Wytropić diagnozę

Bindu Chamarthi, MD, Charles A. Morris, MD, MPH, Ursula B. Kaiser, MD, Joel T. Katz, MD, Joseph Loscalzo, MD, PhD

Clinical Pathological Conference Series, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Stalking the Diagnosis
N Engl J Med 2010;362:834-9

Tłum. lek. Paweł Lesiak

W artykule stopniowo przekazujemy ekspertowi informacje o pacjencie (czcionka wytłuszczona). Ekspert na bieżąco je komentuje, pozwalając czytelnikowi śledzić swój tok rozumowania (czcionka zwykła). Na końcu zamieszczono komentarz autorów.

58-letnia kobieta zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z powodu trwających od wielu dni zawrotów głowy. Innymi współistniejącymi objawami były: jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, nasilone pragnienie i częste oddawanie moczu. Pacjentka zgłaszała też gorączkę i zaburzenia połykania. Nie występowały u niej natomiast bóle brzucha, pleców czy bóle o charakterze kolki nerkowej. Kobieta nie skarżyła się też na kaszel, duszność, biegunkę czy dysurię. Pacjentka choruje na skórną postać tocznia, w wywiadzie podała również hiperlipidemię, osteoporozę, częste zakażenia dróg moczowych, trzykrotne cięcie cesarskie (bez powikłań), lewostronną ooforektomię z powodu łagodnej torbieli jajnika oraz rozpoznaną przed rokiem pierwotną niedoczynność tarczycy. Obecnie stosuje lewotyroksynę, hydroksychlorochinę, prawastatynę i alendronian. Mieszka z mężem i trójką zdrowych dorosłych dzieci. W wywiadzie podała 20 paczkolat palenia tytoniu, jednak trzy tygodnie przed wystąpieniem objawów zerwała z nałogiem. Nie nadużywa alkoholu, nie jest uzależniona od substancji psychoaktywnych, nie chorowała też na gruźlicę. Matka pacjentki miała raka jamy ustnej i pęcherza moczowego, u jej dwóch sióstr stwierdzono chorobę Gravesa–Basedowa, u jednej siostry hemochromatozę, a u drugiej idiopatyczną plamicę małopłytkową.

Pacjentka ma częstomocz i gorączkę, co może sugerować zakażenie układu moczowego. Zawroty głowy są powszechnym i często występującym objawem, jednak mało specyficznym; należałoby ustalić, co dokładnie pacjentka ma na myśli, używając tego terminu. W omawianym przypadku gorączka i niewystarczająca doustna podaż płynów mogły doprowadzić do hipowolemii. Biorąc pod uwagę dodatni wywiad rodzinny w kierunku autoimmunologicznej choroby tarczycy i hemochromatozy, należałoby wykluczyć cukrzycę. Niezbędna jest też diagnostyka w kierunku innych przyczyn poliurii, takich jak hiperkalcemia, hipokaliemia i niewydolność nerek. Dodatkowo zaburzenia przełykania mogą być objawem zapalenia przełyku spowodowanego przez alendronian, który należy odstawić. Jeżeli dysfagia będzie się utrzymywała, konieczne będzie przeprowadzenie dalszej oceny tego problemu.

W trakcie badania przedmiotowego nie odnotowano podwyższonej temperatury ciała. Ciśnienie tętnicze pacjentki wynosiło 120/70 mmHg, a częstość akcji serca 90/min. Skóra była blada, bez zauważalnego zażółcenia. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono także innych odchyleń od normy.

Liczba leukocytów wynosiła 5200/mm^3, w tym neutrofilów 67%, limfocytów 14%, monocytów 7%, eozynofilów 11%, a bazofilów 1%. Hematokryt wynosił 36,3%, a liczba płytek krwi

476 000/mm^3. Stężenie sodu w osoczu było równe 135 mmol/l, potasu 4,3 mmol/l, wodorowęglanów 26 mmol/l, azotu mocznikowego 7 mg/dl (2,5 mmol/l), kreatyniny 1,4 mg/dl (124 μmol/l), glukozy 80 mg/dl (4,4 mmol/l), natomiast tyreotropiny (TSH) 4,7 mIU/l. Wynik testu paskowego na obecność w moczu esterazy leukocytarnej i azotynów był pozytywny. Rozpoznano zakażenie układu moczowego i zlecono cyprofloksacynę oraz przyjmowanie dużej ilości płynów.

