

Код УДК 616.43

Эндокринные и метаболические нарушения у детей после терапии опухолей головного мозга

Солнцева Анжелика Викторовна, доцент, кандидат медицинских наук¹; Загребаева Ольга Юрьевна, врач-педиатр²

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-ая кафедра детских болезней¹; УЗ «8-ая городская детская поликлиника»²

Контакты zagrebaevao@yahoo.com

Резюме

Солнцева А.В., Загребаева О.Ю.

Эндокринные и метаболические нарушения у детей после терапии опухолей головного мозга

Опухоли центральной нервной системы относятся к наиболее частым солидным новообразованиям в детской популяции. Пятилетняя выживаемость детей при комбинированном лечении данных заболеваний составляет 80%. У всех пациентов отмечаются отсроченные нейроэндокринные последствия терапевтического воздействия.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 11 историй болезни детей с множественной приобретенной гипофизарной недостаточностью после лечения опухолей головного мозга.

Результаты: У 9 (81,8%) детей наблюдалась задержка роста, у 3 (27,3%) отмечено развитие ожирения. Увеличение уровней общего холестерина зарегистрировано у 4 (36,4%), триглицеридов 2 (18,2%), ЛПНП 3 (27,3%), коэффициента атерогенности 2 (18,2%), гликемии 1 (9%), АЛТ 2 (18,2%) и АСТ 2 (18,2%) детей. Вторичный гипотиреоз диагностирован у 100%, вторичный гипокортицизм - 10 (90,9%), несахарный диабет - 10 (90,9%), гиперпролактинемия - 3 (27,3%), вторичный гипогонадизм - 3 (27,3%), дефицит гормона роста регистрировался у 7 (63,6%) обследованных детей.

Выводы: У детей после лечения опухолей головного мозга в 100% случаев отмечалось развитие множественной гипофизарной недостаточности (вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, дефицит гормона роста, несахарный диабет, вторичный гипогонадизм).

Нарушения метаболического статуса, которые проявляются гиперхолестеринемией, повышением уровней ЛПНП, коэффициента атерогенности, гипергликемией, наблюдались у 7 (63,6%) обследованных пациентов.

Ключевые слова

Опухоль центральной нервной системы, краниофарингиома, множественная приобретенная гипофизарная недостаточность, пангипопитуитаризм.

Опухоли центральной нервной системы относятся к наиболее частым солидным новообразованиям в детской популяции. По данным Fangusaro et al. (2009) они являются в 25% случаев причиной смерти от рака у детей [4]. К наиболее распространенным злокачественным новообразованиям головного мозга в детском возрасте относятся эмбриональные опухоли (медуллобластома, низкодифференцированные нейроэктодермальные опухоли, тератоид). Пятилетняя выживаемость детей при комбинированном лечении данных заболеваний составляет 80%. У всех пациентов отмечаются отсроченные последствия терапевтического воздействия: нейроэндокринные, когнитивные, неврологические [5]. Опухоли с вовлечением гипоталамо-гипофизарной области (селлярные и параселлярные) встречаются реже. Патологические процессы нарушают взаимодействие в системе гипоталамус-гипофиз, приводя к гормональным расстройствам и вызывая разнообразные висцеральные и психические нарушения [5, 6].

Краниофарингиомы составляют около 80% новообразований селлярной области и 6-10% интракраниальных неоплазм, образуя самую большую группу внутримозговых опухолей у детей. Краниофарингиома является одной из причин приобретенной множественной гипофизарной недостаточности в детской популяции и наблюдается в 10-20 раз чаще гипофизарных аденом [7, 8]. Частота встречаемости данной опухоли – 1,3 случая на 1000000 человек в год. У детей пик заболевания приходится на возраст 5-14 лет [7, 9]. Эта доброкачественная медленно растущая эпителиальная неоплазма берет начало из эмбрионального остатка кармана Ратке. Краниофарингиома делится на два гистологических типа: адамантиноподобную (наиболее часто встречается в детском возрасте) и папиллярную [7, 10, 11]. Опухоль имеет инвазивный рост. В зависимости от места исходной локализации выделяют 3 основных варианта краниофарингиом: эндосупраселлярные, стебельные и интраэкстравентрикулярные, а также более редкие – субселлярные и интравентрикулярные. Многообразие топографо-анатомических вариантов расположения, функциональная и анатомическая близость к различным

структурам (гипофиз, оптическая хиазма, гипоталамус) утяжеляют клинические проявления [1].

