-	-	-	-	-	2
	czaszkogardlak	-	-	-	-	1	-
hamartoma	-	23	1	6	1	2	

m/k - mężczyźni / kobiety, + - dokładna liczba nie została podana, ^a - hipoplazja przedniego płata przysadki bądź jej podejrzenie, ESS - zespół pustego siodła, ^b - częściowy ESS - częściowy zespół pustego siodła, ^c - hiperplazja przysadki bądź jej podejrzenie, PSIS - zespół przerwania szypuły przysadki, EPP - ektopia płata tylnego, ^d - gruczolak przysadki bądź jego podejrzenie, RCC - torbiel kieszonki Rathke'go, ^e - torbiel warstwy pośredniej i/lub torbiel płata przedniego przysadki, SOD - dysplazja przegrodowo-oczna,** - z pracy wykluczono wtórne przyczyny niedoboru hormonu wzrostu jak np. gruczolak lub czaszkogardlak.

5.2.3 Wzrost nadmierny, gigantyzm

Nadmiernie wysoki wzrost dotyczy około 3% populacji pediatrycznej.

Gigantyzm jest niezwykle rzadki - w literaturze opisano do tej pory jedynie około 400 przypadków.^{98,99}

Do jedyne go dużego międzynarodowego badania kohortowego, obejmującego dane (z lat 2011-2013) pochodzące z 47 centrów naukowych z całego świata, zakwalifikowano 208 Pacjentów z rozpoznaniem gigantyzmem przysadkowym spowodowanym gruczolakiem lub hiperplazją przysadki. U 7 Pacjentów wykryta została hiperplazja gruczołu, zaś u pozostałych rozpoznano gruczolaka przysadki, z czego 84,3% stanowiły makrogruczolaki. W badaniu przeważała płeć męska (n = 163, 78,4%), a mediana średnicy gruczolaka przysadki dla obu płci wynosiła 22 mm.¹⁹⁹

Według wiedzy Autorki niniejszej monografii nie są dostępne publikacje, które analizowałyby występowanie RCC u dzieci z gigantyzmem.

Rzadkość tego schorzenia odzwierciedla również analiza materiału własnego, gdzie na 567 dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania tylko 5 (0,9%) było diagnozowanych z powodu wzrostu nadmiernego. W tej grupie Pacjentów rozpoznano 1 (20%) mikrogruczolaka przysadki o średnicy 5 mm, 1 torbiel kieszonki Rathke'go oraz jedną hiperplazję przysadki. U pozostałej dwójki dzieci z nadmiernym wydzielaniem GH badanie MR nie wykazało zmian ogniskowych w przysadce, za to u 1 Pacjenta rozpoznano glejaka skrzyżowania nerwów wzrokowych. Przypadek ten został szczegółowo omówiony w części dotyczącej studium przypadków (Podrozdział 5.9.1.3.).

Co ciekawe, w materiale własnym nie rozpoznano ani jednego makrogruczolaka, zaś w cytowanym badaniu kohortowym guzy te stanowiły większość grupy badanej. Taka dysproporcja wynika najpewniej z bardzo małej grupy Pacjentów z gigantyzmem w materiale własnym. Intrygujący jest także fakt, że według wiedzy Autorki niniejszej monografii, jest to prawdopodobnie pierwsza praca z rozpoznaną torbielą kieszonki Rathke'go u dziecka cierpiącego na gigantyzm. Rozkład zmian ogniskowych u dzieci ze wzrostem nadmiernym w materiale własnym przedstawia Rycina 25. i Tabela 9.

5.3. Wybrane dane demograficzne zmian ogniskowych u dzieci

Publikacji opisujących szczegółowo zmiany ogniskowe okolicy siodła tureckiego u dzieci jest niewiele, a prace dotyczące takich zmian u dzieci z zaburzeniami hormonalnymi to wyjątkowa rzadkość.

5.3.1. Gruczolaki

Według dostępnych badań dotyczących Pacjentów pediatrycznych z populacji ogólnej gruczolaki przysadki częściej występują u dziewcząt, z przewagą od 64% do nawet 70,4%.^{164,200,201}

Średnia wielkość gruczolaków przysadki wykrytych u dzieci w populacji ogólnej różniła się istotnie w poszczególnych badaniach. Dla przykładu w obszernej pracy opartej na amerykańskiej Narodowej Bazie Danych Nowotworów (The National Cancer Database (NCDB)) średnia wielkość gruczolaków przysadki w ogólnej populacji pediatrycznej wynosiła $13,6 \pm 13,2$ mm.²⁰¹

Z kolei w badaniu obejmującym mniej liczną grupę Pacjentów pediatrycznych z populacji ogólnej mediana rozmiarów gruczolaków dla chłopców wynosiła 24 mm, a dla dziewcząt 20 mm.²⁰⁰

W kolejnej pracy autorzy ocenili wielkość gruczolaków przysadki dokonując wcześniej ich podziału na guzy rozpoznane przypadkowo (typu incidentaloma - zmiany bez współistniejących odchyłań w badaniach endokrynologicznych) oraz zmiany nieprzypadkowe, a także na mikro- i makrogruczolaki. Zgodnie z takimi kryteriami średnia wielkość przypadkowo rozpoznanych mikrogruczolaków wynosiła $3,5 \pm 1,7$ mm, mikrogruczolaków rozpoznanych nieprzypadkowo wynosiła $5,3 \pm 0,6$ mm, a makrogruczolaków $23 \pm 5,3$ mm.¹⁶⁴

Derrick i wsp. w swojej pracy analizowali mikrogruczolaki przysadki w populacji dzieci z niskorosłością (n = 346) lub przedwczesnym dojrzewaniem (n = 215). Rozpoznano 64 mikrogruczolaki u dzieci z niedoborem wzrostu, z czego większość dotyczyła chłopców (44/64; 68,8%) oraz 49 mikrogruczolaków u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem, a większość wystąpiła u dziewcząt (41/49; 83,7%). Średnica mikrogruczolaków u Pacjentów z niskorosłością (n = 35) wynosiła średnio 3,5 mm (zakres 0,5 - 6,5 mm). U dziewcząt z przedwczesnym dojrzewaniem (n = 21) średnica mikrogruczolaków wynosiła średnio 4,1 mm (zakres 1,5–9,0 mm).¹

Dane zawarte w analizowanych powyżej publikacjach^{1,164,200,201} zostały zestawione w Tabeli 28.

W materiale własnym, w wyniku analizy 567 badań MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania, rozpoznano 5 mikrogruczolaków przysadki. Co ciekawe, wszystkie rozpoznane gruczolaki wystąpiły u chłopców i wszystkie były związane zaburzonym wzrastaniem: 4 mikrogruczolaki towarzyszyły niedoborom wzrostu, a ostatni wzrostowi nadmiernemu. U żadnego dziecka z klinicznym rozpoznaniem przedwczesnego dojrzewania nie wykryto guza tego typu.

Powyższe wyniki analiz materiału własnego są częściowo zgodne z doniesieniami zawartymi w pracy Derrick i wsp., gdzie także analizowano badania MR Pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi, a mikrogruczolaki również występowały znacznie częściej u chłopców z niskorosłością.¹

Dla kontrastu w dostępnej literaturze dotyczącej ogólnej populacji pediatrycznej gruczolaki przysadki występowały częściej u płci żeńskiej, co wynikało najpewniej z odmiennego profilu badanej grupy.^{164,200,201}

W niniejszej pracy średnia wielkość mikrogruczolaków rozpoznanych w materiale własnym wynosiła $3 \pm 1,2$ mm (zakres 2-5 mm), a największy guz wystąpił u chłopca ze wzrostem nadmiernym (zmiana wielkości 5 mm). Wyniki otrzymane na podstawie analizy materiału własnego są zbliżone do rezultatów pracy Derrick i wsp. dotyczącej dzieci z zaburzeniami hormonalnymi,¹ a także do części wyników dotyczących mikrogruczolaków (zarówno przypadkowo jak i nieprzypadkowo wykrytych) w badaniu nad dziećmi z populacji ogólnej.¹⁶⁴ Znacznie wyższe średnia wielkość i mediana gruczolaków przysadki w pracach opartych na ogólnej populacji dzieci wynikają zapewne z łącznej analizy wielkości mikro- i makrogruczolaków.^{200,201}

Zestawienie średnich wielkości mikrogruczolaków rozpoznanych w materiale własnym z uwzględnieniem płci i rozpoznania klinicznego przedstawia Tabela 15.

Tabela 28. Przegląd literatury dotyczącej gruczolaków u dzieci wraz z wynikami badań własnych.

Autorzy	liczba Pacjentów	liczba gruczolaków (makro/ mikro)	wiek (lata) średnia* lub mediana** (zakres)	pleć (m/k)	populacja ogólna	niedobór wzrostu	przedwczesne dojrzewanie	wielkość gruczolaka (mm) średnia* lub mediana**
Bitner 2021 ²⁰¹	1893	1893	-	560/1333	+	-	-	13,6 ± 13,2*
Chen 2019 ²⁰⁰	42	42 (33/9)	18** (8-21)	15/27	+	-	-	ch: 24** dz: 20**
Shareef 2021 ¹⁶⁴	1428	10 (3/7)	8,5*	3/7	+	+	+	incyd: 3,5±1,7 mikro: 5,3±0,6 makro: 23±5,3
Derrick 2017 ¹	561	346 (0/64)	11,4** (8,6–13,4)	44/20	-	+	-	3,5* (n = 35)
		215 (0/49)	7,9** (6,6–8,9)	8/41	-	-	+	4,1* (n = 21; dz)
badania własne	567	5 (0/5)	9,8* (5,4-14,5)	5/0	-	+	-	3,0 ± 1,2*

(makro/ mikro) - liczba makrogruczolaków i mikrogruczolaków w nawiasie; "*" - średnia; "**" - mediana, (m/k) - liczba chłopców i dziewcząt w nawiasie, "+" - Pacjenci z danej grupy; "ch" - chłopcy; "dz" - dziewczęta; "incyd" - incydentalomy; "mikro" - mikroadenomy; "makro" - makroadenomy; "n = 21; dz" - do średniej wielkości gruczolaków uwzględniono tylko dane dziewcząt.

5.3.2. Torbiele kieszonki Rathke'go (RCC)

Podobnie jak gruczolaki przysadki, według dostępnych badań dotyczących Pacjentów pediatrycznych również torbiele kieszonki Rathke'go występowały częściej u dziewcząt, z przewagą od 60% do nawet 84,6%.

Tak jak w przypadku gruczolaków, także RCC wykazywały duże wahania średniej wielkości w poszczególnych badaniach. Jak dotąd największą grupę dzieci z RCC przedstawiono w pracy obejmującej Pacjentów pediatrycznych z populacji ogólnej, w której na 232 badania MR rozpoznano 134 torbiele przysadki, w tym także RCC. W badaniu wystąpili jedynie 3 pacjenci z zaburzeniami hormonalnymi, z czego tylko u 2 rozpoznano torbiel kieszonki Rathke'go. Średnia wielkość wszystkich rozpoznanych RCC wynosiła $3,6 \pm 1,2$ mm (zakres: 0,4 to 12,3 mm).¹⁶³

W kolejnym badaniu torbiel kieszonki rozpoznano u 34 dzieci, z których u większości (n = 26) występowały zaburzenia wzrostu lub dojrzewania. Ogólna średnia wielkość RCC wynosiła $6,2 \pm 5,0$ mm. Autorzy dodatkowo podzielili Pacjentów z niedoborem wzrostu na grupę z idiopatycznym niedoborem wzrostu (n = 7), gdzie średnia wielkość RCC wynosiła $3,6 \pm 2,3$ mm oraz grupę z niedoborem hormonu wzrostu (n = 7), gdzie średnia wielkość torbieli kieszonki wynosiła $8,0 \pm 6,5$ mm. Oprócz tego w pracy wyodrębniono Pacjentów z centralnym przedwczesnym dojrzewaniem (n = 12), gdzie średnia wielkość RCC wynosiła $5,5 \pm 5,0$ mm oraz Pacjentów bez zaburzeń hormonalnych (n = 8), u których RCC były zdecydowanie większe, a ich średni rozmiar wynosił $9,2 \pm 5,2$ mm. Zaburzenia wzrastania występowały niezależnie od przyczyny z podobną częstością u obu płci, zaś przedwczesne dojrzewanie częściej występowało u dziewcząt (8/12; 67%).²⁰²

W cytowanej wcześniej pracy Shareef i wsp. najczęściej występującą zmianą ogniskową okolicy siodła tureckiego u dzieci była właśnie torbiel kieszonki Rathke'go, stanowiąc ponad połowę rozpoznanych w tym badaniu zmian (21/40). RCC częściej występowały u dziewcząt (66,7%), a ich średnica wynosiła średnio $4,4 \pm 3$ mm.¹⁶⁴

Zestawienie danych zawartych w omawianych powyżej oraz w innych analizowanych pracach^{163,164,202-205} zostało przedstawione w Tabeli 29.

Podobnie jak u Shareef i wsp. również w materiale własnym RCC była najczęściej rozpoznawaną zmianą ogniskową okolicy siodła tureckiego (11,6%; 66/567 wszystkich Pacjentów).¹⁶⁴

Kolejnym punktem wspólnym w obu pracach była niewielka średnica RCC, która w materiale własnym wynosiła średnio 3,4 mm, u Pacjentów z niedoborem wzrostu wynosiła 3,16 mm, a u Pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem 3,7 mm, zaś u Shareef i wsp, wynosiła 4,4 mm.¹⁶⁴ Również w innej cytowanej pracy średnie wielkości torbieli kieszonki w niektórych analizowanych podgrupach były niewielkie i wynosiły np. 3,6 mm u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu oraz 5,5 mm u Pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem.²⁰²

To co odróżniało większość publikacji od wyników niniejszej monografii to predylekcja RCC do płci żeńskiej.^{164,203–205} W materiale własnym torbiel kieszonki Rathke'go nieco częściej występowała u chłopców (53%; 35/66).

Zestawienie średnich wielkości oraz dokładny rozkład częstości RCC z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci został przedstawiony w Tabeli 16., oraz Rycinach 30. i 31.

Tabela 29. Przegląd literatury dotyczącej RCC u dzieci wraz z wynikami badań własnych.

Autorzy	liczba Pacjentów	liczba RCC	wiek (lata) średnia* lub mediana** (zakres)	pleć (m/k)	przyczyny niehormonalne	przyczyny hormonalne inne	niedobór wzrostu	przedwczesne dojrzewanie	wielkość RCC (mm) średnia* lub mediana**
Mahdi 2019 ¹⁶³	232	134#	8,3* ± 5,3 (1,8-18)	-	+	-	-	-	3,6* ± 1,17
Oh 2014 ²⁰²	34	34	9,7±3,6	17/17 PP: 8/12	+	-	+	+	w: 6,2* ± 5 ISS: 3,6 ± 2,3 GHD: 8* ± 6,5 PP: 5,5* ± 5 nH: 9,2* ± 5,2
Shareef 2021 ¹⁶⁴	1428	21	9,6*	7/14	+	-	+	+	4,4* ± 3
Katavetin 2010 ²⁰⁵	13	13	14* (12-17)	2/11	+	+	-	+	nH: 12,2* PP: 13*
Jahangiri 2011 ²⁰³	14	14	16** (3-18)	3/11	+	+	+	-	w: 12** ± 4 H: 11 ± 5 nH: 13 ± 2,9
Zada 2009 ²⁰⁴	10	10	13* (2-17)	4/6	+	+	+	-	13,6*
badania własne	567	66	6,9* (0,9-17,4)	35/31	-	-	+	+	w: 3,4* ± 2,5 nW: 3,2* ± 2,3 PP: 3,7* ± 2,1

m/k - mężczyźni/kobiety; "#" - zmiany torbielowate w tym RCC, w - wszyscy; ISS - idiopatyczny niski wzrost; GHD - niedobór hormonu wzrostu; PP - przedwczesne dojrzewanie; "*" - średnia, "**" -mediana; nH - niehormonalne przyczyny diagnostyki; H - hormonalne (ogólnie) przyczyny diagnostyki, nW - niedobór wzrostu.

5.4. Wzorce sygnałów dla typowych zmian ogniskowych rozpoznawanych w badaniach MR przysadki u dzieci z zaburzeniami hormonalnymi

5.4.1 Wzorce sygnału gruczolaka przysadki

Większość prac analizujących wzorce sygnałów jakie mogą wystąpić w przebiegu diagnostyki gruczolaków przysadki dotyczy osób dorosłych. W tej grupie wiekowej gruczolaki przysadki zarówno w obrazach T1- jak i T2-zależnych mogą być hipointensywne, izointensywne, a nawet wykazywać wysoki sygnał w porównaniu z prawidłowym przednim płatem gruczołu np. w wyniku przebytego krwawienia.^{206,207}

Bonneville i wsp. badając gruczolaki u osób dorosłych, nie tylko zwrócili uwagę na różnorodność cechujących je sygnałów (szczególnie w obrazach T2-zależnych), ale także przypisywali im konkretne podtypy guza. Dla przykładu wysoki sygnał w obrazach T2-zależnych często występował w mikrogruczolakach wydzielającym prolaktynę, a część z nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki (silent corticotrope pituitary adenomas) wykazywała charakterystyczny mikrotorbielowaty wzorec sygnału w obrazach T2-zależnych. Z kolei gruczolaki wydzielające hormon wzrostu cechował niski sygnał w obrazach T-2 zależnych.²⁰⁸

Niewiele jest publikacji dotyczących wzorców sygnału cechujących gruczolaki przysadki w populacji pediatrycznej. Według autorów pracy z 2005 roku mikrogruczolaki przysadki u dzieci charakteryzują się niskim sygnałem w natywnych obrazach T1-zależnych oraz po podaniu środka kontrastowego. W obrazach opóźnionych po podaniu środka kontrastowego ogniska mogą być izo- bądź hiperintensywne w stosunku do prawidłowej tkanki gruczołu. Z kolei makrogruczolaki wykazują pośredni sygnał w natywnych obrazach T1-zależnych i intensywnie wzmacniają się po podaniu środka kontrastowego.⁸⁴

Z drugiej strony już w 2002 roku Hirsch i wsp. podkreślali, że mikrogruczolaki przysadki u dzieci w natywnych obrazach T1-zależnych mogą być izo-, hipo- bądź hiperintensywne w porównaniu z prawidłowym gruczołem adenohipofysis oraz wykazują obniżony sygnał w badaniu pokontrastowym. Autorzy zwrócili również uwagę na wartość obrazów T2-zależnych, które według nich powinny być częścią rutynowego obrazowania przysadki.²⁰⁹

W kolejnej pracy z 2015 roku autorzy opisują zarówno mikrogruczolaki jak i makrogruczolaki jako struktury o przeważnie pośrednim sygnale w obrazach T1- i T2-zależnych, lecz podkreślają, że ich sygnał może ulec zmianie w przypadku wystąpienia komponenty torbielowatej, krwotocznej lub martwiczej.²¹⁰

W niniejszej pracy podobnie jak w analizowanej literaturze stwierdzono kilka wzorców sygnału mikrogruczolaka przysadki, co przedstawione zostało w Rycinie 33. oraz Tabeli 19. Najczęstszym wzorcem sygnału, który wystąpił u 2/5 Pacjentów był wzorec typu 5. (hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych). W materiale własnym gruczolaki najczęściej były hipointensywne w obrazach T1-zależnych (60%) oraz hiperintensywne w obrazach T2-zależnych (60%). Z kolei żaden z mikrogruczolaków nie wykazywał podwyższonego sygnału w obrazach T1-zależnych, bądź obniżonego sygnału w obrazach T2-zależnych, żaden też nie uległ wzmocnieniu po podaniu GBCA.

5.4.2 Wzorce sygnału torbieli kieszonki Rathke'go

Podobnie jak w przypadku gruczolaków przysadki niewiele jest publikacji opisujących wzorce sygnałów torbieli kieszonki Rathke'go u dzieci.

Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi dotyczącymi dorosłych Pacjentów sygnał torbieli kieszonki Rathke'go jest zmienny w zależności od rodzaju wypełniającego ją płynu.^{164,208,211,212} Torbiel surowicza wykazuje jednorodny sygnał: hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych.²¹² Z kolei torbiel zawierająca elementy śluzowe, białko lub osad z resztek tkankowych będzie cechował wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych i niski w obrazach T2-zależnych.¹⁶⁴ Czasami torbiele mogą zawierać krew lub złożony płyn czyniąc jej sygnał zmiennym w czasie w obrazach T2-zależnych i podwyższonym w obrazach T1-zależnych.²¹² U osób dorosłych około połowa RCC wykazuje wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych, stosunkowo często torbiele są też hiperintensywne w obrazach T2-zależnych.^{164,211} Charakterystyczną cechą torbieli kieszonki Rathke'go, występującą u około 45-70% dorosłych Pacjentów, jest niewielki cholesterolowy guzek wewnątrz torbieli o wysokim sygnale w natywnych obrazach T1-zależnych i niskim sygnale w obrazach T2-zależnych, który jest zazwyczaj niewidoczny w obrazach po podaniu GBCA.^{164,208,211,212}

Jak dotąd największą grupę dzieci z RCC przedstawiono w pracy obejmującej Pacjentów pediatrycznych z populacji ogólnej, w której przeanalizowano sygnały 134 torbieli przysadki. W badaniu tym większość torbieli była hipointensywna w obrazowaniu T1-zależnym (n = 121, 90%) i izointensywna w obrazowaniu T2-zależnym względem przedniego płata przysadki (n = 106, 79%). W kilku przypadkach uwidoczniono wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych (n = 9, 6,7%), w innych hipointensywny sygnał w obrazach T2-zależnych (n = 11, 8%), z kolei hiperintensywność sygnału w obrazach T2-zależnych wykazywało 17 torbieli (12,6%). Tylko 2 torbiele były izointensywne w obrazach T1-zależnych (i hipointensywne w obrazach T2-zależnych), podczas gdy kolejne 2 wykazywały mieszaną charakterystykę sygnału T1.¹⁶³

W kolejnej pracy obejmującej mniej liczną grupę Pacjentów pediatrycznych z populacji ogólnej autorzy rozpoznali 21 RCC, z których wszystkie wykazywały hiperintensywny sygnał w obrazach T2 zależnych.¹⁶⁴ Zaś w innym badaniu wysoki sygnał torbieli w obrazach T1-zależnych, zgodny jej z białkową zawartością, był obecny w 54 (58%) z 93 RCC u osób dorosłych i 4 (50%) z 8 RCC w grupie Pacjentów pediatrycznych. Badanie obejmowało osoby diagnozowane zarówno z przyczyn hormonalnych jak i niehormonalnych.²⁰³

W jednej z koreańskich prac autorzy przeanalizowali wzorce sygnałów RCC w badaniach MR przysadki u Pacjentów pediatrycznych, które zostały przeprowadzone z powodu zaburzeń hormonalnych (n = 26) lub przyczyn niehormonalnych, w tym najczęściej z powodu bólów głowy (n = 8). Dzieci z endokrynopatiami cechowała niskorosłość (n = 14) lub przedwczesne dojrzewanie płciowe (n = 12). Jest to jedyna znana autorce niniejszej monografii praca, w której autorzy dokładnie przeanalizowali wzorce sygnałów wszystkich uwidoczniionych torbieli przysadki. W grupie dzieci z zaburzeniami hormonalnymi aż u 19 (73,1%) Pacjentów wzorec sygnału RCC był typowy dla torbieli surowiczej czyli hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych. Ponadto u żadnego z Pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi nie rozpoznano torbieli kieszonki z wysokim sygnałem w obrazach T1-zależnych. Zgodnie z wynikami autorów RCC w obrazach T1-zależnych była częściej hipointensywna w endokrynopatiach (p value=0,033) niż w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej tylko 2/8 (25%) RCC miało wzorec sygnału typowy dla torbieli surowiczej.²⁰²

W niniejszej pracy własnej do badania zakwalifikowani zostali jedynie Pacjenci pediatryczni z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania, a na 567 zakwalifikowanych do badania Pacjentów rozpoznano 66 RCC.

