

Hypofyseinsufficiens efter hovedtraumer

Klinisk assistent Marianne C. Kløse, overlæge Anders Juul, overlæge Lars Poulsen, overlæge Michael Kosteljanetz, overlæge Jannick Brennum & overlæge Ulla F. Feldt-Rasmussen

Rigshospitalet, Endokrinologisk Afdeling, Afdelingen for Vækst og Reproduktion og Neurokirurgisk Afdeling, og Glostrup Hospital, Neurokirurgisk Afdeling

Hovedtraumer er hyppigt forekommende og fører i Danmark til ca. 150 indlæggelser pr. 100.000 indbyggere pr. år [1]. En væsentlig del af patienterne får kroniske fysiske, psykiske eller kognitive sequelae. Typisk diagnosticeres kognitive og neuropsykiatriske posttraumatiske symptomer som postkommotionelt syndrom eller posttraumatisk demenssyndrom. Der er en væsentlig symptomhomologi mellem disse posttraumatiske syndromer og hypofyseinsufficiens (**Tabel 1**), og det er ydermere velkendt, at hypofyseinsufficiens kan udvikles som komplikation til hovedtraumer. Posttraumatisk hypofyseinsufficiens betragtes som sjældent forekommende, og traumeopatienter får derfor ikke rutinemæssigt foretaget neuroendokrin udredning. De seneste par år har der imidlertid været øget fokus på, om udiagnosticeret hypofyseinsufficiens kunne være en del af årsagen til de kognitive og neuropsykiatriske sequelae hos patienter med hovedtraume. I denne statusartikel refereres kun til voksne, da der foreligger meget sparsomme data vedrørende børn.

Forekomst

I Danmark diagnosticeres der ca. 50 nye tilfælde af hypofyseinsufficiens om året. Hypofyseinsufficiens som komplikation til hovedtraumer er traditionelt blevet betragtet som me-

get sjældent, hvilket blandt andet baseres på et ældre studie, hvor hovedtraumer kun fandtes som ætiologisk faktor i 0,7% af tilfældene. Posttraumatisk hypofyseinsufficiens har primært været kasuistisk beskrevet. I 2001 blev der publiceret data fra et kohortestudie, hvor man blandt 70 patienter med lette til moderate kognitive forstyrrelser fra en måned til 23 år posttraumatisk fandt hypofyseinsufficiens hos 68%, af hvilke 17% havde påvirkning af to eller flere hypofyseakser [2]. De seneste år er der publiceret data fra flere kohortestudier [3-6], hvori man samstemmende rapporterer om hypofyseinsufficiens hos 28-54% i udvalgte studiepopulationer. Patientpopulationerne varierer imidlertid en del med hensyn til traumeintensitet (vurderet ved postresusciterings/præintuberings Glasgow Coma Scale score (GCS)), valg af endokrine udredningsprocedurer og diagnostiske kriterier, og studierne er derfor ikke direkte sammenlignelige. Dog er tendensen i studierne den samme og tyder på, at incidensen af posttraumatisk hypofyseinsufficiens er væsentlig højere end initialt antaget. I de refererede arbejder findes der specielt en høj forekomst af udfald af en enkelt hypofysehormonakse (22-40%), mens insufficiens på to eller flere hormonakser gennemsnitligt rapporteres hos ca. 6%. Som ved andre årsager til hypofyseinsufficiens er der oftest tale om væksthormonmangel (6-38%), efterfulgt af mangel på luteiniserende hormon/follikelstimulerende hormon (2-17%), adrenokortikotrop hormon (5-13%), thyroideastimulerende hormon (1-10%) og antidiuretisk hormon (0-7%).

