

# Addisonova kriza pri bolnici z neprepoznanim panhipopituitarizmom po obsevanju atipičnega meningeoma

Tomaž Kocjan, Lorna Zadavec Zaletel in Berta Jereb

## Izvleček

Obsevanje je utečen in uspešen način zdravljenja možganskih tumorjev, vendar moramo vedeti, da ima poleg akutnih neželenih učinkov lahko tudi pozne posledice, ki se pokažejo šele leta po končanem zdravljenju. Med največkrat na ta način okvarjenimi organi so endokrine žleze, predvsem hipotalamus in hipofiza. Na podlagi kliničnega primera želimo pokazati, da bolniki po obsevanju glave nujno potrebujejo tudi redno endokrinološko testiranje in po potrebi ustrezno hormonsko nadomestno zdravljenje.

## Uvod

Meningeomi predstavljajo približno 20 % možganskih tumorjev, pri otrocih so redki (1–4 %). Večinoma so benigni, v 30 % pa atipični ali celo maligni. Zdravimo jih operativno, če gre za atipični ali maligni meningeom, pa vedno sledi še obsevanje, saj obstaja razmeroma velika verjetnost lokalne ponovitve. Takšno adjuvantno zdravljenje pride v poštev tudi, če tumorja ni mogoče radikalno odstraniti. Obsevanje glave ni brez neželenih učinkov, zlasti pri otrocih, saj lahko pride do akutnih ali subakutnih zapletov. Zaradi vse daljšega preživetja bolnikov so zelo pomembne tudi pozne posledice tega zdravljenja. Pogosto se kažejo z motnjami delovanja endokrinih žlez, na katere lahko dodatno škodljivo vpliva še kemoterapija (1). V prispevku je prikazan primer življenje ogrožajočega akutnega poslabšanja neprepoznane okvare hipotalamusa oz. hipofize pri bolnici, ki je bila v otroških letih zaradi atipičnega meningeoma operirana, nato pa še obsevana in zdravljena s kemoterapijo.

## Opis primera

**Januarja 1983** je bila deklica BP, stara 10 let, sprejeta na Pediatrično kliniko zaradi otekline levega lica in eksoftalmusa levega očesa. Že avgusta 1981 jo je začel boleti zob, pojavila se je tudi oteklina levega lica, zato so ji izdrli levo zgornjo šestico. Ker se je do januarja 1982 oteklina le večala, so ji julija 1982 izdrli še spodnjo šestico. Kljub temu se je otekanje stopnjevalo in širilo navzgor, izbočilo se je levo oko. CT glave je pokazal ekspanzivno lezijo na levem licu, pred maksilo, deloma v maksilarnem sinusu in v orbiti. Na maksilofacialni kirurgiji je bila narejena biopsija tumorja. Histologija je pokazala, da gre za meningeom.

**Februarja 1983** je bila deklica prvič operirana na Nevrokirurški kliniki v Ljubljani. Tumor so ji odstranili z lateralne strani leve orbite, iz levega maksilarnega sinusa in deloma iz podkožja lica na isti strani. Zaradi izredne razširjenosti in infiltrativne rasti tumorja z vrha piramide niso uspeli popolnoma odstraniti. Histološki izvid je znova potrdil, da gre za benigni meningeom.

**Marca 1983** se je kirurg odločil za odstranitev ostanka tumorja, ki je bil na kontrolnem CT viden še v levi orbiti dorzalno in medialno ter v medialnem delu fisure orbitalis superior, v optičnem kanalu in v kavernoznem sinusu. Tumor je obraščal tudi tretji, četrti in peti možganski živec ter arterijo meningohipofizealis. V celoti je bil odstranjen. Histološka preiskava je pokazala, da gre za meningeom, večinoma meningoendotelijski tip z infiltracijo kosti in skeletnega mišičja.

**Oktobra 1984** je bila deklica zaradi ponovne rasti tumorja še tretjič operirana. Obsežen tumor levega lica je segal do zob in je bil v celoti odstranjen, prav tako je bil skupaj z enukleacijo očesa v celoti odstranjen del tumorja v orbiti. Operacija zaradi vraščanja tumorja v pterigoidne mišice in zadnjo steno maksilarnega sinusa ni bila radikalna.

Čeprav je bil tumor histološko označen kot benigni meningeom, je rasel infiltrativno in ga ni bilo mogoče popolnoma odstraniti, zato je bila deklica pooperativno obsevana. Zaradi predvidene slabe odzivnosti tumorja na obsevanje je za izboljšanje učinka hkrati prejela še kemoterapijo po protokolu T2 (Actinomycin D, Vincristin, Adriablastin, Endoxan). Na predel ležišča tumorja je prejela skupni odmerek 50 Gy, v dnevni frakciji po 2 Gy. V obsevalno polje sta bili vključeni celotna leva orbita in maksila, volumen je zajemal tudi hipofizo in optično kiazmo. Obsevanje je potekalo z vmesnimi prekinitvami zaradi hudega stomatitisa. Zdravljenje je končala **januarja 1985**.

