

HYPOOSMOLÁRNÍ SYNDROM U NEMOCNÉHO S TUMOREM PANKREATU

MUDr. David Karásek, Ph.D.¹, doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹, MUDr. Milan Halenka, Ph.D.¹,
MUDr. Lukáš Gebauer², MUDr. Patrik Flord³

¹ III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

² Interní oddělení, Středomoravská nemocniční a.s., odštěpný závod Nemocnice Přerov

³ Ústav patologie LF UP a FN Olomouc

Autoři popisují případ 79letého muže s hypoosmolárním syndromem. Potíže nemocného byly nejdříve dávány do souvislosti s předpokládánou nepřiměřenou hypersekrecí antidiuretického hormonu při jinak asymptomatickém tumoru hlavy pankreatu. Nádor slinivky byl úspěšně chirurgicky odstraněn, patolog zhodnotil resekát jako dobře diferencovaný endokrinní tumor, ale potíže nemocného přetrvávaly dál. Při dalším vyšetření jsme u pacienta diagnostikovali panhypopituitarizmus s hyperprolaktinemií. Počítačová tomografie odhalila makroadenom hypofýzy. Substituce hypopituitarizmu a léčba dopaminergním agonistou vedly k úplné normalizaci vnitřního prostředí a potíže pacienta ustoupily. Sdělení dokládá vzácný simultánní výskyt dvou endokrinních tumorů manifestujících se ve vysokém věku.

Interní Med. 2008; 10 (12): 575–577

Úvod

Hypoosmolární syndrom je charakterizovaný akutním nebo chronickým poklesem osmolality séra pod 270 mmol/kg. Tato situace nastane, když je příjem vody větší než její renální a extrarenální ztráty. Může tedy jít o zvýšený přísun bezsolutové vody (tzv. „intoxikace vodou“) např. při primární polydypsii či při rehydrataci vodou, nebo roztoky glukózy bez přidání iontů, zvláště v kombinaci se zvýšenými ztrátami iontů (profuzní pocení, popáleniny, ztráty z GIT – zvracení, průjem, sekrece z drenů či ztráty ledvinami – osmotická diuréza, diuretika, tubulární poruchy). Nebo dochází ke zvýšenému zadržování vody, které je většinou spojeno s nadprodukcí antidiuretického hormonu (ADH). Může jít o syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), což je stav, kdy autonomní produkce ADH trvá i při snížené osmolaritě séra, zatímco by měla být zablokována. Příčin SIADH je celá řada (tabulka 1). V praxi se nejčastěji setkáváme s nadprodukcí ADH maligními tumory, při organickém postižení CNS, plic a při podávání léků či drog. Zvýšená sekrece ADH provází také hypokortizolizmus, hypotyreózu, jakoukoliv hypovolémii a také stavy se sníženým efektivním arteriálním objemem. Zde ale nejde o autonomní nadprodukcí, hypersekrece ADH je součástí komplexní reakce organismu na tyto stavy, a proto je SIADH nezahrnuje a naopak se řadí mezi vylučující kritéria. Nadměrná sekrece ADH se projeví retencí vody, zvýšením extracelulární tekutiny a diluční hyponatrémií. Expanze extracelulárního objemu je u SIADH relativně malá, neboť se souběžně rozvíjejí kompenzační mechanismy (zvýšení glomerulární filtrace a nadprodukce natriuretických faktorů), které vedou ke zvýšenému vylučování Na ledvinami a brání vzniku edémů. Druhotně dochází k nárůstu exkrece kyseliny močové a močoviny.

Vyšetření hladiny ADH není běžně dostupné a diagnostika SIADH spočívá v naplnění následujících kritérií (3, 8):

- osmolalita séra < 270 mosmol/kg
- nepřiměřená osmolalita moči > 100 mosmol/kg a koncentrace Na⁺ v moči > 40 mmol/l
- vyloučení hypotyreózy, hypokortizolizmu, hypopituitarizmu a selhání ledvin
- vyloučení hypovolémie a stavů se snížením efektivního arteriálního objemu (např. při jaterní cirhóze, srdečním selhání, hypoalbuminémii atp.).

K dalším laboratorním nálezům SIADH patří snížená hladina močoviny a kyseliny močové, bývají zvýšeny hladiny natriuretických peptidů.

