

## Het 'empty sella'-syndroom als oorzaak van panhypopituitarisme

R.J.M.W. RENNENBERG, B. BRAVENBOER EN B.H.R. WOLFFENBUTTEL

Onder normale omstandigheden bevindt zich in de sella turcica aan de voorzijde van de schedelbasis de hypofyse. Het lege-sellasyndroom ('empty sella syndrome') kenmerkt zich door een lege holte zonder herkenbare hypofyse of met een kleine hypofyserest.<sup>1</sup> Door een defect in het diaphragma sellae of door verhoogde intracerebrale druk kan de subarachnoïdale ruimte zich uitbreiden tot intrasellair en hierdoor kunnen remodelering en vergroting van de sella ontstaan en afplatting van de hypofyse.

Klachten door een empty-sellasyndroom zijn vaak aspecifiek, doch meestal gerelateerd aan een verminderde functie van de hypofyse dan wel aan gezichtsveldproblemen door verplaatsing van het chiasma opticum. De presentatie kan, afhankelijk van de oorzaak, divers zijn, waardoor het beeld niet altijd direct herkend wordt.

In dit artikel beschrijven wij twee patiënten met verschillende oorzaken, klachten en symptomen van het empty-sellasyndroom. Voorts gaan wij in op klinische aspecten, het verschil tussen de primaire en de secundaire vorm en bespreken wij de behandeling van het empty-sellasyndroom aan de hand van de beschikbare literatuur.

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 78-jarige man, werd naar onze polikliniek verwezen door de huisarts in verband met vermoeidheid. In het verleden waren paroxysmale supraventriculaire tachycardie en hypertensie vastgesteld. Sinds 28 jaar had hij klachten van erectiele disfunctie, waarmee hij had 'leren leven'. Er was 9 jaar vóór de huidige presentatie elders bij een laboratoriumonderzoek een afwijkende schildklierwaarde gevonden: de spiegel van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) was 3,3 mU/l (normaal: 0,4-4,0) en de serumconcentratie van totaal T<sub>4</sub> bedroeg 35 nmol/l (normaal: 70-145). In de veronderstelling dat patiënt een hypothyreoïdie had, was hij behandeld met levothyroxine. Sinds 7 jaar klaagde patiënt over obstipatie; bij een eerdere analyse, 2 jaar tevoren in verband met moeheid, was daarvoor geen verklaring gevonden. Wel kreeg hij orale ijzersubstitutie in verband met deze moeheid en zijn wat bleke uiterlijk, zonder dat aanvullende diagnostiek was verricht naar een eventuele ijzerdeficiëntie. Sindsdien was zijn obstipatie verergerd. De speciële anamnese vermeldde langzaam progressieve moe-

### SAMENVATTING

Bij 2 patiënten, mannen van 78 en 42 jaar, werd een lege sella turcica ('empty sella syndrome') aangetroffen. De eerste patiënt kwam met chronische vermoeidheid, bij de tweede was de lege sella ontstaan als laattijdig gevolg van een eerdere neurochirurgische ingreep, die gevolgd was door uitwendige bestraling. Beiden hadden panhypopituitarisme. De diagnose werd gesteld met behulp van laboratoriumtests en MRI-onderzoek. Adequate behandeling bestond uit hormoonsuppletie. Het beloop van het empty-sellasyndroom is meestal goedaardig en met adequate suppletie van deficiënte hormonen wordt een goede kwaliteit van leven gehandhaafd.

heid, waarbij patiënt veel sliep en bij geringe inspanning totaal uitgeput raakte. Meer rust gaf niet meer energie. Het lichaamsgewicht was stabiel, de eetlust normaal.

Bij lichamelijk onderzoek viel een bleek uiterlijk op, met daarnaast een fijne rimpeling van de gezichtshuid. Voorts was er, behalve op het hoofd, nauwelijks haargroei op het lichaam, met weinig baardgroei en zeer weinig schaamhaar. De bloeddruk was 145/90 mmHg bij een pols van 66/min, regulair en eequaal. Het gewicht bedroeg 88 kg bij een lengte van 1,70 m. Het overige lichamelijk onderzoek gaf geen afwijkende bevindingen. Bij laboratoriumonderzoek lagen de hematologische parameters binnen de referentiewaarden, maar bleek hyponatriëmie te bestaan (tabel). Hormoononderzoek toonde een sterk verlaagde cortisolspiegel, een lage serumtestosteronwaarde bij eveneens lage waarden van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH), en een ondanks substitutietherapie relatief lage spiegel van vrij T<sub>4</sub>. De prolactineconcentratie was niet afwijkend, de waarde van insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) was zeer sterk verlaagd (zie de tabel). Tevens werd in het kader van de screening van de vermoeidheidsklachten een verhoogde ferritinewaarde gevonden en was bij immunoserologisch onderzoek de antinucleaire factor positief.