Risikofaktorer

Risikofaktorer for udvikling af posttraumatisk hypofyseinsufficiens er dårligt belyst. I et enkelt studie [6] identificerede man stigende traumeintensitet og computertomografiverificeret diffust hjerneødem som klare risikofaktorer, mens man i de øvrige studier ikke har været i stand til at relatere hverken traumeintensitet, forhøjet intrakranielt tryk (ICP) eller neurologisk udfald (målt ved Glasgow Outcome Scale (GOS)) til risikoen for udvikling af neuroendokrine sequelae. Andre faktorer kunne potentielt tænkes at være bedre prædiktorer, såsom frakturer i basis cranii, hypotension eller hypoksæmi, men der findes ikke undersøgelser, hvori man belyser dette aspekt. Der foreligger derfor heller ikke retningslinjer for, hvilke vurderinger der kan bruges til at målrette en eventuel screening.

Patofysiologi

Hypofysen består af to anatomisk og funktionelt forskellige komponenter, adeno- og neurohypofysen. Neurohypofysen består af terminale nerveender fra hypotalamiske neuroner, mens adenoypofysen, der er det primære endokrine organ,

Tabel 1. Symptomatologi ved hypofyseinsufficiens vs. postkommotionelt syndrom.

Hypofyseinsufficiens	Postkommotionelt syndrom
Træthed	Hovedpine
Uoverkommelighedsfølelse	Svimmelhed
Kuldsår	Træthed
Amenoré	Søvnforstyrrelser
Nedsat seksuallyst	Hukommelsesproblemer
Rejsningsproblemer	Koncentrationsproblemer
Nedsat kropsbehåring	Problemer med at udføre handling
Nedsat muskelstyrke	Depression
Nedsat muskelmasse	Angst
Svimmelhed	Irritabilitet
Lavt blodtryk	
Appetitløshed	
Nedsat livskvalitet	

Hypofyseinsufficiens

Er indtil for nylig betragtet som en sjælden komplikation i forbindelse med hovedtraumer

Rapporteres imidlertid i nyere studier med en prævalens på mere end 25% blandt patienter indlagt med hovedtraumer

Kan formentlig forsinke og mindske resultatet af neurorehabilitering, hvis ubehandlet

Meget peger således på, at vi i fremtiden bør indføre neuroendokrin screening specielt af patienter med svære hovedtraumer

hovedsageligt består af funktionelt forskellige hormonproducerende celler. Adenohypofysens hormonproduktion reguleres langt overvejende af hypothalamiske neuropeptider, der via det hypofysære portårsystem transporteres fra hypothalamus via hypofysestilk til adenohypofysen.

Mekanismen bag posttraumatisk hypofyseinsufficiens er ikke klarlagt. Den kan teoretisk tilskrives enten direkte skade på hypothalamus, hypofysestilk og/eller hypofysen eller indirekte skade i form af mekanisk kompression ved traumatisk udløst ødem, frakturer i basis cranii, hæmatomer, forhøjet ICP eller hypotensive/hypoksiske infarkter. Hypofysestilkens passage gennem diaphragma sellae er snæver, og portalvenerne er derfor formentlig særlig vulnerable for både direkte og indirekte traumer, med deraf følgende risiko for infarkter i adenohypofysen. I autopsistudier er der således beskrevet hæmorrhagiske/iskæmiske læsioner i hypothalamus og/eller hypofysen hos 14-74% af patienter med fatale hovedtraumer [7, 8].

Neuroendokrin undersøgelse: hvem, hvornår og hvordan?

Det er velkendt, at patienter med hypofyseinsufficiens har gavn af substitutionsbehandling i form af reduceret morbiditet og mortalitet. Man må derfor også forvente en reduceret morbiditet og mortalitet samt en potentielt bedret restitution hos patienter med posttraumatisk hypofyseinsufficiens, såfremt de sættes i relevant behandling. Med de foreliggende data må man derfor overveje indførelse af ændrede retningslinjer for den fremtidige opfølgning af denne patientgruppe, hvilket vil kræve en koordineret tværfaglig indsats fra flere specialer, inklusive neurokirurgi, neuromedicin, neurorehabilitering og medicinsk endokrinologi.