Klinický obraz je do určité míry závislý na stupni hypoosmolarity a koncentraci Na⁺ v séru. Svůj podíl má rovněž i rychlost změn vnitřního prostředí. Mírná hyponatémie (130–135 mmol/l) je asymptomatická. Další pokles natria (125–130 mmol/l) bývá spojený s bolestmi hlavy, nechutenstvím, únavou, nauzeou, zvracením a bolestí břicha. Závažná hyponatémie (< 125 mmol/l) se často manifestuje neurologickými příznaky – agitovaností, nebo naopak letargií, zmateností a halucinacemi. Při koncentraci Na⁺ pod 115 mmol/l je nemocný ohrožen kómatem s křečemi v důsledku edému mozku. Při rychlém vývoji může edém mozku vést k úmrtí pacienta. Naopak při pomalém poklesu natrémie se mozkové buňky adaptují a nemocný může být i při závažné hyponatémii bez zřetelných klinických příznaků (4, 8).

Tabulka 1. Příčiny SIADH

Nádory:

Karcinomy – plic, pankreatu, duodena, ovaria, dělohy, prostaty, močového měchýře

Jiné nádory – thymom, mezoteliom, karcinoid, Ewingův sarkom, leukémie, lymfomy

Onemocnění CNS:

Expanzivní procesy – nádor, absces, hematoma, edém mozku, hydrocefalus

Kraniocerebrální trauma

Záněty – encefalitida, meningitida

Degenerativní a demyelinizační procesy – roztroušená skleróza, Guillain-Barre syndrom, amyotrofická laterální skleróza

Jiné – delirium tremens, subarachnoideální krvácení, trombóza sinus cavernosus

Onemocnění plic:

Infekce – bakteriální, virová pneumonie, TBC, aspergilóza, plicní absces

Jiné – chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, pneumotorax, akutní respirační selhání, ventilace s pozitivním přetlakem

Léky a drogy:

Stimulace sekrece ADH – nikotin, tricyklická antidepresiva, fenothiaziny

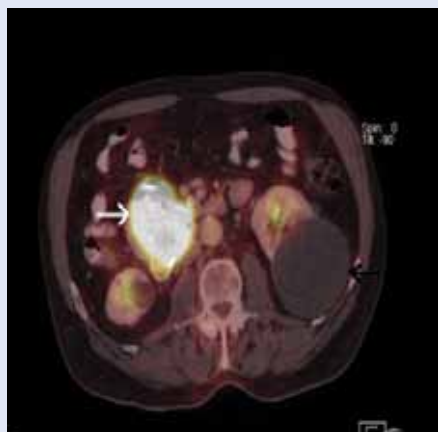
Potenciace účinku ADH – adiuretin, desmopresin, inhibitory syntézy prostaglandinu

Obojí či neznámý účinek – ACE inhibitory, karbamazepin, chlorpropamid, tolbutamid, klofibrát, SSRI, inhibitory MAO, MDMA – „extáze“, cyklofosfamid, vinkristin, barbituráty, morfin

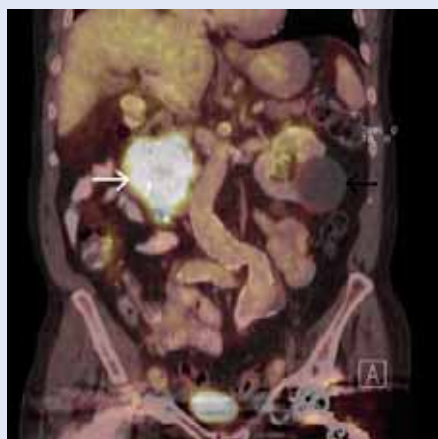
Další příčiny:

AIDS, akutní intermitentní porfyrie, chronická fyzická zátěž

Obrázek 1. PET-CT vyšetření – v oblasti hlavy pankreatu je patrná viabilní nádorová tkáň (bílá šipka), dále jsou patrné cysty ledvin (černá šipka), aneuryzmatické rozšíření aorty a ilických tepen a totální endoprotézy obou kyčelních kloubů

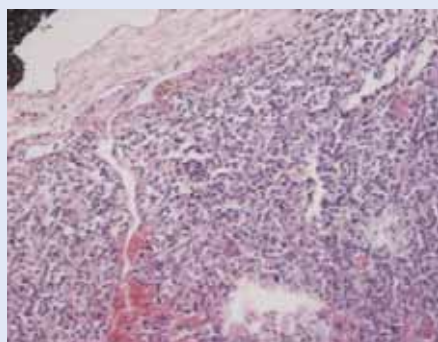


1a) příčný řez



1b) řez ve frontální rovině

Obrázek 2. Histologie tumoru hlavy pankreatu (barvení hematoxylin-eosin)