Op grond van de bevindingen van lichamelijk onderzoek en laboratoriumbepalingen werd de diagnose 'panhypopituitarisme' gesteld. De hyponatriëmie wordt hierbij geduid als het gevolg van overmatige productie van antidiuretisch hormoon.<sup>2</sup> Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een hypofysetumor als oorzaak, met verdringing van de gezonde hypofyse, of aan hemochromatose in de hypofyse dan wel auto-immuundestructie van de hypofyse. Bij aanvullend onderzoek was het gezichtsveldonderzoek niet afwijkend. MRI van de lever gaf geen aanwijzingen voor hemochromatose. MRI van de hypofyse liet het beeld van een lege sella turcica zien zonder aanwijzingen voor botdestructie (figuur 1). Patiënt werd behandeld met bijnierschorshormoon, in de vorm van cortisol 12,5 mg 2 dd. De schildklierhormoonsupstitutie werd aangepast en testosteronsuppletie werd gestart op geleide van de serumhormoonspiegels. Korte tijd na het begin van deze behandeling gaf patiënt aan zich weer uitstekend te voelen. De moeheid was vrijwel geheel verdwenen.

Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

Hr. R.J.M.W. Rennenberg, internist.

Catharina Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Eindhoven.

Hr. dr. B. Bravenboer, internist-endocrinoloog.

Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde-Endocrinologie, Groningen.

Hr. prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel, internist-endocrinoloog.

Correspondentieadres: hr.R.J.M.W.Rennenberg (rennen007@yahoo.com).

Laboratoriumuitslagen van patiënt A

<i>laboratoriumparameter</i>	<i>referentiewaarde</i>	<i>uitslag</i>
bezinking	< 20 mm/1e uur	10
Hb	8,5-11,0 mmol/l	8,4
leukocyten	4,0-10,0 × 10 <sup>9</sup> /l	5,4
ALAT	< 35 U/l	21
creatinine	71-106 µmol/l	111
kalium	3,9-5,0 mmol/l	3,5
natrium	136-146 mmol/l	129
vrij T <sub>4</sub>	8,6-20,1 pmol/l	7,6
TSH	0,14-3,8 mU/l	1,6
cortisol	190-650 umol/l	61
groeihormoon	< 15 mU/l	< 1
IGF-1	50-160 µg/l	9
FSH	1,4-13,0 U/l	1,7
LH	1,8-11,0 U/l	< 0,5
testosteron	10-40 nmol/l	0,4
prolactine	35-410 mU/l	228
ANA	negatief	positief
anti-dubbelstrengs-DNA	negatief	negatief
ferritine	10-240 µg/l	558
transferrineverzadiging	20-60%	58

ALAT = alanineaminotransferase; TSH = thyroïdstimulerend hormoon; IGF = insulineachtige groeifactor; FSH = follikelstimulerend hormoon; LH = luteïniserend hormoon; ANA = antinucleaire antistoffen.

