Cerebrospinal meningitis in a 30-year-old patient as first manifestation of pituitary macroadenoma

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u 30-letniego pacjenta jako pierwsza manifestacja makrogruczolaka przysadki

Elżbieta Andrysiak-Mamos¹, Ewa Żochowska¹, Agnieszka Kaźmierczyk-Puchalska¹, Leszek Sagan², Elżbieta Sowińska-Przepiera¹, Małgorzata Zajac-Marczewska³, Ireneusz Kojder², Anelli Syrenicz¹

¹ Klinika Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz

² Klinika Neurochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PUM Leszek Sagan

³ Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski

SUMMARY

Introduction: The most common clinical and neurological signs and symptoms of pituitary macroadenomas include headache, vision impairment and cranial nerve palsy.

Case report: The patient presented in this article was admitted to the Intensive Care Unit at regional hospital; at admission, the patient was unconscious, he had convulsions and spasms, and a 3-day history of headache and body temperature up to 41.5°C. The patient with suspected neuroinfection was transferred to the Department of Infectious Diseases, Pomeranian Medical University, where cerebrospinal meningitis of bacterial etiology was established based on cerebrospinal fluid investigations and the presence of pituitary abscess was suggested based on magnetic resonance imaging (MRI). MRI findings included an extensive pathological lesion with the diameter of 27 × 28 × 38 mm located in the sellar-suprasellar region, with intensive peripheral contrast enhancement. The lesion protrudes into the sphenoid sinus through the lowered bottom of sella turcica and the fluid content has also been visualized in the sphenoid sinus. After 10-day antibiotic therapy, the patient was transferred to neurosurgery ward for surgical treatment. The pathological lesion was partially evacuated during right frontotemporal craniotomy. The patient's general condition after the surgery was moderately severe; the patient was conscious, able to follow simple commands, presenting hemiparesis of the left side of the body,

particularly affecting left lower limb and with speech disturbances. The signs of hypopituitarism affecting all hormonal axes were also observed and the patient was transferred to the Department of Endocrinology Pomeranian Medical University for further treatment. Follow-up MRI scan continued to show the presence of pathological mass in the sellar-suprasellar region, which penetrated into the sphenoid sinus through damaged sellar bottom. After correction of reduced hormone levels and several weeks of antibiotic therapy, the patient was transferred to the Department of Neurosurgery Pomeranian Medical University for further surgical treatment. Transsphenoidal resection of the sellar-suprasellar tumor and sphenoid sinus reconstruction were performed. Histopathology report confirmed the diagnosis of pituitary adenoma. The patient in relatively good condition, with partial hemiparesis on the left side of the body, able to stand with support, not able to walk, with speech disturbances and able to follow commands was transferred to the rehabilitation center. One year later, follow-up MRI scan showed deepened sella turcica, filled with a mass corresponding to postoperative material. No evidence of disease progression has been found.

Conclusion: Neuroinfection may be the first manifestation of pituitary macroadenoma

Key words: pituitary tumor, macroadenoma, meningitis, hypopituitarism.

STRESZCZENIE

Wstęp: Do najczęściej występujących objawów klinicznych neurologicznych makrogruczolaków przysadki należą bóle głowy, zaburzenia widzenia, porażenia nerwów czaszkowych.

Opis przypadku: Pacjent został przyjęty na oddział intensywnej terapii szpitala rejonowego nieprzytomny, z drgawkami i prężeniami. W 3-dniowym wywiadzie: bóle głowy i gorączka do 41,5°C. Z podejrzeniem neuroinfekcji został przekazany do Kliniki Chorób Zakaźnych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM), gdzie w trakcie diagnostyki

potwierdzono bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz zasugerowano podejrzenie ropnia przysadki na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR). W MR stwierdzono w okolicy siodłowo-nadsiodłowej rozległą zmianę patologiczną o wielkości 27 × 28 × 38 mm z intensywnym brzeźnym wzmocnieniem kontrastowym. Poprzez obniżone dno siodła tureckiego zmiana wpłynęła do zatoki klinowej, w której widoczna jest także płynna treść. Po 10-dniowej antybiotykoterapii pacjent został przekazany na oddział neurochirurgiczny celem leczenia operacyjnego.

