

Pozdní následky úrazu hlavy z pohledu endokrinologa

MUDr. Jan Schovánek, Ph.D., MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D., doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úrazy hlavy jsou narůstajícím celospolečenským problémem, představují hlavní příčinu úmrtí a trvalé invalidity mladých mužů. Traumatické zranění hlavy vzniká nejčastěji jako důsledek dopravní nehody, provází pády, násilí, sportovní úrazy a v neposlední řadě se objevuje jako součást válečných zranění. Mechanismus vzniku endokrinní poruchy se jeví na první pohled zřejmý a nezpochybnitelný, ale při bližším studiu zjišťujeme, že jeho přesné patofyziologické mechanismy nejsou dosud objasněny. Spolupodílet se mohou autoimunitní mechanismy a na míře následků traumatického poranění hlavy může hrát roli i určitá genetická predispozice. Včasná a detailní diagnostika s následnou adekvátní léčbou mohou významně ovlivnit pacientův zdravotní stav a usnadnit rekonvalescenci. V roce 2006 zveřejnila Endokrinologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně jednoduché vyšetřovací schéma pro diagnostiku endokrinní poruchy vzniklé následkem úrazu hlavy. Jako doklad výše uvedených závěrů předkládáme čtenářům popis případu, na kterém si dovolueme doložit vznik neuroendokrinního deficitu u 32letého muže 11 let po automobilové nehodě.

Klíčová slova: hypopituitarismus, úraz hlavy, centrální hypotyreóza.

Late sequelae of head injury from the perspective of an endocrinologist

Head injuries have been an increasing challenge for the whole society, representing the leading cause of death and permanent disability in young men. Traumatic head injuries most commonly occur as a result of traffic accidents, falls, violence, sports injuries, and last but not least as part of war injuries. The mechanism of origin of an endocrine disorder at first glance appears obvious and unquestionable, but upon looking more closely, one finds that its exact pathophysiological mechanisms have not yet been established. These can be contributed to by autoimmune mechanisms and the extent of sequelae in a traumatic head injury can even be influenced by a certain genetic predisposition. Early and detailed diagnosis followed by appropriate treatment can significantly affect the patient's health condition and facilitate recovery. In 2006, the Endocrine Society of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně developed a simple evaluation tool for diagnosing endocrine disorders resulting from head injury. To evidence the above, a case report is presented which documents the development of a neuroendocrine deficiency in a 32-year-old man 11 years after a car accident.

Key words: hypopituitarism, head injury, central hypothyroidism.

Přehled

Traumatické zranění hlavy (TBI – Traumatic Brain Injury) je definováno jako alterace mozkových funkcí nebo dokumentované morfologické poškození mozku vzniklé na podkladě vnějších vlivů. Závažnost poškození se obvykle hodnotí pomocí Glasgow Coma Scale (GCS) – dle pacientovy schopnosti otevřít oči, slovně a motoricky

odpovědět na výzvu, na stupnici 3–15 (mírné TBI 13–15, středně těžké TBI 9–12, těžké TBI 3–8). Jako akutní fáze poškození mozku je označováno prvních 10–14 dnů po TBI, chronická fáze následuje alespoň 3 měsíce po TBI (1).

Publikované incidence neuroendokrinních posttraumatických deficitů výrazně kolísají v závislosti na designu studie. Studie, které nevyuží-

valy konfirmační stimulační nebo inhibiční testy, zjistily, incidence poruchy jedné osy v 28 % a více os v 6 %. Použitím dynamických testů prevalence klesla na 15 % resp. 4 %. Tanriverdi se spolupracovníky z těchto dat odvodil incidence významných neuroendokrinních deficitů po TBI na 7 : 100 000 (1).

