

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI U DOROSŁYCH (KOMPENDIUM) - CZĘŚĆ 1: PATOMECHANIZM I OBRAZ KLINICZNY

Opracowanie:

dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Oddział Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

MERCK

ENDONEWSLETTER

Niedoczynność przysadki wiąże się zwiększoną chorobowością i śmiertelnością głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niedoczynność przysadki może być całkowita (*panhypopituitarism*) lub częściowa (*hypopituitarism*). Może objawiać się jako wtórna (ośrodkowa) niedoczynność nadnerczy, wtórna (ośrodkowa) niedoczynność tarczycy, wtórna (ośrodkowa) niedoczynność gonad (hipogonadyzm hipogonadotropowy), niedoczynność w zakresie wydzielania hormonu wzrostu (GHD; *GH Deficiency*), niedoczynność w zakresie wydzielania prolaktyny, moczówka prosta ośrodkowa (CDI; *Central Diabetes Incipidus*). Do niedoczynności przysadki dochodzi w wyniku uszkodzenia przysadki, podwzgórza, lejka (wraz z siecią naczyń krwionośnych łączących powyższe) oraz oddziaływania na czynność wydzielniczą układu podwzgórzowo-przysadkowego szeregu czynników zewnętrznych i wewnętrznych (m.in. leki, stan hormonalny, choroby).

Do przyczyn (1-9) niedoczynności przysadki należą:

1. Patologiczna masa tkankowa w okolicy przysadki. W ponad 90% tworzą ją gruczolaki przysadki, głównie makrogruczolaki (jeden z wymiarów > 10 mm) choć raczej gruczolaki już ≥ 6 mm, hormonalnie/klinicznie nieczynne (NFPA; *Non-Functioning Pituitary Adenoma*) i czynne (*prolactinoma*, *somatotropinoma*, *corticotropinoma*, *thyrotropinoma*, *gonadotropinoma*). Niedoczynność przysadki dotyczy i pojawia się w kolejności: GH, FSH/LH, TSH, ACTH, wyjątkowo rozwija się CDI. Do pozostałych przyczyn należą inne niż gruczolak zmiany ≥ 10 mm – torbiele (kieszonki Rathkego, pajęczynówki, inne) i nowotwory (czaszkogardlak, oponiak, chłoniak, inne). Nie jest wykluczone, że naczynia wrotne są „pułapką” dla krążących komórek nowotworowych, które mogą w tym miejscu proliferować. W powyższych sytuacjach, znaczenie ma wielkość i progresja wielkości zmiany. W przypadku zmian zapalnych i naciekowych przysadki i/lub lejka, ich wielkość nie ma znaczenia. Są to zapalenia przysadki pierwotne (limfocytowe, ziarniniakowe, nekrotyczne, inne) i wtórne, związane z chorobą układową, autoimmunologiczną (IgG-4-zależne, ziarniniakowość z zapaleniem naczyń,

sarkoidoza, inne) i polekowe oraz zakażenia przysadki (*meningitis*, gruźlica, grzybica, ropnie, inne). Niedoczynność obu płatów ma tu z reguły nagły początek. Spichrzanie żelaza też prowadzi do niedoczynności jej przedniego płata, ale głównie wtórnego hipogonadyzmu.

2. Pourazowe uszkodzenie mózgu (TBI; *Traumatic Brain Injury*) i uszkodzenie o podłożu naczyniowym. TBI to ważna i niedoszacowana przyczyna niedoczynności przysadki. U 25% chorych w stanie od „dość ciężkiego” do „wymagającego hospitalizacji” rozwija się niedobór co najmniej 1 hormonu, u części pacjentów niedoczynność ta wycofuje się. W TBI typowe jest uszkodzenie podwzgórza i lejka (z następczym niedoborem hormonów podwzgórza, niedokrwieniem przedniego płata). Do uszkodzeń o podłożu naczyniowym należą krwotok śródczaszkowy (np. pęknięcie tętniaka podpajęczynówkowego), udar przysadki, poporodowa martwica przysadki (*Sheehan's syndrome*) w wyniku krwotoku podczas porodu ze wstrząsem hipowolemicznym. Urazowi głowy i krwawieniu śródczaszkowemu towarzyszyć może skurcz naczyń krwionośnych i związane z tym niedokrwienie (zatem też uszkodzenie) przysadki, lejka, podwzgórza i następny niedobór hormonów obu płatów przysadki oraz zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH; *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*), zespół mózgowej utraty soli (CSWS; *Cerebral Salt Wasting Syndrome*). W patomechanizmie CSWS odgrywają peptydy natriuretyczne, np. przedścionkowy peptyd natriuretyczny (ANP; *Atrial Natriuretic Peptide*) i mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP; *Brain Natriuretic Peptide*), i związane z nimi ciężkie zaburzenia wodno-elektrolitowe.
3. Operacja przysadki. CDI występuje u ok. 15% pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym, a jej postać przetrwała u 5%. Niedoczynność przedniego płata stwierdza się u 10%, ale u 40% poprawia się czynność wydzielnicza przysadki.
4. Radioterapia (również po naświetlaniu pozaprzysadkowych zmian w mózgowiu). Niedoczynność przedniego płata rozwija się u 40% po 5, u 60% po 10 latach, choć odsetek ten zmniejsza się z uwagi na

stosowanie coraz nowocześniejszych technik radioterapii. Niedobory rozwijają się w kolejności: GH, FSH/LH, TSH, ACTH, czasem pojawia się hiperprolaktynemia.