W trakcie zabiegu kraniotomii czołowo-skroniowej prawostronnej dokonano częściowej ewakuacji zmiany patologicznej. Stan ogólny pacjenta po zabiegu średnio-ciężki, pacjent przytomny, spełnia proste polecenia z niedowładem lewostronnym, zwłaszcza w zakresie lewej kończyny dolnej, z zaburzeniami mowy. Stwierdzono także objawy niedoczynności przysadki mózgowej w zakresie wszystkich osi hormonalnych i przekazano chorego do dalszego leczenia do Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PUM. W wykonanym kontrolnym MR stwierdzono nadal obecność masy patologicznej w okolicy siodłowo-nadsiodłowej, która poprzez zniszczone dno siodła penetruje w głąb zatoki klinowej. Pacjent po wyrównaniu niedoborów hormonalnych oraz kilkutygodniowej antybiotykoterapii został przekazany do Kliniki Neurochirurgii PUM w celu

dalszego leczenia operacyjnego. Wykonano przezklinową resekcję guza siodłowo-nadsiodłowego oraz plastykę zatoki klinowej. W rozpoznaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie gruczolaka przysadki. Pacjent w stanie ogólnym dość dobrym z częściowym niedowładem lewostronnym, stojący z podparciem, niechodzący, z zaburzeniami mowy, spełniający polecenia został przekazany do ośrodka rehabilitacyjnego. Po roku w kontrolnym badaniu MR siodło tureckie pogłębione, wypełnione masą odpowiadającą materiałowi pooperacyjnemu. Danych dla obecności wznowy procesu rozrostowego nie stwierdzono.

Wniosek: Neuroinfekcja może być pierwszą manifestacją makrogruczolaka przysadki.

Słowa kluczowe: guz przysadki, makrogruczolak, zapalenie opon mózgowych, niedoczynność przysadki.

INTRODUCTION

The development of diagnostic imaging techniques, particularly magnetic resonance imaging, made it possible to diagnose the tumors of the pituitary gland with increasing frequency. In the general population, the incidence of clinically evident pituitary tumors is approx. 0.1% [1], while incidentaloma of the pituitary gland are detected in more than 16% of patients undergoing brain scanning [2]. Pituitary adenomas may be classified by their size, hormone activity, invasiveness and aggressive nature [3, 4]. Functional classification is based on hormonal function of the tumor manifesting as elevated serum levels of anterior pituitary hormones and confirmed with immunohistochemical investigations of tumor tissue postoperative material [3, 4, 5]. Most typically, pituitary tumors release prolactin (PRL), growth hormone (GH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), while the secretion of gonadotropins (usually follicle-stimulating hormone, FSH) is less common and the release of thyroid-stimulating hormone (TSH) is very rare [5]. The tumor may be also responsible for hypopituitarism as a consequence of the pressure or damage to pituitary tropic cells by the adenoma [6]. Local symptoms related to the presence and growth of pituitary tumor include headache, blurred vision, color vision deficiency, restricted field of vision, optic nerve atrophy and relative afferent pupillary defect (RAPD) [7, 8, 9]. In clinical practice, pituitary tumors are most typically of benign nature, with slow growth or even not-growing at all [6]. We would like to present an extremely rare case of a 30-year-old man with severe neuroinfection, i.e. bacterial cerebrospinal meningitis as the first manifestation of pituitary tumor.

CASE REPORT

In December 2011, a 30-year-old man without history of significant diseases was admitted to the Intensive Care Unit. At admission, the patient's general condition was severe and he had respiratory insufficiency. The patient has suffered from headache of increasing intensity persisting for 3 days and body temperature up to 41.5°C. The following signs were observed at admission: vomiting, spasms and convulsions with loss of consciousness.

WSTĘP

Rozwój diagnostyki obrazowej, w tym przede wszystkim rezonansu magnetycznego (MR) spowodował, że guzy przysadki rozpoznawane są coraz częściej. W populacji ogólnej częstość występowania jawnych klinicznie guzów przysadki wynosi ok. 0,1% [1], podczas gdy obecność *incidentaloma* przysadki u pacjentów wykonujących badania obrazowe mózgowia stwierdza się u ponad 16% badanych [2]. Gruczolaki przysadki mogą być klasyfikowane w zależności od ich wielkości, aktywności hormonalnej, inwazyjności i agresywności [3, 4]. Klasyfikacja funkcjonalna oparta jest na czynności hormonalnej guza charakteryzującej się obecnością podwyższonych stężeń w surowicy hormonów przedniego płata przysadki. Potwierdzona jest badaniami immunohistochemicznymi w materiale pooperacyjnym tkanki guza [3, 4, 5]. Najczęściej guzy przysadki wydzielają prolaktynę (PRL), hormon wzrostu (GH), hormon adrenokortykotropowy (ACTH), rzadziej gonadotropiny (zwykle folikulotropinę – FSH) i bardzo rzadko tyreotropinę (TSH) [5]. Następstwem guza może być także niedoczynność przysadki wynikająca z ucisku lub zniszczenia komórek tropowych przysadki przez gruczolaka [6]. Do objawów miejscowych będących następstwem obecności i wzrostu guza przysadki należą bóle głowy, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia kolorów, ograniczenie pola widzenia, atrofia nerwu wzrokowego i względna wada drogi dośrodkowej żrenicy (*relative afferent pupillary defect* – RAPD) [7, 8, 9]. W praktyce klinicznej najczęściej obserwuje się łagodny charakter guza przysadki z powolną dynamiką wzrostu lub nawet jej brakiem [6].