W obrazach T1-zależnych większość RCC było izointensywnych (93%), zaś żadna torbiel kieszonki nie wykazywała hipointensywnego sygnału, a w związku z tym żadna nie wykazywała wzorca sygnału typowego dla torbieli surowiczej. Z kolei w obrazach T2-zależnych 91% RCC było hipointensywnych. Najczęściej występującym wzorcem sygnału RCC (70%) był wzorec typu 1. (izointensywny sygnał w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w obrazach T2-zależnych). Dokładne zestawienie wzorców sygnału RCC jakie wystąpiły w materiale własnym przedstawia Rycina 32. oraz Tabela 18.

Szczegółowa analiza wzorców sygnału RCC z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego, której wyniki zestawione zostały w Tabela 18., wykazała że zarówno w niedoborze wzrostu (37/55, 62%), przedwczesnym dojrzewaniu (8/10, 80%) jak i przy wzroście nadmiernym (1/1) najczęściej torbiele kieszonki wykazywały typ 1. wzorca sygnału (izointensywny sygnał w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w obrazach T2-zależnych). Co ciekawe wszystkie RCC towarzyszące zaburzeniom dojrzewania były izointensywne w obrazach T1-zależnych, zaś u Pacjentów z niedoborem wzrostu występowały zmiany zarówno izo- jak i hiperintensywne w takich obrazach.

Wyniki niniejszej pracy stanowią odstępstwo od danych dostępnych w cytowanej literaturze. Tak jak rozbieżności z badaniami przeprowadzonymi na ogólnej populacji pediatrycznej^{163,164,203} mogą być łatwo wytłumaczone dużymi różnicami w doborze grup badanych, tak niezmiernie ciekawą kwestią są istotne różnice w częstości wzorców sygnałów w badaniach analizujących RCC u dzieci z zaburzeniami hormonalnymi.²⁰² Tak duże rozbieżności, być może wynikają z różnic geograficznych - w cytowanej pracy badane dzieci z zaburzeniami hormonalnymi były narodowości koreańskiej. Wpływ może mieć także mniejsza liczebność RCC w cytowanej pracy - grupa Pacjentów z rozpoznanymi torbielami kieszonki Rathke'go w niniejszej monografii jest 2,5 razy większa.

5.5. Wartość badania natywnego MR przysadki w diagnostyce dzieci z GPD

Z analizy materiału własnego wynika, że w typowych sekwencjach MR przysadek bez podania kontrastu (Zestawy 1) prawidłowe rozpoznania zostały postawione w 97,5% przypadków. Z kolei po podaniu gadolinowego środka kontrastowego, czyli w konwencjonalnych badaniach MR przysadek, które obejmowały standardowe sekwencje przed i po podaniu kontrastu (Zestawy 2), rozpoznanie zmieniło się tylko u 2,5% wszystkich Pacjentów (były to głównie łagodne RCC) i, co ważne, tylko u jednego Pacjenta (0,18 %) rozpoznano mikrogruczolaka przysadki. Oznacza to, że tylko w 0,18% przypadków podanie gadolinowego środka kontrastowego zmieniło istotnie wynik badania (Rycina 28.).

Radiologiczny obraz RCC, EPP, jak i MA jest niemal patognomoniczny ze względu na ich charakterystyczne położenie. RCC jest zlokalizowana między przednim a tylnym płatem przysadki,^{162,207} w przypadku EPP płat tylny przysadki jest najczęściej położony na dnie komory III, na wyniosłości pośrodkowej,²² a MA występuje w obrębie płata przedniego.^{213,214}

Powszechnie wiadomo, że RCC jest zmianą łagodną,¹⁶¹ a jeśli jest niewielkich rozmiarów i nie wywołuje efektu masy, to najprawdopodobniej nie ma znaczenia klinicznego, i nie powoduje zaburzeń hormonalnych przysadki. Co więcej, jej lokalizacja jest na tyle charakterystyczna, że podanie GBCA w tym przypadku jest zupełnie niepotrzebne.

Bez zastosowania środka kontrastowego możliwa jest również identyfikacja EPP, dzięki wyjątkowej właściwości tylnego płata przysadki, który w natywnych obrazach T1-zależnych wykazuje wysoką intensywność sygnału (tzw. "bright spot sign"). W przypadku ektopii płata tylnego nie będzie on zlokalizowany za płatem przednim przysadki, lecz poza siodełkiem tureckim, a najczęściej w dnie komory trzeciej.²²

Obecność zmiany ogniskowej w obrębie przedniego płata przysadki odpowiadającej MA^{213,214} pozornie wskazywałaby na potrzebę podania gadolinu, jednak w świetle ostatnich badań zmiana typu incidentaloma nie powinna być traktowana jako przeciwwskazanie do terapii hormonalnej.^{1,215} Idąc tym tropem rozpoznanie guza typu MA w badaniu bez użycia środka kontrastowego nie powinno zmieniać postępowania klinicznego u dzieci z zaburzeniami hormonalnymi, dlatego podejrzenie mikrogruczolaka nie musi być potwierdzane badaniem pokontrastowym. Przyjmując powyższe założenia można dojść do ciekawych wniosków: nawet w przypadku istnienia zmiany ogniskowej typu incidentaloma niewidocznej w badaniu natywnym, jej ewentualne wykrycie po podaniu GBCA nie wpływa na postępowanie kliniczne

u dzieci z GPD. Oczywiście nie powinno się generalizować, a analizę obrazu MR przysadki należy rozpatrywać w każdym przypadku indywidualnie.

Jak wspomniano powyżej, wzorzec sygnału ektopii płata tylnego przysadki jest bardzo charakterystyczny,²² podczas gdy wzorce sygnałów RCC i MA zależą od ich zawartości.^{207,216–218} Co więcej, jak pokazuje badanie własne, te ostatnie mogą być bardzo zróżnicowane. Ponadto analiza statystyczna wykazała, że wzorzec sygnału zmiany ogniskowej przysadki jest statystycznie nieistotny jako czynnik predykcyjny trafności podania kontrastu w diagnostyce dzieci z GPD, a tym samym nie wpływa na wyniki badania pokontrastowego.

Fakty te w połączeniu z typowymi lokalizacjami RCC, EPP lub MA oraz brakiem konieczności potwierdzania zmiany typu MA w badaniu z zastosowaniem kontrastu, powodują że po wykluczeniu zmiany ogniskowej przysadki jedynym czynnikiem wpływającym na decyzję o podaniu GBCA w diagnostyce dzieci z GPD jest wielkość przysadki.

Konieczność zastosowania kontrastu w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD można ocenić za pomocą czynników geometrycznych, których przewagę nad innymi ocenianymi czynnikami ryzyka wykazała analiza statystyczna (Tabele 6. i 7. oraz Ryciny 21.-24.). Analiza ROC wykazała, że wymiar CC i objętość gruczołu są istotne statystycznie, lecz regresja logistyczna określiła je jako wartości graniczne. Wymiar AP, uznany za statystycznie istotny w dwóch niezależnych analizach, jest najdokładniejszym z ocenianych czynników predykcyjnych. Co więcej, już sama analiza ROC wskazuje na przewagę wymiaru AP nad innymi kryteriami (Tabela 7.). Krzywa ROC dla wymiaru AP stanowi najlepiej dopasowaną kombinację współczynników czułości i swoistości, które wskazują na wysoką zdolność tego predyktora do oceny kiedy zastosowanie GBCA jest faktycznie konieczne, oraz kiedy jego użycie jest zbędne (Rycina 22.).

Kolejnym argumentem przemawiającym za wyższością wymiaru AP nad innymi, w szczególności wymiarem czaszkowo-ogonowym (CC) jest fakt, że dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem zwykle mają powiększoną przysadkę o wypukłym górnym zarysie, co automatycznie zwiększa wymiar CC, a co oczywiście nie jest związane z obecnością zmiany ogniskowej w obrębie gruczołu.^{219,220}

Łącząc wyniki analizy statystycznej na materiale własnym z omówionymi powyżej danymi literaturowymi można zdecydowanie stwierdzić, że w codziennej praktyce klinicznej przy ocenie wielkości przysadki w diagnostyce dzieci z GPD pod uwagę należy brać jedynie wymiar AP.

Postawiono hipotezę, że podanie GBCA w badaniu MR przysadki nie jest konieczne w diagnostyce dzieci z GPD. Zgodnie z analizą ROC (Rycina 22.) hipoteza ta jest prawdziwa dla małych rozmiarów przysadki. Gdy wymiar AP przekracza wartości odcięcia ($>7,5$ mm), hipoteza ta staje się fałszywa i w takich przypadkach należy podać GBCA.

Według analizy ROC 73% Pacjentów z wymiarem AP $>7,5$ mm powinno otrzymać GBCA i chociaż pozostałe 27% Pacjentów z tej grupy otrzyma GBCA niepotrzebnie, analiza statystyczna wykazała, że korzyść z badania konwencjonalnego (zawierającego sekwencje przed i po podaniu kontrastu), przy wymiarze AP przysadki powyżej punktu odcięcia, przewyższa potencjalne poniesione straty i jest to z pewnością lepsze rozwiązanie niż podawanie GBCA u wszystkich diagnozowanych osób bez żadnych wyjątków.

5.6. Problem szkodliwości GBCA stosowanych rutynowo w diagnostyce dzieci z GPD

U dzieci z GPD przed leczeniem hormonalnym wykonuje się badanie MR przysadki w celu wykluczenia organicznych przyczyn zaburzeń hormonalnych. Konwencjonalny protokół badania MR obejmuje dożylnie podanie GBCA, a u młodszych Pacjentów dodatkowo stosuje się sedację w celu uniknięcia artefaktów ruchowych.

Problem odkładania się złogów gadolinu jest w ostatnich latach bardzo aktualny, a bieżący stan wiedzy na ten temat zmienia się dynamicznie. Naukowcy są zgodni w kwestii występowania zjawiska kumulacji liniowych GBCA, zwłaszcza po wielokrotnych podaniach,²²¹ np. w głębokich strukturach mózgowia.⁸ Opinie na temat potencjalnej kumulacji kontrastów makrocyclicznych, powszechnie uważanych za bezpieczniejszy wybór, są podzielone, dlatego często są one stosowane w badaniach pediatrycznych.^{7,222–226} Kolejnym problemem jest potencjalna zależność między odkładaniem się związków gadolinu a wynikającymi z tego faktu możliwymi konsekwencjami klinicznymi, które do tej pory nie zostały jednoznacznie wykluczone.^{224,227} Należałoby przeprowadzić wieloletnie obserwacje odległych skutków ubocznych tego zjawiska, szczególnie u dzieci ze względu na ich długość życia i wrażliwość rozwijających się jeszcze ośrodkowych układów nerwowych.^{10,11} Obecnie nie potwierdzono zmian histologicznych, które mogłyby powstać w wyniku odkładania się gadolinu w tkance mózgowej po jego wielokrotnym podaniu, jednak badania o większym zakresie przeprowadzono jedynie na populacji osób dorosłych,^{8,64,228,229} a podobne badanie dotyczące dzieci obejmowało niewielką liczbę Pacjentów.¹¹

Znaczenie kliniczne i potencjalne długofalowe konsekwencje wynikające z podawania gadolinu (zwłaszcza powtarzanego), nawet u osób z prawidłową czynnością nerek, nadal pozostają niejasne.^{7,227} Świadczy o tym stanowisko Europejskiej Agencji Leków, która zaleca stosowanie najmniejszej wystarczającej dawki makrocyclicznego GBCA i tylko w przypadkach, gdy natywne skany są niewystarczające.⁶⁴ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków również prowadzi obserwacje dotyczące tego zjawiska i analizuje jego wpływ na organizm ludzki.²³⁰

W ocenie własnej w większości badań rezonansu magnetycznego przysadki u dzieci diagnozowanych z powodu GPD podawanie GBCA należałoby pominąć. W związku z tym w niniejszej pracy zaproponowano autorski algorytm do oceny MR przysadki w codziennej praktyce klinicznej (Rycina 39.), który zostanie omówiony w dalszej części monografii w podrozdziale 5.8.

Na całym świecie podobne trendy pojawiają się również w innych dziedzinach medycyny, gdzie, zwłaszcza w badaniach na populacji pediatrycznej, naukowcy starają się zrezygnować z podawania GBCA^{6,208,231} lub przynajmniej zmniejszyć jego dawkę.^{20-22,65-67} Dostępne są również pojedyncze badania wskazujące na potrzebę ponownego rozważenia zasadności stosowania GBCA w badaniach MR przysadki, co nie zawsze jest konieczne do prawidłowej interpretacji okolicy siodła.^{208,232}

Do momentu pierwszej publikacji fragmentu niniejszej monografii w lutym 2021 w postaci oryginalnego anglojęzycznego artykułu dotyczącego rozważań na temat zasadności stosowania GBCA u dzieci z GPD, podobne kierunki badań nad obrazowaniem przysadki w zaburzeniach hormonalnych prowadzone były głównie na populacji osób dorosłych^{208,232,233} i zwykle w badaniach kontrolnych.¹⁶³ Wówczas, w opublikowanej pracy własnej o tytule "Contrast-free MR Protocol for Pituitary Assessment in Children with Growth or Puberty Disorders: A Practical Approach", według wiedzy Autorki po raz pierwszy rozważano przeprowadzanie badań MR bez zastosowania kontrastu u dzieci i to już od pierwszego badania. Pod koniec roku 2021 zostały opublikowane dwa badania innych autorów o podobnej tematyce.^{234,235}

Temat wstępnych opublikowanych doniesień własnych został szerzej omówiony w podrozdziale 5.11

5.7. Problem szkodliwości znieczulenia ogólnego stosowanego w diagnostyce młodszych dzieci z GPD

Podobnie jak w przypadku problemu szkodliwości złogów gadolinu, naukowcy są również podzieleni w kwestii toksyczności anestetyków u dzieci.¹²⁻¹⁶ Badania na zwierzętach potwierdziły neurotoksyczność środków znieczulających i uspokajających na rozwijającą się tkankę mózgową,¹⁷⁻¹⁹ i chociaż tych obserwacji nie można bezpośrednio ekstrapolować na populację pediatryczną, są one niepokojące. Ze względu na specyfikę analizowanej grupy wiekowej większość przeprowadzonych badań ma charakter retrospektywny, a zatem nieidealny. Niektóre z tych badań wykazały związek między ekspozycją na środki znieczulające a problemami neurobehawioralnymi lub zaburzeniami funkcji poznawczymi w późniejszych etapach rozwoju, co jest szczególnie widoczne w przypadku powtarzanej lub długotrwałej ekspozycji.^{12,15}

Pomimo, że kilka aktualnych badań nie wykazało zauważalnych zaburzeń neuropoznawczych u dzieci po krótkotrwałej ekspozycji na środki znieczulające,^{15,16} to jednak, podobnie jak w przypadku odkładania się związków gadolinu, długoterminowe skutki uboczne takiego narażenia nie są jeszcze znane.

Ze względu na krążące w świecie naukowym obawy dotyczące potencjalnej szkodliwości GBCA i potencjalnego ryzyka stosowania znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci oraz zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami badań własnych, w opinii Autorki niniejszej monografii podanie GBCA w niekwestionowanych przypadkach jest nie tylko niepotrzebne, ale wręcz może być uznane za nieprawidłowe w procesie podejmowania decyzji medycznych.

5.8. Propozycja nowego algorytmu postępowania w diagnostyce obrazowej dzieci z zaburzeniami wzrostu i dojrzewania

W trosce o dobro najmłodszych Pacjentów został opracowany autorski algorytm postępowania (Rycina 39.) w procesie oceny MR przysadki u dzieci z GPD przed rozpoczęciem terapii hormonalnej.

Sugerowany podstawowy protokół MR przysadki obejmuje tylko sekwencje T1- i T2-zależne w płaszczyznach czołowych i strzałkowych bez zastosowania gadolinowego środka kontrastowego. Badanie po podaniu kontrastu może zostać pominięte, jeśli natywne badanie MR spełnia następujące kryteria:

1. Przysadka nie wykazuje żadnych zmian ogniskowych

- w obrazach T1- i T2-zależnych lub

- uwidoczniona zmiana musi znajdować się

w typowej lokalizacji dla RCC, EPP lub MA.

2. Wymiar AP przysadki musi być mniejszy niż wartość odcięcia (7,5 mm).

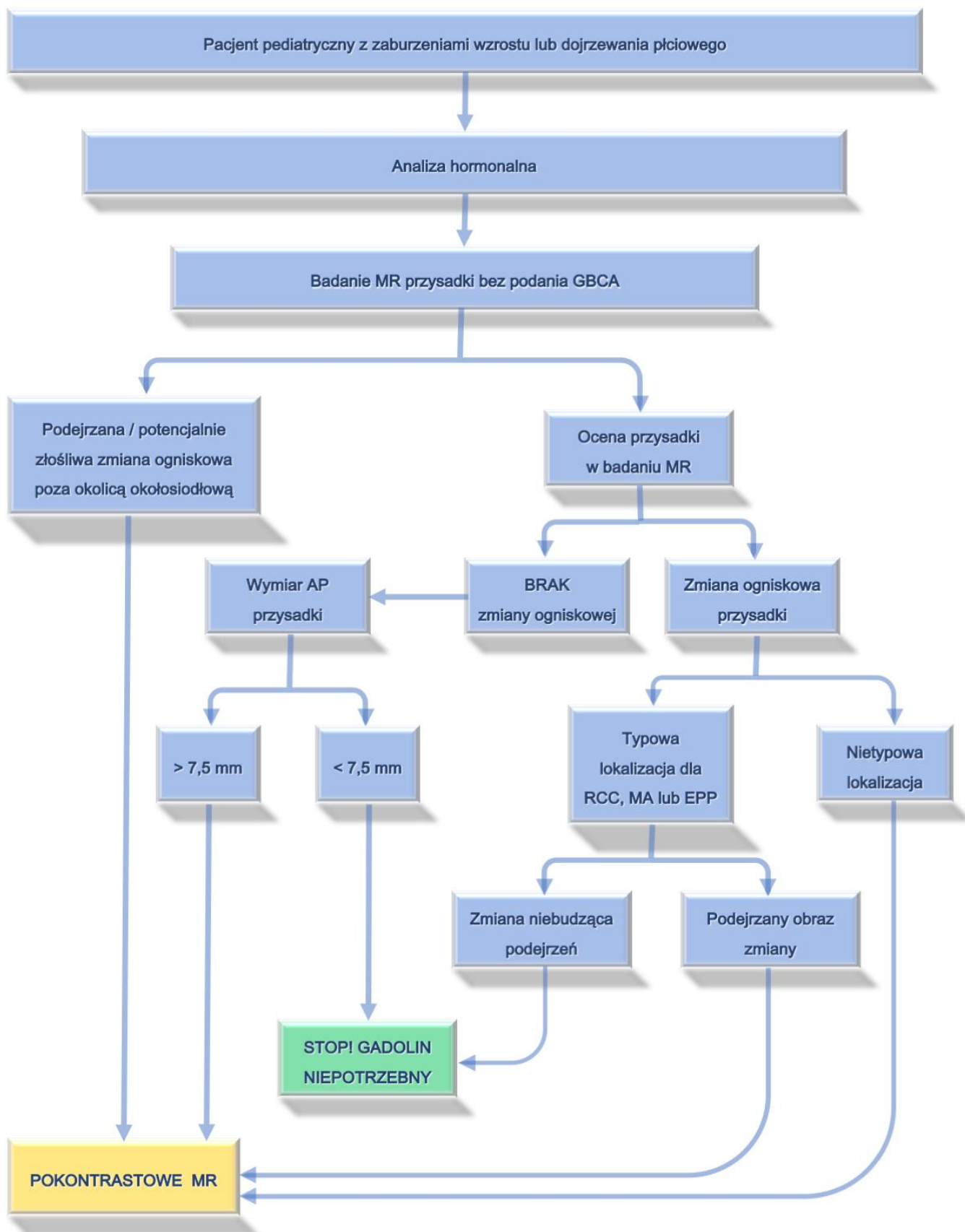
Oczywiście w przypadku wykrycia podejranej lub potencjalnie złośliwej zmiany ogniskowej poza okolicą siodła tureckiego należy nie tylko podać GBCA, ale również rozszerzyć zakres badania o pełny protokół MR mózgu.