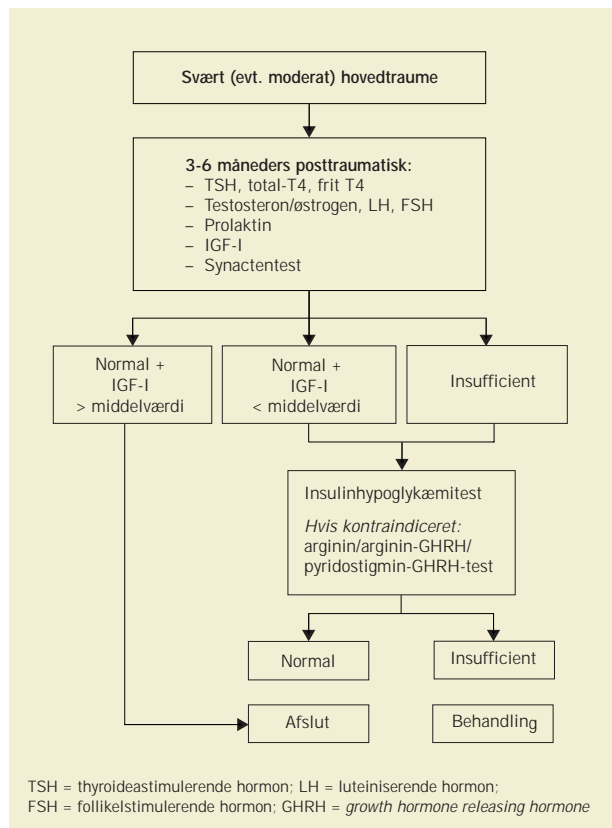
Der foreligger ikke konsensus om screening for posttraumatisk hypofyseinsufficiens, men baseret på de foreliggende studier er der for nylig foreslået systematisk evaluering af alle patienter med moderate eller svære hovedtraumer (defineret ved postresusciterings GCS 3-13) og af patienter med lette hovedtraumer, hvis dette findes klinisk indiceret [9].

Tidspunktet for endokrin udredning bør afhænge af flere omstændigheder. I det akutte forløb er vurderingen af hypofysefunktionen problematisk, idet kritisk syge patienter generelt har et biokemisk hypofysehormonmønster, der er svært at skelne fra egentlig hypotalamisk og/eller hypofysær insufficiens [10], og som sjældent betinger hormonsubstitution. Dette gælder naturligvis ikke adrenokortikotropt hormon (ACTH)-insufficiens som ikke bør overses, da denne hormonmangel er potentielt dødelig. Der foreligger ikke egentlige diagnostiske kriterier for binyrebarkinsufficiens ved kritisk sygdom. Den generelt anvendte grænseværdi ved stimulationstest (synactentest (SST) og insulinhypoglykæmitest (ITT)) er indirekte defineret i forhold til kortisolniveauet hos patienter med akut sygdom. Man kan derfor argumentere for, at en basal morgenplasmakortisolværdi < 500 nmol/l i den akutte fase er udtryk for mulig insufficiens. Den endelige stillingtagen til start af substitutionsbehandling må dog baseres på den samlede vurdering inklusive tilstedeværelse af kliniske manifestationer såsom hypotension og hypoglykæmi.

På grund af de hyppige forandringer i de biokemiske markører i det akutte forløb og rapportering om, at hypofyseinsufficiens diagnosticeret i den subakutte fase kan normaliseres i løbet af de første posttraumatiske måneder, forekommer det rimeligt at vente 3-6 måneder med at foretage neuroendokrin udredning. Udredningen bør dog foretages tidligere, hvis dette findes klinisk indiceret. En integreret evaluering af hypothalamus/hypofysefunktionen er resursekrævende, og set i lyset af den høje incidens af hovedtraumer er der behov for en rationel tilgang. Ved en målrettet screening vil valg af undersøgelser afhænge af lokale retningslinjer for udredning af hypofyseinsufficiens. En potentiel algoritme er vist i **Figur 1**. Ved normale prøvesvar og aldersjusteret *insulin-like growth factor* (IGF)-I $>$ middelværdien kan patienten betragtes som sufficient, og behandlingen kan afsluttes. Ved normale testudfald og IGF-I $<$ middelværdien eller ved biokemiske tegn på insufficiens på en eller flere af de øvrige hypofysehormonakser anbefales det at supplere med ITT til evaluering af det integrerede ACTH- og væksthormonrespons. Alternativt kan der anvendes direkte stimulationstest til vurdering af væksthormonproduktionen (arginin/pyridostigmin + *growth hormone-releasing hormone* (GHRH)-test) og binyrebarkfunktionen (SST). Dog udelukker et normalt respons ved SST ikke ACTH-mangel de første tre måneder posttraumatisk.

