



Atrofija prednjeg režnja hipofize kao kasna komplikacija hemoragijske groznice sa renalnim sindromom

Anterior pituitary lobe atrophy as late complication of hemorrhagic fever with renal syndrome

Dragan Jovanović*, Zoran Kovačević*, Tamara Dragović†, Marijana Petrović*, Jelena Tadić*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za nefrologiju, †Klinika za endokrinologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod. Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom (HGBS) je akutno infektivno multisistemsko oboljenje koje se odlikuje pojavom febrilnosti, hemoragijama i akutnom bubrežnom insuficijencijom. Krvarenje u prednji režanj hipofize sa posledičnom nekrozom tkiva obično se javlja u akutnoj fazi teških kliničkih formi HGBS, dok se atrofija prednjeg režnja hipofize sa smanjenom funkcijom žlezde javlja nakon faze oporavka. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik sa razvojem hronične bubrežne insuficijencije i hipopituitarizmom kao komplikacijom koja je dijagnostikovana šest godina nakon akutne infekcije prouzrokovane hanta virusima. Magnetnom rezonancijom regiona hipofize ustanovljena je atrofija hipofize i prazna *sella turcica*. **Zaključak.** S obzirom na učestalost ove virusne infekcije i njen endemski karakter u pojedinim krajevima naše zemlje, neophodno je razmišljati i o parcijalnom i/ili kompletnom gubitku hipofizne funkcije kao kasnoj komplikaciji HGBS.

Cljučne reči: hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom; dijagnoza; lečenje, ishod.

Abstract

Introduction. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is acute infective multisystemic disease followed by febrility, hemorrhages and acute renal insufficiency. Bleeding in the anterior pituitary lobe leading to tissue necrosis occurs in acute stage of severe clinical forms of HFRS, while atrophy of the anterior pituitary lobe with diminution of the gland function occurs after recovery stage. **Case report.** We presented a patient with the development of chronic renal insufficiency and hypopituitarism as complication that had been diagnosed six years after Hantavirus infection. Magnetic resonance of the pituitary gland revealed atrophy and empty *sella turcica*. **Conclusion.** Regarding frequency of this viral infection and its endemic character in some parts of our country partial and/or complete loss of pituitary function should be considered during the late stage of HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; hypopituitarism; diagnosis; treatment outcome.

Uvod

Hemoragijska groznica sa bubrežnim sindromom (HGBS) je akutno infektivno multisistemsko oboljenje čije su osnovne kliničke manifestacije febrilnost, hemoragije i afekcija bubrega sa razvojem akutne bubrežne insuficijencije (ABI)^{1,2}. Spada u grupu prirodno-žarišnih zoonoza koju izazivaju virusi iz roda hanta virusa, familija *Bunyaviridae*³. Osnovni patogenetski mehanizam HGBS je vaskularna disfunkcija uzrokovana oštećenjem endotelnih ćelija kapilara, smanjenjem perifernog otpora i povećanjem vaskularnog permeabiliteta⁴. Pojava hemoragije je posledica vaskularnog oštećenja i poremećene funkcije trombocita koje je komplikovano pojavom uremije⁵. Tipičan klinički tok HGBS prolazi kroz 5 faza: feb-

rilnu, hipotenzivnu, oligurijsku, diuretsku i rekonvalescentnu^{6,7}. U oligurijskoj fazi razvija se ABI, koja se može komplikovati edemom pluća, arterijskom hipertenzijom i encefalopatijom uz izražene hemoragijske manifestacije (epistaksa, hemoptizije, makrohaturija, hematemeza, melena, rede krvarenje u centralni nervni sistem)⁸⁻¹⁰. Sa uspostavljanjem diureze počinje faza rekonvalescencije i oporavak bubrežne funkcije i čitavog organizma^{10,11}. Kod određenog broja bolesnika posle završene faze rekonvalescencije zaostaju hronične sekvele na bubrežima koje mogu dovesti do razvoja hronične bubrežne insuficijencije (HBI)⁸. Ipak, većina bolesnika potpuno se oporavlja, a posebno su retke neurološke sekvele¹².

Hemoragija i nekroza u prednjem režnju hipofize uzrok su 50–100% fatalnih ishoda od ozbiljnih komplikacija nakon

hipotenzivne faze^{13,14}. Prednji režanj hipofize bio je glavno mesto krvarenja kod 29 autopsija uključujući medulu bubrega i desnu pretkomoru srca¹⁵. Kod nekih bolesnika posle faze rekonvalescencije zaostaju sekvele u smislu poremećene funkcije prednjeg režnja hipofize¹⁶.