W pracy przedstawiono niezwykle rzadko występujący przypadek 30-letniego mężczyzny, u którego pierwszą manifestacją guza przysadki była ciężka neuroinfekcja w postaci bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoletni mężczyzna, dotychczas zdrowy, w grudniu 2011 r. w stanie ogólnym ciężkim, z niewydolnością oddechową został przyjęty na Oddział Intensywnej Opieki

FIGURE 1. CT brain scan showing the pituitary tumor penetrating the sphenoid sinus

RYCINA 1. Tomografia komputerowa mózgowia uwidaczniająca guza przysadki penetrującego do zatoki klinowej

FIGURE 2. MRI of the brain in sagittal and frontal planes, showing the pituitary tumor penetrating the fluid-filled sphenoid sinus

RYCINA 2. Rezonans magnetyczny mózgowia, w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej, uwidaczniający guza przysadki penetrującego do zatoki klinowej wypełnionej płynną treścią

Laboratory findings included leukocytosis 18.8 G/L (normal range: 4–10), anemia with hemoglobin level of 12.9 g/dL (normal range: 14–18), slightly elevated C-reactive protein 9.9 mg/dL (normal range: 0–5) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 28 mm/h (normal range: 0–15), high procalcitonin level: 43 ng/mL (normal range: <0.5). CT scan of the brain showed the distension of sella turcica by a pathological lesion with the size of 25 × 25 mm, with the pituitary tumor penetrating the sphenoid sinus (Figure 1). The patient was transferred to the Department of Infectious Diseases with suspected neuroinfection, and general cerebrospinal fluid investigation (Table 1) confirmed the diagnosis of cerebrospinal meningitis while bacteriology tests showed pneumococcal infection (*Streptococcus pneumoniae*). Broad-spectrum targeted antibiotic therapy (cefotaxime, vancomycin) and intravenous hydrocortisone were started and the patient's condition initially improved, but on day 3 of hospitalization, his general status deteriorated and inflammation

Medycznej (OIOM). W wywiadzie od 3 dni narastające bóle głowy z gorączką do 41,5°C, w dniu przyjęcia: wymioty, prężenia i drgawki z utratą przytomności. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę 18,8 G/L (norma 4–10), niedokrwistość z hemoglobina 12,9 g/dL (norma 14–18) nieznacznie podwyższone stężenie białka C reaktywnego 9,9 mg/dL (norma 0–5) i opad krwinek czerwonych (OB 28 mm/godz., norma 0–15), wysokie stężenie prokalcytoniny 43 ng/mL (norma <0,5). Wykonana tomografia komputerowa (TK) mózgowia ujawniła rozdęcie siodła tureckiego przez twór patologiczny o wymiarach 25 × 25 mm z penetracją guza przysadki do zatoki klinowej (ryc. 1). Z podejrzeniem neuroinfekcji pacjent został przekazany do Kliniki Chorób Zakaźnych PUM, gdzie badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego (tab. 1) potwierdziło zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a badanie bakteriologiczne wykazało zakażenie dwóinką zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*). Włączono szerokospektralną antybiotykoterapię celowaną

TABLE 1. Investigation of cerebrospinal fluid sampled from patient with pituitary tumor and cerebrospinal meningitis**TABELA 1.** Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjenta z guzem przysadki i zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych

Parameters assessed in cerebrospinal fluid / normal result	Result
Color / barwa	straw / słomkowa
Transparency / przejrzystość	cloudy / mętny
Cytosis / cytoza (0–5/uL)	2655
Protein / białko (15–45 mg/dL)	236
Glucose / glukoza (55–80 mg/dL)	52
Pandy's test / odczyn Pandeyego	positive / dodatni
Nonne-Appelt reaction / odczyn Nonne-Appelta	positive / dodatni

markers started to grow. Hormone tests showed low thyroid axis hormone levels (levothyroxine replacement therapy was started) and low prolactin levels, very low GH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels. ACTH and serum cortisol levels measured during intravenous hydrocortisone treatment were 7.7 pg/mL and 15.3 µg/dL, respectively (Table 2). As the patient's condition continued to deteriorate and based on magnetic resonance imaging (MRI) findings, the presence of pituitary abscess was suspected. MRI scan of sellar-suprasellar region showed a pathological structure with the size of 3.8 × 2.7 × 2.8 cm, with intensive peripheral contrast enhancement, protruding into the sphenoid sinus through the bottom of sella turcica; fluid content has also been visualized in the sphenoid sinus (Figure 2). After 10 days of antibiotic therapy, the patient had a neurosurgery – fenestration and partial removal of pathological masses were performed through transcranial approach in order to ease tension on optic chiasm. Post-operative histopathology findings included only fragments of connective tissue and blood vessels as well as eosinophilic masses with isolated neutrophils. Follow-up hormone tests indicated multiple pituitary hormone deficiency. Very low GH, IGF-1 and PRL levels, reduced TSH and