Obecnie każdy Pacjent pediatryczny z klinicznym podejrzeniem zaburzeń w zakresie osi podwzgórze - przysadka ma wykonywane badanie MR przysadki z dożylnym podaniem środka kontrastowego. Zgodnie z zaproponowanym na Rycinie 39. autorskim algorytmem postępowania w diagnostyce obrazowej dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania, po ocenie endokrynologicznej Pacjenci mieliby wykonywane badanie MR przysadki bez podania środka kontrastowego.

Wyniki tej pracy świadczą jednoznacznie, że w większości przypadków analiza sekwencji natywnych jest wystarczająca do oceny gruczołu w stopniu pozwalającym na zakwalifikowanie Pacjenta do leczenia hormonalnego. Zgodnie z Ryciną 39., jeśli ocena natywnego badania MR przysadki wykaże brak zmiany ogniskowej w rejonie okołosiodłowym, a wymiar przednio-tylny (AP) gruczołu nie przekroczy 7,5 mm, statystyczne prawdopodobieństwo na wykrycie zmiany ogniskowej w sekwencjach pokontrastowych jest na tyle małe, że można odstąpić od podania gadolinu i zakończyć obrazowanie na tym etapie. Jeśli

jednak wymiar AP przysadki przekracza 7,5 mm należy uzupełnić badanie o sekwencje pokontrastowe.

Wracając do oceny gruczołu w badaniu natywnym - w przypadku gdy zostanie uwidoczniła zmiana ogniskowa, należy wnikliwie ocenić jej lokalizację i morfologię. Jeśli ognisko ma lokalizację typową dla RCC, EPP lub MA, a morfologia zmiany nie budzi podejrzeń, również należy odstąpić od podania środka kontrastowego. Jeśli jednak zmiana ogniskowa ma nietypową lokalizację, lub lokalizacja odpowiada RCC, EPP lub MA, lecz jej morfologia budzi niepokój, np. ze względu na duże wymiary ogniska, również w tych przypadkach badanie MR przysadki należy rozszerzyć o sekwencje pokontrastowe.



Rycina 39. Propozycja nowego algorytmu postępowania w diagnostyce obrazowej dzieci z zaburzeniami wzrostu i dojrzewania płciowego.¹⁵⁶

5.9. Studium przypadków

5.9.1. Typowe zespoły zaburzeń klinicznych

5.9.1.1. Przypadek 1. Dysplazja przegrodowo-oczna (septo-optic dysplasia - SOD)

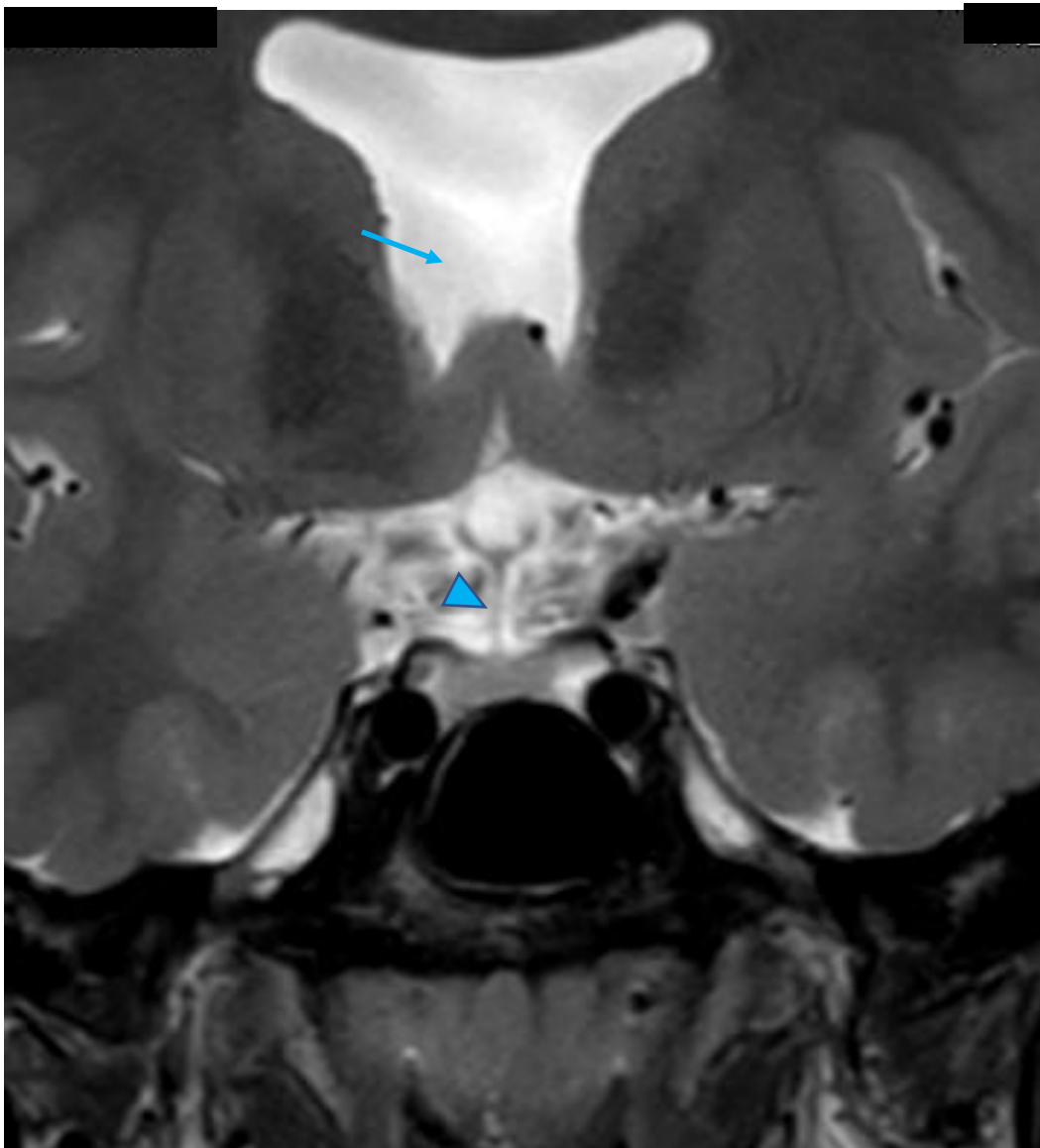
7-letnia dziewczynka przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w 2016 roku z powodu rozpoznania somatotropinowej niewydolności przysadki (SNP). W wywiadzie Pacjenta z niskorosłością.

Przeprowadzono badanie MR przysadki w celu wykluczenia organicznych przyczyn SNP przed zastosowaniem leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

W badaniu MR przeprowadzonym w marcu 2016 roku nie stwierdzono zmian ogniskowych w zakresie przysadki. Płat przedni przysadki był położony na dnie siodła i osiągał wymiary 1,0 x 0,3 x 0,6cm (TRxCCxAP). Nie uwidoczniono wysokiego sygnału z płata tylnego. Ponadto badanie wykazało ustawiony w osi, hipoplastyczny lejek przysadki, hipoplastyczne, obniżone skrzyżowanie wzrokowe, hipoplastyczne nerwy wzrokowe oraz brak przegrody przezroczystej, co w całości przemawiało za zespołem dysplazji przegrodowo-ocznej (Ryciny 40. i 41.).



Rycina 40. Dziewczynka z zespołem dysplazji przegrodowo-ocznej (SOD) - obraz T1-zależny przed podaniem kontrastu w płaszczyźnie strzałkowej wykonany skanerem 3-Teslowym. Płat przedni przysadki nie wykazuje zmian ogniskowych, jednak nie uwidoczniono charakterystycznego wysokiego sygnału z płata tylnego (strzałka). Ponadto w obrazie widoczny jest hipoplastyczny lejek przysadki (grot strzałki).



Rycina 41. Dziewczynka z zespołem dysplazji przegrodowo-ocznej (SOD) - obraz T2-zależny w płaszczyźnie czołowej wykonany skanerem 3-Teslowym. Płat przedni przysadki bez zmian ogniskowych, lejek hipoplastyczny ustawiony w osi (grot strzałki), brak przegrody przezroczystej (strzałka). Ponadto zwraca uwagę hipoplastyczne, obniżone skrzyżowanie wzrokowe.

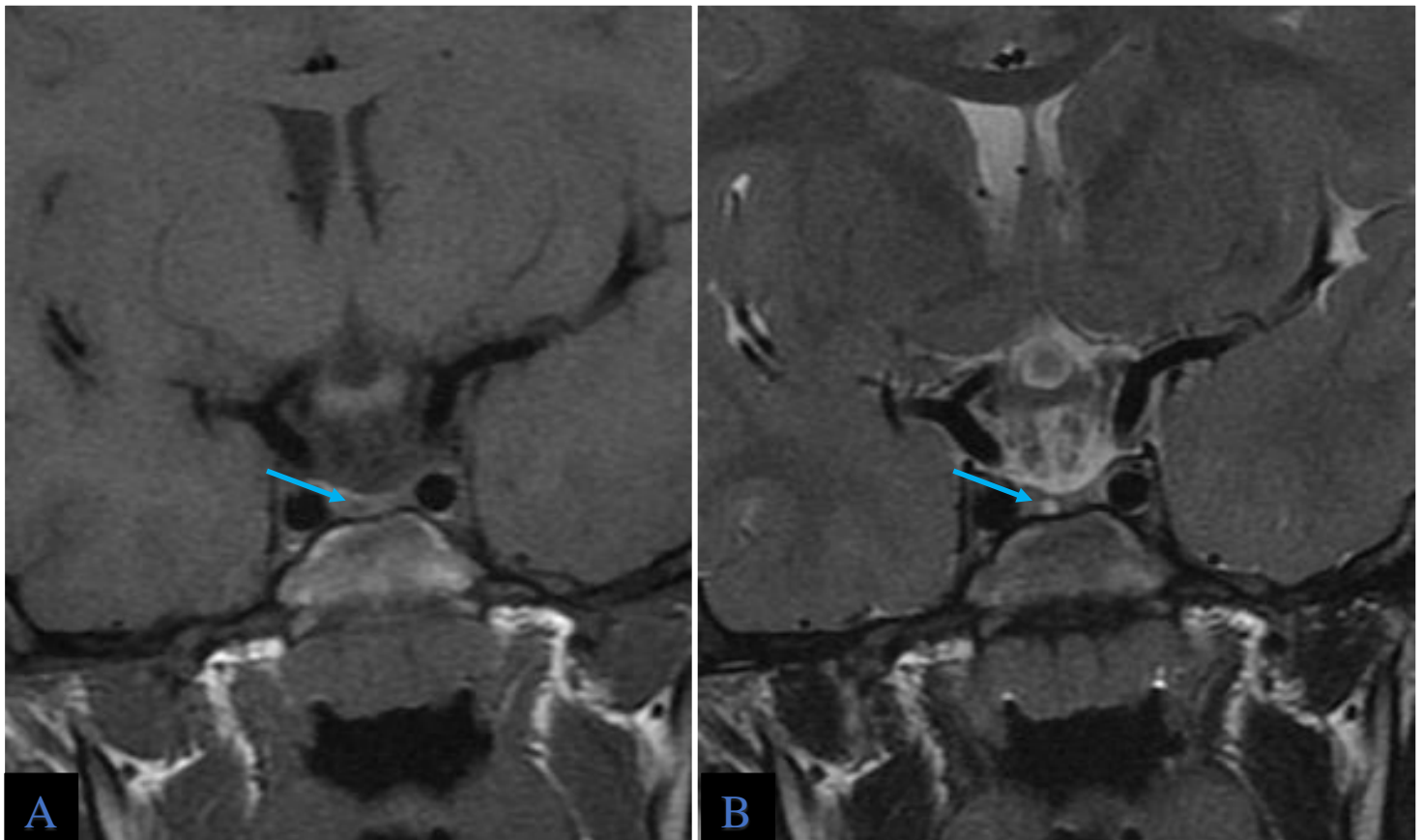
5.9.1.2. Przypadek 2. Mikrogruczolak o nietypowym sygnale

6-letni chłopiec przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w 2012 roku z powodu rozpoznania somatotropinowej niewydolności przysadki (SNP). W wywiadzie Pacjent z niskorosłością.

W październiku 2012 roku przeprowadzono pierwsze badanie MR przysadki (1,5T) w celu wykluczenia organicznych przyczyn SNP przed zastosowaniem leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

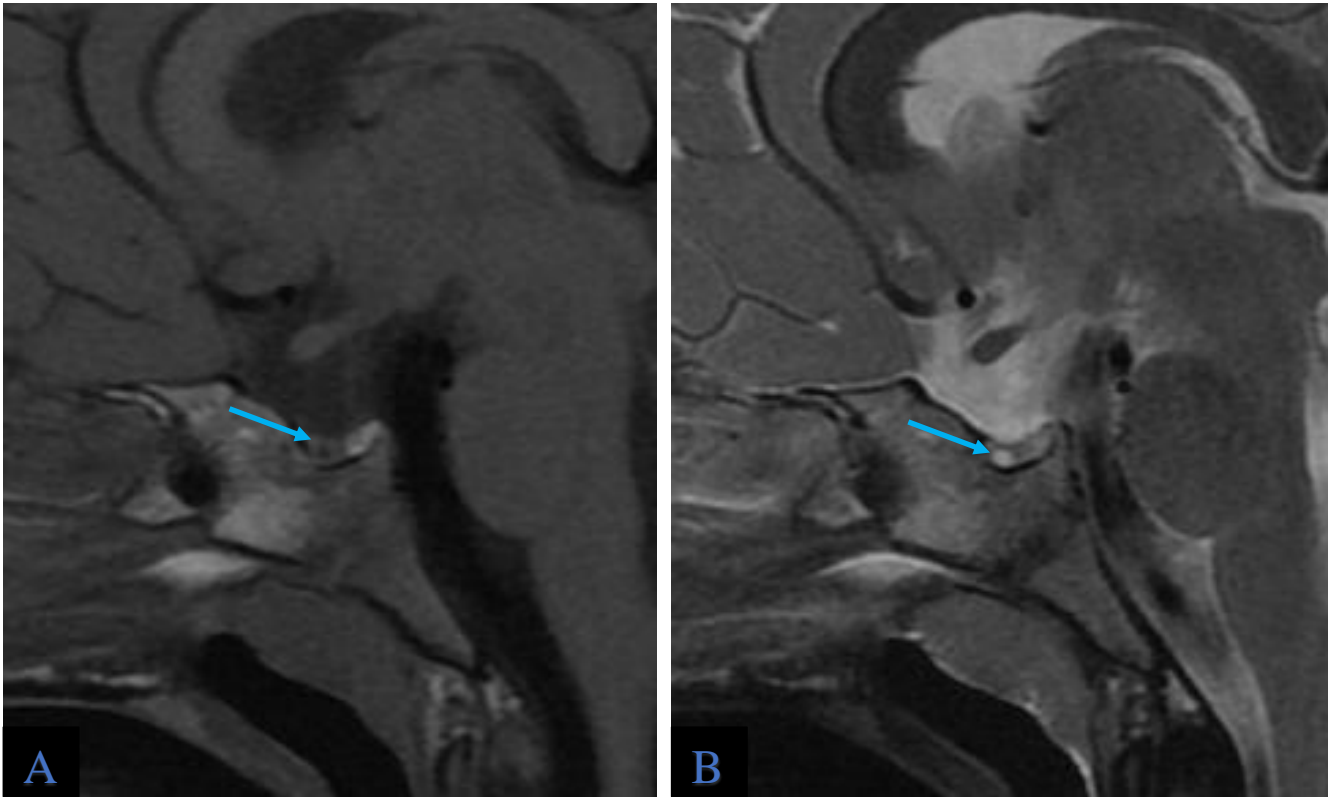
W badaniu MR przysadki w przednim płacie gruczołu po stronie prawej uwidoczniono drobne ognisko (średnicy 0,18cm), które było hipointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i nie ulegało wzmocnieniu po podaniu gadolinowego środka kontrastowego. Z uwagi na podejrzenie mikrogruczolaka przysadki zalecono dalszą obserwację uwidocznionej zmiany. Poza tym przysadka była mała, o wymiarach: 0,9 x 0,2 x 0,6cm (TRxCCxAP) i wykazywała prawidłowe zróżnicowanie na część gruczołową i nerwową.

W kolejnych dwóch kontrolnych badaniach MR przysadki z czerwca 2013 roku i września 2015 roku obraz przysadki nie uległ istotnej zmianie w porównaniu do badań poprzednich. Nadal widoczna była drobna zmiana ogniskowa w przednim płacie przysadki, którą sklasyfikowano wstępnie jako incidentaloma, bez istotnego znaczenia klinicznego (Ryciny 42. i 43.).



Rycina 42. Mikrogruczolak - obrazy w płaszczyźnie czołowej.

Natywne obrazy T1- (A) oraz T2-zależne (B) w płaszczyźnie czołowej wykonane skanerem 1,5 Teslowym. W przednim płacie przysadki po stronie prawej uwidoczniono drobne ognisko (średnicy 0,18cm) hipointensywne (A) w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne (B) w obrazach T2-zależnych.



Rycina 43. Mikrogruczolak - obrazy w płaszczyźnie strzałkowej.

Natywne obrazy T1- (A) oraz T2-zależne (B) w płaszczyźnie strzałkowej wykonane skanerem 1,5 Teslowym. W przednim płacie przysadki uwidoczniono drobne ognisko (średnicy 0,18cm) hipointensywne (A) w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne (B) w obrazach T2-zależnych.

5.9.1.3 Przypadek 3. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza (*astrocytoma pilocyticum*)

2-letni chłopiec przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w 2012 roku celem diagnostyki z podejrzeniem gigantyzmu.

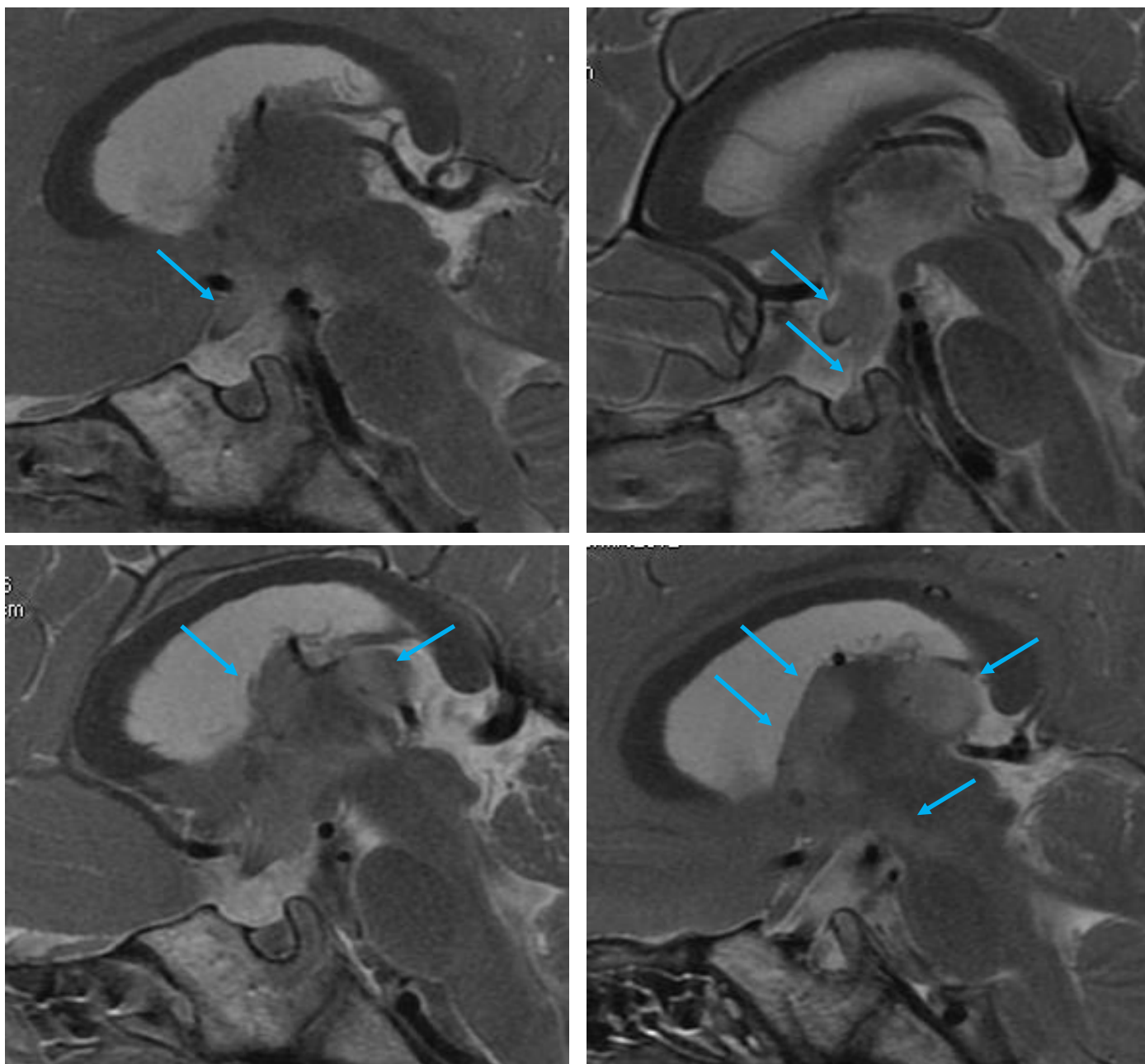
W wywiadzie nadmierny wzrost, powyżej 95 centyla.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie GH, a w badaniu MR przysadki (na aparacie 1,5T) wykonanym w czerwcu 2012 roku nie stwierdzono zmian ogniskowych w jej obrębie. Przysadka była nieco powiększona (1,0 x 0,5 x 0,6cm - TRxCCxAP) lecz wykazywała prawidłowe zróżnicowanie na część gruczołową i nerwową.