U radu je prikazan bolesnik sa hipopituitarizmom kao kasnom komplikacijom nakon HGBS.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 31 godinu, primljen je na kliničko ispitivanje zbog pogoršanja opšteg stanja i razvoja hronične bubrežne insuficijencije. Šest godina ranije proboleo je HGBS dokazanu pozitivnim hanta virusnim titrom. Akutna bubrežna insuficijencija zahtevala je sprovođenje višestrukih hemodijaliznih procedura. Nakon godinu dana, u sklopu redovne kontrole, verifikovana je bubrežna insuficijencija sa skokom serumskog kreatinina do 250 mmol/l, anemijski sindrom (serumski hemoglobin Hgb – 89 g/l, hematokrit Hct – 25%) i nešto manje dimenzije bubrega pri ultrazvučnom pregledu. Šest meseci pred sadašnji prijem nastupile su prve tegobe u vidu periodične intolerancije na napor, kratkotrajnih febrilnih epizoda, gubitka apetita sa pratećim progresivnim telesnim propadanjem, bolovima u truhu i razvojem hipotenzije, što je i bio razlog prijema u bolnicu. U međuvremenu, nakon prebolele HGBS bolesnik nije imao nikakve veće traume, pogotovo glave, niti se obraćao lekaru zbog endokrinoloških ili neuroloških tegoba.

Pri prijemu, bolesnik je bio svestan i afebrilan, adinamičan, astenične građe, suve kože, oslabljenog turgora i suvih sluznica. Na telu se uočavala oskudna kosmatost lica i podpazušnog regiona, uz izrazitu slabost miškulature gornjih i donjih ekstremiteta. Srčana akcija bila je ritmična, bradikardična sa frekvencijom od 50 otkucaja u minuti, muklih tonova, bez šumova. Vrednost krvnog pritiska iznosila je 90/70 mmHg.

Laboratorijske analize ukazivale su na blažu anemiju (Hgb – 102g/l, Hct – 29%) kao i znake hronične bubrežne slabosti (urea – 10,6 mmol/l, kreatinin – 191–171 mmol/l) uz endogeni klirens kreatinina od 21,98 ml/min i povišen β 2 mikroglobulin u urinu (0,87 mg/l). Bazalno izmerene vrednosti tropnih hormona hipofize bile su snižene: TSH – 0,291 mIU/l (referentna vrednost 0,350–5,50 mIU/l); LH – 0,5 IU/l (referentna vrednost 1,5–9,3 IU/l); FSH – 0,2 IU/l (referentna vrednost 1,4–18,1 IU/l); ACTH – 5,8 pg/ml (referentna vrednost 9–46 pg/ml). Dnevni profil hormona rasta nije učinjen iz tehničkih razloga. Bazalno izmerene ostale endokrinološke analize pokazale su snižene vrednosti ukupnih hormona štitaste žlezde i njihovih slobodnih frakcija: T4 – 36,2 nmol/l (referentna vrednost 58,1–140,6 nmol/l); FT4 – 5,68 pmol/l (referentna vrednost 12,0–22,0 pmol/l); T3 – 1,68 nmol/l (referentna vrednost 0,92–2,79 nmol/l); FT3 – 3,72 pmol/l (referentna vrednost 3,50–6,50 pmol/l); testosteron < 0,069 nmol/l (referentna vrednost 9,9–27,8 nmol/l); kortizolemija u 08,00h: 27,6 mmol/l (referentna vrednost 138–690 mmol/l); prolaktin u 08,00h: 147 uIU/ml, u 11,00h: 146 uIU/ml, u 13,00h: 151 uIU/ml (vrednosti u referentnim granicama). Serološke reakcije na hanta viruse: test indirektno

imunofluorescencije antitela u IgG klasi bio je pozitivan (1 : 512); ELISA test At u IgM klasi na hanta-pumala viruse bio je negativan. Nivo serumskog K⁺ i Na⁺ sve vreme hospitalizacije bio je u referentnim granicama.

Morfološko ispitivanje hipofiznog regiona učinjeno je desetog dana hospitalizacije magnetnom rezonancijom. Na uradnim sekvencama T-1 D3 u sagitalnoj i koronarnoj projekciji uočavala se plitka i prazna *sella turcica* bez jasno diferenciranog žlezdanog parenhima. Pregled je urađen uz slabu saradnju bolesnika, bez injekcije kontrasta, uz brojne artefakte.