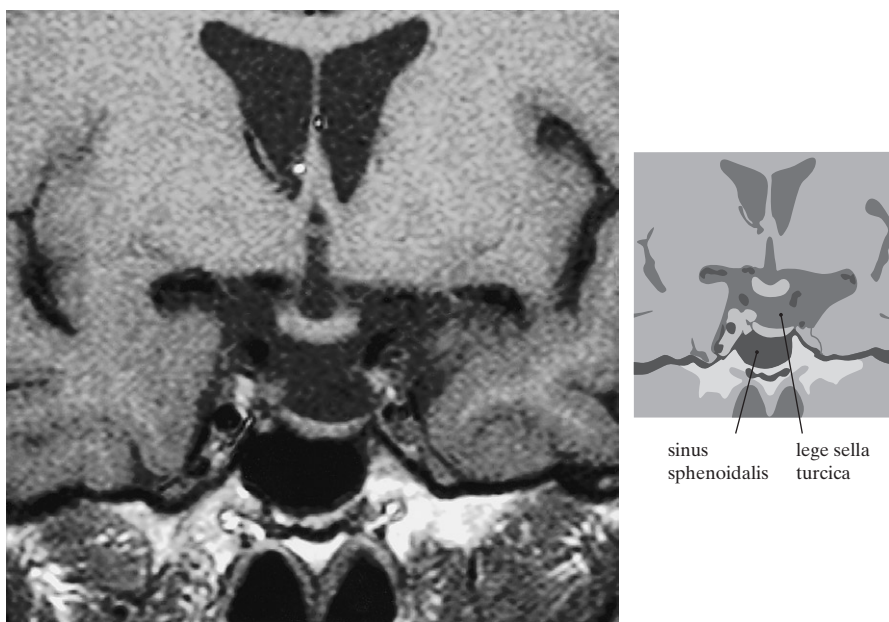
Patiënt B was een 42-jarige man die op 25-jarige leeftijd een transfrontopariëtale adenomectomie onderging in verband met een groeihormoonproducerend macroadenoom van de hypofyse, dat het klinische beeld van een acromegalie had teweeggebracht. Aangezien de acromegalie niet in remissie kwam, volgde hierop externe radiotherapie van de hypofyse-regio met 46 Gy; hierop ontstond geleidelijk een uitval van alle functies van de hypofysevoorkwab. Hiervoor kreeg patiënt hormoonsuppletie. Vanwege de nog persisterende klachten van de acromegalie werd hij tevens behandeld met octreotide-injecties subcutaan. Na 9 jaar werd de octreotidebehandeling gestaakt.

Op 37-jarige leeftijd werd de behandeling in onze polikliniek voortgezet. Op dat moment had patiënt nog altijd een persisterende geringe acromegalie met IGF-1-waarden tussen 315 en 512 µg/l (referentie: 202-433; de referentiewaarden verschillen van die in de tabel, want ze zijn sterk afhankelijk van leeftijd, geslacht en bepalingmethode) en nuchtere groeihormoonwaarden variërend van 2,7 tot 4,4 mU/l (referentie: 1-10). Hierop werd gestart met een langwerkend octreotidepreparaat in een uiteindelijke dosering van 30 mg, dat éénmaal per maand intramusculair werd toegediend, waarop de IGF-1-spiegel normaliseerde. Op 39-jarige leeftijd persisteerden nog lichte tot matige klachten van hoofdpijn en paresthesieën. Een hernieuwd MRI-onderzoek van de hypofyse liet een klein tumorresidu rechts lateraal zien, in een voor het overige lege sella turcica, passend bij een secundair empty-sellasyndroom (figuur 2). Er was geen evidente erosie van de sellabodem zichtbaar. Patiënt had geen gezichtsvelddproblemen en bij de laatste follow-up werd hij behandeld met suppletie met hydrocortison, levothyroxine en een testosterondepotpreparaat, alsmede met octreotide.