Выделяют 3 ведущих клинических синдрома:

- общемозговой (головная боль, рвота, нарушение сознания);
- зрительные нарушения (снижение остроты зрения, признаки атрофии зрительных нервов, сужение полей зрения);
- эндокринный (несахарный диабет, дефицит гормона роста (ДГР), задержка пубертата и аменорея (у девочек), преждевременное половое развитие, кахексия или ожирение) [1, 7, 9].

В зависимости от локализации опухоли основные клинические признаки краниофарингиом различны (табл. 1).

В дебюте заболевания симптомы гипопитуитаризма менее характерны для стебельной и интравентрикулярной локализации вследствие ограничения турецкого седла от краниофарингиомы плотной диафрагмой. При этом эндокринные расстройства связаны с травматизацией диэнцефальной области и проявляются в виде ожирения и несахарного диабета [1].

Для эндоселлярного расположения опухоли характерна манифестация заболевания с отставанием в росте, синдрома полидипсии-полиурии. Клинические признаки дефицита других тропных гормонов гипофиза часто стерты. Выраженные зрительные нарушения развиваются при сдавлении хиазмы зрительных нервов, головные боли носят оболочечный характер [1].

Гипофизарная аденома является редкой патологией у детей. Она составляет около 0,8% всех неоплазм головного мозга у пациентов в возрасте 0-14 лет и 10,1% - 15-19 лет. К наиболее частым аденомам гипофиза относятся: пролактинома, аденокортикотропный гормон (АКТГ) -секретирующая аденома, соматотропинома [7].

В педиатрической практике редко встречаются опухоли sellarной и parasellarной зон: гипоталамические гемартомы, sellarные кисты, тиреотропные и гонадотропные аденомы [7].

Терапия опухолей головного мозга включает несколько методов: хирургический (эндоскопическая трансфеноидальная резекция аденомы гипофиза или небольшой краниофарингиомы sellarной локализации; тотальная/субтотальная резекция больших по размеру краниофарингиом); химиотерапию; радиационную терапию [5, 10-13]. Исходом данных вмешательств является развитие у пациентов множественной приобретенной гипофизарной недостаточности (пангипопитуитаризм) и гипоталамической дисфункции [5, 14, 15]. В частности, радиационно-индуцированное повреждение гипоталамо-

гипофизарной оси связано с широким спектром нарушений секреции гормонов передней доли гипофиза, частота и тяжесть которых коррелирует с общей дозой радиации, полученной пациентом; количеством фракций облучения; возрастом ребенка [14, 16]. После лечения опухолей головного мозга, частота развития несахарного диабета составляет по данным разных авторов 7-52%, абдоминального ожирения – 26-51%, ДГР – 35-100%, вторичного гипотиреоза – 99%, недостаточности секреции АКТГ – 86%, вторичного гипогонадизма – 70-90% [4, 5, 14, 17-19].

Учитывая разнообразие клинических проявлений, наблюдающихся после лечения опухолей головного мозга, целью нашего исследования явилось выявление особенностей метаболического и нейрогормонального статусов у детей с множественной приобретенной гипофизарной недостаточностью (МПГН) постопухолевого генеза.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 11 историй болезни детей (мальчики – 6 (54,5%), девочки – 5 (45,5%)) с МПГН после лечения опухолей головного мозга, находившихся под наблюдением в амбулаторном эндокринологическом отделении УЗ «2 городская детская клиническая больница» г. Минска с 2000 по 2010 годы. Возраст первичного обращения пациентов к эндокринологу после проведенного лечения составил $9,4 \pm 3,4$ лет.

