Wielohormonalna niedoczynność przysadki – problemy diagnostyczne

Congenital combined pituitary hormone deficiency – a case report

Joanna Chrzanowska, Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Monika Seifert, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University

Słowa kluczowe

wrodzona niedoczynność przysadki mózgowej, zespół przerwanej szypuły przysadki, hipoglikemia

Key words

congenital combined pituitary hormone deficiency, pituitary stalk interruption syndrome, hypoglycemia

Streszczenie

Objawy kliniczne wielohormonalnej niedoczynności przysadki są bardzo zróżnicowane. W pracy prezentujemy dziecko, u którego manifestacją wielohormonalnej niedoczynności przysadki mózgowej w okresie niemowlęcym były hipoglikemie oraz żółtaczka cholestatyczna.

Abstract

Clinical symptoms of hypopituitarism are very diverse. In this paper we present the child in whom hypopituitarism manifestation during infancy included hypoglycemia and cholestatic jaundice.

Endokrynol. Ped. 2016.15.4.57.59-62.

© Copyright by PTEIDD 2016

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.4.57.59-62.

© Copyright by PTEIDD 2016

Wstęp

Przyczyną wrodzonej niedoczynności przysadki mózgowej (WNP) mogą być defekty genetyczne prowadzące do zaburzeń syntezy i wydzielania hormonów lub zmiany organiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, a szczególnie wady linii środkowej mózgowia [1]. Pomimo wrodzonego charakteru schorzenia ujawnienie objawów choroby może wystąpić w okresie niemowlęcym, a nawet wczesnodziecięcym. Obraz kliniczny WNP jest zróżnicowany, zależy od miejsca i stopnia uszkodzenia. Wiek ustalenia prawidłowej diagnozy zależy nie tylko od ciężkości zaburzeń hormonalnych, ale z uwagi na bardzo zróżnicowaną manifestację kliniczną choroby także od czujności lekarzy [2]. Objawami klinicznymi sugerującymi wielohormonalną niedoczynność przysadki mózgowej w okre-

sie noworodkowym i niemowlęcym są np.: drgawki hipoglikemiczne, żółtaczka, bezdech, u chłopców mikropenis i wnętrostwo. Zaburzenia wzrastania obserwowane są najczęściej u dziecka powyżej 2 roku życia [3]. Hipoglikemia wynika z niedoboru hormonu wzrostu oraz obniżonego stężenia kortyzolu wtórnego do niedoboru ACTH, natomiast za ujawnienie się żółtaczki cholestatycznej może odpowiadać niedobór kortyzolu [4]. Za wtórną niedoczynnością tarczycy przemawia jednocześnie obniżenie stężenia TSH i fT4. Stężenie TSH może mieścić się w zakresie normy laboratoryjnej, ale jest nieadekwatnie niskie do obniżonego stężenia fT4. W dostępnej literaturze brakuje jednoznacznych kryteriów rozpoznawania niedoboru hormonu wzrostu u dzieci przed 1 rokiem życia [5–7].

W pracy prezentujemy dziecko, u którego manifestacją wielohormonalnej niedoczynności przy-

sadki mózgowej w okresie niemowlęcym były hipoglikemie oraz żółtaczką cholestatyczną.