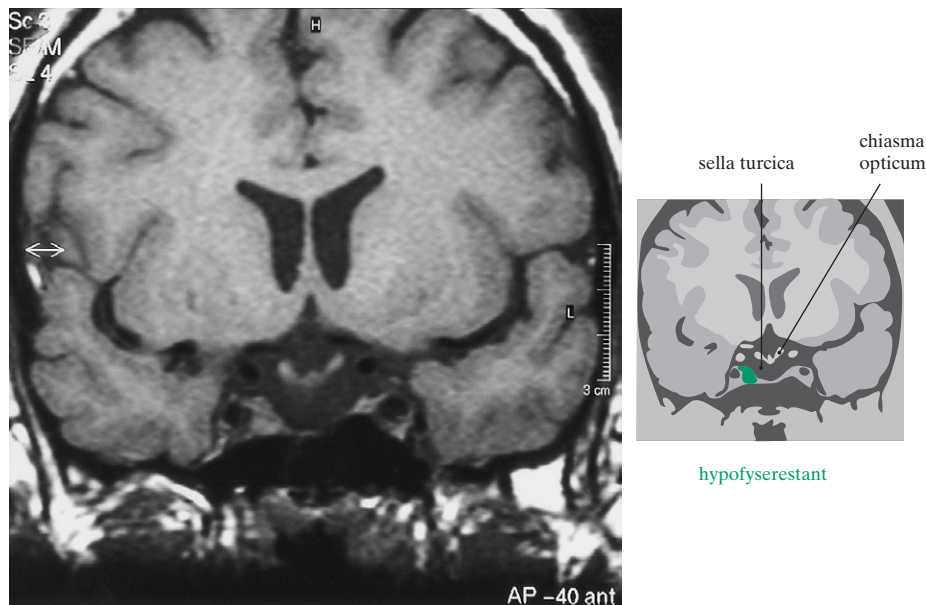
BESCHOUWING

De primaire vorm van het empty-sellasyndroom wordt bij obducties gevonden bij 5% van personen die overigens geen afwijkingen hebben. Er is nog steeds discussie of het hierbij gaat om een fysiologische of een pathologische variant.<sup>3,4</sup> Dit beeld gaat zelden gepaard met hormonale uitval of anatomische verandering van de sella.<sup>4</sup> Bij kinderen en adolescenten wordt het primaire syndroom soms ontdekt door hormonale uitval, leidend tot dwerggroei, diabetes insipidus, hyperprolactinemie of een verlate dan wel juist vervroegde puberteit.<sup>5,6</sup> Daarnaast is de aanwezigheid van antistoffen tegen hypofyseweefsel aangetoond bij sommige patiënten met een primair empty-sellasyndroom.<sup>7</sup>

De secundaire vorm van de lege sella ontstaat ten gevolge van ziekten of ingrepen in de hypofyse, zoals het



FIGUUR 1. MRI-afbeelding van patiënt A met een lege sella turcica zonder evident restant van de hypofyse.



FIGUUR 2. MRI-afbeelding van patiënt B met een lege sella turcica, waarin rechts een restant van de hypofyse is te zien.

post partum optredende syndroom van Sheehan, operatie of bestraling van het sellagebied.<sup>8</sup> Tevens kunnen subklinisch verlopende infarcten van prolactinomen en andere adenomen, dan wel de meer acuut verlopende hypofyseapoplexie, contractie van de bovenliggende cisternen in de sella veroorzaken.<sup>3,4,9,10</sup> Daarnaast is er nog een casus beschreven met een lege sella mogelijk ten gevolge van auto-immuunhypofysitis.<sup>11</sup> De secundaire vorm gaat zeer frequent gepaard met afwijkingen van de hypofysefunctie.

Bij onze eerste patiënt werd elders enkele jaren tevoren ten onrechte de diagnose 'primaire hypothyreoïdie' gesteld en werd substitutie met schildklierhormoon aangevangen. Duidelijk is dat de toen gevonden TSH-concentratie te laag was bij de sterk verlaagde waarde van de destijds gemeten totale T<sub>4</sub>-concentratie, een situatie waarbij aan een centrale oorzaak voor de hypothyreoïdie moet worden gedacht. Op grond van het klachtenpatroon met al 28 jaar bestaande erectiele disfunctie, 7 jaar geleden ontdekte hypothyreoïdie en progressieve moeheid gedurende jaren was het bestaan van hypofysedisfunctie waarschijnlijk, hetgeen bij laboratoriumonderzoek werd bewezen.

Differentiaaldiagnostisch zou het kunnen gaan om een primair dan wel om een secundair empty-sellasyndroom op basis van een eerder bestaand, maar niet-ontdekt prolactinoom of niet-hormonaal actief adenoom, dat mogelijk verdwenen was door subklinisch verlopen hypofyse-infarcten. Anamnestic waren er geen aanwijzingen dat er een episode met hypofysaire apoplexie was geweest, die zich meestal kenmerkt door acute hoofdpijn, braken, visus- en soms bewustzijnsstoornissen. Ook kan (pan)hypopituitarisme ontstaan als gevolg van stapelingsziekten als hemochromatose, maar daarbij wordt geen lege-sellabeeld aangetroffen.<sup>12,13</sup>