Přesná patofyziologie vzniku endokrinního deficitu po TBI není dosud objasněna. Zvažované

Tab. 1. Laboratorní hodnoty pacienta

	Při přijetí	Kontrola po 6 týdnech	Kontrola po 6 měsících	Norma
Thyreotropní osa				
TSH	2,113	1,894	0,636	0,350–4,940 mIU/l
fT3	1,54			2,62–5,70 pmol/l
fT4	< 5,2	9,4	11,4	9,1–19,1 pmol/l
anti-TG	16,1			0,0–4,1 kU/l
anti-TPO	1069,4			0,0–5,6 kU/l
anti-rTSH	< 0,3			0,0–1,5 IU/l
Adrenální osa				
ACTH	19,8	8,7		5,0–45,0 ng/l
Ranní kortizol	79	36 (bez substitute)	68 (bez substitute)	171–536 nmol/l
Somatotropní osa				
IGF-1	16	77	33	232–385 µg/l
Gonadální osa				
Testosteron	4,64	27,34		8,33–30,19 nmol/l
FSH	2,2	3,6		1,0–12,0 IU/l
LH	1	2,3		0,6–12,1 IU/l
Prolaktin	15	50	41	72–407 mIU/l
Sodík	142	140		136–145 mmol/l
Osmolalita séra	294	291		275–301 mmol/kg

TSH – thyroid-stimulating hormone; fT3 – volný T3; fT4 – volný T4; anti-TG – protilátky proti tyreoglobulinu; anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze; anti-rTSH – protilátky stimulující receptor TSH; ACTH – adrenokortikotropní hormon; IGF-1 – Insulin Like Growth Faktor 1; FSH – folikuly stimulující hormon; LH – luteinizační hormon.

Tab. 2. Doporučené vyšetření u pacienta po TBI, upraveno dle Čáp a kol. (2)

Doba od úrazu	Vyšetření
Při propuštění z nemocnice	Na, kortizol, fT4, diuréza
Za 6 měsíců	Na, kortizol, fT4, IGF-1, prolaktin, diuréza (osmolarita moči a séra)* ženy: menstruační cyklus (LH, FSH, estradiol)* muži: testosteron, SHGB
Za 12 měsíců	opakovat vyšetření z 6. měsíce

*v případě abnormální diurézy či potíží s menstruačním cyklem provést vyšetření uvedené v závorce

mechanismy jsou: komprese hypofýzy nebo hypotalamických jader, porucha portálního hypofyzárního řečiště edémem, přímé mechanické poškození, zvýšení intrakraniálního tlaku, zlomeniny lebky, hemoragie nebo ischemické poškození. Studován je i možný rozvoj autoimunitního poškození na podkladě TBI a dokonce i genetické vlivy. Některé studie uvádějí, že polymorfismus genu pro APO E může přispět k poklesu schopnosti regenerace mozkové tkáně po prodělaném traumatu (1).

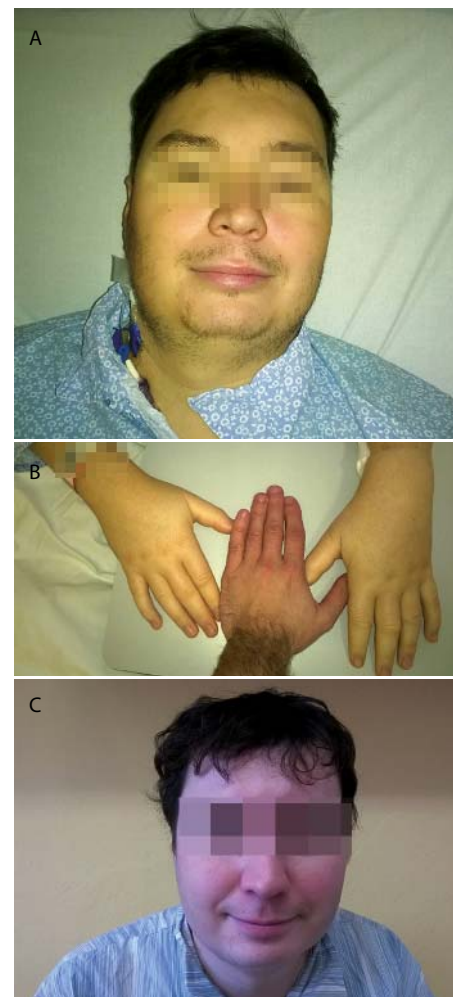
V akutní fázi se poměrně často mění sekreční algoritmus neurohypofýzou vylučovaného antidiuretického hormonu. Změna se může týkat jak nedostatečné, tak nadbytečné sekrece. Posttraumatický diabetes insipidus, který často kvůli výrazné minerálové dysbalanci vyžaduje dočasnou medikaci desmopresinem (Minirin Melt), je obvykle pouze přechodný a spontánně ustupuje (2). Posttraumatická insuficience kůry nadledvin klinicky manifestovaná jako Addisonská krize je akutní, život ohrožující stav vyžadující léčbu na jednotce intenzivní péče.