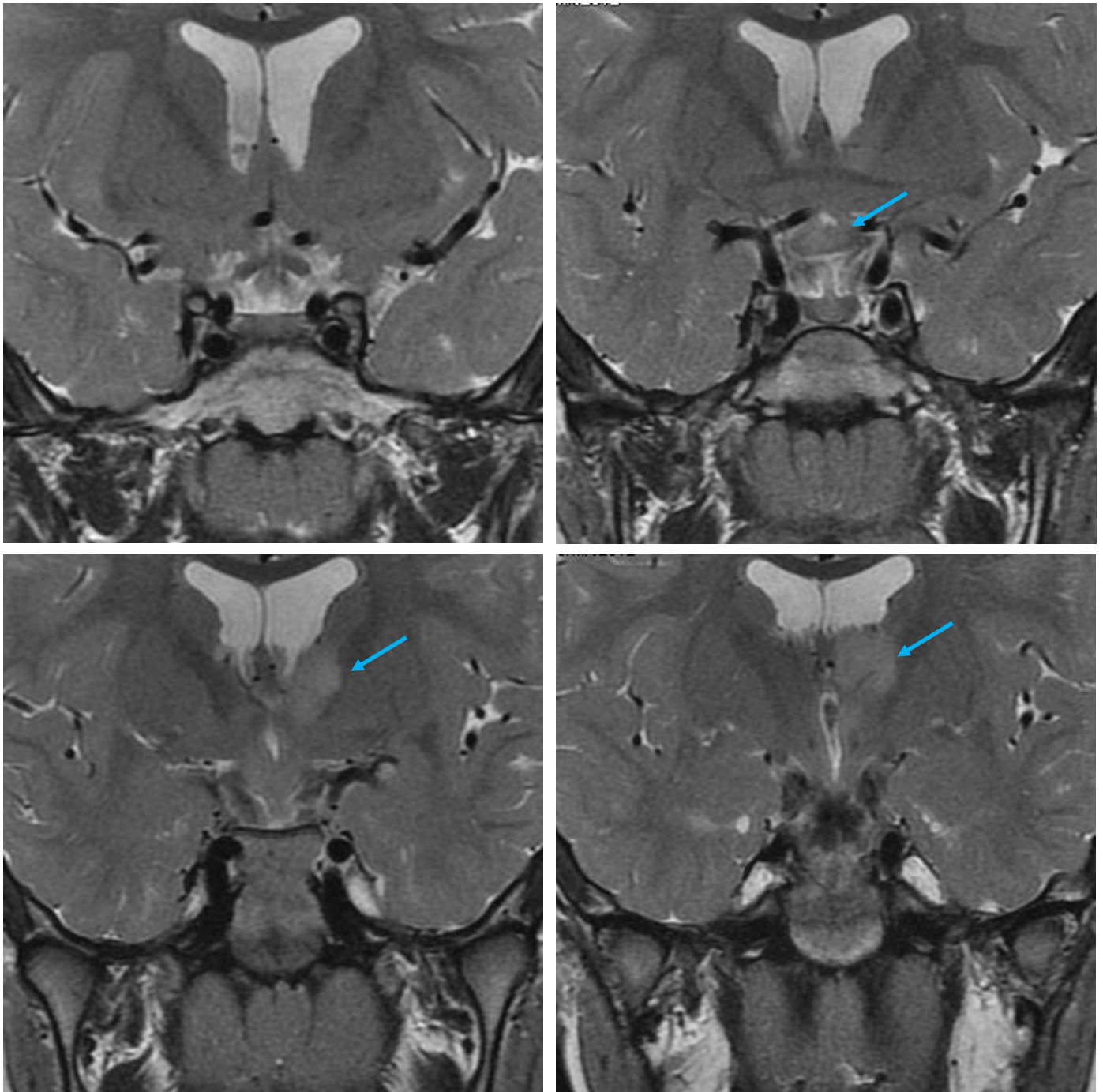
Natomiast w zakresie wykonanego badania MR przysadki uwidoczniło inne niepokojące zmiany i rozszerzono zakres badania wykonując pełne badanie MR mózgowia. W obrazach T2-zależnych w przedniej części lewego wzgórza uwidoczniło hiperintensywny obszar, osiągający wymiary ok. 1,2 x 2,4 x 1,3cm (TRxCCxAP), który odpowiadał procesowi nowotworowemu. Ku dołowi naciek nowotworowy przechodził na oba podwzgórza, skrzyżowanie wzrokowe, lejek przysadki oraz na lewy konar środkowy mózgu. Ponadto w tylnej części wzgórza lewego widoczne było ognisko satelitarne wielkości ok. 0,8 x 1,2 x 1,5cm (TRxCCxAP). Po podaniu kontrastu uwidoczniły się obszary patologicznego wzmocnienia w przedniej i tylnej części lewego wzgórza oraz w zakresie skrzyżowania wzrokowego. W badaniu spektroskopii MR (MRS) stwierdzono obniżenie pasma NAA (NAA/Cr= 1,30), podwyższenie pasma Cho (Cho/Cr=1,27) oraz mI (mI/Cr=0,92). Obraz MRS przemawiał za zmianą nowotworową typu low-grade glioma (glejak o niskim stopniu złośliwości -WHO 2), a całość obrazu MR sugerowało zmianę nowotworową typu thalamic/hypothalamic/chiasmatic astrocytoma (glejak wzgórza/ podwzgórza/ skrzyżowania). Ze względu na wiek i cechy wzmocnienia pod uwagę brany był również astrocytoma pilocyticum.

W lipcu 2012 roku wykonano biopsję guza, rozpoznając w badaniu histopatologicznym astrocytoma pilocyticum wzgórza i podwzgórza.

W sierpniu 2013 roku wykonano kontrolne badanie MR przysadki (1,5T), które wykazało niedużą progresję rozmiarów nacieku zwłaszcza w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza, bardziej po stronie prawej. Naciek w obrębie lewego wzgórza w badaniu kontrolnym miał mniej ostre zarysy co mogło wskazywać na infiltrujący charakter zmiany (Ryciny 44. - 46.).



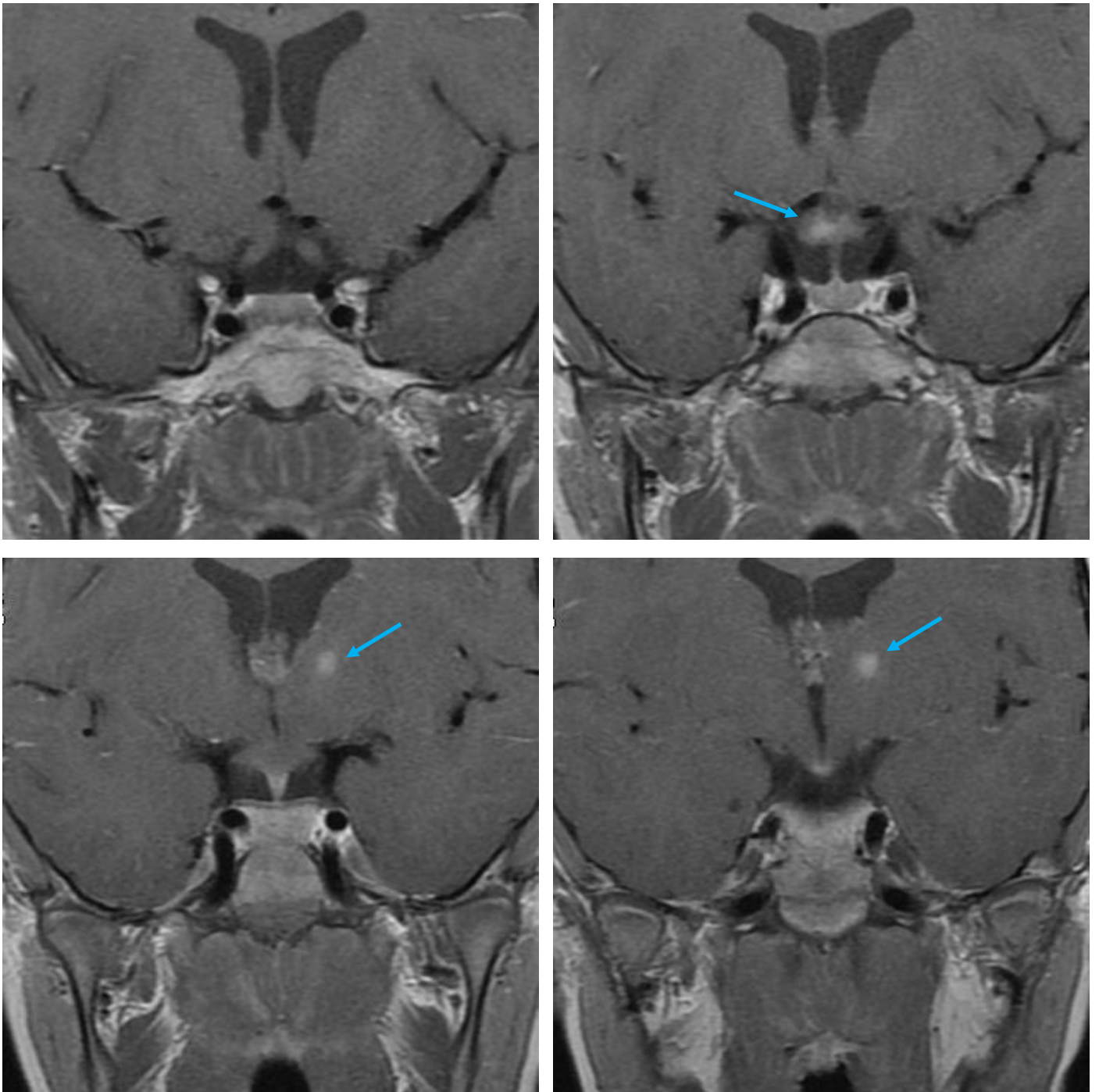
Rycina 44. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza - seria obrazów T2-zależnych (płaszczyzna strzałkowa) wykonanych skanerem 1,5 Teslowym. W badaniu MR przysadki nie stwierdzono zmian ogniskowych w jej obrębie. Przysadka jest nieco powiększona, lecz wykazuje prawidłowe zróżnicowanie na część gruczołową i nerwową. Natomiast w lokalizacji lewego wzgórza widoczne są hiperintensywne obszary, które odpowiadają procesowi nowotworowemu. Ku dołowi naciek nowotworowy zlokalizowany w przedniej części lewego podwzgórza przechodzi na oba podwzgórza, skrzyżowanie wzrokowe i lejek przysadki. Ze względu na uwidocznione niepokojące zmiany podjęto decyzję o rozszerzeniu zakresu badania na pełne badanie MR mózgowia.



Rycina 45. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza

- seria obrazów T2-zależnych (płaszczyzna czołowa)

wykonanych skanerem 1,5 Teslowym. W przedniej części lewego wzgórza widoczny jest hiperintensywny obszar, który odpowiada procesowi nowotworowemu. Ku dołowi naciek nowotworowy przechodzi na oba podwzgórza, skrzyżowanie wzrokowe i lejek przysadki.



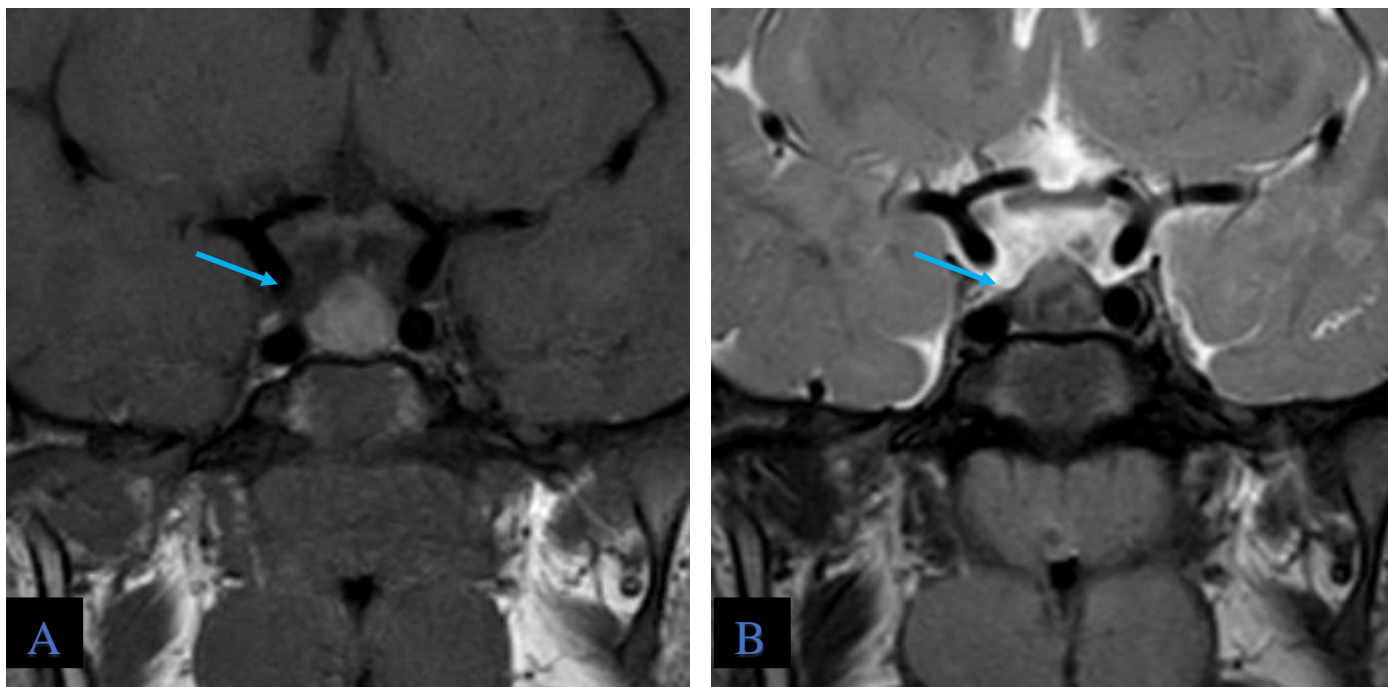
Rycina 46. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza - seria obrazów T1-zależnych po podaniu kontrastu w płaszczyźnie czołowej wykonanych skanerem 1,5 Teslowym. Po podaniu kontrastu uwidoczniły się obszary patologicznego wzmocnienia w przedniej i tylnej części lewego wzgórza oraz w zakresie skrzyżowania wzrokowego.

5.9.1.4. Przypadek 4. PROP-1

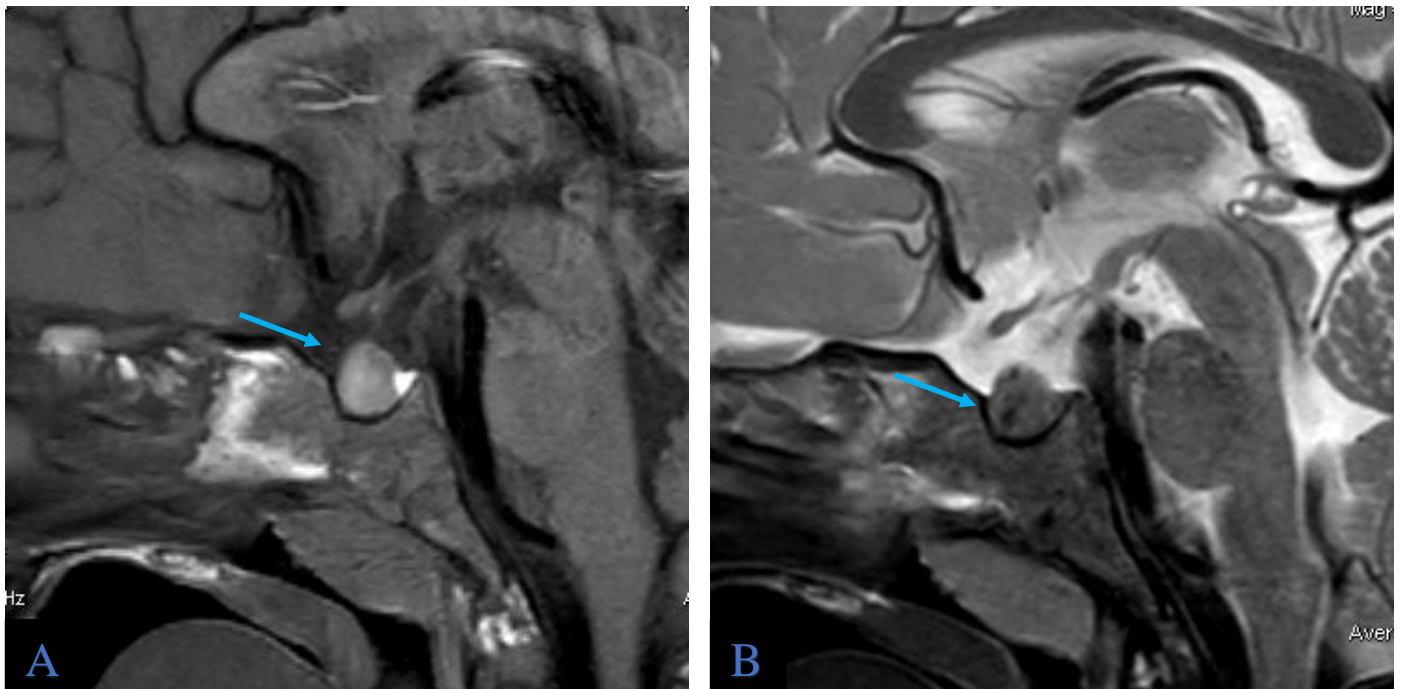
Niespełna 3-letnia dziewczynka przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w kwietniu 2020 roku z powodu rozpoznania niewydolności przedniego płata przysadki. W wywiadzie Pacjentka z niskorosłością i rozpoznaną mutacją genu PROP-1.

W maju 2020 roku przeprowadzono badanie MR przysadki (na aparacie 3T) w celu wykluczenia organicznych przyczyn niewydolności przysadki przed zastosowaniem leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

W badaniu MR przysadki zaobserwowano powiększenie przedniego płata gruczołu do około 1,0 x 1,0 x 0,7cm (TRxCCxAP), który wykazywał podwyższenie sygnału w obrazach T1-zależnych i niejednorodne obniżenie sygnału w obrazach T2-zależnych, jednak bez ewidentnych cech wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego. W sekwencji DWI (ADC) płat przedni nie wykazywał cech zaburzeń dyfuzji. Płat tylny przysadki wykazywał prawidłowy rozmiar i wzorec sygnału. Całość obrazu MR w łączności z danymi klinicznymi odpowiadała przerostowi przedniego płata przysadki w przebiegu mutacji genu PROP-1 (Ryciny 47. i 48.).



Rycina 47. Dziewczynka z mutacją genu PROP-1 - obrazy w płaszczyźnie czołowej. Natywne obrazy T1- (A) oraz T2-zależne (B) w płaszczyźnie czołowej wykonane skanerem 3-Teslowym. Widoczne jest znaczne powiększenie przedniego płata gruczołu, który wykazuje podwyższenie sygnału (A) w obrazach T1-zależnych i niejednorodne obniżenie sygnału (B) w obrazach T2-zależnych.



Rycina 48. Dziewczynka z mutacją genu PROP-1 - obrazy w płaszczyźnie strzałkowej. Natywne obrazy T1- (A) oraz T2-zależne (B) w płaszczyźnie strzałkowej wykonane skanerem 3-Teslowym. Widoczne jest znaczne powiększenie przedniego płata gruczołu, który wykazuje podwyższenie sygnału (A) w obrazach T1-zależnych i niejednorodne obniżenie sygnału (B) w obrazach T2-zależnych.

5.9.2. Trudności Diagnostyczne

5.9.2.1 Przypadek 5. Ewolucja sygnału torbiel kieszonki Rathke'go (RCC) w czasie

6-letnia dziewczynka przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w 2012 roku z powodu rozpoznania somatotropinowej niewydolności przysadki (SNP).

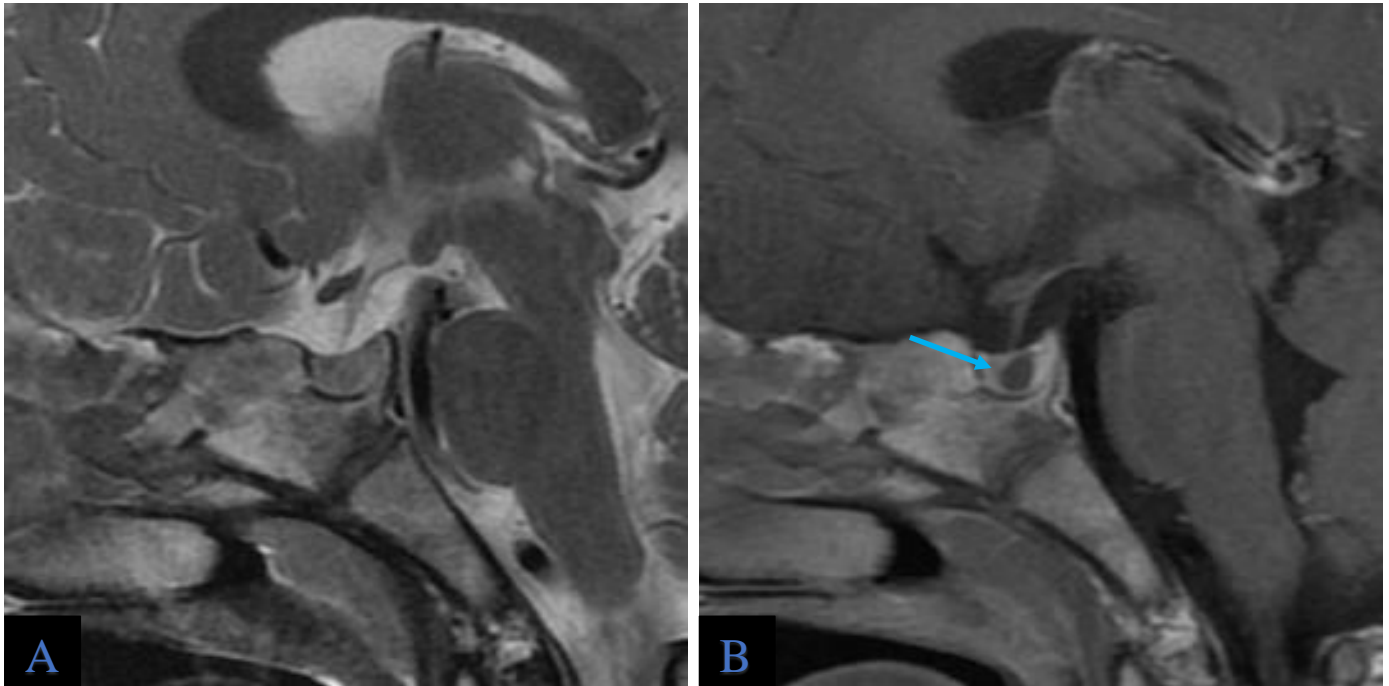
W wywiadzie Pacjenta z niskorosłością oraz podejrzeniem zespołu Pallister-Hall. Przeprowadzono badanie MR przysadki (na aparacie 1,5T) w celu wykluczenia organicznych przyczyn SNP przed zastosowaniem leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

W wykonanym badaniu MR przysadki w listopadzie 2012 w obrazach natywnych nie wykazano zmian ogniskowych gruczołu, zaś po podaniu kontrastu uwidoczono hipointensywną zmianę ogniskową o wymiarach 0,5 x 0,4 x 0,4cm w tylnej części przedniego płata przysadki, tuż przed jej tylnym płatem i na podstawie takiego obrazu MR postawiono wstępne rozpoznanie mikrogruczolaka przysadki oraz zalecono dalszą obserwację zmiany.