W trakcie wizyty kontrolnej 3 dni później lekarz rodzinny stwierdził, że gorączka ustąpiła, ale mimo przyjmowania dużej ilości płynów pacjentka nadal skarży się na osłabienie i zawroty głowy. Nieco lepiej czuła się w pozycji leżącej. W pozycji na wznak ciśnienie tętnicze wynosiło u niej 120/80 mmHg, częstość akcji serca 88/min, w pozycji stojącej skurczowe ciśnienie tętnicze było na poziomie 84 mmHg, a częstość akcji serca 92/min. W posiewach moczu wykonanych w czasie pierwszej wizyty uzyskano wzrost ponad 100 000 kolonii bakteryjnych *Escherichia coli*, która okazała się wrażliwa na cyprofloksacynę. Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych przedstawiały się następująco: stężenie sodu 137 mmol/l, potasu 3,4 mmol/l, chlorków 98 mmol/l, wodorowęglanów 24 mmol/l, azotu mocznikowego 3 mg/dl (1,1 mmol/l), kreatyniny 1,1 mg/dl (98 μmol/l). Stężenia pozostałych elektrolitów oraz morfologia krwi obwodowej nie zmieniły się znacznie od ostatniego badania, aktywność enzymów wątrobowych była prawidłowa. Pacjentkę skierowano do szpitala na oddział ratunkowy, gdzie podano jej kroplówkę z 0,9% NaCl z suplementacją potasu. Objawy ustąpiły. Wypisano ją do domu z zaleceniem kontynuowania 7-dniowego cyklu leczenia przeciwbakteryjnego. Tydzień później pacjentka ponownie zgłosiła się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu osłabienia, częstego oddawania moczu, okresowych wymiotów, dysfagii oraz nasilonego pragnienia i polidypsji.

Utrzymujące się zawroty głowy oraz reakcja ortostatyczna wskazują na hipowolemię, mimo że pacjentka przyjmuje znaczne ilości płynów. Urosepsa powinna być brana pod uwagę, jednak nie wydaje się prawdopodobna, ponieważ chora stosowała prawidłowo dobrany lek przeciwbakteryjny (przy założeniu, że przyjmowała go zgodnie z zaleceniami). Wymioty mogłyby być przyczyną hipowolemii i hipokaliemii, ale wtedy też powinny wywołać zasadowicę, podczas gdy u pacjentki stężenie wodorowęglanów wynosi 24 mmol/l. Co więcej, stosunek stężenia azotu mocznikowego do stężenia kreatyniny nie wskazuje na klinicznie istotną redukcję objętości płynów ustrojowych. Nadmierne pragnienie może być efektem hipowolemii, należy jednak wykluczyć inne możliwe przyczyny tego objawu. Stężenie glukozy w surowicy mieści się w granicach normy. U pacjentki może występować moczówka prosta objawiająca się częstym oddawaniem moczu, jednak zaobserwowana na początku hiponatremia przemawia przeciwko takiemu rozpoznaniu. Co więcej, moczówka prosta bardzo rzadko prowadzi do klinicznie istotnego zmniejszenia objętości płynów ustrojowych i nie tłumaczy występowania u pacjentki okresowych wymiotów oraz dysfagii, którym należy przyjrzeć się szczególnie uważnie.

Ponowne zebranie wywiadu ujawniło oprócz trudności w połykaniu także epizody zwracania pokarmów stałych spowodowane nasilonym uczuciem suchości w ustach („piasek w ustach"). Pacjentka w ciągu ostatniego miesiąca schudła o 4,5 kg (10 funtów), mimo że się nie odchudzała. Nie zgłaszała natomiast występowania krwawych wymiotów ani też objawów ze strony układów krążenia, oddechowego i nerwowego czy zaburzeń widzenia.