У всех детей был собран анамнез заболевания с уточнением локализации опухоли и методов терапевтического вмешательства.

Оценка антропометрических показателей обследованных проводилась на момент первичного обращения к эндокринологу с использованием сигмальных таблиц роста и массы тела детей дошкольного и школьного возраста Республики Беларусь [3]. Значения индекса массы тела (ИМТ) оценивались по центильным таблицам, согласно которым показатели более 95 перцентили для данного возраста и пола рассматривались как ожирение [2].

Всем детям была проведена рентгенография левой кисти и лучезапястного сустава с определением костного возраста (КВ), расчетом его отношения с паспортным (ПВ) по методу Greulich (1959) [20]. Выполнена проба по Зимницкому с уточнением удельного веса, суточного и разового диуреза, соотношения дневного и ночного объема выделенной мочи.

В биохимических анализах крови определены уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гликемии, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) ферментативным методом.

Иммуноферментным методом исследованы базальные уровни тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона (у мальчиков), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1); радиоиммунным анализом (РИА) - свободного тироксина (Т4св), АКТГ, кортизола, эстрадиола (у девочек).

Пациентам были определены показатели гормона роста (ГР) в ходе стимуляционных проб с клонидином (0,15 мг/м²) и инсулином (0,1 ЕД/кг).

Полученные результаты обработаны статистическим методом на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 11.0 и Statistika 6.1.

Результаты и обсуждения

В анамнезе у 7 (63,6%) детей отмечена краниофарингиома, в 4 (36,4%) случаях - другие опухоли головного мозга (аденома гипофиза, медуллобластома 4 желудочка, опухоль левой лобно-височной области).

Средний возраст пациентов при диагностировании опухоли составил $8,55 \pm 3$ лет.

Комплексное лечение (оперативное, полихимиотерапия, лучевая терапия) проведено у 1 (9,1%) ребенка, комбинированное (оперативное вмешательство, лучевая терапия) у 3 (27,3%) детей, оперативное удаление в 7 (63,6%) случаях.

Анамнестические сведения детей с МПГН после лечения опухолей головного мозга представлены в табл. 2.

После проведенного лечения опухолей головного мозга у 9 (81,8%) детей наблюдалась задержка роста (среднее квадратическое отклонение (SDS роста) составило - $2,3 \pm 0,5$), у 1 (9%) - высокорослость ($3,14$ SDS роста); рост 1 ребенка находился в пределах нормы ($0,04$ SDS роста). У 3 (27,3%) детей отмечено развитие ожирения с ИМТ > 95 перцентили относительно пола и возраста ($27,6 \pm 1,15$ кг/м²) (табл. 3).

По данным результатов рентгенографии левой кисти и лучезапястного сустава соотношение ПВ к КВ составило $1,3 \pm 0,5$ лет (табл. 3).

При исследовании биохимических показателей крови увеличение уровней холестерина ($6,02 \pm 0,26$ ммоль/л (норма $3,08 - 5,2$ ммоль/л)) наблюдалось у 4 (36,4%) детей; триглицеридов ($2,55 \pm 0,77$ ммоль/л (норма $0,45 - 1,7$ ммоль/л)) у 2 (18,2%) детей; ЛПНП ($3,9 \pm 0,1$ ммоль/л (норма < $3,3$ ммоль/л)) у 3 (27,3%); коэффициента атерогенности ($3,86 \pm 0,37$ (норма 2-3) у 2 (18,2%), гликемии ($6,1$ ммоль/л (норма $3,3-5,5$ ммоль/л)) у 1 (9%), АЛТ ($108,5 \pm 72$ ЕД/л (норма < 28)) у 2 (18,2%) и АСТ ($61,5 \pm 24,7$ ЕД/л (норма < 25) у 2 (18,2%) детей (табл. 4).