Inicijalna supstitucija glukokortikoidne funkcije započeta je tabletama hidrokortizona u dnevnoj dozi od 60 mg, koja je posle poboljšanja opšteg stanja, smanjena na dozu od 30 mg dnevno. Supstitucija tireoidne funkcije započeta je sintetskim preparatima levotiroksina u dozi 100 μ g dnevno. Na sprovedenu terapiju bolesnik je reagovao povoljno, nastupilo je povlačenje većine navedenih tegoba, a vrednosti krvnog pritiska stabilizovane su na 100/80 mmHg. Predložena supstitucija depo-preparatom testosterona u dozi od 250 mg jednom mesečno ostala je da se sprovede u mestu boravka.

Diskusija

Na bazi dosadašnjih istraživanja kod nas i u svetu, HGBS u bivšoj Jugoslaviji, posebno u Srbiji, bila je izazivana različitim serotipovima hanta virusa¹⁷. Svaki od njih izaziva bolest različitog kliničkog toka, različite prognoze i različitog letaliteta koji se kreće od 0,5% za *Puumala* do 16,3% za Beograd hanta virus. Kod prikazanog bolesnika radilo se o Beograd hanta virusu za koji se zna da izaziva HGBS sa teškom kliničkom slikom¹⁷. U periodu od 1989–2007. lečeno je 135 bolesnika u Vojnomedicinskoj akademiji (VMA) od kojih je 11 (8,15%) razvilo HBI, hipertenziju 3 (2,22%), hipotireozu i sterilitet 2 (1,48%) i hipokortizam 1 (0,74%), što je znatno ređe nego kod nekih drugih autora^{17,18}. U grupi od 60 bolesnika nakon HGBS 11 (18%) bilo je sa endokrinim deficitom pa je zaključeno da postoji visoka učestalost hipopituitarizma u kasnijem periodu¹⁸. Pored standardnih testiranja endokrine funkcije hipofize korišćena je i magnetna rezonancija kojom je potvrđena atrofija hipofize i prazna *sella turcica*¹⁸. Mali procenat endokrinih sekvela u našoj grupi bolesnika može se objasniti kasnijim neredovnim kontrolama ili činjenicom da endokrini poremećaji protiču supklinički. S druge strane, hipofizna krvarenja se najčešće završavaju letalno i dijagnostikuju na autopsijama, a u grupi od 135 bolesnika u VMA samo kod dva bolesnika je usledio letalni ishod¹⁷.

Prikazani bolesnik imao je težu kliničku formu HGBS sa razvojem ABI i potrebom za lečenjem hemodijalizom (HD). U toku faze rekonvalescencije zaostala je bubrežna slabost. U akutnoj fazi HGBS nije rađena magnetna rezonancija glave i nema podataka iz ustanove u kojoj je lečen u to vreme o hormonskom statusu, a ni u kasnijoj medicinskoj dokumentaciji o eventualnim drugim mogućim razlozima za poremećaj funkcije hipofize.

Mayer¹⁹ opisuje kliničku sliku panhipopituitarizma nakon HGBS u nekoliko dobro dokumentovanih slučajeva. U većini slučajeva hipopituitarizam javlja se nakon rekonvales-

centne faze HGBS i manifestuje kao panhipopituitarizam nakon oporavka¹⁹. Mikroskopski, u prednjem lobusu videni su tipični fokusi nekroze kod 31 od 40 autopsija naročito u infundibulumu, a bili su povezani sa hemoragijama u teškim formama bolesti¹⁴. U nekoliko slučajeva, nađeni su fokusi hemoragije u hipotalamusu u mamilarnom telu i u blizini infundibuluma. Polje nekroze bilo je uglavnom lokalizovano u centralnom delu u blizini fibrovaskularnog stalka infundibuluma kod 39 od 42 autopsije¹³. Mehanizam nekroze i hemoragije hipofize još uvek je nedovoljno poznat, ali vazospazam zajedno sa šokom zasigurno učestvuju u patogenezi¹⁵. Ni u jednom slučaju nije viđena vaskularna okluzija¹⁴. Atrofija hipofize opisuje se na nalazu magnetne rezonancije ili kompjuterizovane tomografije u kasnijem periodu nakon

prebolele HGBS²⁰. Ovakav nalaz ukazuje da je bolesnik u akutnoj fazi teške kliničke forme HGBS mogao imati apopleksiju hipofize i kasnije njenu stalnu rezidualnu hipofunkciju^{20,21}. Prikaz pojedinačnih slučajeva hipopituitarizma nakon prebolele HGBS i saznanje da su endokrine sekvele znatno češće, nalaže potrebu praćenja endokrinog statusa kod svih bolesnika nakon HGBS²².