W badaniu przedmiotowym temperatura ciała wynosiła 37,2°C, tętno 89/min, ciśnienie tętnicze 100/60 mmHg, częstość oddechów 18/min, saturacja krwi tlenem 98% w trakcie oddychania powietrzem atmosferycznym. Błony śluzowe były suche, z obecnością zaczerwienień i pękających kącików ust. Po lewej stronie szyi stwierdzono pojedynczy, powiększony (2 cm), twardy węzeł chłonny. Tarczyca, płuca, serce, gruczoły sutkowe oraz brzuch nie wykazywały objawów patologicznych. Nie odnotowano hepato- ani splenomegalii, jak również sinicy, obrzęków czy palców pałeczkowatych. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono obecności objawów ogniskowych, zauważono jednak wyraźne spłycenie afektu.

Wyniki badań dodatkowych były następujące: stężenie sodu 132 mmol/l, potasu 2,9 mmol/l, chlorków 96 mmol/l, wodorowęglanów 25 mmol/l, azotu mocznikowego 4 mg/dl (1,4 mmol/l), kreatyniny 0,9 mg/dl (80 μmol/l), glukozy 94 mg/dl (5,2 mmol/l), wapnia 8,8 mg/dl (2,1 mmol/l), magnezu 1,3 mg/dl (0,5 mmol/l), fosforu 2,7 mg/dl (0,9 mmol/l) i albumin 3,4 g/dl. Liczba leukocytów wynosiła 6700/mm^3, hematokryt 37%, a liczba płytek krwi 438 000/mm^3.

U pacjentki w dalszym ciągu występowały kliniczne objawy odwodnienia. Na tym etapie leczenia najrozsądniejszym postępowaniem byłoby uzupełnienie płynów i elektrolitów. Jednocześnie należy prowadzić dalszą diagnostykę w celu wykrycia przyczyny odnotowanych zaburzeń. Wyczuwalny powiększony węzeł chłonny po lewej stronie szyi budzi niepokój i wymaga dalszej oceny, włącznie z biopsją, w celu wykluczenia procesu nowotworowego.

Dodatni wywiad w kierunku skórnej postaci tocznia i niedoczynności tarczycy, a także stwierdzenie u członków bliskiej rodziny chorób o podłożu autoimmunologicznym wskazują na możliwość występowania u pacjentki choroby autoimmunologicznej, takiej jak zespół Sjögrena, który może wywoływać nadmierną suchość w ustach, bądź twardzina układowa czy zapalenie wielomięśniowe, które tłumaczyłoby zaburzenia motoryki przełyku i dysfagię.

W dalszym ciągu niewyjaśniona pozostaje przyczyna występującej u pacjentki niewielkiej hiponatremii. Określenie rzeczywistego stanu nawodnienia jest kluczowe dla wskazania jej przyczyny. Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego może objawiać się hiponatremią i niskim stężeniem azotu mocznikowego we krwi, jednak prawie zawsze prze-

Rycina 1. Widoczne w obrazie TK węzły chłonne
W badaniu TK widoczne powiększone węzły chłonne portokawalne (biała strzałka), węzeł chłonny przyaortalny po stronie lewej (czarna strzałka) oraz węzeł chłonny trzewny (grot).

Rycina 2. Obraz MRI mózgu
Symetryczny, ulegający wzmocnieniu po podaniu gadoliny guz (strzałka) o wymiarach 1 × 1 × 1,1 cm zlokalizowany na dnie komory trzeciej, otaczający zachyłek lejkowaty.

biega on z normowolemią. Niskie stężenie azotu mocznikowego u pacjentki może być też efektem niedożywienia białkowego lub choroby wątroby. Dolegliwości, które kobieta podaje w wywiadzie, oraz wyniki badania przedmiotowego wskazują na zmniejszoną objętość płynów ustrojowych. Hipowolemia i hiponatremia mogą występować w przebiegu pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy jako skutek zmniejszonego wydzielania mineralokortykosteroidów, jednak zaburzenia te zazwyczaj współistnieją z hiperkaliemią. Hiponatremia może być również skutkiem zmniejszonego wydzielania glikokortykosteroidów, kiedy to dochodzi do zaburzenia reabsorpcji wody w cewkach nerkowych i osłabienia fizjologicznego mechanizmu tonicznego hamowania wydzielania hormonu antydiuretycznego przez kortyzol. Należałoby oznaczyć diurezę dobową, ciężar właściwy moczu oraz stężenie sodu w wydalanym moczu. Wskazane jest również zbadanie stężenia kortyzolu w surowicy.

