

POGLEDI

VIEWS

**SUSRET NAUKE I STRIPA – Posttraumatski hipopituitarizam****SCIENCE MEETS COMIC BOOKS - Posttraumatic Hypopituitarism**

Vladimir Živković, Institut za sudske medicinske fakultete u Beogradu

„Tintinove avanture“ predstavljaju seriju strip izdanih, belgijskog autora Eržea (Herge), što je umetničko ime Žorža Remija (Georges Remi, 1907–1983). Junak ovog stripa je Tintin, mlađi belgijski novinar, koji je u svojim avanturama uvek u pratnji svog foksterijera, Sneska.

Prvi broj ovog stripa pojavio se u jednom belgijskom dnevniku 10. januara 1929. godine, a u godinama koje slede postao je svetski poznat. Ovaj strip je preveden na više od 50 svetskih jezika (kod nas objavljen u „Politikinom zabavniku“ od 1991. do 2005. godine, i u izdanju „Dečjih novina“) i predstavlja prvo ostvarenje devete umetnosti uvršteno u muzej „Žorž Pompidu“ u Parizu, na stogodišnjicu rođenja njegovog autora. Do 1975. godine objavljene su 23 epizode, a posthumno još jedna. Gde se ovaj strip sustiče sa realnom naukom?

U jednom kanadskom medicinskom časopisu, krajem 2004. godine objavljen je rad koji se bavi upravo ovim strip junakom. Tintin je u prvoj objavljenoj epizodi, kada je nastao, prema autoru imao oko 14 do 15 godina. Stoga je on u poslednjoj epizodi, u avanturi sa Pikarosom, imao bar 60 godina. Za sve to vreme nikada nije porastao, izgleda da nikada nije prošao kroz pubertet, nikada mu nije rasla brada i nije morao da se brije (Možemo prepostaviti da je imao još problema o kojima se u takvoj vrsti stripa retko govorio). Postavlja se pitanje zašto?

Endokrini sistem je integrisani sistem endokrinskih žlezda koje svoje proizvode – hormone – izlučuju direktno u krvotok. Hormoni potom putuju krvotokom do udaljenih „target“ ćelija gde vrše svoju fiziološku funkciju. Fiziološke funkcije hormona mogu se grubo podjeliti u tri grupe: rast, održavanje homeostaze i reprodukcija. Glavni sistem regulacije sekrecije hormona predstavlja sistem povratne

sprege, mnogo češće negativne nego pozitivne. To znači da kada god se pojavi višak hormona, ovaj višak deluje na samu žlezdu, koja potom smanjuje sekreciju, ali deluje i na više nivoa, tako da se smanjuje i sekrecija stimulišućih faktora. Priroda pozitivne povratne sprege nije najjasnija i ona se javlja u regulaciji menstrualnog ciklusa. Ovakvim načinom regulacije, koncentracije hormona se drže u veoma uskim granicama, s obzirom da male količine hormona izazivaju velike promene u ćelijskom metabolizmu. Ali, ko je glavni regulator ovog sistema?

Ako se ceo endokrini sistem posmatra kao simfoniski orkestar, kaže se da je hipotalamus dirigent, a hipofiza prva violina. Centralni nervni sistem kontroliše endokrini sistem preko hipotalamusa, koji je u vezi sa prednjim (žlezdanim) režnjem hipofize preko peteljke – infundibuluma, kroz koji prolazi sistem portnog krvotoka, dok je sa zadnjim režnjem u direktnoj anatomske vezi, koju predstavljaju aksoni neurona čija su tela u hipotalamu. Prednji režanj hipofize (adenohipofiza) luči šest protein-skih hormona: hormon rasta (HR), prolaktin (PRL), adrenokortikotropni (ACTH), luteinizirajući (LH), folikulo-stimulirajući (FSH) i tireostimulirajući (TSH) hormon. Zadnji režanj hipofize (neurohipofiza) luči dva nonapeptida: vazopresin (antidiuretski hormon, ADH) i oksitocin.

Hipopituitarizam se definiše kao dokumentovan deficit hormona prednjeg režnja hipofize, a posledica je bilo poremećaja u hipofizi, bilo u hipotalamu. Može biti parcijalan (kada nedostaju pojedini hormoni hipofize) ili kompletan. Mnoga oboljenja koja zahvataju hipotalamo-hipofiznu osovinu mogu dovesti do hipopituitarizma, a mogu se javljati kako u detinjstvu, tako i u odraslo dobu. Za najčešći uzrok stečenog hipopituitarizma, smatraju se tumori hipofize (bilo zbog razaranja samog tkiva hipo-





zma kongenitalni, nepituitarni tumori, zračenje CNS-a u cilju lečenja malignih bolesti i perinatalni insulti.