Эндокринологические нарушения отмечались в 100% случаев (табл. 5). Вторичный гипотиреоз наблюдался у 100% обследованных (ТТГ $1,61 \pm 1$ мМЕ/л (норма

0,17 - 4,05 мМЕ/л), Т4св. $6,8 \pm 2,25$ пмоль/л (норма 11,5 - 23,0 пмоль/л). Вторичный гипокортицизм развился у 10 детей (90,9%) (АКТГ $9,07 \pm 2,33$ нг/мл (норма 10 - 50 нг/мл), кортизол $93,6 \pm 36,8$ нмоль/л (норма 170 - 720 нмоль/л). Несахарный диабет выявлен у 10 детей (90,9%). Гиперпролактинемия установлена у 3 (27,3%) детей (пролактин $954 \pm 173,6$ мМЕ/л (норма 118 - 555 мМЕ/л). Вторичный гипогонадизм отмечался у 3 (27,3%) пациентов (ФСГ $1,14 \pm 0,9$ МЕ/л (норма 1,8 - 10,5 МЕ/л), ЛГ $0,29 \pm 0,23$ МЕ/л (норма 1 - 10 МЕ/л), эстрадиол у девочек $0,13 \pm 0,1$ нмоль/л (норма: $< 0,5$ нмоль/л), тестостерон у мальчиков $1,07 \pm 0,9$ нмоль/л (норма 2,4 - 12,0 нмоль/л). ДГР регистрировался у 7 (63,6%) детей (инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) $47,3 \pm 11$ нг/мл (норма 76 - 499 нг/мл), максимальный выброс ГР в пробе с инсулином - 1,89 нг/мл (норма ≥ 10 нг/мл), с клонидином - 1,08 нг/мл (норма ≥ 10 нг/мл).

Все дети получали заместительную гормональную терапию: 100% пациентов - левотироксин $1,5 \pm 0,4$ мкг/кг/сут; 10 (90,9%) - десмопрессин $0,044 \pm 0,01$ мкг/кг/сут; 10 (90,9%) - гидрокортизон $0,4 \pm 0,1$ мг/кг/сут; 3 (27,3%) - соматотропин $1,65 \pm 0,13$ мг/сут; 3 (27,3%) - каберголин $6,4 \pm 0,1$ мкг/кг/сут; 2 (18,2%) - эстрадиол 0,5 мг/сут, 1 (9%) - хорионический гонадотропин 1000 ЕД (табл. 2).

Выводы

У детей после лечения опухолей головного мозга в 100% случаев отмечалось развитие множественной гипофизарной недостаточности (вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, дефицит гормона роста, несахарный диабет, вторичный гипогонадизм).

Нарушения метаболического статуса, которые проявляются гиперхолестеринемией, повышением уровней ЛПНП, коэффициента атерогенности, гипергликемией, наблюдались у 7 (63,6%) обследованных пациентов.

Литература

1. Дедов, И.И.; Петеркова, В.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей / И.И. Дедов, В.А. Петеркова [и др.] // М. Универсум паблишинг. 2006. стр. 134-137.
2. Солнцева, А.В.; Сукало, А.В. Выявление избыточной массы тела и комплексная диагностика ожирения у детей. Инструкция по применению / А.В. Солнцева, А.В. Сукало [и др.] // Минск. 2011.
3. Мачулина, Л.Н.; Галькевич Н.В. Комплексная оценка состояния здоровья ребенка / Минск, 2004 /С. 35.
4. Fangusaro, J.R. Endocrine late effects: manifestations and treatments / J. R. Fangusaro [et al.] // Late effects of treatment for brain tumors. 2009. P. 155 – 182.
5. Loughton, S.J. 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 / S.J. Loughton [et al.] // J of Clin Oncol. 2008. №7. P. 1112-1118.
6. Steele, C.A. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes / C.A. Steele [et al.] // Eur J of Endocrinol. 2010. Vol. 163. P. 515-522.
7. Stanley, T. Sellar and pituitary tumors in children / T. Stanley [et al.] // Contemporary endocrinology: diagnosis and management of pituitary disorders. 2009. P. 411-443.
8. Snyder, B.J. Cystic lesions of the sella / B.J. Snyder [et al.] // Contemporary endocrinology: diagnosis and management of pituitary disorders. 2009. P. 445-466.
9. Lughetti, L. Obesity and craniopharyngioma / L. Lughetti [et al.] // Italian J of Pediatr. 2011. Vol. 37.
10. Sands, S.A. Psychological and social impact of being a pediatric brain tumor survivor / S.A. Sands [et al.] // Late effects of treatment for brain tumors. 2009. P. 297-307.
11. Andoniadou, C.L. Identification of novel pathways involved in the pathogenesis of human adamantinomatous craniopharyngioma / C.L. Andoniadou [et al.] // Acta Neuropathol. 2012. DOI: 10.1007/s00401-012-0957-9.
12. Cohen, M. Long term sequelae of pediatric craniopharyngioma – literature review and 20 years of experience / M. Cohen [et al.] // Frontiers in endocrinology. 2011. Vol. 2.
13. Gilheaney, S.W. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery, radiation and chemotherapy / S.W. Gilheaney [et al.] // J Neurooncol. 2008. Vol. 89. P. 89-95.
14. Darzy, K.H. Hypopituitarism as a consequence of brain tumors and radiotherapy / K. H. Darzy [et al.] // Pituitary. 2005. №8. P. 203-211.