Hoewel onze eerste patiënt een licht verhoogde serumferritinewaarde had, was hemochromatose minder waarschijnlijk, mede gezien het ontbreken van verdere klinische symptomen hiervan en het ontbreken van aanwijzingen voor ijzerstapeling op een voor dit doel gemaakte MRI-scan van de lever. Een auto-immuunhypofysitis als oorzaak voor het ziektebeeld kon echter niet worden uitgesloten. Er waren klinisch geen symptomen die wezen op een auto-immuunziekte. De gevonden aanwezigheid van antinucleaire antilichamen (ANA) heeft een hoge sensitiviteit (95%) voor het aantonen van lupus erythematoses disseminatus (SLE), doch een lage specificiteit voor het hebben van een auto-immuunaandoening; de ANA-uitslag is nogal eens positief bij gezonden of bij ouderen zonder ziekteverschijnselen. Daarnaast is het empty-sellasyndroom vooral in verband gebracht met de zogenaamde pulstherapie met steroïden bij auto-immuunaandoeningen en niet met de auto-immuunziekte zelf,<sup>14</sup> hoewel er ook een patiënt is beschreven met intracranieële hypertensie ten gevolge van SLE bij wie een partiële lege sella werd gezien.<sup>15</sup> De bevindingen bij onze patiënt benadrukken in ieder geval dat men bij onbegrepen moeheid altijd hypocortisolisme dient te overwegen en bij vermoeden daarvan aanvullende diagnostiek moet verrichten.

Bij de tweede patiënt was de lege sella ontstaan als laatijdig gevolg van een eerdere neurochirurgische ingreep, gevolgd door uitwendige bestraling. Vooral dit laatste heeft een langdurige (na)werking, waardoor uiteindelijk het secundaire lege-sellabeeld bij MRI kan ontstaan. Ook als er een lege-sellabeeld is, kan er toch nog steeds hormonale overproductie zijn op basis van een klein adenoom dat groeihormoon of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) produceert. In 2 wat oudere studies met ieder 76 patiënten worden de meest voorko-

mende kenmerken en symptomen bij volwassenen beschreven, waarbij de diagnose werd gesteld met methoden die heden ten dage ouderwets aandoen: pneumoencefalografie en cisternografie dan wel CT.<sup>16 17</sup> Empty-sellasyndroom kwam meestal voor bij vrouwen van middelbare leeftijd; frequent zijn er overgewicht en hypertensie.<sup>4 16 17</sup> In één studie had van alle patiënten met hoofdpijn 22% pijn zoals zou kunnen passen bij empty-sellasyndroom, namelijk frontaal of achter ogen of neus, veranderend door de Valsalva-manoeuvre.<sup>17</sup> Andere symptomen passen bij de toegenomen intracranieële druk, zoals bilateraal papiloedeem (5-20%), gezichtsvelduitval, soms in combinatie met papiloedeem (20%) of opticusatrofie (11%).<sup>16 17</sup> In een studie met een geselecteerde populatie was er bij 55% van de patiënten sprake van endocriene stoornissen. Het betrof meestal hyperprolactinemie (32%) en/of menstruele stoornissen (24%) en/of partieel hypopituitarisme (16%).<sup>17</sup> Bij uitval van de hypofyse zijn er vaak hypogonadotroop hypogonadisme met verminderde libido, erectiestoornissen, gynaecomastie en verminderde lichaamsbehandling.<sup>1</sup> Voor de diagnostiek is tegenwoordig MRI van de hypofyse de methode van eerste keus. Men ziet dan minimaal (zie figuur 1) of geen hypofyseweefsel (zie figuur 2) in de sella turcica, die dan gevuld is met liquor.

Bij een patiënt met het empty-sellasyndroom en een normale functie van de hypofysevoorkwab volstaat geruststelling.<sup>17</sup> Symptomen van hormonale uitval zijn een reden voor endocrinologische screening van de hypofysefunctie en – bij geconstateerde uitval – suppletie van de deficiënte hormonen. Opvallend hierbij is dat vrijwel nooit diabetes insipidus ontstaat.<sup>1 4 5 18</sup> Bij de meeste secundaire oorzaken wordt hypofyse-uitval door de ingreep of aandoening al verwacht en wordt de patiënt daar meestal op onderzocht en zo nodig behandeld. Bij dergelijke patiënten moet substitutie van bijnierschors- en schildklierhormoon, als levensnoodzakelijke hormonen, plaatsvinden. Suppletie met oestrogenen of testosteron is vooral van belang voor vermindering van het cardiovasculaire risico, preventie van osteoporose, ontwikkeling van spiermassa, effectieve hematopoëse en algemeen welbevinden.<sup>6</sup> Groeihormoonsuppletie is sinds de beschikbaarheid van recombinant groeihormoon een optie bij patiënten met klachten en verschijnselen die compatibel zijn met het groeihormoondeficiëntiesyndroom, zoals afgenomen spiermassa en lusteloosheid.<sup>19</sup>