Pacjentkę hospitalizowano w celu nawodnienia drogą dożylną, wyrównania zaburzeń elektrolitowych i dalszej diagnostyki. Przetaczano jej 0,9% NaCl z 5% glukozą i dodatkiem 20 mmol potasu na litr płynu. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych następnego dnia wykazały normalizację stężeń sodu i potasu w surowicy (odpowiednio 139 i 3,8 mmol/l). Stężenie sodu w wybranej losowo próbce moczu wynosiło <10 mmol/l. Stężenie kortyzolu w osoczu w porannej próbce krwi było równe 3,2 μg/dl (89 nmol/l). Zdjęcie RTG klatki piersiowej było prawidłowe, a badanie mowy i połykania nie wykazało żadnych zaburzeń czynnościowych procesu połykania. Wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwjądrowych, czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał anty-Rho, anty-La i anty-SCL-70 były ujemne. Pacjentkę skierowano na biopsję węzła chłonnego lewej okolicy szyjnej oraz na tomografię komputerową klatki piersiowej, brzucha i miednicy.

W drugim dniu hospitalizacji wystąpiła przejściowa hipotensja, po tym jak przerwano dożylne przetaczanie płynów. U pacjentki ponownie podjęto płynoterapię dożylną, włączając również deksametazon w dużych dawkach. W efekcie wartości ciśnienia tętniczego wróciły do normy. Po dożylnym podaniu 250 μg syntetycznej kortykotropiny (ACTH) [synaktenu/kosyntropiny/tetrakozaktydu – przyp. red.] stężenie kortyzolu w surowicy wzrosło z 2,5 μg/dl (69 nmol//l) do 13,0 μg/dl (359 nmol/l) po 30 minutach, a po kolejnych 30 minutach do 18,2 μg/dl (502 nmol/l).

Indukowany wzrost stężenia kortyzolu do wartości >18 μg/dl po 60 minutach od podania syntetycznej kortykotropiny świadczy o zdolności gruczołów nadnerczowych do prawidłowej reakcji na ACTH. Odpowiedź ta w połączeniu z niskim wyjściowym stężeniem kortyzolu w surowicy sugeruje występowanie u pacjentki wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, która rozwinęła się stosunkowo niedawno. Patologia ta może tłumaczyć obserwowaną wyjściowo hiponatremię. Wskazane jest wykonanie badania obrazowego przysadki mózgowej.

Tomografia klatki piersiowej, brzucha i miednicy ujawniła powiększone węzły chłonne pachowe, a także śródpiersia, nadbrzusza, przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy (ryc. 1). Nie stwierdzono natomiast zmian w obrębie wątroby, płuc ani przydatków. Następnego dnia przeprowadzono biopsję powiększonego węzła chłonnego lewej okolicy szyjnej. Choć żywienie doustne zostało wstrzymane, stężenie sodu w surowicy pacjentki wzrosło w ciągu kilku godzin ze 144 mmol/l do 159 mmol/l, ale nie stwierdzono zmian wartości ciśnienia tętniczego czy zaburzeń świadomości. Po przetoczeniu 5% glukozy i włączeniu doustnego podawania wody stężenie sodu w surowicy wróciło do normy. Osmolalność osocza wynosiła 332 mOsm/kg, osmolalność moczu 106 mOsm/kg, a ciężar właściwy moczu 1,004. Diureza dobowa równała się 4000 ml.