Dziewczynka urodzona w 41 tygodniu ciąży, siłami natury, poród przedłużający się, z masą ciała 3600 g, długość 54 cm, 10 pkt w skali Apgar. W 12 godzinie życia z powodu niewydolności oddechowej przekazana do Oddziału Intensywnej Terapii. W drugiej dobie wystąpiły drgawki kloniczne. W badaniach dodatkowych hipoglikemia, kwasica metaboliczna, hiponatremia (Na 131 mmol/L), przedłużająca się żółtaczka z przewagą bilirubiny pośredniej. Z uwagi na podejrzenie krwaka mózgu i zakrzepicy zatok żylnych mózgu wykonano TC i MR mózgowia, które wykazały w ośrodku półowalnym lewym ognisko odpowiadające podostrej zmianie naczyniopochodnej (uraz okołoporodowy) oraz ektopię tylnego płata przysadki mózgowej. Wypisując noworodka z oddziału zalecono konsultację neurologiczną, kardiologiczną i ortopedyczną. W 7 tygodniu życia z powodu napadu drgawek przekazana do Oddziału Neurologii Dziecięcej. U dziecka obserwowano nasilony niepokój, nieskoordynowane ruchy gałek ocznych. Przy przyjęciu stężenie glukozy 25,2 mg/dL, Na 127,5 mmol/L, bilirubiny całkowitej 6,56 mg/dL (N: 0,17–1,29), bezpośredniej 3,41 mg/dL (N: <0,5). Wykluczono choroby metaboliczne. Stężenie fT4 wynosiło 8,4 pmol/L (N: 9,0–25,0), TSH 2,54 μ IU/mL (N: 0,38–6,1). W 8 tygodniu życia przekazana do Kliniki Gastroenterologii z powodu żółtaczki cholestatycznej. Przy przyjęciu zwrócono uwagę na słabe przyrosty masy ciała (4350 g). Stolce były częściowo odbarwione. W badaniach laboratoryjnych bilirubina całkowita 5,7 mg/dL (N: 0,2–1,2), bezpośrednia 4,4 mg/dL (N: <0,41), GGTP 108 U/L (N: 9–36), ALAT 23 U/L (N: 0–40), ASPAT 60 U/L (N: 0–72), INR 1,08 (N: 0,8–1,26), albuminy 3,5 g/dL (N: 3,8–5,4). W trakcie pobytu w klinice o godz. 5.00 wystąpiła hipoglikemia objawowa, w której stężenie glukozy wynosiło 19,5 mg/dL, stężenie kortyzolu o godz. 9.00 0,6 μ g/dL (N: 3,7–19,4), ACTH 18 pg/mL (N <46). W 10 tygodniu życia dziewczynkę przekazano do Kliniki Endokrynologii. Przy przyjęciu stan dobry, dł. ciała 57 cm (25c), masa ciała 4665 g (<3c), Na 137 mmol/L, K 5,7 mmol/L. Z powodu postępującej anemizacji przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Stężenia glukozy w profilu dobowym były prawidłowe (dziecko karmione co 2 godz.). Po 5-godzinnej przerwie w jedzeniu stężenie glukozy wynosiło 21 mg/dL, kortyzolu 1,4 μ g/dL, hormonu wzrostu (GH) 3,12 ng/mL, insuliny <2 uIU/mL. W teście z Synacthenem nie ob-

serwowano wzrostu stężenia kortyzolu. Funkcja tarczycy była prawidłowa. Stężenie IGF-1 <25ng/mL (N: 55–327). Wyniki badań hormonalnych podano w tabeli I. Rozpoznano niedoczynność nadnerczy i rozpoczęto terapię hydrokortyzonem 3x1 mg. W trakcie leczenia nie obserwowano niedocukrzeń, przyrost masy ciała był prawidłowy, tempo wzrastania 7cm/rok. W 3 miesiącu życia bilirubina całkowita 4,3 mg/dL (N: 0,2–1,2), bezpośrednia 3,1mg/dL (N <0,41) oraz podwyższona aktywność transaminaz i GGTP (ASPAT – 94 U/L, N: 0–72; ALAT – 80 U/L, N: 0–40; GGTP – 73 U/L, N: 9–36). W 6 miesiącu życia zdiagnozowano drożny otwór owalny. W 13 miesiącu życia podawano hydrokortyzon w dawce zredukowanej do 1mg/dobę. Podjęto decyzję o jego odstawieniu, zalecając kontrolę w 7 dniu przerwy w leczeniu. Matka na wyznaczoną wizytę nie zgłosiła się. W wieku 2 lat i 4/12 mc dziewczynkę przyjęto do Oddziału Pediatrycznego z powodu ciężkiej hipoglikemii. Otrzymała hydrokortyzon w dawce 100 mg oraz glukozę iv., a następnie przekazano ją do Kliniki Endokrynologii. Przy przyjęciu dziewczynka była odwodniona, wzrost 83,5 cm (<3c), stężenie glukozy 43 mg/dL, pH 7,25, pCO₂ 27,5 mmHg, HCO₃ 13,9 mmol/L, Na 139 mmol/L, K 3,8 mmol/L. Podawano glukozę oraz hydrokortyzon początkowo i.v., a następnie p.o. w dawce 2 x 2,5 mg. Z uwagi na wyniki badań hormonalnych tarczycy, po wyrównaniu funkcji nadnerczy, włączono substytucję L-tyroksyną (12,5 μ g/dobę). Enzymy wątrobowe w normie. Zaplanowano badanie MRI przysadki. Wypisano do domu w stanie dobrym. W 29 dniu pobytu w domu w godzinach porannych wystąpił kolejny epizod ciężkiej hipoglikemii. Przy przyjęciu do Kliniki glikemia wynosiła 26 mg/dL, stężenie kortyzolu 12,6 μ g/dL, ACTH 15,1 pg/mL, fT4 – 9,78 pmol/L (N: 8,36–29). Stężenia GH podano w tabeli I. Wiek kostny był opóźniony o 1,5 roku w stosunku do wieku kalendarzowego. W czerwcu 2016 r. dziecko zakwalifikowano do leczenia GH. Obecnie jest w trakcie leczenia hydrokortyzonem, hormonem wzrostu i L-tyroksyną, niedocukrzeń nie stwierdzano. W przeciągu 3 miesięcy urosła 5 cm.