Kliničke manifestacije hipopituitarizma su veoma različite, često sa asimptomatskim početkom, a zavise od stepena nedostatka hormona. Identifikacija hipofizičnih hormona koji nedostaju može biti od vitalne važnosti, posebno da bi se sprečila pojave nadbubrežne krize. Uopšte govoreći, sekundarni tip deficit hormona (odnosno nedostatak hormona hipofize) obično daje blažu kliničku sliku u poređenju sa primarnim deficitom. Tako je deficit kortikotropa manje očigledan od primarne nadbubrežne insuficijencije, jer u najvećem broju slučajeva sekrecija mineralokortikoida ostaje intaktna. Sekundarni hipotiroidizam obično daje blažu kliničku sliku od primarnog (disfunkcija štitaste žlezde), jer se neki nivo basalne sekrecije TSH ipak zadržava. Kod muškaraca sa skorašnjim hipogonadizmom, objektivni pregled je obično bez osobenosti, dok se usporen rast brade, dlaka na telu, ginekomastija i manji, čvrsti testisi javljaju kao tipične karakteristike dugotrajnog hipogonadizma. Kod premenopauzalnih žena, često se javlja sekundarna amenoreja. Hiperprolaktinemija je česta kod pacijenata sa hipopituitarizmom, usled oštećenja dopaminergičke inhibicije prolaktinske sekrecije.

Povreda mozga predstavlja jedan od glavnih uzroka smrti i invaliditeta kod mlađih odraslih ljudi, sa ne samo fizičkim, već i dugotrajnim kognitivnim, bihevioralnim, psihološkim i socijalnim posledicama. Iako je postraumatski hipopituitarizam kao uzrok neuroendokrine disfunkcije opisan još pre više od jednog veka, tek od 2000. godine dolazi do značajnijeg interesovanja za ovaj problem. Posebno je ovaj problem značajan kod dece i adolescenata, s obzirom na moguće posledice nedostatka hipofizičnih hormona u ovom uzrastu.

Različite studije pokazale su da je prevalenca posttraumatskog hipopituitarizma značajna i varira od 22.2% do čak 68.5%, kod pacijenata sa umerenom i teškom povredom mozga, u odnosu na Glazgov koma skor (GCS<13). Pri tome, u skoro svim istraživanjima, najčešći deficit hormona koji se javlja jeste nedostatak hormona rasta i hipogonadotropni hipogonadizam (nedostatak FSH i LH). Češće se javlja izolovani deficit hormona, dok se multipli deficit hormona hipofize javlja znatno ređe.

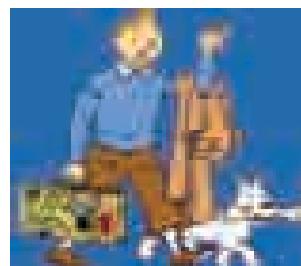
fize, bilo zbog oštećenja hipotalamusne kontrole), dok su ostali redi uzroci: tumori hipotalamus, infiltrativni, vaskularni, pituitarna ili kranijalna iradijacija i trauma. Smatra se da su u detinjstvu najčešći uzroci hipopituitarizma kongenitalni, nepituitarni tumori, zračenje CNS-a u cilju lečenja malignih bolesti i perinatalni insulti.

Patofiziološki mehanizam nastanka posttraumatskog hipopituitarizma nije sasvim jasan, ali se smatra da je vezan za specifičnu vaskularizaciju hipofize. Infundibularne hipotalamo – hipofizne strukture su vrlo osetljive usled svoje specifične anatomske i vaskularne grude. Vaskularnu hipotezu podržavaju nekrotične, ishemične i hipoksične promene u hipofizi (pri čemu su zbog svog specifičnog položaja u lateralnom delu adenohipofize, naročito osetljive somatotropne i gonadotropne ćelije, dakle ćelije koje luče hormon rasta, FSH i LH) i hipotalamusu (moguća veća vulnerabilnost GHRH neurona, neurona koji luče HR stimulišući hormon, koji potom deluje na hipofizu)

