

Ponsinfarct als gevolg van stralingsgeïnduceerde vasculopathie

Pontine infarction due to postirradiation vasculopathy

M.P. Duarte Conde¹ en dr. W.I.M. Verhagen²

Samenvatting

Bij een 27-jarige man ontstond plotseling een rechtzijdige hemiparese en hemihyesthesie, en een nervus abducens uitval links. De T2-gewogen MRI-scan toonde een hyperintense afwijking links in de pons passend bij ischemie. Op de kinderleeftijd had hij radiotherapie ondergaan in verband met een astrocytoma graad 2 rechts temporaal. Hij heeft behalve een lichtverhoogd cholesterol geen risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Waarschijnlijk berust de uitval op stralingsgeïnduceerde vasculaire schade. Dit is een bekend fenomeen, maar er zijn weinig jongeren met dit fenomeen in de literatuur beschreven.

Met dit artikel willen we de alertheid over deze diagnose versterken. Hierbij is van belang aandacht te geven aan een adequate screening en behandeling van algemene vasculaire risicofactoren in deze patiëntengroep.

Verder onderzoek naar hoe deze complicaties te voorkomen is nodig.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:22-5)

Summary

A 27 year-old man presented with a hemiparesis and hemihyesthesia on the right side and an abducens nerve palsy on the left side. The T2-weighted MRI showed a hyperintense lesion in the left side of the pons consistent with ischemia. As a child, he had been treated with radiotherapy for an astrocytoma grade 2 in the right temporal lobe. Except for a slightly elevated cholesterol this young patient has no risk factors for cardiovascular disease. The lesion seems to be the result of postirradiation vasculopathy. This is a well known phenomenon, but in the literature there are a limited number of young patients described.

With this article we want to strengthen the awareness about this diagnosis. Adequate screening and treatment of vascular risk factors in these patients is important. Further research on how to prevent these complications is necessary.

Inleiding

Vasculaire schade is een bekend laat effect van radiotherapie. Carotisstenose heeft een hogere prevalentie bij patiënten die in het verleden in de halsregio zijn bestraald.¹ Ook intracranieële arteriën kunnen hierdoor worden aangetast.² Stralingsgeïnduceerde vasculopathie die zich presenteert met een beroerte, komt niet vaak voor. Toch kan dit late effect van radiotherapie dramatische consequenties hebben. Met deze casus willen we de alertheid op deze mogelijke complicatie vergroten.

Casus

Een zwakbegaafde 27-jarige man werd wakker met krachtverlies van rechterarm-, been- en gelaatsmuskulatuur. Hij was helder, adequaat voor zijn functioneringsniveau en georiënteerd, maar hij sprak onduidelijk zonder evidente taalproblemen. Er is geen sprake geweest van een trauma of een gegeneraliseerd epileptisch insult.

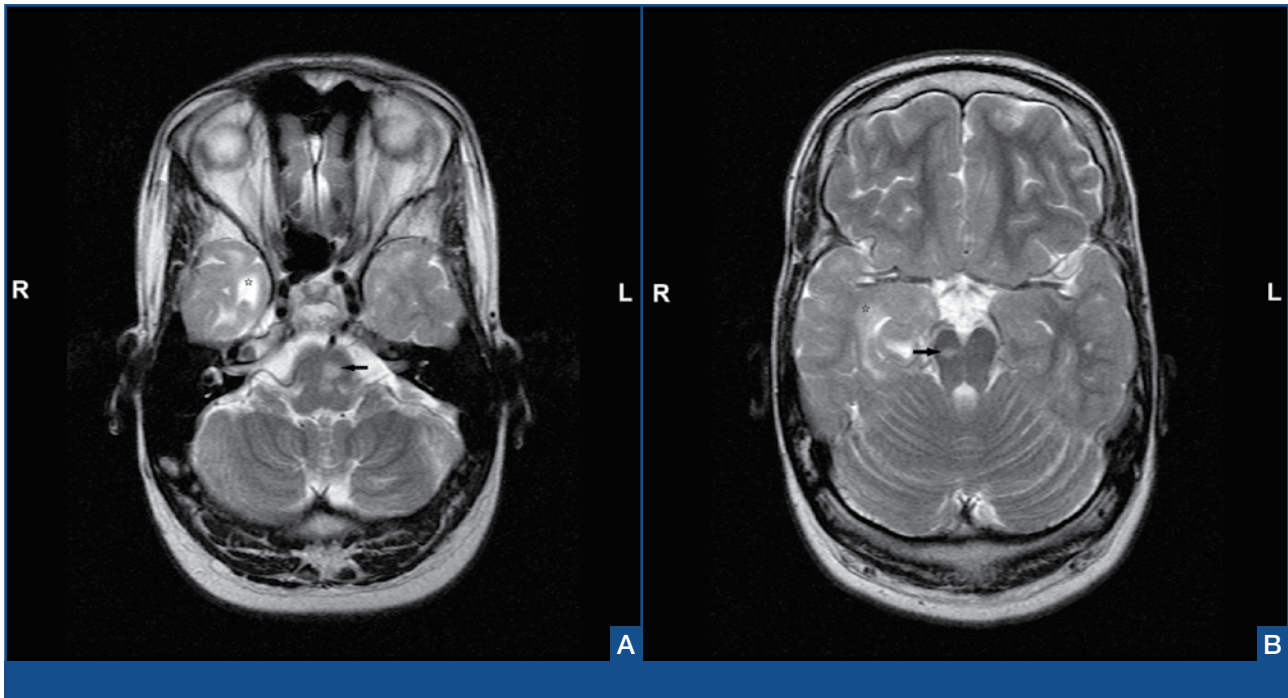
Op de leeftijd van 2 jaar werd bij hem epilepsie geconstateerd. Dit bleek het gevolg te zijn van een hersen-