Dyskusja

Bar i wsp. u pacjentów skierowanych z powodu niedoboru wzrostu w wieku 4,1 lat (zakres 0,7–16,3) z potwierdzonym zespołem przerwanej szypuły przysadki (ang. *pituitary stalk interruption syndrome*, PSIS) objawy wielohormonalnej niedo-

Tabela I. Wyniki wybranych badań hormonalnych
Table I. Results of chosen hormonal test

Wiek	Ocena funkcji nadnerczy	Ocena funkcji tarczycy	Hormon wzrostu i IGF1
7 tydzień życia		FT4 8,4 pmol/L N: 9,0–25,0 TSH 2,54 μ IU/mL N: 0,38–6,1	
8 tydzień życia	godz. 9.00 rano kortyzol 0,6 μ g/dL N: 3,7–19,4 ACTH 18 pg/mL N<46		
10 tydzień życia	test z Synacthenem kortyzol (μ g/dL) 0'–0,7; 30'–5,4, 60'–6,3 17OH progesteron (ng/mL) 0'–0,9; 30'–1,5; 60'–1,7	ftT4 8,8 pmol/L N: 10,3–16,3 TSH 3,63 uIU/mL N: 0,38–7,6	profil GH (ng/mL) godz. 21.00–3,28 godz. 22.00–3,55 godz. 23.00–3,63 godz. 24.00–2,84 IGF1 <25 ng/mL N: 55–327
13 mies.		ftT4 9,29 pmol/L N: 8,36–29,6 TSH 1,97 μ IU/mL N: 0,38–7,6	IGF1 <25 ng/mL N: 51–303 IGFBP3–1,34 μ g/ml N: 0,8–3,9
2 rok życia		ftT4 8,83 pmol/L N: 8,36–29,6 TSH 0,511 μ IU/mL N: 0,58–4,1	profil GH (ng/mL) godz.22.00–0,36 godz.23.00–0,43 godz.24.00–0,30 godz. 1.00–0,34 godz. 2.00–0,35 godz. 3.00–0,32 godz. 4.00–0,35 godz. 5.00–0,69 godz. 6.00–0,61 IGF1 <25 ng/mL N: 49–289

czynności przysadki w okresie noworodkowym rozpoznali aż u 14/47 pacjentów (30%) [8].

Objawy kliniczne niedoczynności przysadki różnią się zależnie od wieku dziecka: u niemowląt objawem głównym są niedocukrzenia, natomiast u dzieci starszych – niedobór wzrostu. Hipoglikemia w okresie noworodkowym może manifestować się nie tylko drgawkami, ale również zaburzeniami oddychania. Noworodkowa cholestaza rzadko brana jest pod uwagę jako objaw WNP i PSIS. Nie wyjaśniono w pełni mechanizmów odpowiedzialnych za jej powstanie, natomiast potwierdzono korzystny efekt terapeutyczny suplementacji hydrokortyzonem oraz kwasem ursodeoksycholowym [4]. Trudny poród może być przyczyną jak i objawem

wielohormonalnej niedoczynności przysadki. Rozpoznanie niedoboru GH w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym w porównaniu ze starszą grupą wiekową jest trudniejsze, a wynika to z odmienności wydzielania tego hormonu w profilu dobowym. Narzędziem określającym rezerwę przysadki do wydzielania GH u dziecka są testy stymulujące jego wyrzut [5]. Testów tych ze względu na ryzyko powikłań po podaniu substancji stymulującej [3] jak również ilości pobranej krwi nie zaleca się u dzieci poniżej 2 roku życia. Autorzy zwracają uwagę na znaczenie diagnostyczne IGFBP-3 [9] oraz IGF-1, a także MRI przysadki mózgowej. Pampanini i wsp. podają, że u dzieci poniżej 4 roku życia, u których na podstawie objawów klinicznych