15. Sano, T. Endocrine surgical pathology: lessons from pituitary cases that are discordant between clinical and pathologic diagnosis / Endocrine Pathology. 2003. Vol. 14. P. 151-157.
16. Dilley, K.J. The pediatric brain tumor late effects clinic / K.J. Dilley [et al.] // Late effects of treatment for brain tumors. 2009. P. 97-109.
17. Gusev, Z.S. Childhood craniopharyngioma in Macedonia: incidence and outcome after subtotal resection and irradiation / Z.S. Gusev [et al.] // World J Pediatr. 2011. Vol. 7. №1. P. 74-78.
18. Sughrue, M.E. Endocrinologic, neurologic and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma / M.E. Sughrue [et al.] // J Neurooncol. 2011. Vol. 101. P. 463-476.
19. Garnett, M. Craniopharyngioma / M. Garnett [et al.] // Orphanet J of Rare Diseases. 2007. Vol. 18. doi: 10.1186/1750-1172-2-18.
20. Greulich, W.W. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist / W.W. Greulich [et al.] // 2nd ed. Stanford University Press. 1959.

Resume

Solntsava A.V.¹, Zagrebaeva O.Y.²

Endocrine and metabolic disorders in children after brain tumor treatment

Belarusian State Medical University¹

8th State Paediatric Polyclinic²

Central nervous system tumors are the most common solid neoplasms in children. Children's five-year survival rate with the combined treatment of these diseases is 80%. There are deferred neuroendocrine effects after the therapeutic treatment in all patients.

Methods: We analysed 11 children with multiple acquired pituitary insufficiency after brain tumor treatment.

Results: In 9 (81,8%) children we observed growth retardation, in 3 (27,3%) – the development of obesity. The increase levels of total cholesterol were in 4 (36,4%), triglycerides 2 (18,2%), LDLc 3 (27,3%), atherogenic coefficient 2 (18,2%), glucose levels 1 (9%), ALT 2 (18,2%) and AST 2 (18,2%) children. Secondary hypothyroidism were diagnosed in 100%, secondary adrenal insufficiency - 10 (90,9%), diabetes insipidus - 10 (90,9%), hyperprolactinemia - 3 (27,3%), secondary hypogonadism - 3 (27,3%), growth hormone deficiency - 7 (63,6%) children.

Conclusions: The development of multiple acquired pituitary insufficiency (secondary hypothyroidism, secondary adrenal insufficiency, diabetes insipidus, hyperprolactinemia, secondary hypogonadism, growth hormone deficiency) were observed in 100% cases after brain tumor treatment in children.

The disorders of the metabolic status (hypercholesterolemia; excess levels of LDLc, atherogenic coefficient, hyperglycemia) were noted in 7 (63,6%) patients.

Key words

Central nervous system tumor, craniopharyngioma, multiple acquired pituitary insufficiency, panhypopituitarism.