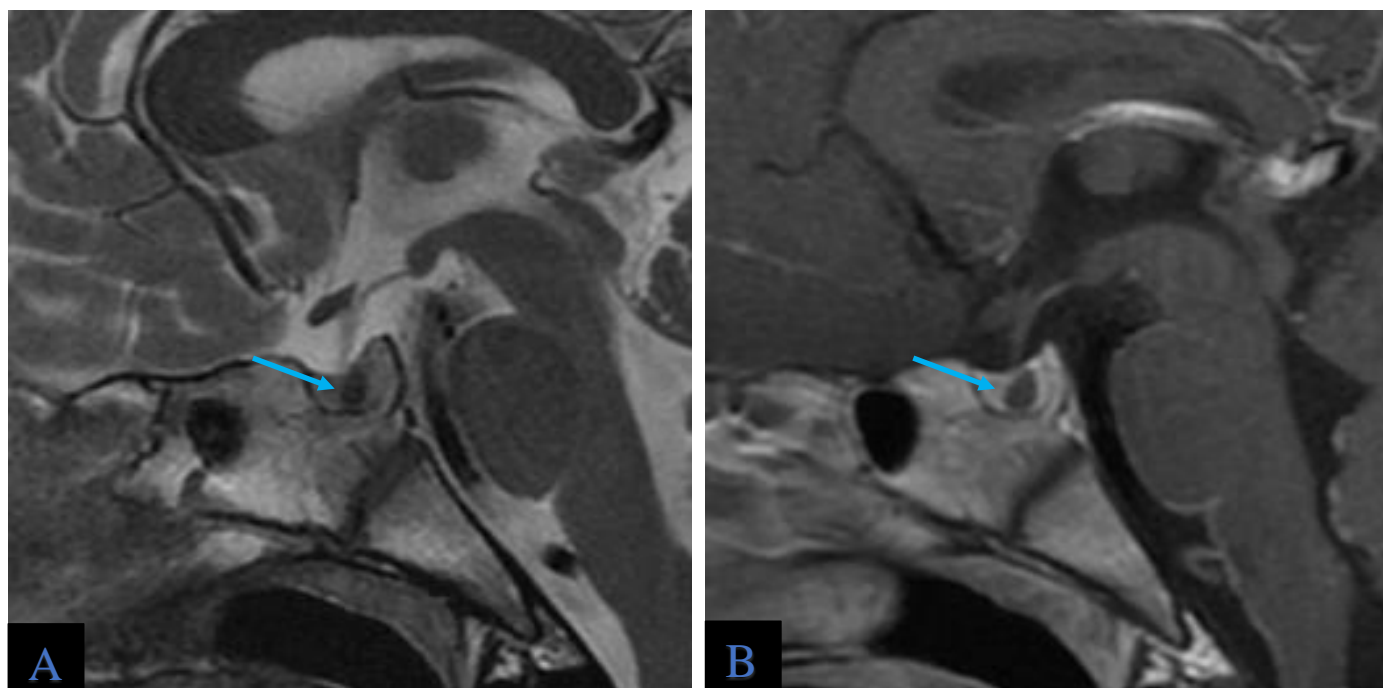
W kontrolnym badaniu MR (na aparacie 1,5T) przeprowadzonym w marcu 2014 roku obraz przysadki nie uległ istotnej zmianie w porównaniu do badania poprzedniego, dlatego rozpoznanie złagodzone i na pierwszym miejscu z możliwych rozpoznań różnicowych postawiono torbiel kieszonki Rathkego o nietypowym sygnale.

We wrześniu 2014 roku przeprowadzono kolejne kontrolne badanie MR przysadki (1,5T), w którym obraz gruczołu również był stabilny, dlatego podtrzymano rozpoznanie RCC o nietypowym sygnale i zalecono dalszą kontrolę obrazową.

W kolejnym badaniu MR przysadki (na aparacie 1,5T) z października 2016 roku doszło do konwersji sygnału kontrolowanej zmiany ogniskowej przedniego płata przysadki. Poprzednio niewidoczna w sekwencjach natywnych i hipointensywna w sekwencjach pokontrastowych struktura w obecnym badaniu wykazywała typowy dla torbieli kieszonki Rathke'go niski sygnał w natywnych obrazach T2-zależnych. Dodatkowo retrospektywna ponowna ocena wszystkich badań wykazała charakterystyczne położenie zmiany pomiędzy płatami gruczołu (co jest typową lokalizacją dla RCC), a nie jak poprzednio sądzono w płacie przednim przysadki, co również potwierdzało rozpoznanie RCC (Ryciny 49. i 50.).



Rycina 49. Ewolucja sygnału torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z 2014 roku). Natywny obraz T2- zależny (A) oraz pokontrastowy obraz T1-zależny (B) w płaszczyźnie strzałkowej wykonane skanerem 1,5-Teslowym. (A) Przysadka nie wykazuje ewidentnych zmian ogniskowych w obrazach T2-zależnych. (B) W obrazach T1-zależnych po podaniu kontrastu w tylnej części przedniego płata przysadki, przed płatem tylnym, w badaniu po podaniu kontrastu uwidoczniło hipointensywną zmianę ogniskową. Na podstawie takiego obrazu MR początkowo postawiono wstępne rozpoznanie mikrogruczolaka przysadki i zalecono dalszą obserwację zmiany. W dwóch kolejnych kontrolach w 2014 roku obraz przysadki nie uległ zmianie i przemawiał za torbielą kieszonki Rathke'go o nieco nietypowym sygnale. Dodatkowo retrospektywna ponowna ocena wszystkich badań wykazała położenie zmiany pomiędzy płatami gruczołu (co jest typową lokalizacją dla RCC), a nie jak poprzednio sądzono w płacie przednim przysadki.



Rycina 50. Ewolucja sygnału torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z 2016 roku - kontrola).

Natywny obraz T2- zależny (A) oraz pokontrastowy obraz T1-zależny (B) w płaszczyźnie strzałkowej wykonane skanerem 1,5-Teslowym. W kontrolnym badaniu wykonanym w październiku 2016 roku doszło do konwersji sygnału kontrolowanej zmiany ogniskowej przysadki. Poprzednio niewidoczna w sekwencjach natywnych i hipointensywna w sekwencjach pokontrastowych struktura w badaniu kontrolnym wykazywała typowy dla torbieli kieszonki Rathke'go niski sygnał (A) w obrazach T2-zależnych bez podania środka kontrastowego. Jak w badaniach poprzednich po podaniu kontrastu w obrazach T1-zależnych uwidoczniono hipointensywną zmianę ogniskową (B). Dodatkowo retrospektywna ponowna ocena wszystkich badań wykazała położenie zmiany pomiędzy płatami gruczołu (co jest typową lokalizacją dla RCC), a nie jak poprzednio sądzono w płacie przednim przysadki.

5.9.2.2. Przypadek 6. Regresja zmiany ogniskowej w czasie

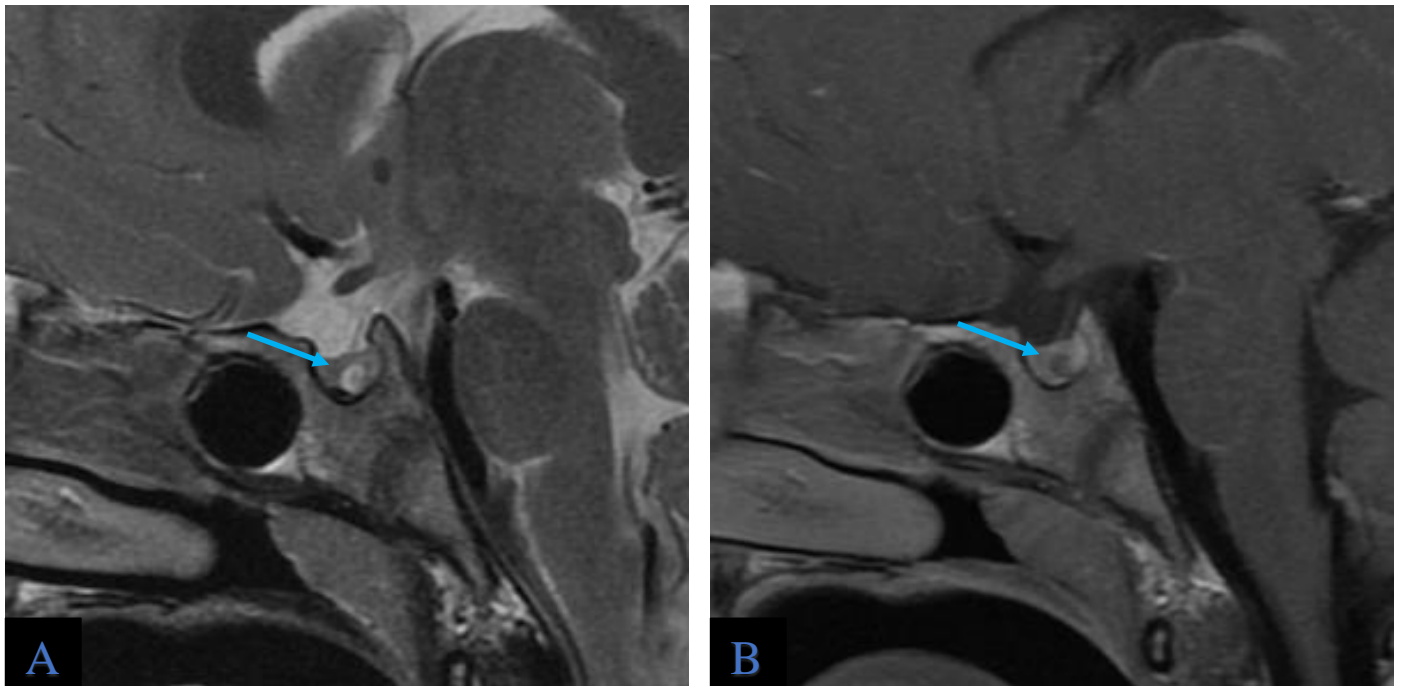
7-letni chłopiec przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w 2013 roku z powodu rozpoznania somatotropinowej niewydolności przysadki (SNP). W wywiadzie Pacjent z niskorosłością.

W czerwcu 2013 roku przeprowadzono pierwsze badanie MR przysadki (na aparacie 1,5T) w celu wykluczenia organicznych przyczyn SNP przed zastosowaniem leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

W badaniu MR przysadki pomiędzy płatem przednim i tylnym gruczołu w obrazach T2-zależnych uwidoczniono hiperintensywne ognisko wielkości ok. 0,3 x 0,4cm, które nie uległo wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Obraz MR w pierwszej kolejności odpowiadał torbieli kieszonki Rathke'go, jednak w rozpoznaniu różnicowym uwzględniono mikrogruczolaka przysadki i zalecono dalszą obserwację uwidocznionej zmiany.

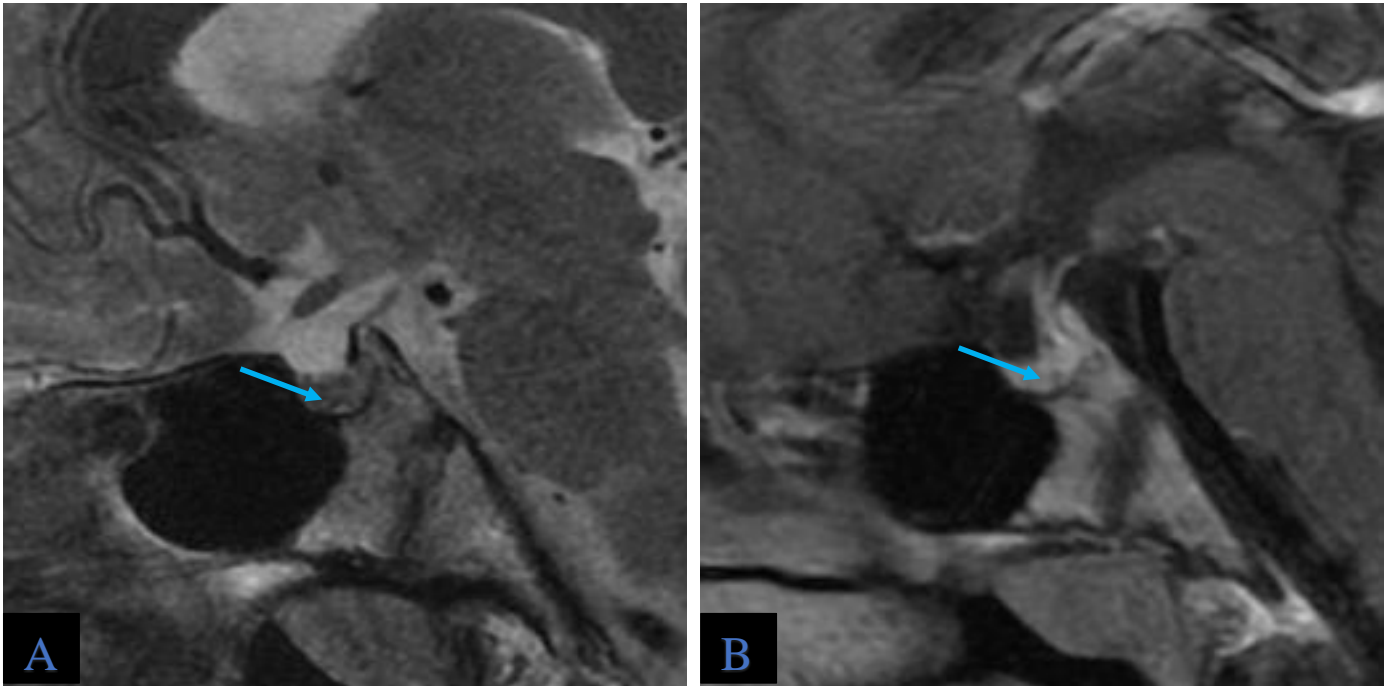
W kontrolnym badaniu MR przysadki przeprowadzonym w maju 2014 roku obraz gruczołu nie uległ istotnej zmianie w porównaniu do badania poprzedniego.

W kolejnym kontrolnym badaniu w sierpniu 2017 roku (czyli 4 lata po rozpoznaniu zmiany ogniskowej przysadki) stwierdzono znaczną regresję zmiany widocznej w poprzednich badaniach. Pomędzy płatem przednim i tylnym widoczne było jedynie resztkowe ognisko hiperintensywne w obrazach T2-zależnych wielkości do 0,2 cm, które ostatecznie sklasyfikowano jako torbiel kieszonki Rathke'go, która uległa regresji w czasie (Ryciny 51. i 52.). Regresja RCC w czasie jest zjawiskiem znanym i opisywanym w literaturze.²



Rycina 51. Regresja torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z roku 2013).

Natywny obraz T2- zależny (A) oraz pokontrastowy obraz T1-zależny (B) w płaszczyźnie strzałkowej wykonane skanerem 1,5-Teslowym. W obrazach T2-zależnych uwidoczniono hiperintensywne ognisko (A) pomiędzy płatem przednim i tylnym gruczołu, które nie uległo wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego (B). Obraz MR w pierwszej kolejności odpowiadał torbieli kieszonki Rathke'go, jednak w rozpoznaniu różnicowym uwzględniono mikrogruczolaka przysadki i zalecono dalszą obserwację uwidocznionej zmiany.



Rycina 52. Regresja torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z roku 2017 - kolejna kontrola). Natywny obraz T2- zależny (A) oraz pokontrastowy obraz T1-zależny (B) w płaszczyźnie strzałkowej wykonane skanerem 1,5-Teslowym. W kolejnym kontrolnym badaniu MR przysadki w obrazach T2-zależnych pomiędzy płatem przednim i tylnym uwidoczniło jedynie resztkowe ognisko hiperintensywne (A), które nie uległo wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego (B), które ostatecznie sklasyfikowano jako torbiel kieszonki Rathke'go, która uległa regresji w czasie.

5.9.2.3. Przypadek 7. (odrzucony) Artefakt imitujący zmianę ogniskową

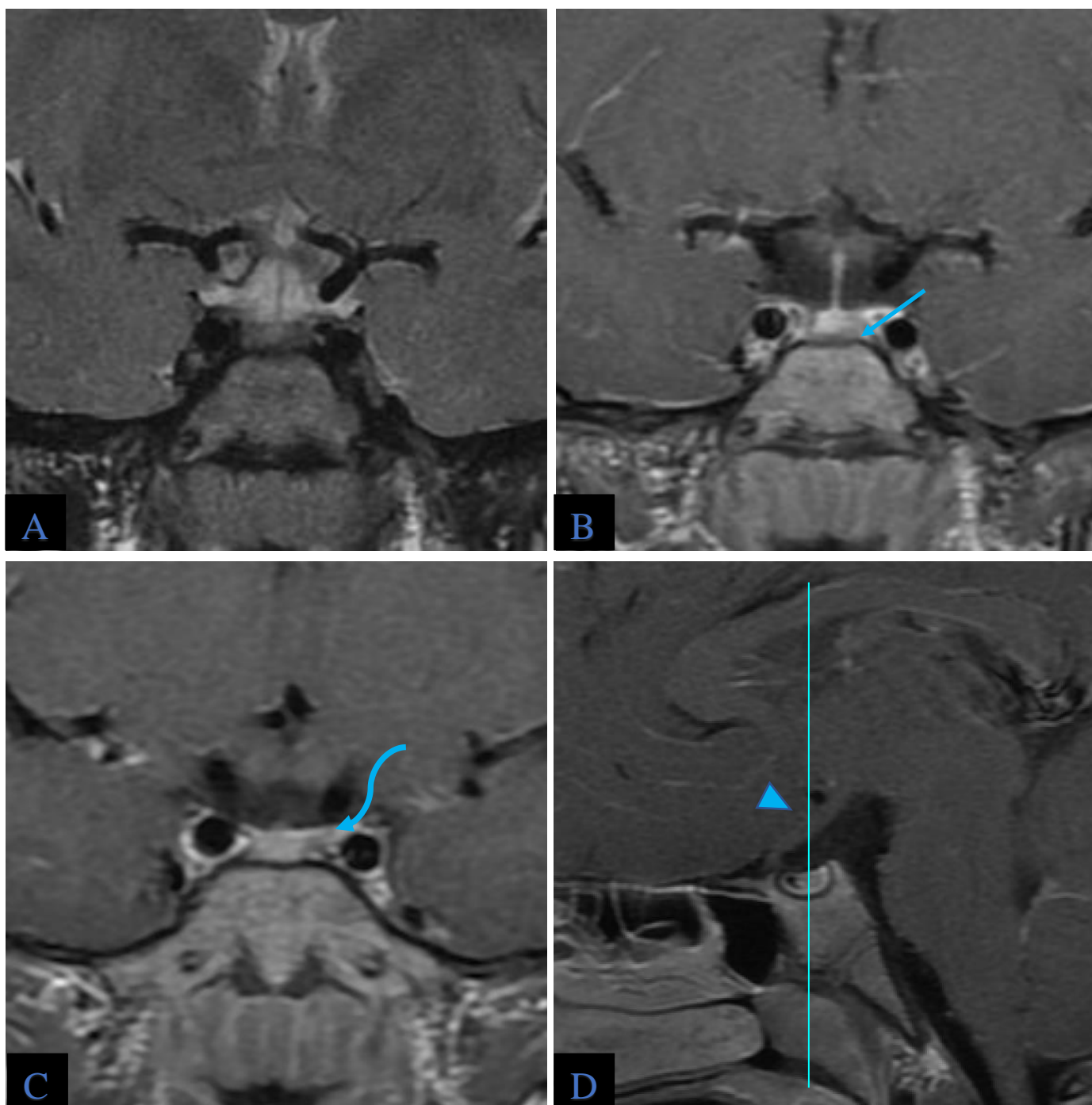
5-letnia dziewczynka przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w 2013 roku z powodu rozpoznania somatotropinowej niewydolności przysadki (SNP). W wywiadzie Pacjentka z niskorosłością.

W kwietniu 2013 roku przeprowadzono badanie MR przysadki (na aparacie 1,5T) w celu wykluczenia organicznych przyczyn niewydolności przysadki przed zastosowaniem leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu.