¹neurochirurg in opleiding, afdeling Neurochirurgie, Radboud UMC en Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, ²neuroloog, afdeling Neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.P. Duarte Conde, neurochirurg in opleiding, afdeling Neurochirurgie, Radboud UMC, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 365 87 30, e-mailadres: mariana.duarteconde@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: herseninfarct, radiotherapie, (stralingsgeïnduceerde) vasculopathie

Keywords: radiation therapie, (ischemic) stroke, (postirradiation) vasculopathy



Figuur 1. Transversale T2-gewogen MRI cerebrum. Hyperintense afwijkingen (aangewezen door een zwarte pijl) ter plaatse van de pons links (a) en in mesencefalon rechts (b) passend bij ischemie. Hyperintense signaalintensiteit (aangewezen door een ster) ter plaatse van de rechtertemporaalpool passend bij gliose na bestraling; tevens atrofie zichtbaar aldaar.

tumor rechts temporaal. In januari 1987 vond een open hersenbiopsie plaats. Het pathologisch-anatomisch onderzoek toonde een astrocytoom WHO graad 2. Hierna onderging hij radiotherapeutische nabehandeling. In de periode maart-april 1987 werd hij bestraald (marge van 2 cm rondom de tumor) met behulp van een lineaire versneller via 2 opposerende laterale velden tot een totaaldosis van 45,0 Gy in fracties van 1,8 Gy. Hierna was er sprake van een achterstand van zijn cognitieve ontwikkeling en had hij een secundaire hypothyreoïdie. Zijn vroegkinderlijke ontwikkeling (tot 2 jaar) was normaal. Hij werd de eerste jaren jaarlijks radiologisch gevolgd waarbij geen progressie van de tumor werd gezien. Daarop werden de radiologische controles gestaakt.

Hij woonde begeleid in een woongroep. Hij had geen bekende andere risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen.

Bij neurologisch onderzoek was sprake van een centrale aangezichtsverlamming rechts en een abductiebeperking van het linkeroog passend bij uitval van de nervus abducens. Hij had in rechterarm en -been een matige parese proximaal en een paralyse distaal. De vitale sensibiliteit was gestoord in de rechterlichaamshelft, de gnostische sensibiliteit was intact. De voetzoolreflex liet rechts extensie zien en links plantair flexie. De bloeddruk en

overige vitale functies waren normaal.

Het laboratoriumonderzoek toonde een verhoogd cholesterolgehalte (7,9 mmol/l; referentie 3,9-6,5), een verhoogde cholesterol/HDL-ratio (7,2; referentie 2-5) en een verlaagde groeihormoonwaarde (IGF-1 55 ng/ml; referentie 100-300). Het ECG liet een sinusritme zien. De MRI-scan toonde een beeld passend bij infarcering links in de pons en rechts in het mesencefalon (zie *Figuur 1*). Hij had lokale atrofie van de rechtertemporaalpool en een beeld passend bij gliose na bestraling. De MRA ('magnetic resonance angiography') liet een kalibersprong van de arteria basilaris zien waarbij deze distaal smaller is (zie *Figuur 2*). Aanvullend cardiaal (inclusief echocardiografie) en laboratoriumonderzoek toonde geen (andere) afwijkingen.

Hij werd opgenomen op de afdeling Neurologie. Secundaire profylaxe met acetylsalicylzuur, dipyridamol en simvastatine werd gestart. Na 21 dagen is hij naar een revalidatiecentrum overgeplaatst. Tijdens het revalidatietraject is er een afname van de hemiparese rechts opgetreden ('Medical Research Council' (MRC) graad 4). De uitval van de nervus abducens verdween. Hij kan korte afstanden zelfstandig lopen.