(cefotaxime, vancomycin), dożylnie hydrokortyzon, uzyskując początkowo stabilizację stanu pacjenta, jednak w 3. dobie hospitalizacji nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego z narastaniem parametrów zapalnych. Wykonane badania hormonalne wykazały niskie stężenie hormonów osi tarczycowej (włączono leczenie substytucyjne lewotyroksyną) i PRL, bardzo niskie stężenia GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1). Oznaczone w trakcie leczenia dożylnego hydrokortyzonem stężenia ACTH i kortyzolu w surowicy wynosiły odpowiednio 7,7 pg/mL i 15,3 µg/dL (tab. 2). Z uwagi na pogarszający się stan kliniczny i obraz MR wysunięto podejrzenie ropnia przysadki. W MR okolicy siodłowo-nadsiodłowej uwidocznił się patologiczną strukturę 3,8 × 2,7 × 2,8 cm z intensywnym brzeżnym wzmocnieniem kontrastowym, która poprzez dno siodła tureckiego wpuklała się do zatoki klinowej, wypełnionej płynną treścią (ryc. 2). Po 10 dniach antybiotykoterapii pacjenta operowano neurochirurgicznie – z dojścia przezczaszkowego wykonano fenestrację i częściowe usunięcie mas patologicznych w celu odbarczenia skrzyżowania nerwów wzrokowych. Pooperacyjny wynik badania histopatologicznego wykazał jedynie fragmenty tkanki łącznej i naczyń krwionośnych oraz kwasochłonne masy z pojedynczymi neutrofilami. Kontrolne badania hormonalne wskazywały na wielohormonalną niedoczynność przysadki. Stwierdzono bardzo niskie stężenia GH, IGF-1, PRL, obniżone stężenia TSH i hormonów tarczycy oraz w dolnej granicy normy stężenia hormonów osi gonadalnej: LH i FSH z niskim stężeniem testosteronu (tab. 2). W trakcie terapii dożylnego hydrokortyzonem stężenia hormonów osi nadnerczowej wynosiły: ACTH <10,0 pg/mL i kortyzolu w ciągu doby 48,9–29,4–42,5–19,6 µg/mL. Ponadto zaobserwowano objawy przejściowej moczości prostej z niskim ciężarem właściwym moczu. W obrazie klinicznym dominowały zaburzenia neurologiczne pod postacią mioklonii mięśni twarzy i napadów drgawkowych, niedowładu lewostronnego zwłaszcza w zakresie lewej kończyny dolnej i afazji motorycznej, pacjent leżący, spełniał proste polecenia. Celem wyrównania niedoborów

TABLE 2. Pituitary axis hormones over time during the hospitalization of the patient with pituitary macroadenoma and cerebrospinal meningitis**TABELA 2.** Stężenia hormonów osi przysadkowej w trakcie kolejnych miesięcy hospitalizacji pacjenta z makrogruczolakiem przysadki i zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych

Parameter / normal range Parametr / normy	Baseline Wstępne	After first surgery po 1. operacji	After second surgery po 2. operacji	2 years after surgery 2 lata po operacji
TSH (0.27–4.2 µIU/mL)	0.176	0.162	0.007	0.006
FT4 (0.93–1.7 ng/mL)	0.43	0.67	1.38	1.64
FT3 (1.8–4.6 pg/mL)	1.06	1.88	3.33	3.54
ACTH (0–46.0 pg/mL)	7.7	<10.0	<10.0	<10.0
Cortisol / kortyzol (5.0–25.0 µg/dL)	15.3	48.9–29.4	2.03–20.8	2.1–27.5
GH (<3 ng/mL)	0.01	<0.05	<0.05	<0.05
IGF-1 (115–307 ng/mL)	<25	<25	45.8	80.65
PRL (4.6–21.4 ng/mL)	1.1	0.21	0.803	1.16
FSH (1.5–8.0 mIU/mL)		2.29	2.07	2.06
LH (1.7–8.6 mIU/mL)		2.76	1.1	1.12
Testosterone / testosteron (2.8–8.0 ng/mL)		0.005	0.085	2.58

TSH – thyroid-stimulating hormone / hormon tyreotropowy, FT4 – free thyroxine / wolna tyroksyna, FT3 – free triiodothyronine / wolna trójiodotyronina, ACTH – adrenocorticotrophic hormone / hormon adrenokortykotropowy, IGF-1 – insulin-like growth factor 1 / insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1, GH – growth hormone / hormon wzrostu, FSH – follicle-stimulating hormone / hormon folikulotropowy, LH – luteinizing hormone / hormon luteinotropowy, PRL – Prolactin / prolaktyna