Behandling og opfølgning

Sekundær hypogonadisme, hypotyreose og hypokortisolisme bør alle behandles efter gældende standarder. Hvad angår behandling af væksthormonmangel, foreligger der ikke klare retningslinjer. Ved samtidig insufficiens på andre akser må det anses for rimeligt at anbefale behandling, da man må formode, at patienter med posttraumatisk hypofyseinsufficiens vil have samme gavnlige effekt af behandlingen som patienter med multipel hypofyseinsufficiens af anden årsag. Hvad an-



Figur 1. Forslag til mulig screeningsalgoritme ved udredning for posttraumatisk hypofyseinsufficiens hos patienter med svære hovedtraumer. Det skal pointeres, at det er omdiskuteret, om patienter, der har en *insulin-like growth factor* (IGF)-I-værdi under middelværdien og normale øvrige akser, bør udredes for væksthormonmangel.

går patienter, der udelukkende får væksthormonmangel, er anbefalingerne ikke klare, og der findes ingen behandlingsindikation. I fremtidige interventionsstudier vil man forhåbentlig kunne afklare dette aspekt. Man skal i denne patientkategori ydermere være varsom med at stille diagnosen væksthormonmangel hos overvægtige patienter, da de definatoriske grænser for de enkelte stimulationstest ikke er afklarede ved eksisterende overvægt.

Der er kasuistiske meddelelser om normalisering af hypofysefunktionen med tiden. Hvor ofte dette forekommer, er uvist. Patienter, der får diagnosticeret hypofyseinsufficiens, bør derfor reevalueres ved tegn på normalisering af en eller flere hypofyseakser.

Fremtidsperspektiver

Der indlægges ca. 7.400 patienter med nonfatale hovedtraumer årligt. Ca. 75% er over 14 år, og størstedelen af dem har hjernerystelser (83%), mens langt færre har kraniefrakturer (5%) eller strukturelle intracerebrale skader (12%) [1]. Under halvdelen af alle patienter med kraniefrakturer og/eller strukturelle skader vil have svære hovedtraumer. Anbefalingerne vil derfor betyde, at vi i Danmark årligt bør overveje hypo-

fysetestning af 200-400 patienter, et antal der formentlig reduceres yderligere i takt med, at der kommer ny viden på området, specielt vedrørende specificering af risikomarkører.

Der foreligger som tidligere anført ikke konsensus vedrørende systematisk indførelse af neuroendokrin undersøgelse af patienter med hovedtraumer, men med de eksisterende data er det ikke rimeligt at forholde sig passivt. Implementering af eksempelvis den foreslåede algoritme vil på længere sigt kunne danne grundlag for, om og hvordan vi i fremtiden bør følge denne patientgruppe endokrinologisk set.

Korrespondance: *Marianne C. Klose*, Endokrinologisk Afdeling, PE2131, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: klose@rh.dk

Antaget: 19. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Engberg AW, Teasdale TW. Traumatic brain injury in Denmark 1979-1996. *Eur J Epidemiol* 2001;17:437-42.
- Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR et al. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2752-6.
- Agha A, Rogers B, Sherlock M et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4929-36.
- Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6085-92.
- Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:525-32.
- Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-52.
- Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94:165-72.
- Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Ala J Med Sci* 1966;3:185-98.
- Ghigo E, Masel B, Aimaretti G et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005;19:711-24.
- Van den BG, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34.