Rozwój hipernatremii w czasie zmniejszonej podaży płynów i leczenia substytucyjnego glikokortykosteroidami wskazuje na to, że u pacjentki rozwinęła się moczówka prosta prawdopodobnie pochodzenia przysadkowo-podwzgórzowego, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę jednoczesne występowanie wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Należałoby wykonać badania w kierunku oceny funkcjonowania pozostałych przysadkowych sprzężeń hormonalnych. Chociaż na ogół w badaniach przesiewowych w kierunku ośrodkowej niedoczynności tarczycy dokonuje się raczej pomiarów stężeń tyroksyny niż tyreotropiny (ponieważ w niektórych przypadkach stężenie tyreotropiny może być prawidłowe), u tej pacjentki może się okazać, że ze względu na doustną podaż lewotyroksyny stężenie tyroksyny mieści się w granicach normy. Wysokie stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) zwykle stwierdza się u kobiet w wieku postmenopauzalnym, jego niskie stężenie świadczy natomiast o istnieniu wtórnego hipogonadyzmu. Niskie stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) (zwanego też somatomedyną C) mogłoby wskazywać na niedobór hormonu wzrostu, w tym wypadku dysponujemy już jednak wystarczającymi dowodami na ośrodkową lokalizację patologii. Kolejnym krokiem powinno być wykonanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) przysadki mózgowej w celu zobrazowania ewentualnego guza bądź nacieku odpowiedzialnego za zaburzenie funkcjonowania osi podwzgórze – przysadka, szczególnie jeśli weźmie się pod uwagę niepokojące wyniki tomografii komputerowej. Na tym etapie najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem wydaje się nowotwór złośliwy, ze szczególnym podejrzeniem chłoniaka lub litego guza przerzutowego. Możliwymi, choć mniej prawdopodobnymi rozpoznaniami są: sarkoidoza, autoimmunologiczne uszkodzenie przysadki i gruźlica.

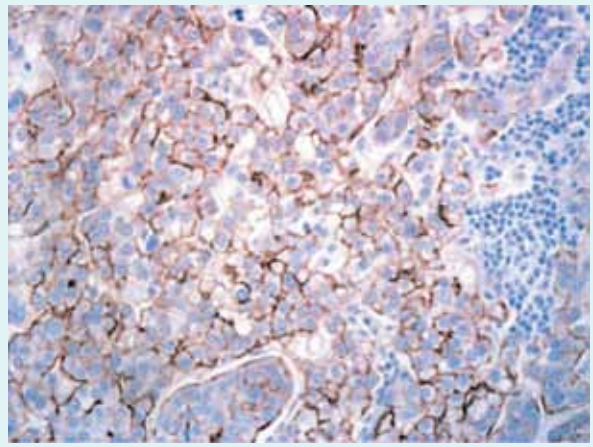
Stężenie tyreotropiny w surowicy wynosiło 0,703 mIU/l (norma 0,5-5,0), całkowite stężenie tyroksyny 6,4 μg/dl (norma 5,0-11,0), a wskaźnik wiązania hormonów tarczycy (*thyroid hormone binding ratio* – THBR) 1,09. Stężenie prolaktyny (PRL) było równe 14,6 ng/ml (norma 2,7-26,7), hormonu folikulotropowego (FSH) 6,3 mIU/ml, luteiny (LH) 0,7 mIU/ml, IGF-1 47

ng/ml (norma 42-272). Badanie MRI wykazało obecność symetrycznej masy ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadoliny (1,0 x 1,0 x 1,1 cm) w dnie komory trzeciej otaczającej zachyłek lejkowaty, która nie uciskała dróg wzrokowych (ryc. 2). Stwierdzono prawidłowe wymiary przysadki i normalną intensywność sygnału. Obraz ten sugerowałby chłoniaka lub sarkoidozę. Brano pod uwagę limfocytowe zapalenie przysadki mózgowej, ziarniniaka kwasochłonnego lub przerzut nowotworowy, ale te rozpoznania są mniej prawdopodobne. Biopsja węzła chłonnego wykazała, że jego powiększenie miało charakter reaktywny, nie stwierdzono cech procesu złośliwego bądź limfoproliferacyjnego. Wynik cytometrii przepływowej był ujemny.

Obraz uzyskany w badaniu MRI potwierdził przypuszczenie, że przyczyną niedoczynności przysadki mózgowej jest zmiana guzowata zlokalizowana w okolicy podwzgórza. Obserwacja ta, w połączeniu z widoczną na obrazach TK rozsianą limfadenopatią, każe podejrzewać chłoniaka bądź inny nowotwór złośliwy. Negatywny wynik biopsji węzła chłonnego nie wyklucza procesu złośliwego; należy przeprowadzić badania histopatologiczne większej liczby wycinków.