Zaključak

Kod bolesnika sa HGBS treba kontrolisati aktivnost prednjeg režnja hipofize u akutnoj fazi i nakon oporavka, jer se kao posledica hemoragije može razviti parcijalni ili potpuni gubitak sekretorne funkcije žlezde.

L I T E R A T U R A

1. *Cosgriff TM*. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13(1): 97–107.
2. *Peters CJ, Simpson GL, Levy H*. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 1999; 50: 531–45.
3. *McCaughey C, Hart CA*. Hantaviruses. *J Med Microbiol* 2000; 49(7): 587–99.
4. *Chen JP, Cosgriff TM*. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(5): 461–83.
5. *Cosgriff TM, Lewis RM*. Mechanisms of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S72–9.
6. *Nguyen AT, Penalba C, Bernadac P, Jaafar S, Kessler M, Canton P*, et al. Respiratory manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. Retrospective study of 129 cases in Champagne-Ardenne and Lorraine. *Presse Med* 2001; 30(2): 55–8. (French)
7. *Rasche FM, Ubel B, Krieger DH, Karges W, Czock D, Hampl W*, et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8): 1420–5.
8. *Jovanović D, Skatarić V, Kovačević Z, Marić M, Gligić A, Romanović R*. Acute renal insufficiency in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54(5): 453–8. (Serbian)
9. *Kim GH, Han JS, Earm J, Jeon US, Kim YS, Ahn C*, et al. Evaluation of renal tubular functions in convalescent phase of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Am J Nephrol* 1998; 18(2): 123–30.
10. *Vanbille P, Binaut R, Kyndt X, Launay D, Thomas C, Fleury D*. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrologie* 2001; 22(6): 301–5. (French)
11. *Aker S, Ivens K, Pilaski J, Grabensee B, Heering P*. Acute renal failure in hantavirus infections. *Med Klin* 2000; 95(4): 213–7. (German)
12. *Pimenov LT, Dudarev MV, Kustarnikov GK*. Functional loading tests in nephropathy examination in patients recovering from hemorrhagic fever with renal syndrome. *Ter Arkh* 1999; 71(11): 26–9. (Russian)
13. *Lukes RJ*. The pathology of thirty-nine fatal cases of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med* 1954; 16(5): 639–50.
14. *Hallinghorst RL, Steer A*. Pathology of epidemic hemorrhagic fever. *Ann Intern Med* 1953; 38(1): 77–101.
15. *Kim YI*. Korean hemorrhagic fever/pathologic approach and its problems. *Korean J Intern Med* 1976; 19: 384–91.
16. *Dae CS, Jung SP, Su-Kil P, Ho KL, Kee MC*. Pituitary hemorrhage as a complication of Hantaviral Disease. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 175–78.
17. *Jovanović D, Kovačević Z, Škatarić V*. Hemorrhagic fever with renal syndrome. In: *Kovačević Z, Jovanović D, Gligić A, Škatarić V*, editors. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Belgrade: Red Apple doo Aleksandrovac; 2008. p. 58–69. (Serbian)
18. *Stojanović M, Pekić S, Cvijović G, Miljić D, Doknić M, Nikolić-Djurović M*, et al. High risk of hypopituitarism in patients who recovered from hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2722–8.
19. *Mayer CF*. Epidemic hemorrhagic fever of the Far East or endemic hemorrhagic nephroses-nephritis; morphology and pathogenesis. *Lab Invest* 1952; 1(3): 291–311.
20. *Lim TH, Chang KH, Han MC, Chang YB, Lim SM, Yu YS*, et al. Pituitary atrophy in Korean (epidemic) hemorrhagic fever: CT correlation with pituitary function and visual field. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7(4): 633–7.
21. *Lee JS, Han JS, Kim S, Changb KH*. Panhypopituitarism in the acute stage of hemorrhagic fever with renal syndrome: a case report. *Arch Virol* 1990; (suppl 1): 95–100.
22. *Pekić S, Cvijović G, Stojanović M, Kendereski A, Micic D, Popović V*. Hypopituitarism as a late complication of hemorrhagic fever. *Endocrine* 2005; 26(2): 79–82.

Rad primljen 10. IX 2008. god.