Z chronických deficitů se nejčastěji potkáváme s výpadkem gonadotropinů a růstového hormonu. Porucha kortikoidní a thyreotropní osy se dostavuje asi u poloviny případů, nedostatek prolaktinu je nejméně častou poruchou (1, 3, 4).

Kazuistika

Muž ve věku 32 let byl vyšetřen v oblastní nemocnici pro 2 dny trvající celkovou slabost a bolesti na hrudi. Při echokardiografickém vyšetření byl nalezen cirkulární perikardiální výpotek a známky incipientní tamponády srdeční. Za kontinuální podpory vazopresory byl pacient se známkami počínající diastolické dysfunkce přeložen na jednotku intenzivní péče I. interní kliniky FN Olomouc (FNOL). V objektivním nálezu dominovala hypotenze, tachykardie, pokles saturace, bez poruchy vědomí (GCS 15). Pod ultrazvukovou kontrolou byl jako život zachraňující výkon zaveden perikardiální drén s následným odsátím 600 ml syté žluté tekutiny. Po stabilizaci stavu pacienta bylo provedeno podrobnější fyzikální a komplexní laboratorní došetření. Klinicky bylo zřejmé zpomalené psychomotorické

Obr. 1. (A) Pacient při přijetí na endokrinologické oddělení III. interní kliniky s vyjádřenými známkami hypotyreózy. (B) Ruka pacienta ve srovnání s rukou lékaře. (C) Pacient po třech měsících léčby

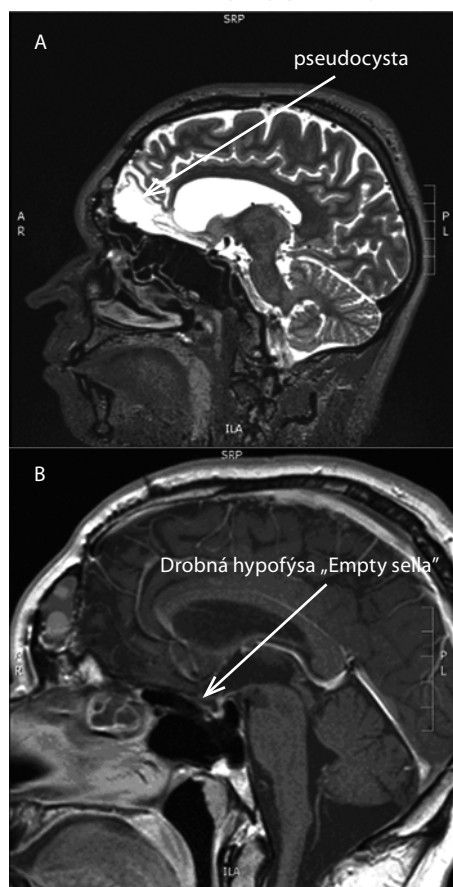


tempo, chrapot, otok obličeje a rukou, obrázek 1. V laboratorních hodnotách byla zjištěna hypoglykemie (< 2,0 mmol/l) a nízké hodnoty hormonů štítné žlázy při normální hodnotě thyreotropního hormonu (TSH – Thyroid-stimulating hormone), tabulka 1. Pro tyto nálezy byl pacient přeložen k endokrinologickému došetření a zahájení substituce na III. interní kliniku FN Olomouc.