FIGURE 3. MRI of the brain in sagittal and frontal planes: the image after second neurosurgery

RYCINA 3. Rezonans magnetyczny mózgowia, w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej, obraz po drugim zabiegu neurochirurgicznym

thyroid hormone levels as well as low normal range levels of gonadal axis hormones: LH and FSH with low testosterone concentration were observed (Table 2). During intravenous hydrocortisone therapy, adrenal axis hormone levels were as follows: ACTH <10.0 pg/mL and cortisol levels during the 24-h period: 48.9–29.4–42.5–19.6 ug/mL. Additionally, the signs of transient diabetes insipidus were observed with low values of urine specific gravity. The predominant clinical signs included neurological disorders manifested as facial myoclonus and seizures, hemiparesis of the left side of the body, particularly affecting left lower limb and motor aphasia; the patient was bed-bound and able to follow simple commands. In order to correct hormone deficiencies, the patient was transferred to the Department of Endocrinology at Pomeranian Medical University; another MRI scan of the brain showed a pathological structure with the size of $3.8 \times 2.5 \times 2.8$ cm located in the sellar-suprasellar region, which penetrated into the fluid-filled sphenoid sinus through damaged sellar bottom – no significant differences were observed as compared to pre-operative MRI scan. In February 2012, after several weeks of antibiotic therapy and correction of thyroid and adrenal axis hormones, the patient was transferred to the Department of Neurosurgery at Pomeranian Medical University for surgical treatment: transsphenoidal resection of the pathological masses and sphenoid sinus reconstruction were performed. Post-operative histopathology report described pituitary macroadenoma with the size of 28×39 mm. Immunohistochemistry findings included: ACTH (–), GH (–), PRL (+/–), LH (+), FSH (+/–), TSH (–). Follow-up MRI scans of the brain and the pituitary gland (in 2013, 2014 and 2015) showed postoperative changes in sella turcica with the sagittal dimension dilated up to 18mm, with left shift of the pituitary stalk, without evidence of disease progression (Figure 3). Currently, the patient presents multiple anterior pituitary hormone deficiency and receives replacement doses of adrenal, thyroid and gonadal axis hormones. Serum hormone levels 2 years after surgery are given in Table 2. The patient attends intensive program of physical rehabilitation and his psychomotor status is improving:

hormonalnych pacjenta przekazano do Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PUM, gdzie wykonany kolejny MR mózgowia ujawnił w okolicy siodłowo-nadsiodłowej patologiczną strukturę o wymiarach $3,8 \times 2,5 \times 2,8$ cm wpuklającą się przez zniszczone dno siodła do zatoki klinowej, wypełnionej płynną treścią – obraz bez istotnej różnicy w stosunku do opisu sprzed zabiegu neurochirurgicznego. W lutym 2012 r., po kilkutygodniowej antybiotykoterapii i wyrównaniu hormonalnym w zakresie osi tarczycowej i nadnerczowej, pacjent został przekazany do Kliniki Neurochirurgii PUM, gdzie w dostępie przezklinowym usunięto masy patologiczne oraz wykonano plastykę zatoki klinowej. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym opisano makrogruczolaka przysadki o wymiarach 28×39 mm. Badania immunohistochemiczne wykazały: ACTH (–), GH (–), PRL (+/–), LH (+), FSH (+/–), TSH (–). Kontrolne badania MR mózgowia i przysadki (lata 2013–2015) ujawniły zmiany pooperacyjne w poszerzonym do 18 mm w wymiarze strzałkowym siodle tureckim, z przesunięciem szypuły przysadki na stronę lewą, bez cech wznowy procesu rozrostowego (ryc. 3). Obecnie pacjent prezentuje wielohormonalną niedoczynność przedniego płata przysadki, jest leczony dawkami substytucyjnymi w zakresie osi nadnerczowej, tarczycowej, gonadalnej. Wartości stężeń hormonów w surowicy u pacjenta po 2 latach od operacji przedstawiono w tabeli 2. Pacjent jest intensywnie rehabilitowany ruchowo, z poprawą stanu psychoruchowego: stojący z podparciem, wykonujący proste polecenia, nadal utrzymujący się zaburzenia mowy.

DYSKUSJA

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu guza przysadki występuje rzadko. Częstość jest trudna do oszacowania, bo opiera się na opisach przypadków. W piśmiennictwie przedstawiono pojedyncze prezentacje pacjentów, u których wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego,

he is able to stand with support, follow simple commands but still suffers from speech disturbances.