Beschouwing

Deze ziektegeschiedenis beschrijft de gevolgen van een herseninfarct bij een jonge man zonder verhoogd cardio-

vasculair risico behalve een verhoogd cholesterol. Zijn voorgeschiedenis vermeldt echter een schedelbestraling in verband met een hersentumor op de kinderleeftijd. Een en ander suggereert dat dit herseninfarct het gevolg is van een stralingsgeïnduceerde vasculopathie.

Het verhoogde risico op een herseninfarct bij patiënten die op kinderleeftijd zijn blootgesteld aan schedelbestraling, is eerder beschreven.^{1,3,4,5}

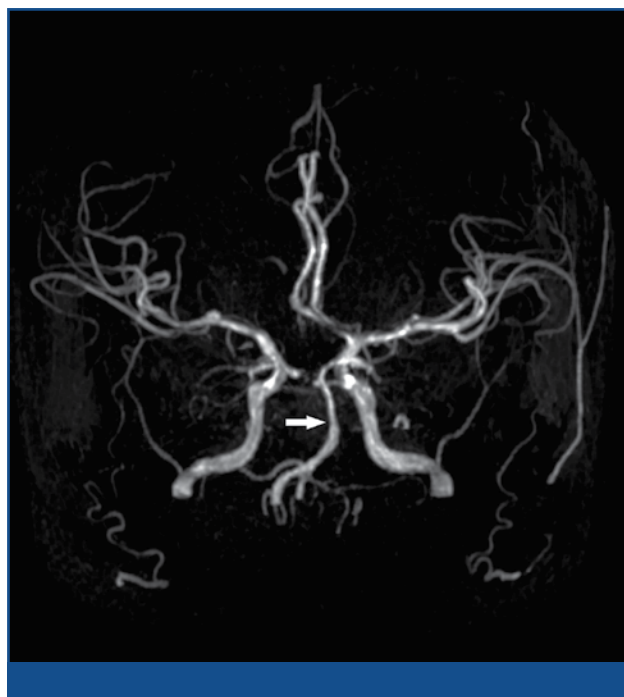
De 'Childhood Cancer Survivor Study' (CCSS) is een retrospectieve cohortstudie van 14.000 kinderen die kanker overleefden. Radiotherapie is geassocieerd met een verhoogd risico op late mortaliteit, ontwikkeling van secundaire tumoren, obesitas en long-, hart- en schildklierstoornissen alsmede een verhoogd totaalrisico op chronische aandoeningen.⁶ Deze studie liet zien dat beroerte tot 4,9% werd gemeld in deze patiëntengroep. Het risico op een beroerte was 40 keer groter bij deze patiënten dan bij de controlegroep.⁷ Dit lijkt te berusten op een versnelde arteriosclerose van de vaten in het bestralingsveld met schade aan het endotheel en de gladde spiercellen van de vaatwand. Er zijn meerdere stralingsgerelateerde vasculaire afwijkingen beschreven, zoals wandafwijkingen, ontwikkeling van arterioveneuze malformaties, aneurysmata en het moyamoyasyndroom.^{1,3} Heikens et al. hebben aangetoond dat bij patiënten die schedelbestraling hebben ondergaan, een gewijzigd risicoprofiel voor hart- en vaatziekten bestaat. Er is vooral sprake van een verhoogde systolische bloeddruk, centrale obesitas en een minder gunstig lipidenprofiel. Deze veranderingen zijn meer uitgesproken in de subgroep met groeihormoondeficiëntie, zoals ook bij onze patiënt het geval was.^{8,9}

De bekende cardiovasculaire risicofactoren verergeren het risico op beroerte bij patiënten met stralingsgerelateerde schade aan de grote vaten. Een effectieve screening en behandeling van deze risicofactoren zou theoretisch een gunstig effect kunnen hebben op de progressie van de atherogenese en het voorkomen van beroertes.¹

Onze casus betreft een hersenstaminfarct. Dit is slechts eenmaal eerder in de literatuur beschreven.¹⁰ Dit kan deels worden verklaard door het feit dat in de meeste gevallen de stralingsgerelateerde vasculaire schade is beschreven in grote en middelgrote arteriën en in mindere mate bij kleine (perforante) arteriën.^{2,3,5,11}

Een andere verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat infarcten in het verzorgingsgebied van kleinere perforante takken van de arteria basilaris vaak asymptomatisch verlopen. Ten slotte kan het zijn dat grotere hersenstaminfarcten eerder fataal verlopen en aanleiding zouden kunnen zijn voor ondersignalering van bestralingsgerelateerde vasculopathie.

Onze patiënt heeft een vasculopathie van het arteria basi-



Figuur 2. MRA intracranieële vaten. Kalibersprong van de arteria basilaris aangewezen door een witte pijl.

laris stroomgebied, terwijl hij een tumor rechtstemporaal heeft gehad. Vanuit de bestralingsgegevens is deze vasculopathie wel te verklaren. Tegenwoordig worden kleinere velden gebruikt om deze complicaties zo veel als mogelijk te vermijden.

