

## PERSISTENȚA RISCULUI CRESCUT DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL DUPĂ TRATAMENTUL BOLII CUSHING – PREZENTARE DE CAZ

dr. *Claudia Irimie*<sup>1</sup>, dr. *Nicoleta Dan*<sup>1</sup>, prep.univ.dr. *Marius Irimie*<sup>2</sup>,  
Șef lucrări dr. *Oana Falup-Pecurariu*<sup>2</sup>,  
dr. *Radu Mircea*<sup>1</sup>, as.univ.dr. *Cristian Falup-Pecurariu*<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov  
<sup>2</sup>Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină Brașov

### Abstract:

**Introduction:** Actual data about persistence of increased risk of cardiovascular events because of previously hypercorticism in patients with Cushing's disease correctly treated are contradictory. We present the case of a female patient with treated Cushing's disease that progress to a stroke.

**Clinical case:** A 46-year-old female patient was admitted to neurology department with GSC 8 coma. She had been found to have Cushing's disease 8 years ago when she underwent bilateral suprarenalectomy followed by external irradiation of the hypophysis; now she follows substitutive treatment. Physical examination revealed a comatose patient with right hemiplegia and superior Foville syndrome, bilateral bronchial rales and subcrepitations, and moderate elevation of arterial blood pressure. Laboratory investigations showed inflammatory syndrome, neutrophil leukocytosis and hypercholesterolemia. Hormone determinations showed euthyroidism, normoprolactinemia and normal gonadotropines levels. Computer tomography of the head demonstrated an area of hypodensity on the left middle and anterior cerebral arteries territories. Diagnosis of Ischemic Stroke, Bronchopneumonia, Chronic Adrenal Insufficiency secondary to bilateral suprarenalectomy and Arterial Hypertension were made. Consequently to hydroelectrolytic re-equilibration, treatment with cerebral depletives (mannitol 20%, dexamethasone), mineralocorticoid, fractionated heparin, antihypertensives and third-generation cephalosporin she got better her consciousness remaining only a mid aphasia.

**Conclusion:** This case presentation suggests that the hypercorticism and irradiation of the hypophysar area may be considered risk factors for strokes. Early diagnosis and adequate treatment of Cushing's disease are important for prevention of cerebrovascular complications.

**Key-words:** Cushing's disease, radiotherapy, stroke

### Introducere

Boala Cushing este cea mai frecventă cauză de hipercorticism endogen ce rezultă din hipersecreția de ACTH secundară unei tumori hipofizare sau hiperplaziei celulelor corticotrope. Hipersecreția cronică de cotizol cauzează obezitate, hipertensiune arterială, alterarea toleranței la glucoză, dislipidemie și hipercoagulabilitate, toate aceste anomalii crescând riscul de boală cardiovasculară în perioada de activitate a bolii [7]. Persistența riscului cardiovascular consecință a hipercorticismului anterior la pacienții cu boală Cushing corect tratată nu a fost încă complet evaluată. Prezentăm în continuare cazul unei paciente cu accident vascular ischemic survenit la 8 ani după tratamentul bolii Cushing.

### Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 46 ani care a fost internată în comă GSC 8.

Din antecedentele personale patologice aflăm că pacienta era cunoscută cu boală Cushing pentru care s-a efectuat suprarenalectomie bilaterală în anul 2001 urmată de radioterapie hipofizară, în prezent aflându-se în tratament substitutiv cu prednison 7,5 mg/zi și fludrocortizon 0,1 mg/zi. Pacienta prezenta de asemenea valori moderat crescute ale tensiunii arteriale, colesterolului și trigliceridelor pentru care urma tratament cu inhibitor de enzimă de conversie, betablocant și simvastatină. Antecedentele heredocolaterale și personale fiziologice erau nesemnificative.

Examenul clinic general a evidențiat o pacientă comatoasă, cu hemiplegie dreaptă și sindrom Foville superior, fără semne de iritație meningeană, cu reflexe Babinski patologice prezente pe dreapta, cu zgomote cardiace ritmice cu o alură ventriculară de 88 bpm, cu șoc apexian palpabil în spațiul VI intercostal stâng, iar auscultatoric raluri bronșice și subcrepitante diseminate în ambele câmpuri pulmonare.

Pacienta era normoponderală (BMI 23 kg/m<sup>2</sup>) și avea o circumferință abdominală de 92 cm.