Deksametazon zastąpiono prednizonem w dawce dobowej 7,5 mg. Rozpoczęto również podawanie desmopresyny, dzięki czemu uzyskano normalizację diurezy dobowej przy prawidłowym stężeniu sodu w surowicy. Mimo ujemnego wyniku biopsji węzła chłonnego uznano, że prawdopodobieństwo rozpoznania chłoniaka nadal jest bardzo duże. Powstały też obawy, że działanie glikokortykosteroidów w dużych dawkach, które pacjentka otrzymywała po przyjęciu do szpitala, mogło zamaskować charakterystyczne zmiany w węzłach, jakie występują w przebiegu chłoniaka. Kobietę wypisano do domu z zaleceniem ponownego zgłoszenia się do szpitala za 3 tygodnie w celu przeprowadzenia kolejnej biopsji i dalszych badań obrazowych.

Biopsja węzła chłonnego z okolicy lewej pachy przeprowadzona po upływie 3 tygodni wykazała obecność przerzutów raka sutka z ujemnym wynikiem badania na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych, dodatnim wynikiem badania na obecność receptora nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (*human epidermal growth factor receptor type 2* – HER-2), a także szerzeniem się pozawęzłowym guza i szerokim naciekaniem naczyń chłonnych (ryc. 3). W mammografii w lewej piersi uwidoczniono guzek spikularny o średnicy 0,5 cm, którego obecności nie wykazano w przeprowadzonej 18 miesięcy wcześniej mammografii. Aby potwierdzić, czy mamy do czynienia z chorobą nowotworową z przerzutami odległymi, czy też tylko z zajęciem przez nowotwór pachowych węzłów chłonnych, wykonano biopsję uwidocznionego wcześniej guza okolicy podwzgórzowej, uzyskując obraz raka sutka identyczny z obrazem guza pierwotnego. U pacjentki następowało szybkie pogorszenie stanu ogólnego, co wraz ze znacznymi zaburzeniami pragnienia bardzo utrudniało leczenie moczówki prostej.



Rycina 3. Obraz mikroskopowy fragmentu węzła chłonnego pachowego lewego
W obrębie węzła chłonnego widoczna pozytywna reakcja barwienia receptora HER-2, co wskazuje na obecność przewodowego raka sutka.

Chorą poddano stereotaktycznej radioterapii guza mózgu. W niedługim czasie po jej rozpoczęciu (4 tygodnie po ustaleniu ostatecznego rozpoznania) u pacjentki wystąpił epizod zachłyśnięcia, przestała reagować na bodźce, doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie aktywności elektrycznej bez tętna – chora zmarła. Jej rodzina nie wyraziła zgody na wykonanie badania autopsyjnego.

Komentarz

Niedoczynność przysadki mózgowej może być efektem wielu chorób dotyczących zarówno samej przysadki, jak i podwzgórza, takich jak guzy, nacieki zapalne, zawał, krwotok, urazy oraz zakażenia; może być też spowodowana radioterapią. W bardzo nielicznych przypadkach przyczyną niedoczynności przysadki mózgowej jest pierwotny bądź przerzutowy guz samej przysadki. Przerzut zlokalizowany w przysadce bardzo rzadko jest objawem uogólnionej choroby nowotworowej, występuje zaledwie u 1-3,6% wszystkich pacjentów z nowotworami złośliwymi.[1-4] Najczęściej przerzuty do przysadki dają rak sutka i rak płuca.[2,5-7] Tylna część przysadki stanowi częstszą lokalizację guzów przerzutowych ze względu na unaczynienie tętnicze pochodzące bezpośrednio z krążenia systemowego, podczas gdy część przednia zaopatrywana jest w krew przez wrotne krążenie podwzgórza.[2,5-8] Istnieją doniesienia o większej częstości występowania przerzutów raka sutka w przedniej części przysadki.[2,9,10] Pogrubienie szypuły przysadki bądź powiększenie narządu w całości jest zwykle obserwowane w przypadkach przerzutów nowotworowych do układu podwzgórzowo-przysadkowego.[7] Nie wiadomo, jak często i czy w ogóle dochodzi w tych przypadkach do zajęcia przez nowotwór podwzgórza, opisano jednak wsteczne zmiany degeneracyjne komórek jąder podwzgórza związane z procesem złośliwym zlokalizowanym w szypule i tylnej części przysadki.[8]