DISCUSSION

Bacterial cerebrospinal meningitis associated with pituitary tumor is rare. It is difficult to estimate its frequency as it is based on case reports. Isolated cases have been reported in literature presenting patients with cerebrospinal fluid leakage caused by pituitary macroadenoma invasion or medical intervention resulting in cerebrospinal meningitis [10]. Potential pathogens listed in these reports included predominantly *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* [10], but pneumococcal meningitis (*Streptococcus pneumoniae*) was the most common [11, 12, 13]. The neuroinfection is caused by the contamination of cerebrospinal fluid leaking through cranial bones which had been damaged by the infiltrating pituitary tumor, and clearing the way for nasopharyngeal microorganisms [11, 14]. One of the first analyses estimating the incidence of pituitary adenoma and the presence of cerebrospinal fluid leakage found that out of 114 macroprolactinoma patients, 10 had CSF rhinorrhea, while in 181 patients with nonfunctioning pituitary macroadenoma, CSF rhinorrhea was not observed at all [15]. In 10 patients described in that report, seven had rhinorrhea as a consequence of dopamine agonist therapy, in three patients, the rhinorrhea was spontaneous and two people with rhinorrhea developed bacterial cerebrospinal meningitis [15]. Our patient, just as the case reported by *Margari* and *Page* [13], did not present CSF leakage which might increase the risk of CNS infection, despite the fact that macroadenoma was protruding beyond sella turcica and there was bacteriological evidence for pneumococcal meningitis. Likewise, *Boscolo et al.* [16] reported a case of macroprolactinoma and meningitis without CSF leakage. These authors emphasize that meningitis should be ruled out in those patients with pituitary tumor who present with headache and elevated inflammation markers, even in the absence of rhinorrhea [16]. Our patient developed acute bacterial cerebrospinal meningitis associated with pituitary macroadenoma which did not demonstrate hormone activity. So far, the cases of meningitis associated with invasive macroprolactinoma were mainly reported [11, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. When the diagnosis and treatment come too late, the mortality of neuroinfections in pituitary tumor patients increases [11, 17, 18]. Among 23 cases of secondary infections in pituitary adenoma patients reported in literature, the mortality rate was 26% despite antibiotic therapy and surgical treatment [19]. As a consequence of the tension exerted by the tumor on pituitary tissue, our patient developed multiple pituitary hormone deficiency requiring continuous replacement therapy. Hypopituitarism may be also caused by the meningitis itself [20]. The deficiency of pituitary axis hormones may also lead to increased mortality caused by the diseases of cardiovascular and respiratory systems or by cerebrovascular disturbances [21]. Severe clinical condition of our patient was not only attributable to the neuroinfection but

będący konsekwencją inwazji makrogruczolaka przysadki lub interwencji medycznej, powodował zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [10]. Wśród potencjalnych patogenów wymieniane były głównie: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* [10], ale najczęściej zapalenie wywoływała dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) [11, 12, 13]. Przyczyną opisywanej neuroinfekcji jest zakażenie płynu mózgowo-rdzeniowego przeciekającego przez kości czaszki uszkodzone wskutek naciekającego guza przysadki, co umożliwia wejście mikroorganizmów nosogardła [11, 14]. W jednej z pierwszych analiz, w której oceniano częstość występowania gruczolaka przysadki i obecność wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, stwierdzono, że spośród 114 pacjentów z makroprolaktinoma u 10 wystąpił wyciek z nosa, natomiast w przypadku 181 pacjentów z makrogruczolakiem przysadki niewydzielającym hormonów, takiego objawu w ogóle nie zaobserwowano [15]. Spośród opisanych 10 pacjentów, u 7 płynotok był konsekwencją stosowania agonistów dopaminy, u 3 miał charakter spontaniczny, 2 osoby z płynotokiem rozwinęły bakteryjne zapalenie opon mózgowych [15]. W przypadku pacjenta opisanego w materiale własnym, podobnie jak w doniesieniu *Margari* i *Page* [13] nie zaobserwowano wycieku płynu mózgowego, który mógłby zwiększać prawdopodobieństwo infekcji w ośrodkowym układzie nerwowym, pomimo obecności makrogruczolaka wpuklającego się poza siodło tureckie i bakteriologicznego potwierdzenia pneumokokowego zapalenia opon mózgowych. Również *Boscolo i wsp.* [16] opisali przypadek makroprolaktinoma i zapalenia opon mózgowych bez wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego. Autorzy podkreślają, że zapalenie opon mózgowych należy wykluczać u pacjentów z guzem przysadki, u których występują bóle głowy i podwyższone parametry stanu zapalnego, nawet w przypadku braku płynotoku [16]. Pacjent rozwinął ostre, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu makrogruczolaka przysadki, który nie wykazywał aktywności hormonalnej. Dotychczas prezentowano przypadki głównie zapalenia opon mózgowych w inwazyjnych makroprolaktinoma [11, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Zbyt późno postawiona diagnoza i włączone leczenie zwiększają śmiertelność w przebiegu neuroinfekcji u chorych z guzem przysadki [11, 17, 18]. Wśród 23 zebranych, opisanych w piśmiennictwie przypadków wtórnej infekcji gruczolaków przysadki, śmiertelność wynosiła 26%, pomimo zastosowanej antybiotykoterapii i leczenia chirurgicznego [19]. W następstwie ucisku tkanki gruczołowej przysadki przez guz, w przypadku opisanego w pracy pacjenta, doszło do wielohormonalnej niedoczynności przysadki wymagającej stałego leczenia substytucyjnego. Niedoczynność przysadki może być też następstwem samego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [20]. Niedobór hormonów osi przysadkowej może prowadzić także do zwiększonej śmiertelności związanej z chorobami układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego i zaburzeniami naczyń mózgowych [21]. Ciężki stan kliniczny pacjenta wynikał nie tylko z neuroinfekcji, ale również z powodu zaburzeń endokrynnych będących następstwem wielohormonalnej niedoczynności przysadki. *Tanriverdi i wsp.* [22] w przeprowadzonej ocenie funkcji przysadki pacjentów z udokumentowanym