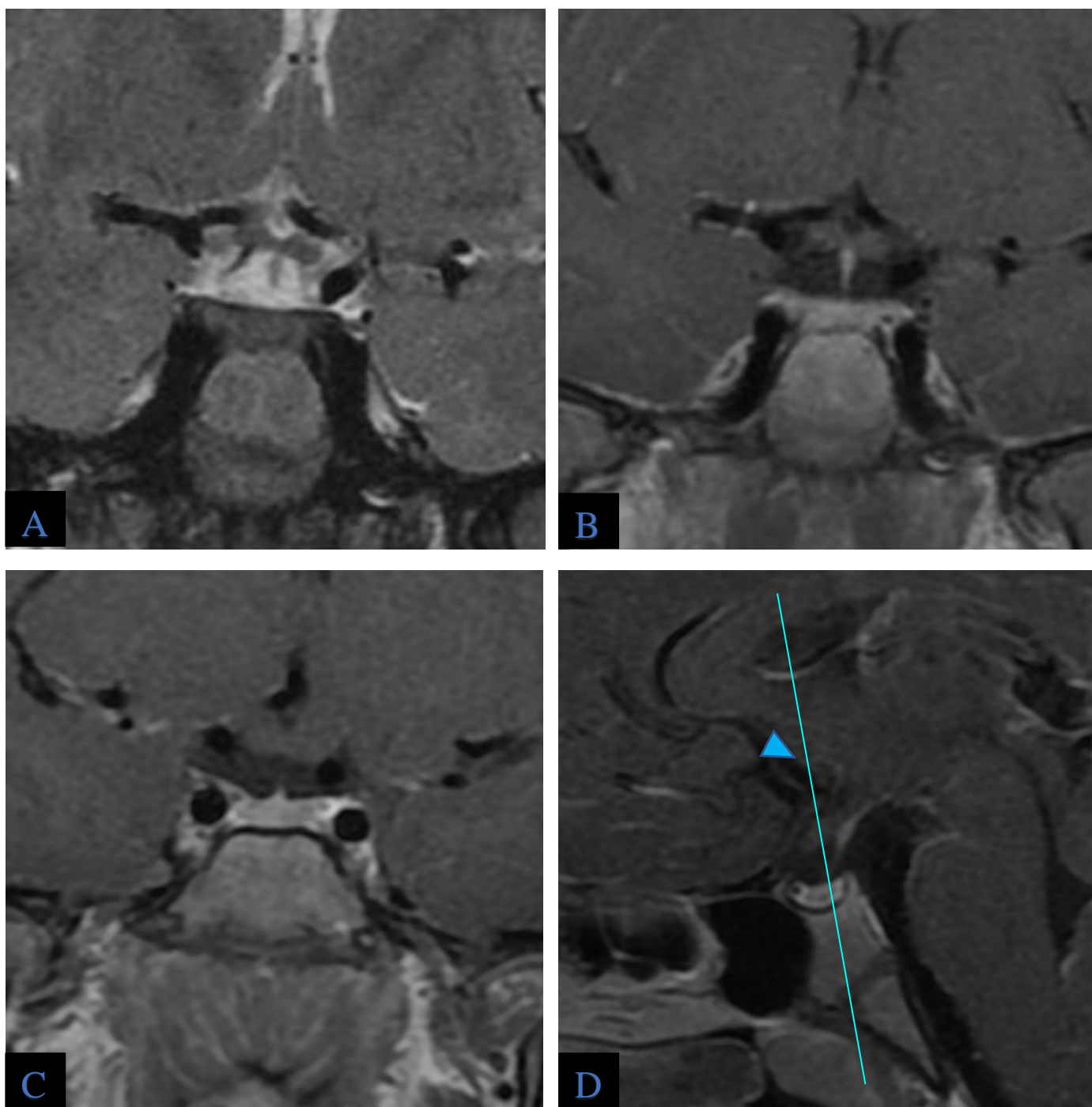
W badaniu MR przysadki uwidoczniono gruczoł o wymiarach odpowiednich do wieku Pacjentki, który wykazywał prawidłowe zróżnicowanie na część gruczołową i nerwową. Po podaniu środka kontrastowego przysadka uległa niejednorodnemu wzmocnieniu, a po stronie lewej przedniego płata uwidoczniał się hipointensywny obszar wielkości ok. 0,3cm, który mógł odpowiadać mikrogruczolakowi.

W kontrolnym badaniu z sierpnia 2014 roku (rok po pierwszym MR) nie uwidoczniono opisywanego poprzednio hipointensywnego obszaru w przednim płacie gruczołu.

Po ponownej analizie obu badań stwierdzono inne pozycjonowanie Pacjenta podczas skanowania obszaru przysadki w pierwszym badaniu MR z 2013 roku, co z kolei skutkowało powstaniem artefaktu, który błędnie został odczytany jako zmiana ogniskowa gruczołu. Akwizycja obrazów pod nieprawidłowym kątem miała jak widać istotne znaczenie w obrazowaniu MR tak małej struktury jaką jest przysadka. Oprócz niewielkiego rozmiaru gruczołu, również ramy kostne siodła tureckiego oraz towarzystwo naczyń krwionośnych dodatkowo sprzyjają powstawaniu artefaktów, dlatego tak ważne jest prawidłowe pozycjonowanie, czego potwierdzeniem jest powyższy przypadek. W kontrolnym, prawidłowo wykonanym badaniu MR przysadki z 2014 roku nie uwidoczniono poprzednio opisywanej zmiany ogniskowej (Ryciny 53. i 54.).



Rycina 53. Artefakt imitujący zmianę - (badanie z roku 2013) obrazy T2- zależny (A) oraz pokontrastowy T1-zależny (B) w płaszczyźnie czołowej wykonane skanerem 1,5-Teslowym. (A) Przesadka nie wykazuje zmian ogniskowych. (B) Po podaniu środka kontrastowego gruczoł uległ niejednorodnemu wzmocnieniu, a po stronie lewej przedniego płata uwidocznił się hipointensywny obszar wielkości ok. 0,3cm (strzałka) – obraz budził podejrzenie mikrogruczolaka. Retrospektywna ponowna analiza badania wykazała inne pozycjonowanie (grot strzałki) Pacjenta (D) podczas skanowania obszaru przysadki, co skutkowało powstaniem artefaktu (zakręcona strzałka), który błędnie został odczytany jako zmiana ogniskowa gruczołu (C).



Rycina 54. Artefakt imitujący zmianę - (kontrolne badanie z roku 2014) obrazy T2- zależny (A) oraz pokontrastowy T1-zależny (B) w płaszczyźnie czołowej wykonane skanerem 1,5-Teslowym. W kontrolnym badaniu w wyniku innego pozycjonowania (grot strzałki) Pacjenta (D) w kontrolnym badaniu nie uwidoczniło poprzednio opisywanej zmiany ogniskowej (C).

5.10. Ograniczenia niniejszej pracy

Niniejsze badanie ma kilka ograniczeń. Po pierwsze projekt ma charakter retrospektywny. Po drugie, żaden z Pacjentów zakwalifikowanych do badania nie przeszedł operacji, dlatego potwierdzenie histopatologiczne diagnoz postawionych w wyniku oceny badania MR nie było możliwe. Dodatkowo podgrupy dzieci w wieku < 2 i > 12 lat były nieduże.

5.11. Wstępne opublikowane doniesienia własne

Po raz pierwszy, fragment niniejszej pracy dotyczący rozważań na temat zasadności stosowania gadolinowych środków kontrastowych u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania, w postaci oryginalnego anglojęzycznego artykułu, został opublikowany przez wydawcę czasopisma Scientific Reports w formie "pre-print'u pt. "Contrast-free MRI Protocol for Pituitary Assessment in Children with Growth or Puberty Disorders: A Practical Approach" w internetowym serwisie Research Gate w lutym 2021 roku. Według wiedzy Autorki niniejszej monografii, było to wtedy pierwsze badanie, w którym podjęto próbę całkowitego pominięcia GBCA w diagnostyce MR przysadki u dzieci.

Wstępne wyniki niniejszej pracy zostały następnie przedstawione w formie ustnej prezentacji na edycji online European Congress of Radiologii (ECR) 2021, gdzie praca jako jedna z wyróżnionych została wygłoszona podczas sesji na żywo.

Ostatecznie anglojęzyczny artykuł napisany na podstawie fragmentów niniejszej pracy został opublikowany w Journal of Clinical Medicine (MDPI), czasopiśmie naukowym o wysokim współczynniku wpływu (IF = 4,241). Praca pt. "MR Protocol For Pituitary Assessment In Children With Growth Or Puberty Disorders—Is Gadolinium Contrast Administration Actually Needed?"¹⁵⁶ dostępna jest pod adresem: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4598/pdf>

Recenzenci podkreślili wysoki aspekt kliniczny konieczności redukcji stosowania gadolinowych środków kontrastowych u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania oraz skrócenia czasu znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci.

Poniżej zostały przedstawione opinie recenzentów przetłumaczone na język polski. Oryginalne recenzje w języku angielskim są dostępne pod adresem: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4598/review_report

Recenzent 1:

" Autorzy zebrali dużą serię Pacjentów z GPD. Wyniki potwierdzają nasze własne doświadczenia.

Temat nie jest bardzo oryginalny, ale bardzo istotny i dlatego interesujący. Jest to pierwsza duża seria poświęcona zagadnieniu podawania gadolinu dzieciom z opóźnieniem wzrostu. Wiedząc, że istnieją potencjalne powikłania związane z gadolinem, ważne jest, aby bardziej krytycznie określić wskazania do wstrzykiwania [gadolinu - *przyp. aut.*] Pacjentom. Badanie potwierdza to, co postuluje wielu neuroradiologów, a autorzy dostarczają teraz na to dowody w swoim rękopisie. Tekst jest napisany przejrzysto i nie wymaga rozbudowanej redakcji językowej.

Warto podkreślić postęp w strategiach obrazowania patologii przysadki (3D i 3T), biorąc pod uwagę fakt, że badania zostały przeprowadzone w latach 2007–2020."

Recenzent 2:

"Drodzy autorzy, gratulujemy Waszej bazy danych. Jest to ładne badanie z jasnym stwierdzeniem powszechnego, codziennego problemu klinicznego. Podoba mi się praktyczne podejście, jak na przykład stwierdzenie, że wiele drobnych zmian ogniskowych nie ma znaczenia klinicznego. Mam tylko kilka pytań lub pomysłów. Czy zasadniczo widzą Państwo różnicę między 1,5T a 3T MR w odniesieniu do tego tematu. Jeśli weźmiemy pod uwagę mniejszy ośrodek z mniejszym doświadczeniem w interpretacji okolicy siodła tureckiego metodą MR, czy zasugerowałiby Państwo to samo podejście praktyczne? Czy istnieje inna sekwencja MR lub technika obrazowania, która potencjalnie mogłaby w przyszłości poprawić diagnostykę?"

Pod koniec roku 2021 zostały opublikowane dwie prace innych autorów dotyczące tego samego zagadnienia o tytułach: "Is Gadolinium Contrast Necessary for Pituitary MRI in the Evaluation of Pediatric Short Stature and Growth Hormone Deficiency?"²³⁵ oraz "Noncontrast MRI Protocol for Selected Pediatric Pituitary Endocrinopathies: A Procedure with High Diagnostic Yield and Potential to Reduce Anesthesia and Gadolinium-Based Contrast Exposure"²³⁴

6. Wnioski

Wyniki badań zawarte w niniejszej monografii mają istotne implikacje dla praktyki klinicznej oraz polityki zdrowotnej.

Jedną z kluczowych wartości jaką kierują się radiolodzy na całym świecie jest zasada ALARA (As Low As Reasonably Achievable – tak nisko jak jest to realnie możliwe). Odstąpienie od podaży gadolinowego środka kontrastowego u większości pediatrycznych Pacjentów z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania diagnozowanych obrazowo przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego jest doskonałym przykładem próby wprowadzenia tej zasady do praktyki klinicznej, a postępowanie według nowego nieinwazyjnego protokołu pozwoliłoby ustrzec dużą grupę dzieci przed szeregiem potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych z narażeniem na GBCA.

Dzięki pominięciu podawania kontrastu gadolinowego w przypadku większości dzieci, możliwe będzie skrócenie czasu badania, co z kolei ma szereg zalet.

Krótsze badanie oznacza skrócenie czasu znieczulenia ogólnego u młodszych dzieci. Ponadto skrócenie czasu skanowania zwiększyłoby liczbę prawidłowo wykonanych technicznie (bez artefaktów ruchowych) badań przeprowadzonych na przytomnych młodych Pacjentach, u których podczas badania w standardowym długim protokole należałoby zastosować sedację. Pozwoliłoby to na rezygnację z narkozy u części dzieci.

Skrócenie czasu badania jest również ważne ze względu na aspekty ekonomiczne. Zmniejszenie liczby badań pokontrastowych pozwoliłoby na zaoszczędzenie czasu, co z kolei umożliwiłoby wykonanie badań u większej liczby dzieci z GPD oczekujących w kolejce na wykonanie badania MR, co jest warunkiem włączenia leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu. Zwiększyłoby to dostępność do badań MR dla oczekujących dzieci i przyspieszyłoby dalsze postępowanie kliniczne. Aspekt ten jest szczególnie istotny w krajach takich jak Polska, gdzie dostęp do badań MR jest w dalszym ciągu ograniczony.

Na podstawie przeprowadzonych badań własnych sformułowano następujące wnioski:

6.1. 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.

6.2. 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.

6.3 Spodziewane korzyści

1. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nieinwazyjnego protokołu obrazowania MR służącego do oceny przysadki oraz do określenia dalszego postępowania terapeutycznego u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania płciowego.
2. Ograniczenie stosowania kontrastu gadolinowego w obrazowaniu MR przysadki u dzieci.
3. Skrócenie zarówno czasu badania jak i czasu znieczulenia ogólnego, gdy jest ono niezbędne u najmłodszych dzieci, a nawet rezygnacja z narkozy u części dzieci.
4. Zwiększenie dostępności do badań MR (dzięki oszczędności czasu) dla oczekujących dzieci i przyspieszenie dalszego postępowania klinicznego.

7. Streszczenie

7.1 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).

7.2 Cele pracy

7.2.1. Cele główne pracy

7.2.1.1. 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).

7.2.1.2. Analiza częstości występowania zmian ogniskowych u dzieci z GPD

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

7.2.1.4. 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

7.2.2.1. (Ad. 7.2.1.1. Analiza wartości diagnostycznej badania MR przysadki u dzieci z GPD z pominięciem zastosowania GBCA)

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

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

7.2.2.2. (Ad. 7.2.1.2. Analiza częstości występowania zmian ogniskowych u dzieci z GPD)

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

7.2.2.2.2. Analiza częstości występowania gruczolaka przysadki u dzieci z GPD

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

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

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

7.2.2.3. (Ad. 7.2.1.3. Analiza wymiarów przysadki oraz wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD)

7.2.2.3.1. Analiza wymiarów przysadki u dzieci z GPD

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

2.2.3.4. Analiza wymiarów gruczolaka przysadki u dzieci z GPD

7.2.2.4. (Ad. 7.2.1.4. Analiza wzorców sygnału w obrazach T1- i T2-zależnych wybranych zmian ogniskowych uwidocznionych w badaniu MR przysadki u dzieci z GPD)

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

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

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

7.3 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.

7.4 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.

7.5. Wnioski

7.5.1. 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.

7.5.2. 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.

8. Summary

8.1 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.

8.2 Objectives

8.2.1. Main objectives

8.2.1.1. 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).

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

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

8.2.1.4. 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.

8.2.2. Detailed objectives

8.2.2.1. (Ad. 8.2.1.1. 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).)

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

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

- 8.2.2.2. (Ad. 8.2.1.2. Analysis of the frequency of focal lesions in children with GPD.)
- 8.2.2.2.1. Analysis of the frequency of Rathke's cleft cysts in children with GPD.
 - 8.2.2.2.2. Analysis of the frequency of pituitary adenoma in children with GPD.
 - 8.2.2.2.3. Analysis of the frequency of ectopic posterior pituitary in children with GPD.
 - 8.2.2.2.4. Analysis of the frequency of other focal lesions or structural disorders of the pituitary in children with GPD.
 - 8.2.2.2.5. Analysis of the frequency of other coexisting pathologies visualized in the MRI of the pituitary gland in children with GPD.
- 8.2.2.3. (Ad. 8.2.1.3. Analysis of the dimensions of the pituitary gland and selected focal lesions identified in the MRI of the pituitary in children with GPD.)
- 8.2.2.3.1. Analysis of the dimensions of the pituitary gland in children with GPD.
 - 8.2.2.3.2. Analysis of the dimensions of Rathke's cleft cysts in children with GPD.
 - 8.2.2.3.4. Analysis of the dimensions of pituitary adenoma in children with GPD.
- 8.2.2.4. (Ad. 8.2.1.4. 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.)
- 8.2.2.4.1. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of Rathke's cleft cysts in children with GPD.
 - 8.2.2.4.2. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of pituitary microadenomas in children with GPD.
 - 8.2.2.4.3. Analysis of signal patterns on T1- and T2-weighted images of ectopic posterior pituitary in children with GPD.

8.3 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 Wrocław (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).

8.4 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.

8.5. Conclusions

8.5.1. 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.

8.5.2. 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.

SPIS TABEL

Tabela 1. Podstawowe statystyki opisowe dotyczące wieku, płci oraz rozpoznania klinicznego w grupie badanej.	59
Tabela 2. Podstawowe statystyki opisowe dotyczące wieku w grupie badanej.	61
Tabela 3. Podstawowe statystyki opisowe dotyczące wieku w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na płeć.	64
Tabela 4. Podstawowe statystyki dotyczące rozpoznania klinicznego w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na płeć.	66
Tabela 5. Zestawienie średnich wymiarów przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z GPD z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci.	73
Tabela 6. Wyniki analizy regresji logistycznej oceniającej przydatność analizowanych czynników ryzyka w określaniu konieczności podania kontrastu gadolinowego w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	77
Tabela 7. Wyniki analizy <i>ROC</i> oceniającej przydatność analizowanych czynników ryzyka w określaniu konieczności podania kontrastu gadolinowego w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	79
Tabela 8. Rozkład częstości zmian ogniskowych i strukturalnych przysadki z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego.	84
Tabela 9. Rozkład częstości zmian ogniskowych przysadki z uwzględnieniem rozpoznania klinicznego oraz płci.	86
Tabela 10. Liczba i odsetek zmian ogniskowych oraz przypadków bez patologii	89
Tabela 11. Liczba i odsetek zmian ogniskowych oraz przypadków bez patologii	91
Tabela 12. Liczba i odsetek zmian ogniskowych oraz przypadków bez patologii	93
Tabela 13. Liczba i odsetek badań, w których podanie kontrastu zmieniło rozpoznanie.	95
Tabela 14. Liczba oraz odsetek badań z prawidłowymi rozpoznaniem postawionymi jedynie na podstawie natywnych sekwencji MR przysadki (Zestawów 1).	97
Tabela 15. Analiza występowania mikrogruczolaka przysadki względem płci i rozpoznania klinicznego oraz jego średniej wielkości.	99
Tabela 16. Analiza częstości występowania torbieli kieszonki Rathke'go względem płci i rozpoznania klinicznego oraz jej średniej wielkości.	100
Tabela 17. Podział na typy wzorców sygnału.	104

Tabela 18. Liczba oraz odsetek poszczególnych typów wzorców sygnału dla torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) widocznych w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	106
Tabela 19. Liczba oraz odsetek poszczególnych typów wzorców sygnału dla mikrogruczolaka przysadki (MA) widocznych w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	108
Tabela 20. Liczba oraz odsetek poszczególnych wzorców sygnału dla ektopii płata tylnego przysadki (EPP) widocznej w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	110
Tabela 21. Liczba oraz odsetek zmian ogniskowych szyszynki widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	113
Tabela 22. Liczba oraz odsetek innych patologii mózgowia widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	115
Tabela 23. Liczba oraz odsetek zaburzeń migracji istoty szarej widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	117
Tabela 24. Liczba oraz odsetek torbieli występujących poza przysadką i szyszynką widocznych w badaniu MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania. ...	119
Tabela 25. Współczynniki zapadalności /milion osób rocznie na czaszko gardlaka na podstawie dostępnej literatury.....	124
Tabela 26. Przegląd literatury dotyczącej niedoboru wzrostu u dzieci wraz z wynikami badań własnych.....	130
Tabela 27. Przegląd literatury dotyczącej przedwczesnego dojrzewania u dzieci wraz z wynikami własnymi.....	132
Tabela 28. Przegląd literatury dotyczącej gruczolaków u dzieci wraz z wynikami badań własnych.....	136
Tabela 29. Przegląd literatury dotyczącej RCC u dzieci wraz z wynikami badań własnych.	139

SPIS RYCIN

Rycina 1. Rozwój przysadki.....	13
Rycina 2. Schemat położenia przysadki.....	15
Rycina 3. Unaczynienie przysadki. Widok od strony lewej.	19
Rycina 4. Obraz T1-zależny przed podaniem kontrastu, płaszczyzna strzałkowa:.....	21
Rycina 5. Obraz T1-zależny przed podaniem kontrastu, płaszczyzna czołowa.....	21
Rycina 6. Obraz T1-zależny po podaniu kontrastu, płaszczyzna czołowa	22
Rycina 7. Obraz T2-zależny przed podaniem kontrastu, płaszczyzna czołowa.....	22
Rycina 8. Badanie TK, przekrój czołowy:	24
Rycina 9. Rysunek przestrzenny gadolinowego środka kontrastowego o budowie liniowej ..	54
Rycina 10. Rysunek przestrzenny gadolinowego środka kontrastowego o budowie pierścieniowej.....	54
Rycina 11. Rozkład wieku w grupie badanej.	60
Rycina 12. Wiek, średnia wieku oraz odchylenie standardowe w grupie badanej.	62
Rycina 13. Rozkład wieku w grupie badanej z uwzględnieniem płci.....	63
Rycina 14. Wiek, płeć, średnia wieku oraz odchylenie standardowe w grupie badanej.....	65
Rycina 15. Rozkład rozpoznań klinicznych badanych Pacjentów z uwzględnieniem płci.....	67
Rycina 16. Diagram typu flow chart przedstawia projekt badania. ¹⁵⁶	68
Rycina 17. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).....	74
Rycina 18. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z niskorosłością.	74
Rycina 19. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci ze wzrostem nadmiernym.....	75
Rycina 20. Rozkład wielkości przysadki dla wymiaru czaszkowo-ogonowego (CC) u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem.....	75
Rycina 21. Graficzne przedstawienie wyników analizy regresji logistycznej (forest plot).	78
Rycina 22. Graficzne przedstawienie wyników analizy ROC dla wymiaru AP przysadki	80
Rycina 23. Graficzne przedstawienie wyników analizy ROC dla wymiaru CC przysadki	81
Rycina 24. Graficzne przedstawienie wyników analizy ROC dla objętości (V) przysadki.....	82
Rycina 25. Rozkład zmian ogniskowych przysadki względem płci i rozpoznania klinicznego.	87
Rycina 26. Graficzne przedstawienie wyników analizy Zestawów 2.	90