Léčba se skládá z terapie základní příčiny vyvolávající SIADH (např. komplexní terapie maligního tumoru) a je provázána nezbytnou korekcí vnitřního prostředí. V případě rychlého nástupu a klinicky významné hyponatrémie se většinou neobejdeme bez podání hypertonického roztoku NaCl. Rychlost korekce hyponatrémie by však neměla překročit 1 mmol/l za 1 h a 12 mmol/l za 24 h, jinak hrozí pontinní myelinolýza. Infuzi hypertonického roztoku NaCl ukončujeme, jakmile odezněly klinické příznaky a hladina Na⁺

přesáhla 120 mmol/l, resp. se zvýšila o 25 mmol/l. Dále se pokračuje v infuzi s fyziologickým roztokem eventuálně v kombinaci s furosemidem (je-li vysoká koncentrace Na⁺ v moči) a přechází se na chronická opatření. Ta spočívají v omezení příjmu tekutin a někdy i v dlouhodobém podávání kličkového diuretika. Pokud by tato léčba nebyla úspěšná, je možné podávat lithium či demeclocyklin. Využívá se jejich nefrotoxického účinku – vyvolávají necitlivost renálních tubulů vůči ADH. Výhledově snad bude možné používat selektivní blokátory V1 a V2 receptorů pro ADH – mozavaptan, lixivaptan, conivaptan, satavaptan, tolvaptan (3, 4, 8).

Kazuistika

79letý muž byl pro nespecifické potíže (asi rok trvající únava, pocení, návaly horka a občasné nechutenství) nejdříve vyšetřen na spádovém interním oddělení. V rámci laboratorního screeningu byla zjištěna hyponatrémie (s-Na 122 mmol/l), hypochlorémie (s-Cl 91 mmol/l) a hypoosmolalita séra (s-osmolalita 258 mmol/kg). Během ultrazvukového vyšetření břicha vyslovil sonografista podezření na tumor pankreatu. Následující PET-CT (obrázek 1a, 1b) prokázalo viabilní nádorovou tkáň retroperitonea, vycházející nejspíše z hlavy pankreatu. Předpokládalo se, že jde o lokalizovaný karcinom slinivky, jehož paraneoplastickým projevem je autonomní hypersekrece ADH.

Po předoperační přípravě a normalizaci vnitřního prostředí byla nemocnému provedena extirpace nádoru hlavy pankreatu (o velikosti 70 x 55 x 45 mm). Překvapením bylo, že patolog histologický náález resekátu nehodnotil jako karcinom, ale jako fokálně nekrotizující, dobře ohraničený a diferencovaný endokrinní tumor s okrskovitě zvýšenou mitotickou aktivitou (anti Ki67: 1–15 %, imunohistochemicky chromogranin A pozitivní), bez známek invaze do cév (obrázek 2). Přes radikální odstranění tumoru se však u nemocného po operaci opět vyvinula hyponatrémie (s-Na 126 mmol/l), hypochlorémie (s-Cl 94 mmol/l) a hypoosmolalita séra (s-osm. 270 mmol/kg), a proto byl s podezřením na přetrvávající syndrom nepřiměřené sekrece ADH předán na naše pracoviště k dalšímu řešení.

Mimo výše uvedené skutečnosti bylo o nemocném známo, že je po ischemické cévní mozkové příhodě, má ICHS, chronickou fibrilaci síní, arteriální hypertenzi, hyperlipidemii, hyperplázií prostaty, korové cysty ledvin a divertikulózu sigmoidu. Podstoupil v minulosti náhradu obou kyčelních kloubů (TEP), polypektomii tlustého střeva a cholecystektomii. Dlouhodobě užíval Sortis, Piracetam, Mg-laktát, warfarin a Prostatamol Uno (o žádném z těchto léků není známo, že by interferoval s produkcí či účinkem ADH).