also to endocrine disorders following from multiple pituitary hormone deficiency. In their assessment of pituitary function in patients with documented meningitis (mean evaluation period was 20 months after the disease), *Tanriverdi et al.* [22] found that persistent pituitary dysfunction was more common than it had been believed so far. However, in some patients, pituitary dysfunction caused by neuroinfection is of temporary nature. *Jin et al.* [23] observed complete normalization of nearly 60% of pituitary hormone production during follow-up exceeding 1 year in treated patients. Pituitary tumor apoplexy is another, much more frequent complication of pituitary macroadenoma, with clinical course resembling that of meningitis [24]. *Chibbaro et al.* [25] presented a case of young patient with the symptoms mimicking a dynamic neuroinfection – with headache, visual disturbances and impaired consciousness with positive meningeal signs and elevated body temperature caused by pituitary adenoma apoplexy. Clinical signs associated with pituitary apoplexy are the result of increased intracranial pressure being the consequence of hemorrhage into an adenoma [24]. CSF analysis usually allows for differentiation but in some cases, pleocytosis, high protein levels and low glucose concentration may be observed as a consequence of necrotic tissue migration into subarachnoid space [24, 26].

The case presented in our report supports the claim that pituitary macroadenoma may be – although extremely rarely – responsible for bacterial cerebrospinal meningitis.

CONCLUSION

Neuroinfection may be the first manifestation of pituitary macroadenoma.

REFERENCES / PIŚMIENICTWO

1. *Al-Dahmani K., Mohammad S., Imran F., Theriault C., Doucette S., Zwicker D. et al.*: Sellar masses: an epidemiological study. *Can J Neurol Sci.* 2015, 43 (2), 291–297.
2. *Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., Barr C.E., Dodge W.E., Vance M.L. et al.*: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004, 101 (3), 613–619.
3. *Sav A., Rotondo F., Syro L.V., Di Ieva A., Cusimano M.D., Kovacs K.*: Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015, 44 (1), 99–104.
4. *Kopczak A., Renner U., Karl Stalla G.*: Advances in understanding pituitary tumors. *F1000Prime Rep.* 2014, 6, 5.
5. *Zgliczyński W.*: Rozpoznanie i leczenie gruczolaków przysadki. *Endokrynol Pol.* 2003, 54 (5), 600–615.
6. *Galland F., Vantyghem M.C., Cazabat L., Boulton A., Cotton F., Bonneville J.F. et al.*: Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. 2015, 76 (3), 191–200.
7. *Tagoe N.N., Essuman V.A., Fordjour G., Akpalu J., Bankah P., Ndanu T.*: Ophthalmic and Clinical characteristics of brain tumours in a tertiary hospital in Ghana. *Ghana Med J.* 2015, 49 (3), 181–186.
8. *Wadud S.A., Ahmed S., Choudhury N., Chowdhury D.*: Evaluation of ophthalmic manifestations in patients with intracranial tumours. *Mymensingh Med J.* 2014, 23 (2), 268–271.
9. *Kitthaweesin K., Ployprasith C.*: Ocular manifestations of suprasellar tumors. *J Med Assoc Thai.* 2008, 91 (5), 711–715.
10. *Lam G., Mehta V., Zada G.*: Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2012, 32 (6), E2.
11. *Robert T., Sajadi A., Uské A., Levivier M., Bloch J.*: Fulminant meningoencephalitis as the first clinical sign of an invasive pituitary macroadenoma. *Case Rep Neurol.* 2010, 2 (3), 133–138.
12. *Telera S., Conte A., Cristalli G., Occhipinti E., Pompili A.*: Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea as the presenting symptom of sellar pathologies: three demonstrative cases. *Neurosurg Rev.* 2007, 30 (1), 78–82.
13. *Margari N., Page S.*: Bacterial meningitis as a first presentation of pituitary macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2014, 2014, 140028.
14. *Aslan K., Bekci T., Incesu L., Özdemir M.*: Giant invasive basal skull prolactinoma with CSF rhinorrhoea and meningitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014, 120, 145–146.
15. *Suliman S.G., Gurlek A., Byrne J.V., Sullivan N., Thanabalasingham G., Cudlip S. et al.*: Nonsurgical cerebrospinal fluid rhinorrhea in invasive macroprolactinoma: incidence, radiological, and clinicopathological features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (10), 3829–3835.
16. *Boscolo M., Baleriaux D., Bakoto N., Corvilain B., Devuyst F.*: Acute aseptic meningitis as the initial presentation of a macroprolactinoma. *BMC Res Notes.* 2014, 7, 9.
17. *Honegger J., Psaras T., Petrick M., Reincke M.*: Meningitis as a presentation of macroprolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009, 117 (7), 361–364.