Na našem pracovišti byly následně doplněny komplexní odběry hormonů hypotalamo-hypofyzární osy (HHO). Nízké periferní hodnoty hormonů štítné žlázy při normální hodnotě TSH jednoznačně svědčily pro centrální hypotyreózu. Vyšetřením protilátek proti štítné žláze byla zjištěna koincidence s autoimunitní Hashimotovou tyroiditidou a tomu odpovídal i obraz na USG štítné žlázy.

Při vyšetření adrenální osy byla hladina ACTH (adrenokortikotropního hormonu) v normálním rozmezí, ale hladina ranního kortizolu byla extrémně nízká, tedy svědčící pro centrální hypokortikalismus. K orientačnímu vyhodnocení

Obr. 2. (A) MR mozku 11 let po autonehodě, zobrazuje rozsáhlou pseudocystickou formaci ve frontálním laloku. (B) Obraz drobné hypofýzy – „empty sella“



sekrece růstového hormonu se v rutinní praxi využívá stanovení IGF-1 (Insulin Like Growth Faktoru 1), jehož hodnota byla u našeho pacienta výrazně snížena. Koincidence deficitu somatotropní a adrenální osy způsobila vstupně zjištěnou hypoglykemii. Při vyšetření pohlavních hormonů byl zjištěn deficit testosteronu, případná substituce byla odložena do úplné stabilizace stavu.

Následně byly doplněny kompletní anamnestické údaje od pacienta a jeho rodiny. 11 let před naší hospitalizací utrpěl při dopravní nehodě v ebrietě rozsáhlé kraniotrauma a mnohočetné zlomeniny pravé horní a dolní končetiny. Celkově byl hospitalizován 17 dní na odděleních neurochirurgie a traumatologie FNOL a následně jako paraparetický předán do rehabilitačního centra. Po návratu z rehabilitačního centra se však již nedokázal vrátit ke studiu na vysoké škole a minimálně jeden rok pozoroval významnou únavu, slabost a zimomřivost. Vzhledem k výše uvedenému bylo indikováno provedení MR mozku se zaměřením na hypofýzu, kde byla kromě jiného popsána

drobná hypofýza odpovídající radiologickému popisu „empty sella“, obrázek 2.

Pacient byl propouštěn z naší kliniky po 10 dnech hospitalizace se substitucí hydrokortisonem a levotyroxinem a objednanou ambulantní kontrolou za jeden měsíc. V mezidobí se pacientovi dařilo dobře, plně zvládal běžné denní aktivity. Při následující ambulantní kontrole byla navýšena substituce levotyroxinem, již nebyl patrný laboratorní deficit testosteronu. Pro přetrvávající deficit růstového hormonu bylo rozhodnuto o provedení dynamického funkčního testu. Po ambulantním podání argininu a GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) nedošlo u nemocného k vzestupu hladin hGH nad 0,1 mIU/l. Test zcela jednoznačně prokazoval závažnou poruchu tvorby hGH a na jeho základě byl pacient zařazen do kohorty dospělých substituovaných hGH (human Growth Hormone).

Diskuze

Případ upozorňuje na komplexnost problematiky péče o nemocné po vážném TBI a jeho možné dlouhodobé následky. Řada nemocných má přechodné, někteří však i trvalé výpadky funkce HHO. Nespecifické potíže – únava, slabost, nevykonnost, které mohou být (stejně jako u našeho pacienta) dávány do souvislosti s úrazem hlavy, mohou mít jinou, zcela konkrétní a hlavně léčitelnou příčinu.

Diagnostikovali jsme koincenci centrální a periferní hypotyreózy. Terapie tohoto stavu je na rozdíl od nekomplikované periferní hypotyreózy v rukou endokrinologa a řídí se hladinou fT4 (5). Současně byl pacient postižen centrální formou hypokortikalismu, která se liší od periferní formy (Addisonovy nemoci) nepřítomností výpadku mineralokortikoidní osy, proto nebylo nutné pacienta substituovat mineralokortikoidy. V případě potvrzení současného deficitu kortikotropní a tyreoidální osy se zahajuje nejdříve substituce glukokortikoidy (přednostně nitrožilním podáním) a teprve potom by měla následovat substituce hormonů štítné žlázy. Nově diagnostikovaní pacienti musí být při propuštění z nemocnice vybaveni průkazem pacienta léčeného substituční terapií kortikoidy a důsledně poučeni o dávkování kortikoidů v období zvýšené zátěže, stresu a nemoci.