Deklico so pozneje redno spremljali na Onkološkem inštitutu, skupaj s pediatrom in maksilofacialnim kirurgom. Dobila je očesno protezo, pritrjeno na očala, vendar jo je nerada uporabljala, saj je na dnu orbite ves čas vztrajala povrhnja, roseča se erozija. Pozneje so plastični in maksilofacialni kirurgi defekt v orbiti pokrili in vsadili magnet za pritrnitev epiteze, vendar se deklica nanjo ni mogla privaditi, je pa ves čas obiskovala šolo.

**Leta 1993** je bila operirana v Parizu, kjer ji je kirurg plastik znova vstavil nastavke za protezo in magnet. Izdelali so ji tudi protezo. Žal je prišlo do zavrnitve proteznih nastavkov in težje vnetne reakcije, ki pa se je po zdravljenju z antibiotiki lepo umirila. Težje je odpirala usta, približno le za 1 cm. Zaradi obsevanja so ji izpadli zgornji zobje. Zaradi primarne amenoreje je pri 20 letih začela jemati estrogeno-gestagenski preparat.

Do **oktobra 1995** je bila bolnica v Parizu operirana že 12-krat, videz je bil bistveno boljši. Atrofičen del obraza je bil rekonstruiran in izpolnjen s tkivom, orbita pokrita s presadkom. Proteze ni mogla uporabljati, ker so bili vstavljeni magneti v orbiti zavrženi. Uspešno je končala ekonomsko fakulteto in

se zaposlila. Sodelovala je v psihoterapevtski skupini in tudi v fundaciji Mali vitez.

**Marca 2000** so švedski strokovnjaki svetovali ponovno vstavitve endoproteze in korekcijo posledic zdravljenja, vključno z uporabo hiperbarične komore in nekaj operativnimi posegi. Zaradi nižjih vrednosti ščitničnih hormonov ob normalnem TSH je prehodno prejela L-tiroksin, vendar ga je po dobrem letu sama opustila. Delovanje ščitnice smo nato ob kontrolah še večkrat preverili, vendar je bilo normalno, zato ji nadomestnega zdravljenja nismo več predpisali.

**Oktobra 2003** je bil korekcijski del zdravljenja končan. Bolnica je imela silikonsko protezo, ki je zapolnjevala levo orbito in periorbitalno tkivo, kozmetični učinek je bil ocenjen kot zelo dober. Tudi bolnica je bila zadovoljna, psihično mirnejša in uravnotežena, redno zaposlena, živeła je s partnerjem.

**Julija 2004** je med letovanjem na Korčuli opazila, da je vedno šibkejša, nemočna in da se slabo počuti. Stanje se je dodatno poslabšalo **25. julija 2004** – mravljinčilo jo je po rokah in nogah, težje je dihala. Pregledana je bila v lokalni ambulanti, kjer so ji zaradi težjega dihanja in mejne vrednosti kalija (5,24 mmol/l) i.m. aplicirali ampulo furosemda. Drugih objektivnih podatkov o njenem stanju ni bilo. Po takšnem ukrepanju se je njeno stanje še poslabšalo, zato je bila prepeljana v splitsko bolnišnico. Sprejeta je bila na intenzivni oddelek, kjer je doživela epileptični napad tipa grand mal s posledično zamračenostjo in agitacijo. Napravili so ji urgentni CT glave, vendar ni pokazal nič posebnega. Sprva so jo zdravili z infuzijo diazepama, hipertonične glukoze in manitola, ko so ugotovili močno znižano serumsko koncentracijo natrija (120 mmol/l), pa z velikimi odmerki glukokortikoidov v infuziji fiziološke raztopine. Po izboljšanju so prešli na metilprednisolon, 2-krat po 4 mg na dan. Želodčno sluznico so ji zaščitili z omeprazolom. Zaradi suma, da gre za okužbo, so uvedli tudi antibiotik. Nekaj dni po odpustu, **6. avgusta 2004**, je prišla na nujni pregled v Endokrinološko ambulanto na Polikliniki. Glede na nedavno, ne povsem pojasnjeno akutno dogajanje in stanje po obsevanju glave pred leti smo se zaradi suma, da gre za **hipopituitarizem po obsevanju glave**, odločili za nujno hospitalizacijo. Ob sprejemu je bolnica povedala, da redno prejema metilprednisolon 2-krat po 4 mg, 20 mg omeprazola zjutraj in 1000 mg amoksicilina s klavulansko kislino na 12 ur. Počutila se je dobro. Do pred letom in pol naj bi 15 let jemala kombiniran estrogensko-gestagenski preparat, ker drugače ni imela menstruacij, nato pa je zdravilo sama opustila. Menstruacij spet ni imela.