Rycina 27. Graficzne przedstawienie wyników analizy Zestawów 1.	92
Rycina 28. Odsetek badań, w których podanie środka kontrastowego zmieniło rozpoznanie.	94
Rycina 29. Graficznie przedstawienie odsetka badań z prawidłowymi rozpoznaniem postawionymi jedynie na podstawie Zestawów 1.	96
Rycina 30. Wielkość torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) w niskorosłości z uwzględnieniem płci.	101
Rycina 31. Wielkość torbieli kieszonki Rathke'go (RCC) w przedwczesnym dojrzewaniu z uwzględnieniem płci.	101
Rycina 32. Rozkład typów wzorców sygnału dla torbieli kieszonki Rathke'go (RCC).	105
Rycina 33. Rozkład typów wzorców sygnału dla mikrogruczolaka przysadki (MA)	107
Rycina 34. Rozkład typów wzorców sygnału dla ektopii płata tylnego przysadki (EPP)	109
Rycina 35. Odsetek zmian ogniskowych szyszynki w badaniu MR u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania.	112
Rycina 36. Odsetek innych patologii mózgowia widocznych w badaniu MR przysadki dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).	114
Rycina 37. Odsetek zaburzeń migracji w badaniach MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).	116
Rycina 38. Odsetek innych torbieli zlokalizowanych poza przysadką i szyszynką widocznych w badaniach MR przysadki u dzieci z zaburzeniami wzrostu lub dojrzewania (GPD).	118
Rycina 39. Propozycja nowego algorytmu postępowania	152
Rycina 40. Dziewczynka z zespołem dysplazji przegrodowo-ocznej (SOD) - obraz T1-zależny przed podaniem kontrastu w płaszczyźnie strzałkowej.	154
Rycina 41. Dziewczynka z zespołem dysplazji przegrodowo-ocznej (SOD) - obraz T2-zależny	155
Rycina 42. Mikrogruczolak - obrazy w płaszczyźnie czołowej.	157
Rycina 43. Mikrogruczolak - obrazy w płaszczyźnie strzałkowej.	158
Rycina 44. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza - seria obrazów T2- zależnych.	160
Rycina 45. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza - seria obrazów T2- zależnych (płaszczyzna czołowa).	161
Rycina 46. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych i podwzgórza - seria obrazów T1- zależnych.	162
Rycina 47. Dziewczynka z mutacją genu PROP-1 - obrazy w płaszczyźnie czołowej.	164
Rycina 48. Dziewczynka z mutacją genu PROP-1 - obrazy w płaszczyźnie strzałkowej.	165

Rycina 49. Ewolucja sygnału torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z 2014 roku).	167
Rycina 50. Ewolucja sygnału torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z 2016 roku - kontrola).	168
Rycina 51. Regresja torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z roku 2013).....	170
Rycina 52. Regresja torbieli kieszonki Rathke'go w czasie (badanie z roku 2017 - kolejna kontrola).	171
Rycina 53. Artefakt imitujący zmianę - (badanie z roku 2013) obrazy T2- zależny (A) oraz pokontrastowy T1-zależny (B) w płaszczyźnie czołowej	173
Rycina 54. Artefakt imitujący zmianę - (kontrolne badanie z roku 2014) obrazy T2- zależny (A) oraz pokontrastowy T1-zależny (B) w płaszczyźnie czołowej.....	174

BIBLIOGRAFIA

1. Derrick KM, Gomes WA, Gensure RC. Incidence and Outcomes of Pituitary Microadenomas in Children with Short Stature/Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):151-160. doi:10.1159/000489456
2. Güneş A, Özbal Güneş S. The neuroimaging features of rathke's cleft cysts in children with endocrine-related diseases. *Diagnostic Interv Radiol.* 2020;26(1):61-67. doi:10.5152/dir.2019.19352
3. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiol Clin North Am.* 1999;37(1):101-121. doi:10.1016/S0033-8389(05)70081-6
4. Karimian-Jazi K. Pituitary gland tumors. *Radiologe.* 2019;59(11):982-991. doi:10.1007/s00117-019-0570-1
5. Tang Y, Wu Y, Zhang H, Wang J, Yao ZW. Increased diagnostic confidence in the diagnosis of pituitary micro-lesions with the addition of three-dimensional sampling perfection with application-optimized contrasts using different flip-angle evolutions sequences. *Acta radiol.* 2019;60(2):213-220. doi:10.1177/0284185118774954
6. Holowka S, Shroff M, Chavhan GB. Use and Safety of Gadolinium Based Contrast Agents in Pediatric MR Imaging. *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):961-966. doi:10.1007/s12098-019-02891-x
7. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates. *Radiology.* 2018;289(2):517-534. doi:10.1148/radiol.2018181151
8. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: Evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology.* 2015;276(1):228-232. doi:10.1148/radiol.2015142690
9. Salerno S, Granata C, Trapenese M, et al. Is MRI imaging in pediatric age totally safe? A critical reprisal. *Radiol Medica.* 2018;123(9):695-702. doi:10.1007/s11547-018-0896-1
10. Elbeshlawi I, AbdelBaki MS. Safety of Gadolinium Administration in Children. *Pediatr Neurol.* 2018;86:27-32. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.010
11. McDonald JS, McDonald RJ, Jentoft ME, et al. Intracranial gadolinium deposition following gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: A case-control study. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):705-707. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0264

12. Bjur KA, Payne ET, Nemergut ME, Hu D, Flick RP. Anesthetic-Related Neurotoxicity and Neuroimaging in Children: A Call for Conversation. *J Child Neurol*. 2017;32(6):594-602. doi:10.1177/0883073817691696
13. O'Leary JD. Human Studies of Anesthesia-Related Neurotoxicity in Children: A Narrative Review of Recent Additions to the Clinical Literature. *Clin Perinatol*. 2019;46(4):637-645. doi:10.1016/j.clp.2019.08.001
14. McCann ME, Soriano SG. Does general anesthesia affect neurodevelopment in infants and children? *BMJ*. 2019;367:1-12. doi:10.1136/bmj.l6459
15. Warner D. O., Zaccariello M. J. KS. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia, The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018;(129(1)):89-105. doi:10.1097/ALN.0000000000002232.
16. Sun LS, Li G, Miller TLK, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(21):2312-2320. doi:10.1001/jama.2016.6967
17. Barton K, Nickerson JP, Higgins T, Williams RK. Pediatric anesthesia and neurotoxicity: what the radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2018;48(1):31-36. doi:10.1007/s00247-017-3871-4
18. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2010;112(4):834-841. doi:10.1097/ALN.0b013e3181d049cd
19. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003;23(3):876-882. doi:10.1523/jneurosci.23-03-00876.2003
20. Portocarrero-Ortiz L, Bonifacio-Delgadillo D, Sotomayor-González A, Garcia-Marquez A, Lopez-Serna R. A modified protocol using half-dose gadolinium in dynamic 3-Tesla magnetic resonance imaging for detection of ACTH-secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2010;13(3):230-235. doi:10.1007/s11102-010-0222-y
21. Morana G, Maghnie M, Rossi A. Pituitary tumors: Advances in neuroimaging. *Endocr Dev*. 2009;17:160-174. doi:10.1159/000262537
22. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(2):111-124. doi:10.1016/j.clineuro.2006.11.001
23. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol*. 2013;168(2):211-217. doi:10.1530/EJE-12-0801

24. Hardy, J. Czepko R. Guzy przysadki. In: Ząbek M., ed. *Zarys Neurochirurgii*. PZWL. Warszawa; 1999:83-107.
25. Bochenek, A. Reicher M. Anatomia człowieka. Tom II. PZWL. In: Warszawa; 1992:773-787.
26. Romer TE. Endokrynologia kliniczna dla ginekologa, internisty i pediatri. Springer PWN. In: Warszawa; 1998:206-234, 242-243.
27. Bartel H. *Embriologia*. PZWL. Warszawa; 2004.
28. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzalan A. MR findings in growth hormone deficiency: Correlation with severity of hypopituitarism. *Am J Neuroradiol*. 1998;19(8):1495-1499.
29. 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(1):3-12. doi:10.1007/BF00588511
30. Shroff M, Blaser S, Jay V, Chitayat D, Armstrong D. Basilar artery duplication associated with pituitary duplication: A new finding. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(5):956-961.
31. Yeh PJ, Chen JW. Pituitary tumors: Surgical and medical management. *Surg Oncol*. 1997;6(2):67-92. doi:10.1016/S0960-7404(97)00008-X
32. Evanson J. Imaging the pituitary gland. *Imaging*. 2002;14:93-102.
33. Pasternak K. Szyszynka, podwzgórze, przysadka mózgowa. *Mag Med*. 1996;7:19-22.
34. Pyrżak B, Walczak M. *Endokrynologia Wieku Rozwojowego*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018.
35. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology*. 1993;187(1):1-14. doi:10.1148/radiology.187.1.8451394
36. Hatton GI. Pituitary cells, glia and control of terminal secretion. *J Exp Biol*. 1988;139:67-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3062122>.
37. Gao R, Isoda H, Tanaka T, et al. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: Usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *Eur J Radiol*. 2001;39(3):139-146. doi:10.1016/S0720-048X(01)00354-0
38. Tien RD. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply. *Am J Roentgenol*. 1992;158(3):651-654. doi:10.2214/ajr.158.3.1739013
39. Sakamoto Y, Takahashi M, Korogi Y, Bussaka H, Ushio Y. Normal and abnormal pituitary glands: gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1991;178(2):441-445. doi:10.1148/radiology.178.2.1987606
40. Elham E, Wumaier R, Wang C, Luo X, Chen T, Zhong N. Anatomic evidence shows that lymphatic drainage exists in the pituitary to loop the cerebral lymphatic circulation. *Med*

- Hypotheses*. 2020;143(May):109898. doi:10.1016/j.mehy.2020.109898
41. Miki Y, Matsuo M, Nishizawa S, et al. Pituitary adenomas and normal pituitary tissue: enhancement patterns on gadopentetate-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1990;177(1):35-38. doi:10.1148/radiology.177.1.2399335
 42. Zgliczyński S, Brzezińska A. Rozpoznawanie i leczenie guzów przysadki. *Med Prakt*. 1995;3:69-71.
 43. Bonneville JF. Pituitary adenomas: value of MR imaging. *J Radiol*. 2000;81:939-942.
 44. Nakasu Y, Itoh R, Nakasu S, Nioka H, Kidooka M, Handa J. Postoperative sella: Evaluation with fast spin echo T2-weighted high- resolution imaging. *Neurosurgery*. 1998;43(3):440-446. doi:10.1097/00006123-199809000-00025
 45. Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, Sze G, Norman D, Newton TH. Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1986;161(3):761-765. doi:10.1148/radiology.161.3.3786729
 46. Steiner E, Knosp E, Herold CJ, et al. Pituitary adenomas: Findings of postoperative MR imaging. *Radiology*. 1992;185(2):521-527. doi:10.1148/radiology.185.2.1410366
 47. Paprzycki W. *Guzy Wewnętrzne i Okołosiodłowe. W: Neuroradiologia. Walecki J. Upowszechnienie Nauki – Oświata „ UN-O ”. Warszawa; 2000.*
 48. Abe T, Asahina N, Kunii N, Ikeda H, Izumiyama H. Usefulness of bone window CT images parallel to the transnasal surgical route for pituitary disorders. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(2):127-131. doi:10.1007/s00701-002-1043-1
 49. Wilamski E, Wilamska E. *Tomografia Komputerowa Głowy. Wydawnictwo „WING”.* Łódź; 1996.
 50. Stadnik T, Stevenaert A, Beckers A, Luypaert R, Buisseret T, Osteaux M. Pituitary microadenomas: diagnosis with two-and three-dimensional MR imaging at 1.5 T before and after injection of gadolinium. *Radiology*. 1990;176(2):419-428. doi:10.1148/radiology.176.2.2164234
 51. Bładowska J, Sokolska V, Czapięga E, Badowski R, Koźmińska U, Moroń K. Postępy w diagnostyce obrazowej przysadki mózgowej i okolicy okołosiodłowej. *Adv Clin Exp Med*. 2004;13:709-717.
 52. Rodriguez O, Mateos B, Pedraja R, et al. Postoperative follow-up of pituitary adenomas after transsphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology*. 1996;38:747-454.
 53. Von Bader C, Goldmann A, Kunz U, Haeberle HJ, Friedrich JM. Postoperative kernspintomographische Befunde nach Hypophysenadenomentfernung. *Fortschr Rontgenstr*. 1993;159:476-480.
 54. Von Siewert B, Layer G, Muller MF, et al. Wertigkeit der MR-Tomographie nach

- transspenoidaler Hypophysenresektion. *Fortschr Rontgenstr.* 1994;160:210-217.
55. Edal AL, Skjodt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP – a new MR classification for pituitary adenomas. *Acta Radiol.* 1997;38:30-36.
 56. Kaiser W, Steckelbroeck V, Siewert B, Layer G, Hochstetter A, Reiser M. Differenzierung zwischen Tumor und Implantatmaterial in der postoperativen Sella mit der MRT. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 1993;158(06):555-564. doi:10.1055/s-2008-1032700
 57. FDA. FDA clears first 7T magnetic resonance imaging device. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm580154.htm>. Accessed September 8, 2021.
 58. Hoff MN, IV AM, Shellock FG, et al. Safety Considerations of 7-T MRI in Clinical Practice. <https://doi.org/10.1148/radiol2019182742>. 2019;292(3):509-518. doi:10.1148/RADIOL.2019182742
 59. Wilson CB, Mindermann T, Tyrrell JB. Extrasellar, intracavernous sinus adrenocorticotropin-releasing adenoma causing Cushing’s disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(6):1774-1777. doi:10.1210/jcem.80.6.7775621
 60. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. *J Neurosurg.* 2002;97(6):1343-1349. doi:10.3171/jns.2002.97.6.1343
 61. Kim LJ, Klopfenstein JD, Cheng M, et al. Ectopic intracavernous sinus adrenocorticotrophic hormone—secreting microadenoma: could this be a common cause of failed transspenoidal surgery in Cushing disease? *J Neurosurg.* 2003;98(6):1312-1317. doi:10.3171/jns.2003.98.6.1312
 62. Pluta RM, Nieman L, Doppman JL, et al. Extrapituitary Parasellar Microadenoma in Cushing’s Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2912-2923. doi:10.1210/jcem.84.8.5890
 63. Lersy F, Boulouis G, Clément O, et al. Consensus Guidelines of the French Society of Neuroradiology (SFNR) on the use of Gadolinium-Based Contrast agents (GBCAs) and related MRI protocols in Neuroradiology. *J Neuroradiol.* 2020. doi:10.1016/j.neurad.2020.05.008
 64. European Medicines Agency. EMA’s final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans Recommendations conclude EMA’s scientific review of gadolinium deposition. *Eur Med Agency.* 2017;November(23rd):Document Reference: EMA/625317/2017 EMA’s. www.ema.europa.eu/contact%0Ahttp://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Gadolinium-

- containing_contrast_agents/human_referral_prac_000056.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
65. Hald J, Eldevik O, Dunn R, et al. Improving postoperative MR imaging of pituitary macroadenomas: comparison of full and reduced dose of gadopentetate dimeglumine. *Eur Radiol.* 2000;10:1068–72.
 66. Davis P, Gokhale K, Joseph G, et al. Pituitary adenoma: correlation of half-dose gadolinium- enhanced MR imaging with surgical findings in 26 patients. *Radiology.* 180(3):779-784.
 67. Giacometti A, Joseph G, Peterson J, Davis P. Comparison of full- and half-dose gadolinium- DTPA: MR imaging of the normal sella. *AJNR Am J Neuroradiol.* 14(1):123-127.
 68. Kremer P, Forsting M, Ranaei G, et al. Magnetic Resonance Imaging after Transsphenoidal Surgery of Clinically Non-Functional Pituitary Macroadenomas and its Impact on Detecting Residual Adenoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(5):433-443. doi:10.1007/s007010200064
 69. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in shape, size, and signal intensity during the 1st year of life at MR imaging. *Radiology.* 1991;179(3):721-724. doi:10.1148/radiology.179.3.2027981
 70. Tien RD, Kucharczyk J, Bessette J, Middleton M. MR imaging of the pituitary gland in infants and children: changes in size, shape, and MR signal with growth and development. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(5):1151-1154. doi:10.2214/ajr.158.5.1566682
 71. Dietrich RB, Lis LE, Greensite FS, Pitt D. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. *AJNR.* 1995;16:1413-1419.
 72. Elster AD, Chen MY, Williams DW, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology.* 1990;174(3):681-685. doi:10.1148/radiology.174.3.2305049
 73. Kao SC, Cook JS, Hansen JR, Simonson T. MR imaging of the pituitary gland in untreated central precocious puberty (abstr.). *Radiology.* 1991;181(P):103.
 74. Arslan A, Karaarslan E, Dinçer A. High Intensity Signal of the Posterior Pituitary. *Acta radiol.* 1999;40(2):142-145. doi:10.3109/02841859909177729
 75. Sato N, Ishizaka H, Matsumoto M, Matsubara K, Tsushima Y, Tomioka K. MR Detectability of Posterior Pituitary High Signal and Direction of Frequency Encoding Gradient. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15(3):355-358. doi:10.1097/00004728-199105000-00002
 76. Romer TE. *Zaburzenia Hormonalne u Dzieci i Młodzieży.* Warszawa: Omnitech Press; 1993.

77. Bamba V. Pediatric Growth Hormone Deficiency: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/923688-overview#a5>. Published 2018. Accessed September 6, 2021.
78. Oczkowska U. Definicja i przyczyny niskorosłości oraz kryteria diagnostyczne niedoboru hormonu wzrostu. *Endokrynol Pediatryczna*. 2009;9(1):7-13.
79. Palczewska I, Niedźwiecka Z. Siatki centylowe do oceny rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży. Instytut Matki i Dziecka. 1999.
80. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Al. E. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125:29-35.
81. Sultan M, Afzal M, Qureshi S, Al. E. Etiology of short stature in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;8:493-497.
82. Petriczko E, Horodnicka-Józwa A, Walczak M. Badania wstępne przed diagnozowaniem niedoboru hormonu wzrostu (kryteria wykluczenia). *Endokrynol Pediatryczna (Suplementy), Tom 9*. 2009;9(9).
83. Murray P, Clayton P. *Disorders of Growth Hormone in Childhood*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et Al., Eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.Com, Inc.; November 16.; 2016.
84. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*. 2005;35(11):1045-1055. doi:10.1007/s00247-005-1512-9
85. KIGS advanced patient outcome; Etiology classification List Pfizer Endocrine care Stockholm 2002.02.20.
86. Cutfield WS, Karagiannis G, Reiter EO. Growth Hormone Treatment to Final Height in Idiopathic Growth Hormone Deficiency: The KIGS Experience Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS. *Basel Karger*. 2007:145-162.
87. Frindik J, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics*. 104(4 Pt 2):1000-1004.
88. Brook S, Experience D, Francisco SS, et al. Effect of long-term recombinant growth hormone therapy in children - The National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;11(3):403-412. doi:10.1515/JPEM.1998.11.3.403
89. Blethen S, Allen D, Graves D. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 81(5):1704-1710.
90. Root A, Kemp S, Rundle A. Effect of long-term recombinant growth hormone therapy in children--the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11:403-412.
91. Rainbow LA, Rees SA, Shaikh MG, et al. Mutation analysis of POUF-1, PROP-1 and

- HESX-1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):163-168. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02189.x
92. Murray P, Hague C, Fafoula O, Al. E. Associations with multiple pituitary hormone deficiency in patients with an ectopic posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:597-602.
93. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: What have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4307-4316. doi:10.1210/jcem.84.12.6189
94. Sakka S, Casey A, Follows R, Dias R. Comparison of insulin tolerance test to arginine test for the diagnosis of growth hormone deficiency in children. *Endocr Abstr*. October 2017. doi:10.1530/endoabs.51.P049
95. Auernhammer CJ, Reincke M. [Functional diagnostics in endocrinology]. *Internist (Berl)*. 2018;59(1):38-47. doi:10.1007/s00108-017-0360-7
96. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):483-490. doi:10.1210/jc.2008-1503
97. Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, Cera PJ, Funkhouser GR, Coleman LL. MR imaging of the sellar and juxtaseellar regions. *Radiographics*. 1991;11(5):727-758. doi:10.1148/radiographics.11.5.1947311
98. Eugster EA, Pescovitz ORH. Commentary - Gigantism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4379-4384.
99. Trarbach EB, Trivellin G, Grande IPP, et al. Genetics, clinical features and outcomes of non-syndromic pituitary gigantism: experience of a single center from Sao Paulo, Brazil. *Pituitary*. 2021;24(2):252-261. doi:10.1007/s11102-020-01105-4
100. Katznelson L, Atkinson J, Cook D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2011;17 Suppl 4:1-44.
101. Abe T, Tara L, Ludecke D. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery*. 1999;45:1-10.
102. Bhansali A, Upreti V, Dutta P, Al. E. Adolescent acromegaly: clinical parameters and treatment outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2010;23:1047-1054.
103. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509-1517.