Vstupní laboratorní vyšetření bylo kompatibilní s výše uvedenými kritérii pro diagnózu SIADH:

s-Na 124 mmol/l, s-Cl 91 mmol/l, osmolalita séra 262 mmol/kg, s-urea 2,4 mmol/l, odpady Na v moči/24 h 170 mmol (u-Na 113 mmol/l), osmolalita moče 486 mmol/kg. Dále byly zvýšené hladiny NT-proBNP (4239 ng/l). Ostatní biochemická vyšetření (s-Ca, s-P, s-Mg, s-kreatinin, s-bilirubin, s-ALT, s-AST, s-GMT, s-AF, s-LDH, s-CB, PSA, moč + sediment) byla v normě. Nicméně pro potvrzení diagnózy SIADH bylo nutné ještě prokázat normální funkci štítné žlázy a kůry nadledvin. Zjistili jsme však, že nemocný trpí centrální hypotyreózou: TSH 0,485 mIU/l, FT4 7,1 pmol/l a hypokortizolizmem: ACTH 10 ng/l, kortizol v séru (7–16–23 h) 78–110–71 nmol/l, ACTH test: kortizol (30–60–90 min.) 494–513–446 nmol/l. Současně byl přítomný hypogonadotropní hypogonadismus: LH 0,7 IU/l, testosteron < 0,30 nmol/l a snížené hladiny růstového hormonu a IGF-1: GH 2,6 mIU/l, IGF-1 28 µg/l. Zároveň byla patrná hyperprolaktinémie: PRL 2088 mIU/l. Ostatní provedená hormonální vyšetření (PTH, inzulin, C-peptid, gastrin, aldosteron, PRA) byla v normě.

Nález hypopituitarizmu s hyperprolaktinemií nás vedl k morfologickému vyšetření hypotalomohypofýzární oblasti. Jelikož nemocný v minulosti prodělal MR inkompatibilní TEP obou kyčelních kloubů, MR vyšetření nebylo možné provést. Proto jsme indikovali CT mozku se zaměřením na tuto oblast (obrázek 3a). CT odhalilo makroadenom hypofýzy (20x13 mm). Vedlejším nálezem bylo postischemické ložisko frontoparietálně vlevo, odpovídající cévní mozkové příhodě prodělané v minulosti. Adenom hypofýzy nealteroval optické chiasma a vyšetření perimetru bylo v normě.

Zahájili jsme substituci centrálního hypokortizolizmu a hypotyreózy (Hydrocortison 10 mg tbl. 1–1/2–1/2, Euthyrox 50 µg tbl. 1–0–0), přechodně jsme nemocnému podávali i izotonický roztok NaCl a malou dávku kličkového diuretika (Furon 40 mg tbl. 1/2–0–0). Zároveň jsme započali léčbu dopaminergním agonistou (Dostinex 0,5 mg tbl. 2 x týdně). Již během hospitalizace došlo k normalizaci hladin Na (137 mmol/l) i Cl (103 mmol/l), úpravě osmolality séra (289 mmol/kg), poklesu NT-proBNP (1178 ng/l) a ústupu potíží nemocného.

Při dalších ambulantních kontrolách zůstává nemocný bez alterace vnitřního prostředí, adekvátně substituovaný, klinicky asymptomatický. Došlo k normalizaci hladin prolaktinu (PRL 2088... 18... 13 mIU/l) a adenom hypofýzy dle CT vyšetření neprogreduje (obrázek 3b).

Diskuze

Výše uvedený případ ukazuje na vzácný simultánní výskyt asymptomatického endokrinního tumoru hlavy pankreatu a makroadenomu hypofýzy, který byl provázen hyperprolaktinemií a hypopituitariz-

Obrázek 3. CT vyšetření mozku – stacionární nález hypofyzárního adenomu



3a) v době stanovení diagnózy



3b) po půl roce léčby

mem, vyjádřeným centrální hypotyreózou, hypokortizolizmem, hypogonadizmem a deficitem růstového hormonu. Nepřiměřená sekrece ADH, příčina hypoosmolarity, byla evidentně sekundárním jevem provázejícím hypotyreózu a hypokortizolizmus. Při adekvátní substituci tyroxinem a hydrokortizonem došlo k úpravě a dlouhodobé stabilizaci vnitřního prostředí. Hladiny prolaktinu se při léčbě kabergolinem normalizovaly a zůstávají trvale nízké. Adenom dle CT vyšetření hypofýzy neprogreduje a perimetr nemocného je v normě. Vzhledem k tomu, že hyperprolaktinémie byla v době stanovení diagnózy poměrně nevýrazná, uvažovali jsme primárně spíše o pseudoprolaktinomu. Avšak vlastní průběh choroby nás postupně přesvědčuje o tom, že se bude jednat zřejmě o prolaktinom, a tak i vzhledem k věku a ko-

morbiditám nemocného můžeme preferovat stávající konzervativní postup (2, 3).