Ob pregledu je bila neprizadeta, orientirana, v mirovanju evpnoična, afebrilna, RR 90/60, pulz 76/min, TT 60,5 kg, TV 162,5 cm, anikterična, acianotična, vidne sluznice so bile primerno obarvane, koža suha in topla, periferne bezgavke niso bile tipne, poraščena po ženskem tipu. Vidno je bilo stanje po enukleaciji levega očesa in plastikah, vstavljeni so bili kovinski implantati, ostali somatski status je bil v normalnih mejah.

Osnovne laboratorijske preiskave so bile povsem normalne, opravili pa smo tudi testiranje vseh hipotalamo-hipofizno-perifernih osi. **Izvidi:** hitri test ACTH – kortizol pri 0 min. 156,6 nmol/l, po 30 min. 317,5 nmol/l; TSH 1,138, prosti T4 10,53 in prosti T3 2,67, IGF-1 23,5 ug/l, prolaktin 10,3 ug/l, LH 0,96 E/l, FSH 3,29 E/l. S tem smo dokazali panhipopituitarizem.

Začeli smo nadomestno zdravljenje s hidrokortisonom in L-tiroksinom, vsa druga zdravila pa smo ukinili. Pozneje smo spet dodali kombiniran estrogensko-gestagenski preparat. DXA je pokazala, da ima bolnica povsem normalno mineralno kostno gostoto. Nevrolog je kljub patološkemu EEG menil, da bolnica antiepileptika ne potrebuje, saj je imela le en epileptični napad, in to ob hudi hiponatremiji. CT glave, napravljen v Splitu, smo dali v ponovno odčitanje, vendar nevrologični morebitnega tumorja intrakranialno ali v predelu hipofize ni našel. Bolnico smo zato odpustili z glavno diagnozo: **panhipopituitarizem po obsevanju glave** na kompletnem hormonskem nadomestnem zdravljenju. Ustrezno smo jo poučili o povečanju odmerka hidrokortizona v morebitnih stresnih situacijah.

V naslednjih letih so sledile redne letne kontrole v Endokrinološki ambulanti in drobne prilagoditve odmerkov zdravil glede na kontrolne hormonske izvide. Bolnica večjih težav ni navajala.

**Decembra 2010** je bila bolnica na redni kontroli v ambulanti za sledenje poznih posledic po zdravljenju tumorjev v otroštvu. Kontrolni MR glave ni pokazal posebnega, prav tako ne kontrolni pregled pri okulistu in nevrologu. Zaradi migetanja pred desnim očesom so razmišljali o preiskavi vidnih evociranih potencialov.

**Februarja 2011**, ko je bila na zadnji kontroli v Endokrinološki ambulanti, je redno jemala utečeno nadomestno zdravljenje: 5 mg hidrokortizona zjutraj in 2,5 mg približno 7 ur po prvem odmerku, 25 µg Euthyroxa zjutraj in Trisequens po shemi. Ob takšnem zdravljenju se bolnica dobro počuti.

## Razprava

Otroci in tudi odrasli po obsevanju glave pogosto razvijejo okvaro hipofize in zlasti hipotalamusa, ki je za škodljivi učinek sevanja še občutljivejši. Zadoščajo manjši odmerki, že 20 Gy (2). Časovni potek je različen, bolniki pa imajo vrednosti hormonov navadno znižane že dolgo časa pred pojavom prvih simptomov. Najpogosteje in najprej se pojavi pomanjkanje ravnega hormona, ki povzroči zaostanek v rasti. Čim večji je kumulativni odmerek sevanja in čim več časa je minilo od takšnega zdravljenja, večje je tveganje za okvaro hipotalamusa in hipofize. Po uporabi večjih kumulativnih odmerkov (> 40 Gy) so tako ugotovili primanjkljaj ravnega hormona pri več kot 90 % otrok že 4 leta po zdravljenju, po uporabi manjših odmerkov (okrog 20 Gy) pa se lahko motnja pojavi šele po 10 letih ali več (1).