Investigațiile de laborator au decelat un sindrom inflamator biologic cu o VSH de 28 mm/1h, leucocitoză (14.400/mm<sup>3</sup>) cu neutrofilie (90,8%), colesterol - 306 mg/dl, restul examinărilor biochimice fiind în limite normale. Dozările hormonale au evidențiat eutiroidism periferic (TSH - 2,51 uUI/ml, FT4 - 12,2 pmol/l), normoprolactinemie (PRL - 686,5 uUI/ml) și valori normale ale gonadotropilor (LH - 8,67mIU/ml, FSH - 19,49 mUI/ml).

Radiografia cardiopulmonară a descris un cord mărit și opacități cu caracter alveolar suprahilar stâng și parahilar drept. Traseul EKG arăta un ritm sinus, cu segment ST subdenivelat 2 mm în derivațiile laterale. La tomografia computerizată cerebrală s-a evidențiat o arie de hipodensitate în teritoriul de irigație al arterei cerebrale medii și cerebrale anterioare stângi, cu efect de masă prin compresia ventriculului stâng fără deplasarea liniei mediane.

Pe baza examenului clinic general, a examenului neurologic și a investigațiilor paraclinice a fost stabilite următoarele diagnostice: Accident vascular cerebral ischemic în teritoriul arterei cerebrale medii și cerebrale anterioare stângi cu hemiplegie dreaptă și afazie. Bronhopneumonie. Insuficiență corticosuprarenală cronică postsuprarenalectomie bilaterală (pentru boală Cushing) în tratament substitutiv glucocorticoid și mineralocorticoid. Status postradioterapie hipofizară. Boală cardiacă ischemică dureroasă. HTA sistolo-diastolică stadiul 2 risc moderat. Hipercolesterolemie.

S-a instituit următorul tratament: reechilibrare hidroelectrolitică, corticoterapie cu dexametazonă fiole, mineralocorticoid (astonin 0,1 mg), depletiv cerebral (manitol 20%), heparina fracționată, antibiotic (cefalosporină generația a 3-a), antihipertensive (inhibitor de enzima de conversie, betablocant) și hipolipemiant (simvastatină). În evoluția ulterioară starea de conștiență a pacientei s-a ameliorat și s-a stabilit în plus diagnosticul de afazie.

### Discuții

Pacienții cu boală Cushing au o mortalitate crescută datorită complicațiilor cardiovasculare, de patru ori mai mare decât a subiecților normali de aceeași vârstă și sex, datorită obezității, hipertensiunii arteriale, alterării toleranței

la glucoză, dislipidemie și hipercoagulabilități care caracterizează faza de activitate a acestei boli [2, 7]. În prezent este larg acceptată ideea că tratamentul corect al bolii Cushing determină o normalizare a anomaliilor clinice și biochimice asociate hipercorticismului. Puține studii au evaluat dacă normalizarea nivelului cortizolului conduce la remisiunea completă a modificărilor metabolice și vasculare apărute în faza activă a bolii.

Colao și colab. au evaluat timp de 5 ani persistența riscului cardiovascular la cincizeci de pacienți tratați pentru boala Cushing [1]. În acest studiu după 5 ani de la normalizarea nivelului cortizolului 73% dintre pacienți erau obezi sau supraponderali, 60% prezentau toleranță alterată la glucoză, 40% hipertensiune arterială, și 26,5% dislipidemie. Prevalența acestor afecțiuni deși mai scăzută față de faza activă a bolii, a fost totuși mai mare față de populația de control.

O altă raportare din literatură se referă la persistența hipertensiunii arteriale la 15% dintre pacienții cu sindrom Cushing la care s-a practicat adrenalectomia bilaterală [11]. Pe de altă parte boala Cushing, ca și alte forme de hipercorticism, se asociază cu apariția rezistenței la insulină și a obezității viscerale care par a fi responsabile de persistența riscului cardiovascular crescut la pacienți tratați pentru boala Cushing [9]. De aceea durata până când este diagnosticată și tratată această afecțiune joacă un rol important în evoluția bolii [8]. De asemenea și în cazul descris de noi hipertensiune arterială și dislipidemia persistau după 8 ani de la tratamentul bolii Cushing.