i badań hormonalnych rozpoznano niedoczynności przysadki mózgowej, nieprawidłowości w badaniu MRI obserwowano u 31/37 dzieci (83,8%) oraz u wszystkich pacjentów poniżej 2 roku życia, u których stwierdzono izolowany niedobór GH. U dzieci z WNP (31 pacjentów) we wszystkich badaniach MRI potwierdzono PSIS. Autorzy pracy wnioskują, aby u niemowląt i małych dzieci z podejrzeniem WNP obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej było priorytetowe [9]. PSIS rozpoznaje się w oparciu o charakterystyczny obraz przysadki w badaniu MRI (przerwana lub ścięta szypuła przysadki, hipoplazja/aplazja przedniego płata przysadki oraz brak lub nieprawidłowa lokalizacja tylnego płata przysadki) [10]. U prezentowanej pacjentki w badaniu obrazowym, wykonanym po ukończeniu 2 roku życia, potwierdzono PSIS. Przyczyna PSIS nie jest jednoznacznie ustalona, podejrzewa się czynniki genetyczne jak i środowiskowe [11]. U pacjentów po urazach okołoporodowych może dochodzić do zmian, któ-

re w badaniu MRI odpowiadają obrazowi PSIS. Analizując przyczynę kolejnej hipoglikemii w wieku 2,5 lat, wydaje się, że możemy wykluczyć niedobór glikokortykosteroidów (stężenie kortyzolu w normie) oraz wpływ leczenia L-tyroksyną na pojawienie się niedocukrzenia (ponad miesiąc po wprowadzeniu terapii). Najbardziej prawdopodobną przyczyną hipoglikemii jest niedobór GH, za czym przemawia brak niedocukrzeń po włączeniu do terapii hormonu wzrostu.

Wnioski

Hipoglikemia okresu noworodkowego powinna być bezwzględnym wskazaniem do wykonania badań diagnostycznych w kierunku wielohormonalnej niedoczynności przysadki.

Terapia GH u niemowląt, u których potwierdzono somatotropinową niedoczynność przysadki mózgowej, jest leczeniem z wyboru.

Piśmiennictwo / References

1. Hilczer M., Lewiński A.: Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. Przegląd Pediatryczny, 2004;34, 3/4, 170-175.
2. Kucharska A., Waśniewska W., Rumianowska A.: Wrodzona wielohormonalna niedoczynność przysadki – choroba wciąż późno rozpoznawana. Opis przypadków. Endokrynologia Pediatryczna, 2012;11,1(38), 83-94.
3. Walczak M., Petriczko E., Romer T.E.: Niskorosłość [w:] Endokrynologia Kliniczna. Red. A. Milewicz, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012, 200-218.
4. Mauvais F.X., Gonzales E., Davit-Spraul A. et al.: Cholestasis Reveals Severe Cortisol Deficiency in Neonatal Pituitary Stalk Interruption Syndrome. PLoS One, 2016 Feb 1:11(2).
5. Growth Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000 Nov;85(11), 3990-3993.
6. Hawkes C.P., Grimberg A.: Measuring growth hormone and insulin-like growth factor-I in infants: what is normal? Pediatr. Endocrinol. Rev., 2013 Dec;11(2), 126-146.
7. Binder G., Weidenkeller M., Blumenstock G. et al.: Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010 May;95(5), 2219-2226.
8. Bar C., Zadro C., Diene G. et al.: Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. PLoS One, 2015 Nov 12:10(11), e0142354.
9. Gandrud L.M., Wilson D.M.: Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? Growth Horm IGF Res., 2004 Jun;14(3), 185-194.
10. Pampanini V., Pedicelli S., Gubinelli J. et al.: Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. Horm. Res. Paediatr., 2015;84, 323-330.
11. Voutetakis A., Sertedaki A., Dacou-Voutetakis C.: Pituitary stalk interruption syndrome: cause, clinical manifestations, diagnosis, and management. Curr. Opin. Pediatr., 2016 Aug;28(4), 545-550.