104. Minniti G, Jaffrain-Rea M, Osti M, Al. E. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:210-216.
105. Kaplowitz PB. Precocious Puberty: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/924002-overview#a5>. Published 2020. Accessed September 6, 2021.
106. Krysiak R, Okopien B, Marek B. Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia obwodowego Peripheral precocious puberty. *Endokrynol Pol*. 2009;60(6):503-514.
107. Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology AA of P. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi:10.1542/peds.2015-3732
108. Jarzabek-Bielecka G, Warchoń-Biedermann K, Sowińska E, Wachowiak-Ochmańska K. Przedwczesne dojrzewanie płciowe Precocious puberty. 2011:281-286.
109. Teilmann G, Pedersen C, Jensen T, Skakkebaek N, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 116(6):1323-1328.
110. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4455-4461. doi:10.1210/jc.2014-2702
111. Bar A, Linder B, Sobel E, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr*. 126(6):955-958.
112. Jaruratanasirikul S, Thongkum K, Krisaneepaiboon S, Sriplung H. Girls with early puberty attain a near-final height similar to their target height. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(5-6):339-345.
113. Carel J, Eugster E, Rogol A, Al. E. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 123(4):e752-62.
114. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(9):3483-3489.
115. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli G. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 176(6):697-704.
116. Vogiatzi MG. Hypogonadism: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/922038-overview>. Published 2019.

Accessed August 28, 2021.

117. Livingston M, Jones R, Hackett G, et al. Screening for Hypogonadism in Primary Healthcare: How to do this Effectively. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(3):176-181. doi:10.1055/s-0043-114866
118. Abdulla AB, Niloy AAM, Shah TA, et al. Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome. *Mymensingh Med J*. 2009;18(1 Suppl):S124-128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377420>.
119. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, et al. Guidelines on Paediatric Urology. *Update*. 2010;(March):339-352. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Paediatric-Urology.pdf>.
120. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-2559. doi:10.1210/jc.2009-2354
121. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998;89(4):547-551. doi:10.3171/jns.1998.89.4.0547
122. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA. Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res*. 2006;34:83-104. doi:10.1159/000091574
123. Poussaint TY. Magnetic resonance imaging of pediatric brain tumors: State of the art. *Top Magn Reson Imaging*. 2001;12(6):411-433. doi:10.1097/00002142-200112000-00004
124. Rossi A, Cama A, Consales A, et al. Neuroimaging of pediatric craniopharyngiomas: a pictorial essay. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19 Suppl 1:299-319. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700305>.
125. Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(4):471-479. doi:10.1097/MOP.0b013e3282495a22
126. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: Update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(4):563-574. doi:10.1586/14737175.8.4.563
127. Harrington MH, Casella SJ. Pituitary tumors in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(1):63-67. doi:10.1097/MED.0b013e32834ed6b9
128. Schroeder JW, Vezina LG. Pediatric sellar and suprasellar lesions. *Pediatr Radiol*. 2011;41(3):287-298. doi:10.1007/s00247-010-1968-0
129. Colao A, Pirchio R. Pituitary Tumors in Childhood. January 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279057/>. Accessed December 17, 2021.
130. Castellanos LE, Misra M, Smith TR, Laws ER, Iorgulescu JB. The epidemiology and management patterns of pediatric pituitary tumors in the United States. *Pituitary*. 2021;24(3):412-419. doi:10.1007/s11102-020-01120-5

131. Souteiro P, Maia R, Santos-Silva R, et al. Pituitary incidentalomas in paediatric age are different from those described in adulthood. *Pituitary*. 2019;22(2):124-128. doi:10.1007/s11102-019-00940-4
132. Kandemir N, Yordam N, Cila A, Besim A. Magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency: Relationship between endocrine function and morphological findings. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(2):171-178. doi:10.1515/JPEM.2000.13.2.171
133. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, et al. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):767-771. doi:10.1210/jcem.78.3.8126155
134. Kalina MA, Kalina-Faska B, Gruszczyńska K, Baron J, Małecka-Tendera E. Usefulness of magnetic resonance findings of the hypothalamic-pituitary region in the management of short children with growth hormone deficiency: Evidence from a longitudinal study. *Child's Nerv Syst*. 2012;28(1):121-127. doi:10.1007/s00381-011-1594-7
135. Xu C, Zhang X, Dong L, Zhu B, Xin T. MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3474-3478. doi:10.3892/etm.2017.4377
136. El Sanharawi I, Tzarouchi L, Cardoen L, et al. High-resolution heavily T2-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of the pituitary stalk in children with ectopic neurohypophysis. *Pediatr Radiol*. 2017;47(5):599-605. doi:10.1007/s00247-017-3784-2
137. Saleem SN, Said A-HM, Lee DH. Lesions of the Hypothalamus: MR Imaging Diagnostic Features. *RadioGraphics*. 2007;27(4):1087-1108. doi:10.1148/rg.274065123
138. Osborn A, Salzman K, Barkovich A. *Diagnostic Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins.; 2009.
139. Walz PC, Drapeau A, Shaikhouni A, et al. Pediatric pituitary adenomas. *Child's Nerv Syst*. 2019;35(11):2107-2118. doi:10.1007/s00381-019-04293-y
140. Bolanowski M. Guzy przysadki – możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Terapia (Quito)*. 2001;102:37-39.
141. Bolanowski M. Occurrence, etiopathogenesis, clinical features and diagnosis of pituitary tumours. In: *International Intensive Course in Oncology ERASMUS 2000 "Recent Advances in the Knowledge of Cancer."* Wrocław; 2000:43-48.
142. Mindermann T, Wilson CB. Pediatric Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 1995;36(2):259-269. doi:10.1227/00006123-199502000-00004
143. De Menis E, Visentin A, Billeci D, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Clinical analysis of 10 cases. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(2):92-97. doi:10.1007/BF03343820
144. Krajewski KL, Rotermund R, Flitsch J. Pituitary adenomas in children and young adults.

- Child's Nerv Syst.* 2018;34(9):1691-1696. doi:10.1007/s00381-018-3853-3
145. Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Suppl 1)*. 1993;129:1-5.
 146. Levy A, Lightman SL. Diagnosis and management of pituitary tumors. *BMJ*. 1994;308:1087-1091.
 147. Hald JK, Skalpe IO, Bakke SJ, Nakstad PH. MR Imaging of Pituitary Region Lesions with Gadodiamide Injection. *Acta radiol*. 1994;35(1):65-69. doi:10.1080/02841859409173288
 148. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH, et al. Combined pituitary hormone deficiency: Current and future status. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(1):1-12. doi:10.1007/s40618-014-0141-2
 149. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA. Reimer P., Parizel P.M., Stichnoth F.A. : Clinical MR Imaging. A Practical Approach. Springer, Heidelberg 2003, 2nd ed. December :113-114.
 150. International Atomic Energy Agency, Dance DR. *Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. (Agency IAE, ed.); 2014.
 151. De Leñn-Rodríguez LM, Martins AF, Pinho MC, Rofsky NM, Sherry AD. Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(3):545-565. doi:10.1002/jmri.24787
 152. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: Updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013;23(2):307-318. doi:10.1007/s00330-012-2597-9
 153. *European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media Ver. 10.0.*; 2019.
http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
 154. Girardi M, Kay J, Elston DM, Leboit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1095-1106.e7. doi:10.1016/j.jaad.2010.08.041
 155. Dumrongpisutikul N, Chuajak A, Lerdlum S. Pituitary height at magnetic resonance imaging in pediatric isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Radiol*. 2018;48(5):694-700. doi:10.1007/s00247-018-4070-7
 156. Michali-Stolarska M, Tukiendorf A, Zacharzewska-Gondek A, et al. MRI Protocol for Pituitary Assessment in Children with Growth or Puberty Disorders—Is Gadolinium Contrast Administration Actually Needed? *J Clin Med*. 2021;10(19):4598. doi:10.3390/jcm10194598
 157. R Team Core. R: A Language and Environment for Statistical Computing Version 4.0.2. 2020.
 158. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: An open-source package for R and S+ to

- analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12. doi:10.1186/1471-2105-12-77
159. Ostrom QT, De Blank PM, Kruchko C, et al. Alex's Lemonade stand foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2014;16:x1-x35. doi:10.1093/neuonc/nou327
 160. Thaker V V, Lage AE, Kumari G, Silvera VM, Cohen LE. Clinical Course of Nonfunctional Pituitary Microadenoma in Children: A Single-Center Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5906-5912. doi:10.1210/jc.2019-01252
 161. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994;193(1):161-164. doi:10.1148/radiology.193.1.8090885
 162. Takanashi JI, Tada H, Barkovich AJ, Saeki N, Kohno Y. Pituitary cysts in childhood evaluated by MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(8):2144-2147.
 163. Mahdi ES, Webb RL, Whitehead MT. Prevalence of pituitary cysts in children using modern magnetic resonance imaging techniques. *Pediatr Radiol*. 2019;49(13):1781-1787. doi:10.1007/s00247-019-04479-1
 164. Shareef M, Nasrallah MP, AlArab N, Atweh LA, Zadeh C, Hourani R. Pituitary incidentalomas in paediatric population: Incidence and characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(2):269-276. doi:10.1111/cen.14353
 165. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. 2012;14(8):1070-1078.
 166. Momin AA, Recinos MA, Cioffi G, et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary*. 2021;24(4):517-522. doi:10.1007/s11102-021-01127-6
 167. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol*. 2011;104(3):755-763. doi:10.1007/s11060-011-0540-6
 168. Sorva R, Heiskanen O. Craniopharyngioma in Finland. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;81(3-4):85-89. doi:10.1007/BF01401226
 169. Banna M. Craniopharyngioma: based on 160 cases. *Br J Radiol*. 1976;49(579):206-223. doi:10.1259/0007-1285-49-579-206
 170. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983-2014): Gaps persist across 14 cancer registries. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2665-2677. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.018
 171. Arndt V, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Peris-Bonet R, Brenner H. Up-to-date

- monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: Central nervous system tumours. *Ann Oncol*. 2007;18(10):1734-1742. doi:10.1093/annonc/mdm188
172. Blair V, Birch JM. Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: I. Leukaemia and lymphoma. *Eur J Cancer*. 1994;30(10):1490-1498. doi:10.1016/0959-8049(94)00274-9
173. Kaatsch P, Rickert CH, Kuandhl J, Schuandz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001;92(12):3155-3164. doi:10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3155::AID-CNCR10158>3.0.CO;2-C
174. Pukkala E, Engholm G, Højsgaard Schmidt LK, et al. Nordic Cancer Registries—an overview of their procedures and data comparability. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(4):440-455. doi:10.1080/0284186X.2017.1407039
175. Tettamanti G, Ljung R, Ahlbom A, et al. Central nervous system tumor registration in the Swedish cancer register and inpatient register between 1990 and 2014. *Clin Epidemiol*. 2019;11:81-92. doi:10.2147/CLEP.S177683
176. Farinotti M, Ferrarini M, Solari A, Filippini G. Incidence and survival of childhood CNS tumours in the Region of Lombardy, Italy. *Brain*. 1998;121(8):1429-1436. doi:10.1093/brain/121.8.1429
177. Yates PO. Tumours of the central nervous system in children. *J Clin Pathol*. 1964;17(4):418-422. doi:10.1136/jcp.17.4.418
178. Clayton RN. Sporadic pituitary tumours: From epidemiology to use of databases. *Bailliere's Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(3):451-460. doi:10.1053/beem.1999.0036
179. Papathoma P, Thomopoulos TP, Karalexi MA, et al. Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries. *Eur J Cancer*. 2015;51(11):1444-1455. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.014
180. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2064-2080. doi:10.1016/j.ejca.2006.05.009
181. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv Syst*. 2001;17(9):503-511. doi:10.1007/s003810100496
182. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006;27(4):371-397. doi:10.1210/er.2006-0002
183. Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with

- adult-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):557-567.
doi:10.1530/eje.1.01877
184. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4317-4323. doi:10.1210/jcem.84.12.6215
185. Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, Smyth HS, Ezzat S. Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3972-3982.
doi:10.1210/jcem.84.11.6114
186. Blackwell R, Younger B. Long-term medical therapy and follow up of pediatric adolescent patients with prolactin-secreting macroadenomas. *Fertil Steril.* 1986;45:713-716.
187. Yildiz AE, Oguz KK, Fitoz S. Suprasellar masses in children: Characteristic MR imaging features. *J Neuroradiol.* 2016;43(4):246-259. doi:10.1016/j.neurad.2016.03.009
188. Molitch M. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:151-171.
189. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21:V1-V100. doi:10.1093/neuonc/noz150
190. Li X, Kruchko C, Wu X, Al. E. Are benign and borderline brain tumors underreported? *J Regist Manag.* 2016;43(4):187-194.
191. Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, Langmark F, Lote K. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970-1999. *Neuroepidemiology.* 2004;23(3):101-109. doi:10.1159/000075952
192. Kara Ö, Esen İ, Tepe D, Gülleroğlu NB, Tayfun M. Relevance of pituitary gland magnetic resonance imaging results with clinical and laboratory findings in growth hormone deficiency. *Med Sci Monit.* 2018;24:9473-9478. doi:10.12659/MSM.911977
193. Yoon JS, So CH, Lee HS, Lim JS, Hwang JS. Prevalence of Pathological Brain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci.* 2018;33(51). doi:10.3346/jkms.2018.33.e329
194. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: Validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr.* 2003;143(4):445-450. doi:10.1067/S0022-3476(03)00328-7
195. Chiu C, Wang C, Chen Y, Lo F. Pathological and Incidental Findings in 403 Taiwanese Girls With Central Precocious Puberty at Initial Diagnosis. 2020;11(May):1-7.
doi:10.3389/fendo.2020.00256
196. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm*

- Res Paediatr.* 2015;84(5):323-330. doi:10.1159/000439590
197. Hwang J, Jo SW, Kwon EB, Lee SA, Chang SK. Prevalence of brain MRI findings in children with nonacquired growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 2021;63(7):1121-1133. doi:10.1007/s00234-021-02665-3
 198. Otto AP, França MM, Correa FA, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary.* 2015;18(4):561-567. doi:10.1007/s11102-014-0610-9
 199. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(5):745-757. doi:10.1530/ERC-15-0320
 200. Chen J, Schmidt RE, Dahiya S. Pituitary adenoma in pediatric and adolescent populations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019;78(7):626-632. doi:10.1093/jnen/nlz040
 201. Bitner BF, Lehrich BM, Abiri A, Yasaka TM, Hsu FPK, Kuan EC. Characteristics and overall survival in pediatric versus adult pituitary adenoma: a National Cancer Database analysis. *Pituitary.* 2021;24(5):714-723. doi:10.1007/s11102-021-01146-3
 202. Oh YJ, Park HK, Yang S, Song JH, Hwang IT. Clinical and radiological findings of incidental Rathke's cleft cysts in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):20. doi:10.6065/apem.2014.19.1.20
 203. Jahangiri A, Molinaro AM, Tarapore PE, et al. Rathke cleft cysts in pediatric patients: Presentation, surgical management, and postoperative outcomes. *Neurosurg Focus.* 2011;31(1):1-6. doi:10.3171/2011.5.FOCUS1178
 204. Zada G, Ditty B, McNatt SA, McComb JG, Krieger MD. Surgical treatment of Rathke cleft cysts in children. *Neurosurgery.* 2009;64(6):1132-1137. doi:10.1227/01.NEU.0000341873.20737.56
 205. Katavetin P, Cheunsuchon P, Grant E, et al. Rathke's cleft cysts in children and adolescents: Association with female puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(11):1175-1180. doi:10.1515/jpem.2010.184
 206. Sumida M, Uozumi T, Mukada K, et al. MRI of pituitary adenomas: the position of the normal pituitary gland. *Neuroradiology.* 1994;36(4):295-297. doi:10.1007/BF00593264
 207. Zimny A, Zińska L, Bładowska J, Neska-Matuszewska M, Sasiadek M. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images - Review of pathologies. *Polish J Radiol.* 2013;78(4):36-46. doi:10.12659/PJR.889663
 208. Bonneville JF. A plea for the T2W MR sequence for pituitary imaging. *Pituitary.* 2019;22(2):195-197. doi:10.1007/s11102-018-0928-9
 209. Hirsch W, Zumkeller W, Teichler H, Jassoy A, Schlüter A, Langer T. Microadenomas of

- the pituitary gland in children with and without hypophyseal dysfunction in magnetic resonance imaging. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(2):157-162.
doi:10.1515/JPEM.2002.15.2.157
210. Shields R, Mangla R, Almast J, Meyers S. Magnetic resonance imaging of sellar and juxtaseellar abnormalities in the paediatric population: an imaging review. *Insights Imaging.* 2015;6(2):241-260. doi:10.1007/s13244-015-0401-5
 211. Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: Differential diagnosis. *Radiographics.* 2012;32(2):499-516.
doi:10.1148/rg.322105761
 212. Riva G, Meli GA, Chiaramonte R, Puglisi CG, Pero G. Imaging of Rathke's cleft cysts: Criteria for a differential diagnosis. *Neuroradiol J.* 2007;20(6):617-621.
doi:10.1177/197140090702000602
 213. McCarty K. S., Bredesen D. E. VFS. Neoplasms of the Anterior Pituitary. *Neurosurgery.* 1978;3(1):96-104.
 214. Giannattasio G, Bassetti M. Human pituitary adenomas. Recent advances in morphological studies. *J Endocrinol Investig Off J Ital Soc Endocrinol.* 1990;13(5):435-454.
doi:10.1007/BF03350700
 215. Sheldon BL, O'Brien MW, Adamo MA. Growth hormone replacement therapy: is it safe to use in children with asymptomatic pituitary lesions? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(12):1525-1529. doi:10.1515/jpem-2021-0479
 216. Sumida M, Uozumi T MK et-al. Rathke cleft cysts: correlation of enhanced MR and surgical findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(3):525-532.
 217. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: A decade of change. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(3):145-155. doi:10.1159/000357673
 218. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol.* 2005;15(3):543-548. doi:10.1007/s00330-004-2531-x
 219. Kao SCS, Cook JS, Hansen JR, Simonson TM. MR imaging of the pituitary gland in central precocious puberty. *Pediatr Radiol.* 1992;22(7):481-484. doi:10.1007/BF02012988
 220. Sharafuddin M J, Luisiri A, Garibaldi L R, Fulk D L, Klein J B, Gillespie K N GER. MR imaging diagnosis of central precocious puberty: importance of changes in the shape and size of the pituitary gland. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:1167-1173.
 221. Quattrocchi CC, Errante Y, Mallio CA, et al. Effect of Age on High T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus and Globus Pallidus in a Large Population Exposed to Gadodiamide. *Invest Radiol.* 2018;53(4):214-222. doi:10.1097/RLI.0000000000000431
 222. Kanda T, Osawa M, Oba H, et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: Association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate

- administration. *Radiology*. 2015;275(3):803-809. doi:10.1148/radiol.14140364
223. Rossi Espagnet MC, Bernardi B, Pasquini L, Figà-Talamanca L, Tomà P, Napolitano A. Signal intensity at unenhanced T1-weighted magnetic resonance in the globus pallidus and dentate nucleus after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent in children. *Pediatr Radiol*. 2017;47(10):1-8. doi:10.1007/s00247-017-3874-1
 224. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564-570. doi:10.1016/S1474-4422(17)30158-8
 225. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. High-signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: Evaluation of the macrocyclic gadolinium-based contrast agent gadobutrol. *Invest Radiol*. 2015;50(12):805-810. doi:10.1097/RLI.0000000000000227
 226. Cao Y, Huang DQ, Shih G, Prince MR. Signal change in the dentate nucleus on T1-weighted MR images after multiple administrations of gadopentetate dimeglumine versus gadobutrol. *Am J Roentgenol*. 2016;206(2):414-419. doi:10.2214/AJR.15.15327
 227. Mallio CA, Rovira À, Parizel PM, Quattrocchi CC. Exposure to gadolinium and neurotoxicity: current status of preclinical and clinical studies. *Neuroradiology*. 2020;62(8):925-934. doi:10.1007/s00234-020-02434-8
 228. Fingerhut S, Sperling M, Holling M, et al. Gadolinium-based contrast agents induce gadolinium deposits in cerebral vessel walls, while the neuropil is not affected: An autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2018;136(1):127-138. doi:10.1007/s00401-018-1857-4
 229. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology*. 2017;285(2):546-554. doi:10.1148/radiol.2017161595
 230. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. 2018.
 231. Dünker D, Krause M, Gräfe D, Merckenslager A, Roth C, Sorge I. Do we need gadolinium-based contrast medium for brain magnetic resonance imaging in children? *Pediatr Radiol*. 2018;48(6):858-864. doi:10.1007/s00247-017-3999-2
 232. Bonneville JF. Long term MRI surveillance of pituitary macroadenomas: gadolinium is not obligatory. *Pituitary*. 2019;22(1):100-102. doi:10.1007/s11102-018-00931-x
 233. Gohla G, Bender B, Tatagiba M, Honegger J, Ernemann U, Roder C. Identification of tumor residuals in pituitary adenoma surgery with intraoperative MRI: do we need gadolinium? *Neurosurg Rev*. 2019. doi:10.1007/s10143-019-01202-4
 234. Huang J, Sarma A, Gupta N, Little S, Pruthi S. Noncontrast MRI Protocol for Selected Pediatric Pituitary Endocrinopathies: A Procedure with High Diagnostic Yield and

Potential to Reduce Anesthesia and Gadolinium-Based Contrast Exposure. *Am J Neuroradiol*. September 2021. doi:10.3174/ajnr.A7228

235. Almaghraby A, Jaju A, Ryan ME, Rychlik K, Habiby RL, Brickman WJ. Is Gadolinium Contrast Necessary for Pituitary MRI in the Evaluation of Pediatric Short Stature and Growth Hormone Deficiency? *Horm Res Paediatr*. 2021;94(5-6):201-210. doi:10.1159/000519031