zapaleniem opon mózgowych (średni okres oceny to 20 miesięcy po chorobie) stwierdzili, że utrzymująca się dysfunkcja przysadki jest bardziej powszechna niż dotychczas uważano. U części chorych jednak zaburzenia funkcji przysadki w następstwie neuroinfekcji mają charakter przemijający. *Jin i wsp.* [23] zaobserwowali u leczonych pacjentów całkowity powrót funkcji prawie 60% hormonów przysadki w okresie powyżej roku. Innym, znacznie częstszym powikłaniem makrogruczolaka przysadki, o podobnym przebiegu klinicznym do zapalenia opon mózgowych, jest udar guza przysadki [24]. *Chibbaro i wsp.* [25] przedstawili opis młodego pacjenta z objawami naśladującymi dynamicznie rozwijającą się neuroinfekcję: bóle głowy, zaburzenia widzenia i świadomości z dodatnimi objawami oponowymi oraz temperaturą, których przyczyną był udar guza przysadki. Objawy kliniczne w przebiegu udaru przysadki wynikają ze wzrostu ciśnienia śródczaszkowego będącego następstwem wylewu krwi do guza [24]. Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego jest zwykle badaniem różnicującym, chociaż w niektórych przypadkach z powodu przejścia tkanek martwiczych do przestrzeni podpajęczynówkowej w badaniu może być obecna pleocytoza, wysokie poziomy białka i niskie stężenie glukozy [24, 26].

Przedstawiony opis przypadku jest dowodem na to, że wśród możliwych przyczyn bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest także, choć niezwykle rzadko, makrogruczolak przysadki.

WNIOSEK

Neuroinfekcja może być pierwszą manifestacją makrogruczolaka przysadki.

18. Utsuki S., Oka H., Tanaka S., Iwamoto K., Hasegawa H., Hirose R. et al.: Prolactinoma with a high adrenocorticotrophic hormone level caused by meningitis – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004, 44 (2), 86–89.
19. Awad A.J., Rowland N.C., Mian M., Hiniker A., Tate M., Aghi M.K.: Etiology, prognosis, and management of secondary pituitary abscesses forming in underlying pituitaryadenomas. *J Neurooncol*. 2014, 117 (3), 469–476.
20. Ferreira A.S., Fernandes A.L., Guaragna-Filho G.: Hypopituitarism as consequence of late neonatal infection by Group B streptococcus: a case report. *Pan Afr Med J*. 2015, 20, 308.
21. Schneider H.J., Aimaretti G., Kreitschmann-Andermahr I., Stalla G.K., Ghigo E.: Hypopituitarism. *Lancet*. 2007, 369, 1461–1470.
22. Tanriverdi F., Alp E., Demiraslan H., Dokmetas H.S., Unluhizarci K., Doganay M. et al.: Investigation of pituitary functions in patients with acute meningitis: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2008, 31 (6), 489–491.
23. Jin W.S., Xu W.G., Yin Z.N., Li H.M., Li J., Zhang X.P. et al.: Endocrine dysfunction and follow-up outcomes in patients with pituitary abscess. *Endocr Pract*. 2015, 21 (4), 339–347.
24. Nawar R.N., Abdelmannan D., Selman W.R., Arafah B.M.: Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med*. 2008, 23 (2), 75–90.
25. Chibbaro S., Benvenuti L., Carnesecchi S., Faggionato F., Gagliardi R.: An interesting case of a pituitary adenoma apoplexy mimicking an acute meningitis. Case report. *J Neurosurg Sci*. 2007, 51 (2), 65–69.
26. Murad-Kejbou S., Eggenberger E.: Pituitary apoplexy: evaluation, management and prognosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009, 20 (6), 456–461.