Bij gezichtsvelduitval of liquorroef is er een indicatie voor neurochirurgisch ingrijpen. Gezichtsvelduitval kan veroorzaakt worden door herniatië van het chiasma opticum in de sellaire ruimte. Mogelijkheden zijn dan het opvullen van de holte met vet- of spierweefsel.<sup>6</sup>

In het algemeen mogen wij op grond van de beschikbare literatuur concluderen dat het empty-sellasyndroom een meestal goedaardig verloopende aandoening is, waarbij met de juiste follow-up of hormoonsuppletie de kwaliteit van leven op een adequaat niveau gehandhaafd blijft.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*Empty-sella syndrome as the cause of panhypopituitarism.* – In two patients, men aged 78 and 42 years respectively, an empty-sella syndrome was found. The first patient presented with chronic fatigue, in the second the empty sella was the late result of prior neurosurgery followed by external irradiation. Both suffered from panhypopituitarism. In both cases the diagnosis was confirmed following laboratory tests and MRI. Hormone-replacement therapy was found to provide adequate treatment. The course of the empty-sella syndrome is usually benign and with adequate hormone-replacement therapy a good quality of life is maintained.

#### LITERATUUR

- Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, Janzer R, Uské A, Mirimanoff RO, et al. Diagnosis, treatment and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:236-69.
- Yatagai T, Kusaka I, Nakamura T, Nagasaka S, Honda K, Ishibashi S, et al. Close association of severe hyponatremia with exaggerated release of arginine vasopressin in elderly subjects with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2003;148:221-6.
- Bjerre P, Gyldensted C, Riishede J, Lindholm J. The empty sella and pituitary adenomas. *Acta Neurol Scand* 1982;66:82-92.
- Robinson DB, Michaels RD. Empty sella resulting from the spontaneous resolution of a pituitary macroadenoma. *Arch Intern Med* 1992;152:1920-3.
- Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carla G, Cicognani A, et al. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:767-71.
- Vance ML. The empty sella. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:38-40.
- Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishihara M, et al. Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:633-8.
- Meyrignac C, Mouchet M, Degos JD, Pialoux G. Insuffisance antehypophysaire révélatrice d'une selle turcique vide. *Rev Med Interne* 1986;7:512-3.
- Aron D, Findling J, Tyrell J. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan F, Strewler G, editors. *Basic and clinical endocrinology*. 5th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p. 123-4.
- Yucesoy K, Yuceer N, Goktay Y. Empty sella syndrome following pituitary apoplexy. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:355-6.
- Nishiyama S, Takano T, Hidaka Y, Takada K, Iwatani Y, Amino N. A case of postpartum hypopituitarism associated with empty sella: possible relation to postpartum autoimmune hypophysitis. *Endocr J* 1993;40:431-8.
- Wahid S, Ball S. The pituitary gland and hereditary haemochromatosis. *Lancet* 2001;357:115.
- Hempenius LM, Dam PS van, Marx JJ, Koppeschaar HP. Mineralocorticoid status and endocrine dysfunction in severe hemochromatosis. *J Endocrinol Invest* 1999;22:636-76.
- Kobayashi S, Warabi H, Hashimoto H. Hypopituitarism with empty sella after steroid pulse therapy. *J Rheumatol* 1997;24:236-8.
- Nampoory MR, Johny KV, Gupta RK, Constandi JN, Nair MP, al-Muzeiri I. Treatable intracranial hypertension in patients with lupus nephritis. *Lupus* 1997;6:597-602.
- Jaffer KA, Obbens EA, El Gammal TA. 'Empty' sella: review of 76 cases. *South Med J* 1979;72:294-6.
- Gallardo E, Schächter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, et al. The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:529-33.
- Schmoor P, Algayres JP, Coutant G, Soulié B, Ceccaldi B, Bili H, et al. Panhypopituitarisme révélatrice un syndrome de la selle turcique vide. *Rev Med Interne* 1998;19:565-7.
- Cummings DE, Merriam GR. Growth hormone therapy in adults. *Annu Rev Med* 2003;54:513-33.

Aanvaard op 14 augustus 2003