Poznata je činjenica da je nedostatak hormona rasta kod odraslih udružen sa značajnim morbiditetom i povećanim mortalitetom, naročito od kardiovaskularnih bolesti. Hormonski deficit može doprineti razvoju kognitivnih, fizičkih i socijalnih posledica. Hormon rasta je najčešće prvi hormon koji nedostaje u razvoju hipopituitarizma, a potom se po učestalosti javljaju redom nedostaci gonadotropina, adenokortikotropnog hormona i tireostimulišućeg hormona. Klinički sindrom nedostatka HR se manifestuje širokom lepezom simptoma, ima jak negativan efekat na telesni sastav, metabolizam lipida, koštano masu i kvalitet života. Uz ove poremećaje, pacijenti sa nedostatkom HR imaju povećan morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opštu populaciju. Pokazano je da nedostatak HR utiče na lošiji kvalitet života, uz simptome koji obuhvataju oštećeno psihološko funkcionisanje, depresiju, povećanu socijalnu izolaciju, smanjenu vitalnost i energiju. Lošiji kvalitet života predstavlja jaku indikaciju za uvođenje supstitucione terapije hormonom rasta.

Praćenje pacijenata sa umerenom i teškom povredom mozga je neophodno od momenta povređivanja, tj. od prijema na hospitalno lečenje, kao i uspostavljenje veze između lekara različitih specijalnosti – endokrinologa, neurohirurga, neurologa, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, psihijatara itd. Korist nadoknade hipofizičnih hormona kod svih pacijenata sa nedostatkom je široko dokumentovana. S obzirom na prikazanu učestalost hipopituitarizma kod TBI pacijenata, važno je videti da li će i kako hormonska supstituciona terapija uticati na rehabilitaciju i kvalitet života ovih pacijenata.

Šta se, na kraju, desilo sa Tintinom? Avanture su zabavne, ali... U 16 od 24 epizode istraživački tim je konstatovao 50 značajnih gubitaka svesti, od kojih je njih 43 bilo posledica povrede glave i oni su obuvatali: 23 udarca tupim predmetom (najčešće bejzbol palicom), 3 ustreljene glave, 4 eksplozije, 3 saobraćajne nesreće, 2 pada i



3 trovanja hloroformom. Tintin do kraja svojih avantura nije nimalo porastao i nije se brijao, a kako sami autori ističu nikada nije imao devojku, niti govorio o planovima za venčanje. On ima izgled deteta, ali se ponaša kao od-rastao, a njegovu starost je teško odrediti. Iako, nažalost, nije uradena bilo kakva dijagnostička vizualizacija mozga, može se prepostaviti da su ponavljanje povrede mozga

dovele do posttraumatskog hipopituitarizma, odnosno nedostatka hormona rasta i hipogonadotropnog hipopituitarizma (nedostatka LH i FSH, i sledstvenog nedostatka testosterona). Ovo bi moglo da objasni njegov nizak rast, zakasneli pubertet i nedostatak libida. Možda ovakva njegova „neutralnost“, uz nesporni šarm, donekle objašnjava ogromnu popularnost njegovih doživljaja koja ne jenjava ni posle skoro 90 godina.

LITERATURA

1. Cyr A, Cyr LO, Cyr C. Acquired growth hormone deficiency and hypogonadotropic hypogonadism in a subject with repeated head trauma, or Tintin goes to the neurologist. *CMAJ*, 2004, 171(12): 1433–4.
2. Popović V, Pekić S, Pavlović D, Marić N, Jašović-Gašić M, Đurović B, Medić-Stojanosa M, Živković V, Stojanović M, Doknić M, Đurović M, Diguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27: 1048–1054.
3. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC et al. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152: 679–691.
4. Popović V, Aimaretti G, Casanueva FF, Ghigo E. Hypopituitarism following traumatic brain injury. *Growth Horm IGF Res*, 2005, 15(3): 177–184.
5. León-Carrión J, Domínguez-Morales MR, Baroso y Martín JM, Murillo-Cabezas F. Epidemiology of Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage. *Pituitary*, 2005, 8 (3/4): 197–202.
6. Urban RJ. Hypopituitarism after acute brain injury. *Growth Horm IGF Res*, 2006, 16: S25- S29.
7. Popović V. GH Deficiency as the Most Common Pituitary Defect after Traumatic Brain Injury: Clinical Implications. *Pituitary*, 2005, 8 (3/4): 239–244.
8. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (2): 379–381.
9. Casanueva FF, Ghigo E, Popović V, and the Athens TBI and Hypopituitarism Study Group. Consensus of opinion. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI): A guideline decalogue. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27: 793–795.

Rad je primljen 23.12.2008.