Další otázkou zůstává, zda simultánní výskyt endokrinního tumoru pankreatu a adenomu hypofýzy u našeho pacienta můžeme označit jako syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie I. typu (MEN I). MEN I je charakterizován kombinací různých endokrinních i neendokrinních tumorů a hyperplázií. Jde o poměrně vzácné onemocnění (výskyt 1–2:500 000), které je známo již řadu let. Současný výskyt difúzní hyperplázie všech příštinných tělísek spolu s eosinofilním adenomem hypofýzy byl poprvé popsán již v roce 1903 Erdheimem. Wermer poté v roce 1954 popsal simultánní výskyt adenomů hypofýzy, příštinných tělísek a ostrůvků pankreatu u muže a čtyř žen v jedné rodině a určil pravděpodobný genetický původ tohoto onemocnění (7). Následně pro něj navrhl monogenní, autozomálně dominantní typ dědičnosti s vysokým stupněm expresivity a penetrance. Později byl objeven gen pro MEN 1 (mu gen), který byl lokalizován na 11. chromozomu, a to v pericentromerické oblasti dlouhého raménka – 11q13. Je tvořen 10 exony kódující protein – menin, sestávající z 610 aminokyselin. Předpokládá se, že menin má tumorsupresivní účinek. Bylo popsáno již více jak 40 různých mutací mu genu, které jsou zřejmě odpovědné za širokou variabilitu klinického obrazu tohoto onemocnění. U více jak 10 % případů MEN 1 se nejedná o familiární výskyt, ale o mutaci mu genu de novo (1, 3, 5, 6).

Součástí klinického obrazu MEN I bývá nejčastěji primární hyperparatyreóza, jejímž podkladem jsou adenomy či hyperplázie příštinných tělísek, je přítomna asi v 90–95 %. Hyperparatyreóza se většinou manifestuje do 30 let věku postiženého a časté jsou její pooperační recidivy při následném postižení dalších příštinných tělísek. Tumory endokrinního pankreatu jsou nalézány asi v 50–65 %, přičemž ve 40 % jde o gastrinom, v 10 % o inzulinom, dále může jít

o VIPom, glukagonom, somatostatinom, tumor produkující pankreatický polypeptid a neuropeptid Y, či o nesekreční tumor. Nádory hypofýzy se vyskytují v 30–50 %. Ve 20 % jde o prolaktinom, dále jde o tumory produkující růstový hormon, často v kombinaci s prolaktinem, či o afunkční adenomy. Vzácné jsou adenomy hypofýzy s nadprodukcí ACTH či TSH. Mezi dalšími endokrinními tumory MEN 1 jsou karcinoid a adenom kůry nadledvin. Ten je nejčastěji afunkční. Nádory pankreatu a karcinoidy bývají maligní. K neendokrinním nádorům patří lipomy a faciální angiofibromy (1, 3, 6).

Náš nemocný nemá hyperparatyreózu, která bývá součástí MEN I až v 95 % případů. Endokrinní tumory se u něj objevily až v osmé životní dekádě a v jeho rodinné anamnéze jsme nezjistili žádnou endokrinopatii či jiné onemocnění související s MEN 1. Dá se tedy předpokládat, že se u něj nejedná o geneticky podmíněné onemocnění, ale spíše o náhodný simultánní výskyt dvou endokrinních tumorů. Definitivní odpověď by zřejmě poskytlo genetické vyšetření MEN I, to však v České republice v současné době není dostupné a pro další osud nemocného a jeho rodiny (nemá žádného žijícího prvostupňového příbuzného) není nezbytné.

Závěr

Příčinou hypoosmolárního stavu může být nejen inadekvátní autonomní nadprodukce ADH, ale také jeho zvýšená sekrece jako komplexní reakce organismu na jiná onemocnění, včetně endokrinopatií – hypotyreózy, hypokortizolizmu a hypopituitarizmu. Tyto endokrinopatie je při podezření na SIADH nutně vyloučit.

MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: david.karasek@fnol.cz

Literatura

1. Brandt ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 12: 5658–5671.
2. Cibula D, Henzl MR, Živný J, a kol. Základy gynekologické endokrinologie. Praha: Grada Publishing 2002. 340 s.
3. Greenspan FS, Baxter JD. Základní a klinická endokrinologie. Jinočany: Nakladatelství H & H 2003. 843 s.
4. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Inter Med* 2008; 48: 855–891.
5. Hory B, Drüeke TB. Menin and MEN 1 gene: a model of tumor suppressor system. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2176–2179.
6. Stárka L, a kol. Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf 1999. 738 s.
7. Wermer, P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16: 363–371.
8. Zamrazil V, Pelikánová T, et al. Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii. Praha: Galén 2007: 177 s.