K vyhodnocení sekrece růstového hormonu se rutinně využívá stanovení IGF-1. Je možné provést i přímé stanovení růstového hormonu,

jeho hodnota je pro klinickou praxi špatně interpretovatelná a nespolehlivá. Funkčnost osy růstového hormonu jsme ověřili pomocí ambulantně provedeného stimulačního testu, který jednoznačně svědčil pro poruchu tvorby hGH, proto byla zahájena jeho substituce.

Dle doporučení Endokrinologické společnosti z roku 2006 by zhodnocení hormonálního profilu mělo být provedeno u pacientů po TBI s GCS < 14, s abnormálním radiologickým nálezem na mozku, se známkami hypopituitarismu v akutní fázi a kdykoliv u pacientů s klinickými známkami hypopituitarismu (2). U takto vybraných pacientů by mělo být při propuštění z nemocnice vyšetřena hladina sodíku, kortizolu, fT4 a diuréza. Za šest a dvanáct měsíců po úrazu by měly být znovu zhodnoceny hladiny kortizolu, sodíku, fT4, prolaktinu a IGF-1, vyšetřena diuréza (množství a osmolalita séra a moči). U mužů by měl být zhodnocen testosteron a SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), u žen menstruační cyklus a v případě jeho poruchy stanoveny hladiny LH, FSH, estradiolu (tabulka 2). Při zjištění patologie v bazálních hodnotách je indikováno provedení funkčního testu a event. zobrazovací vyšetření. Vyloučit z hodnocení lze jen pacienty s velmi závažným poškozením mozku a ve vegetativním stavu (2). Pro další sledování pacientů po intervalu 12 měsíců od TBI nejsou v současnosti dostupná data (6). Je však třeba zdůraznit, že některé deficity se mohou vyvinout i v delším časovém horizontu od prodělaného traumatu a někdy si sami pacienti na prodělaný úraz již nemusí pamatovat a s objektivizací anamnestických dat pak musejí pomoci rodinní příslušníci. V případě podezření na hypopituitarismus proto doporučujeme provést kontrolní endokrinologické vyšetření kdykoliv. A naopak u pacientů s diagnostikovanou poruchou HHO a započatou substitucí je doporučena kontrola osy, protože u panhypopituitarismu na podkladě TBI nelze vyloučit pozdější restituci její funkce. Práce, popisující soubory českých pacientů s endokrinním deficitem po TBI, publikoval Hána pro dospělou a Aleksijevič pro dětskou populaci (7, 8).

Poslední publikované studie a doporučení ukazují, že poruchy endokrinních funkcí po TBI jsou častější než se dosud předpokládalo a že správně zahájená substituce u diagnostikovaných pacientů zlepšuje jejich zdravotní stav a napomůže i poúrazové rehabilitaci (6).

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) – 87–62

LITERATURA

1. Tanriverdi F, et al. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015; 36(3): 305–342.
2. Čáp J. Hormonal diseases after traumatic brain injury. *Vnitřní Lekarství.* 2006; 52(10): 941–946.
3. Lieberman SA, et al. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(6): 2752–2756.
4. Munoz A, et al. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20(4): 354–358.
5. Límanová Z, et al. Diagnostika a léčba tyreopatií 2015.
6. Tritos NA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: A Neuroendocrine Approach to Patients with Traumatic Brain Injury. *Endocr Pract.* 2015; 21(7): 823–831.
7. Hána V, et al. Hypothalamo-pituitary dysfunction in patients with chronic subdural hematoma. *Physiological research.* 2012; 61(2): 161–167.
8. Aleksijević D, et al. Neuroendokrinní dysfunkce u dětí a dospívajících po úrazu mozku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie: časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů.* 2010; 73/106(4): 409–414.