În boala Cushing tratamentul este îndreptat asupra hipofizei în vederea corectării hipersecreției de ACTH prin intervenții chirurgicale radicale și/sau prin radioterapie. Radioterapia este utilizată de mai bine de 100 de ani în tratamentul adenoamelor hipofizare secretante, tratament ce este însoțit de numeroase efecte secundare. Efectele adverse ale radioterapiei pot fi acute: eritem, otită externă sau medie, tulburări olfactive, gustative, cât și cronice: hipopituitarism, apariția unor tumori (gliom, sarcom selar) sau afecțiuni cerebrovasculare [3]. Complicațiile cele mai importante nu apar în timpul sau imediat după efectuarea radioterapiei, ci după ani de zile. Primul vârf al incidenței acestor manifestări cerebrovasculare

apare la 1-2 ani după radioterapie. În declanșarea acestor efecte adverse sunt luați în considerare mai mulți factori: tehnica radioterapiei, doza totală utilizată, câmpul de iradiere [3].

Mecanismele patogenice care conduc la apariția accidentelor vasculare postradioterapie ar fi modificările aterosclerotice ale vaselor medii și mici din aria de iradiere [6]. Capilarele și endoteliul vascular sunt cele mai radiosensibile. Histopatologia leziunilor vaselor mici evidențiază necroză fibrinoidă, leziuni endoteliale, fibroză adventicială și infiltrat limfocitar perivascular [6]. La nivelul vaselor medii și mari modificările aterosclerotice includ plăci aterosclerotice, calcificări, fragmentări ale laminei elastice interne și fibroza pereților vasculari [4, 5].

Hashimoto a studiat 139 pacienți cu adenoame hipofizare tratați prin radioterapie, 10 dintre ei suferind ulterior evenimente ischemice cerebrale, trei dintre acestea probabil datorită angiopatiei induse de radioterapie [5]. Într-un alt studiu Flickinger a urmărit 156 de pacienți iradiați pentru adenoame hipofizare dintre care 7 au suferit accidente vasculare [4]. Apariția evenimentelor cerebrale a fost târzie survenind între 3,2 și 14,6 ani de la iradiere [4]. Alte studii susțin că riscul de a dezvolta accidente vasculare se află în corelație mai mult cu vârsta pacientului în momentul radioterapiei decât cu doza de radiații administrată. Astfel, pacienții cu accident vascular cerebral postradioterapie sunt mai tineri și nu asociază boală vasculară periferică sau coronariană comparativ cu pacienții neiradiați cu boală vasculară cerebrală, iar ceilalți factori de risc ai accidentului vascular cerebral: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul, etilismul cronic, valvulopatiile cardiace sau unele medicații, sunt absenți [10]. Aceste cazuri demonstrează că accidental vascular poate fi o complicație a iradierii hipofizare.

### Concluzie

Prezentarea acestui caz sugerează că hipercorticismul și iradierea hipofizară pot fi considerați factori de risc pentru accidentele cerebrovasculare. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al bolii Cushing sunt

importante pentru prevenirea complicațiilor cerebrovasculare.

### Bibliografie

- [1] Colao A., Pivonello R., Spiezia S., et al. - Persistence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2664-72.
- [2] Etxabe J., Vazquez J.A. - Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:479-84.
- [3] Fisher B.J., Gaspar L.E., Noone B. - Radiation Therapy of Pituitary Adenoma: Delayed Sequelae. *Radiology* 1993; 187:843-846.
- [4] Flickinger J., Nelson P., Taylor F., Robinson A. - Incidence of cerebral infarction after radiotherapy for pituitary adenoma. *Cancer* 1989;63:2404-8.
- [5] Hashimoto N., Handa H., Yamashita J., Yamagami T. - Long-term follow-up of large or invasive pituitary adenomas. *Surg Neurol* 1986;25:29-54.
- [6] Murros K.E., Toole J.A. - The effect of radiation on carotid arteries. *Arch Neurol* 1989;46:449-455.
- [7] Orth D.N., Kovacs W.J., DeBold C.R. - The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 1998, Philadelphia: Saunders; p. 517-664.
- [8] Peiris A., Muller R.A., Smith G.A., Stuve M.F., Kissebah A.H. - Splanchnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Invest.* 1986;78:1648-57.
- [9] Raeven G.M. - Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- [10] Silverberg G., Britt R., Goffinet D. - Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 1978;41:130-7.
- [11] Simon D., Goretzki P.E., Lollert A., Roher H.D. - Persistent hypertension after successful adrenal operation. *Surgery* 1993;114:1189-95.