Er is een dosisafhankelijke relatie tussen de dosis van de schedelbestraling en de incidentie van een laat voorkomend herseninfarct. Het blijkt dat bij doses hoger dan 50 Gy een significant groter risico op een herseninfarct bestaat in vergelijking met de behandeling met 30 tot 49 Gy.⁴

De 'Children's Oncology Group' (COG) heeft richtlijnen ontwikkeld voor het screenen van patiënten met een risico op blijvende of late gevolgen van kankertherapie. Bij patiënten die meer dan 18 Gy schedelbestraling hebben gekregen, wordt een jaarlijks neurologisch onderzoek en eventueel aanvullend beeldvorming op indicatie geadviseerd.¹² Het doel van een jaarlijks neurologisch onderzoek is niet primair om een beroerte te voorkomen, maar dit eventueel wel (retrospectief) te ontdekken. Zo kan een eventuele behandeling worden overwogen waarbij voornamelijk kan worden gekeken naar de hierboven genoemde risicofactoren en deze indien mogelijk te behandelen. Deze richtlijn geeft geen adviezen ten aanzien van behandeling. Door Anderson worden chirurgische revascularisatie, calciumantagonisten, cholesterolverlagende medicijnen en trombocytenuremmers als behandelmogelijkheden genoemd. De effectiviteit van deze behandelingen is echter onbekend.¹³

Tegenwoordig blijven in Nederland alle kinderen die ge-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vasculaire schade is een niet te vergeten laat effect van radiotherapie.
2. Bij kinderen die radiotherapie van het brein krijgen, is screening op en behandeling van vasculaire risicofactoren (hoge bloeddruk, ongunstig lipidenprofiel, groeihormoondeficiëntie, centrale obesitas, roken) van belang. Stichting SKION vervolgt overlevenden van kinderkanker.
3. Verder onderzoek naar hoe dit soort complicaties kunnen worden voorkomen, is nodig.

nezen zijn van kinderkanker onder controle bij de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION). In samenwerking met de landelijke projectgroep LATER (LAnge TERmijneffecten na kinderkanker) vervolgen en begeleiden zij deze patiëntengroep met speciale aandacht voor eventuele langetermijneffecten. Dit was niet het geval bij onze patiënt aangezien hij al langer uitbehandeld was.

Bij onze patiënt bestond een verhoogd cardiovasculair risico met een verhoogde cholesterolwaarde en een verlaagde groeihormoonwaarde. Mogelijk had behandeling hiervan het risico op een herseninfarct kunnen verminderen.⁸ Het is echter niet aangetoond dat stralingsgeïnduceerde vasculopathie profylactisch met trombocyt-aggregatieremmers dient te worden behandeld.¹² Hierover ontbreken gerandomiseerde prospectieve studies.

Conclusie

De late effecten van radiotherapie bij kinderen zijn uitgebreid bekend. Deze casus illustreert een ernstig laat effect van de radiotherapie: stralingsgeïnduceerde vasculopathie met een herseninfarct als gevolg. Alertheid voor deze diagnose is van belang. Hierbij zou een adequate screening en behandeling van de algemene vasculaire risicofactoren een gunstig effect kunnen hebben. Verder onderzoek naar hoe dit soort complicaties te voorkomen is nodig.

Referenties

1. Abayomi OK. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncology* 2004;40:872-8.
2. Bowen J, Paulsen CA. Stroke after pituitary irradiation. *Stroke* 1992; 23:908-11.
3. Grenier Y, Tomita T, Marymont MH, et al. Late postirradiation occlusive vasculopathy in childhood medulloblastoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1998;89:460-4.
4. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5277-82.
5. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011;42:2410-18.
6. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiation Research* 2010;174:840-50.
7. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer, RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97:663-73.
8. Heikens J, Ubbink MC, Van der Pal HP, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer* 2000;88:2116-21.
9. Cuneo R, Salomon F, Watts G, et al. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993;42:1519-23.
10. Thajeb P. Progressive late delayed post-irradiation encephalopathy with Klüver-Bucy syndrome. Serial MRI and clinico-pathological studies. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:264-8.
11. Salih IS, Higgins NJ, Warburton EA, et al. Lacunar stroke attributable to radiation-induced intracranial arteriopathy. *Eur J Neurol* 2007;14:937-9.
12. Morris B, Partap S, Yeom K, et al. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors, a Children's Oncology Group Report. *Neurology* 2009;73: 1906-13.
13. Anderson NE. Late complications in childhood central nervous system tumour survivors. *Curr Opin Neurol* 2003;16:677-83.

Ontvangen 28 juni 2013, 4 november 2013 geaccepteerd.