Prizadetost hipotalamo-hipofizno-gonadne osi se lahko kaže s prezgodnjo centralno puberteto, najverjetneje zaradi prekinitev kortikalnih inhibitornih signalov. Večji odmerki sevanja (50 Gy) lahko povzročijo hipogonadotropni (sekundarni) hipogonadizem zaradi nezadostnega izločanja gonadotropinov LH in FSH, kar se kaže kot pozna menarha ali primarna amenoreja. Ta motnja se pojavi redkeje kot pomanjkanje ravnega hormona. Upoštevati je treba, da so za ovarije zelo škodljivi tudi alkilizirajoči citostatiki, tako da gre včasih za kombinacijo sekundarne in primarne okvare osi. Možnost zanositve je tako zmanjšana (3).

Pomanjkanje ACTH je pri teh bolnikih večkrat prehodno po zdravljenju z glukokortikoidi, medtem ko je trajna okvara hi-

potalamo-hipofizno-nadledvične osi sorazmerno redka. Navadno je povezana le z uporabo večjih obsevalnih odmerkov (> 40 Gy). V skupini tako zdravljenih otrok v študiji Greena so jo ugotovili pri slabih 40 % bolnikov 4 leta po zdravljenju (4). Večina simptomov in znakov odpovedi skorje nadledvičnic je nespecifičnih. Bolniki so utrujeni, brez apetita, lahko jim je slabo, bruhamo, hujšajo, so hipotenzivni, v osnovnih preiskavah je pogosta hiponatremija. Vsak drugi bolnik je zato odkrit šele, ko pride do akutne odpovedi skorje nadledvičnic oz. addisonske krize. Če ostane to sorazmerno redko urgentno stanje neprepoznano in ni ustrezno zdravljeno, je skoraj brez izjeme smrtno. Najpogosteje je sprožilni dejavnik ali povod za razvoj krize okužba, lahko pa tudi dehidracija, kirurški poseg brez ustreznega glukokortikoidnega kritja, poškodba, porod, akutni miokardni infarkt ali akutna psihoza (5).

Po zdravljenju z večjimi odmerki sevanja (> 40 Gy) redko pride tudi do pomanjkanja TSH. V že omenjeni raziskavi so jo po 4 letih ugotovili pri dobri petini otrok (4).

Opisana bolnica je na ležišče tumorja skupno prejela kar 50 Gy, tako da je pričakovano postopno prišlo do odpovedi prav vseh hipotalamo-hipofizno-perifernih osi. Ker je bila obsevana šele pri 12 letih, rast ni bila bistveno okrnjena. Zaradi sekundarnega hipogonadizma in posledične primarne amenoreje je večino časa prejemale ustrezno nadomestno zdravljenje. Sekundarna hipotiroza je bila in je še vedno zelo blaga, na meji odkrivanja z laboratorijskimi testi, ki so bili ob rednih kontrolah občasno patološki, včasih pa na spodnji meji normale. Opozoriti velja, da je treba biti v takšnih primerih pri razlagi izvidov previden, saj so lahko vrednosti TSH povsem normalne, neustrezno nizki pa sta le koncentraciji obeh ščitničnih hormonov. Pri sumu, da gre za sekundarno hipotirozo, je zato vedno treba določiti vse 3 parametre, saj samo TSH ne zadošča. Bolnica večino časa ni prejemale L-tiroksina, kar jo je do neke mere ščitilo pred simptomi in znaki neprepoznane insuficience delovanja skorje nadledvičnic. Ta se je razkrila šele akutno v obliki addisonske krize, verjetno zaradi dehidracije ob hudi vročini, morda ob okužbi, o

čemer pa nimamo zanesljivih podatkov. Preživela je le zaradi pravočasnega nadomestnega zdravljenja s stresnimi odmerki glukokortikoidov. Med dolgoletnim spremljanjem niso nikdar preverili delovanja nadledvičnih žlez.

### Sklep

Ljudje, ki so bili v otroštvu zdravljeni z obsevanjem (in kemoterapijo), pozneje pogosto zbolijo zaradi kroničnih bolezni. Med drugim se lahko sčasoma razvijejo motnje delovanja hipotalamusa in hipofize, ki jih je klinično sprva sicer težko prepoznati, lahko pa jih odkrijemo s preprostimi endokrinološkimi testi. Testiranje je treba redno ponavljati in po potrebi uvesti hormonsko nadomestno zdravljenje, če odkrijemo pomanjkanje katerega od hormonov. Tako bolniku močno izboljšamo kakovost življenja, lahko pa tudi preprečimo sicer redke, a smrtno nevarne zaplete.

### Viri

1. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17 (3): R141–59.
2. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic- pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993; 328 (2): 87–94.
3. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (16): 2677–85.
4. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1; 26 (7): 1112–8.
5. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17: 217–23.