5. Leki, farmaceutyki. Zapalenie przysadki po przeciwciałach monoklonalnych, inhibitorach punktów kontrolnych jest typowe i prowadzi do nieodwracalnej wielohormonalnej niedoczynności płata przedniego, CDI raczej się nie zdarza. Interferon α również prowadzi do zapalenia i niedoczynności przedniego płata. Glikokortykoidy, stosowane ze wskazań pozaendokrynologicznych lub w dawce ponadsubstytucyjnej, wywołują supresję wydzielania w kolejności: ACTH, TSH, GH, FSH/LH, a opioidy supresję wydzielania ACTH, FSH/LH. Podobne znaczenie może też mieć wpływ niektórych form chemioterapii nowotworów, substancji psychoaktywnych, agonistów dopaminy.
6. Przerost przysadki (w ciąży, niedoczynność gruczołu dokrewnego obwodowego np. ciężka pierwotna niedoczynność tarczycy, ektopowe wydzielanie hormonów podwzgórza).
7. Zespół pustego lub częściowo pustego siodła.
8. Uwarunkowana genetycznie. Mutacje inaktywujące geny kodujące czynniki transkrypcyjne uczestniczące w rozwoju przysadki (np. *Pit1*), mutacje inaktywujące geny kodujące hormony podwzgórza i przysadki oraz ich receptory.
9. Idiopatyczna (rzadko).

Obraz kliniczny niedoczynności przysadki:

1. **Wtórna niedoczynność nadnerczy.** Objawy typowe (uczucie zmęczenia/wyczerpania, nadmierna senność, brak apetytu, chudnięcie, ortostatyczne zawroty głowy, dezorientacja, nudności, wymioty, wyniszczenie, bóle głowy, brzucha, stawów itd.) oraz odwodnienie, hiponatremia, hipotonia, wstrząs oporny na działanie amin katecholowych. Nie stwierdza się ciemnych powłok i hiperkaliemii. Jej powikłaniem jest ostra niewydolność, a potem przełom nadnerczowy. Warto ją rozważać u krytycznie chorych, w OIOM.
2. **Wtórna niedoczynność tarczycy.** Objawy typowe (zmęczenie, zmniejszenie napędu psycho-ruchowego, zwiększenie masy ciała, zaparcia, sucha skóra, obrzęki, wypadanie włosów, skurcze mięśni, zaburzenia miesiączkowania, nietolerancja zimna itd.) oraz zaburzenia świadomości, hiponatremia, bradykardia, hipowentylacja, hipotermia, zażółcenie powłok, nieprawidłowe próby wątrobowe.

3. **Wtórna niedoczynność gonad.** Objawy typowe (zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki, niskie libido, zaburzenia erekcji, zmęczenie, otyłość brzuszna, uderzenia gorąca, inwolucja drugorzędnych cech płciowych, niepłodność, osteopenia/osteoporoza).
4. **W zakresie wydzielania hormonu wzrostu.** U dzieci i młodzieży: zahamowanie/opóźnienie wzrastania, zmniejszenie mineralizacji kości i umięśnienia itd. U dorosłych (z początkiem w dzieciństwie, z początkiem w wieku dorosłym): nieprawidłowa budowa (zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej, zmniejszenie umięśnienia i gęstości mineralnej kości), niska wydolność fizyczna, dyslipidemia, oporność insulinowa, niska jakość życia.
5. **W zakresie wydzielania prolaktyny.** Brak laktacji po porodzie (np. w zespole Sheehan'a), składowa wielohormonalna niedoczynność przysadki.
6. **Moczówka prosta ośrodkowa.** Poliuria (200 ml/h przez > 2 h) z nieadekwatnie do tego stanu rozcieńczonym moczem (c.wł. < 1,005 lub < 300 mOsm/kg) pomimo natremii górnogranicznej lub umiarkowanej hipernatremii. Równoczesne uszkodzenie ośrodkowego odczuwania pragnienia prowadzi do odwodnienia i ciężkiej hipernatremii. CDI może ujawnić się dopiero po wprowadzeniu substytucji hormonami nadnerczy i tarczycy. Po TBI lub operacji przysadki możliwa jest tzw. reakcja trójfazowa – przemijająca CDI pojawia się w okresie 24-48 h, po czym rozwija się SIADH, po którym już trwale CDI.

Bibliografia

1. Fleseriu M i wsp. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016
2. Kajdaniuk D, Marek B, Kos-Kudła B. Wybrane stany zagrożenia życia pochodzenia endokrynnego. W: Ostre stany zagrożenia życia w chorobach wewnętrznych. Red.: Sosada K. PZWL 2016
3. Kajdaniuk D. Ostre stany w chorobach przysadki. Krakowski Kurs Diagnostyki i Leczenia Chorób Przysadki, 2020
4. Kajdaniuk D. Postępowanie w okołoperacyjnych zaburzeniach elektrolitowych. Konferencja Diagnostyka i Leczenie Chorób Przysadki, Kraków 2022
5. Lewiński i wsp. National Program of Severe Growth Hormone Deficiency Treatment in Adults and Adolescents after Completion of Growth Promoting Therapy. Endokrynol Pol 2018
6. Molitch ME i wsp. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011
7. Tritos NA i wsp. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Disease State Clinical Review: A Neuroendocrine Approach To Patients With Traumatic Brain Injury. Endocr Pract 2015
8. Tritos NA, Klibanski A. Hypopituitarism. Endocrine and Metabolic Medical Emergencies. Red.: Matfin G. Wiley Blackwell, Endocrine Society 2018
9. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010