Przerzuty nowotworowe do przysadki mózgowej często nie

wywołują objawów. W przypadkach, w których występują objawy, mamy zwykle do czynienia z moczówką prostą.[5,7,11-14] Do częstych objawów należą również bóle głowy, oftalmoplegia, zaburzenia pola widzenia oraz niewydolność przedniej części przysadki. U naszej pacjentki pierwszym objawem choroby nowotworowej były zaburzenia elektrolitowe powstałe w wyniku zmian hormonalnych. W takich przypadkach różnicowanie z gruczolakiem tylko na podstawie objawów klinicznych jest niezwykle trudne.[15]

Podczas postępowania w przypadkach niewydolności przysadki mózgowej bardzo ważne jest potwierdzenie bądź wykluczenie niedoboru ACTH, ponieważ nierozpoznany na czas może prowadzić do przełomu nadnerczowego i zgonu. Wtórna niedoczynność nadnerczy ma zwykle łagodniejszy przebieg niż pierwotna, ponieważ stężenie aldosteronu, regulowane głównie przez układ renina–angiotensyna–aldosteron, pozostaje prawidłowe. Komórki, w których zachodzi produkcja wazopresyny, znajdują się w podwzgórzu, a ich aksony mają zakończenia w tylnej części przysadki; w rezultacie moczówka prosta występuje częściej w przypadkach chorób o lokalizacji podwzgórzowej niż przysadkowej. Procesy patologiczne toczące się w podwzgórzu objawiają się nie tylko zaburzeniami hormonalnymi, lecz także zaburzeniami odczuwania pragnienia, za które odpowiadają osmoreceptory zlokalizowane właśnie w podwzgórzu, a także nieprawidłowościami w zakresie homeostazy energetycznej wskutek zaburzeń łaknienia i wydatkowania energii. Zakłócenia rytmów dobowych powodują natomiast problemy ze snem. Dość często występują też: upośledzenie regulacji temperatury ciała, zaburzenia pamięci i zmiany osobowości.

Przedstawiony przypadek pokazuje również wyraźnie, że „prawidłowe" wyniki badań stężeń hormonów nie muszą oznaczać właściwego funkcjonowania całej osi hormonalnej. Jak wspomniano powyżej: określony wzrost stężenia kortyzolu w osoczu w reakcji na stymulację kortykotropiną świadczy o prawidłowej funkcji gruczołów nadnerczowych, taki sam jednak wzrost w połączeniu z niskim porannym stężeniem kortyzolu w osoczu jest charakterystyczny dla drugorzędowej niewydolności kory nadnerczy o stosunkowo niedawnym początku. Podobnie gdy mechanizm odczuwania pragnienia nie uległ zaburzeniu, a podaż wody jest prawidłowa, u chorych na moczówkę prostą hiponatremia może nie występować. Przypadek opisywanej pacjentki był szczególnie niecodzienny, ponieważ początkowo stężenie sodu w osoczu było niskie z powodu niedoczynności nadnerczy.

Przypadek ten przedstawia nietypowy objaw raka sutka – przerzut do przysadki mózgowej. Analizując go retrospektywnie, można stwierdzić, że u pacjentki występowały wszystkie typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe niedoczynności przysadki mózgowej, czyli osłabienie, nawracające wymioty, objawy ortostatyczne, polidypsja i poliuria. Gorączka i dodatnie posiewy moczu, jak również dysfagia i uczucie suchości w ustach początkowo odwracały uwagę lekarzy od właściwego problemu. Stwierdzenie zaburzeń hormonalnych spowodowanych przez zmianę zlokalizowaną w szypule przysadki i zestawienie ich z rozsianą limfadenopatią doprowadziły do ostatecznego rozpoznania, które uwidoczniło ścisły związek między wszystkimi pozornie niezwiązanymi ze sobą objawami.

Oświadczenie
Nie zgłoszono żadnych konfliktów interesów w związku z powyższym artykułem.
Dziękujemy Haroldowi Bursteinowi, MD, PhD, Dana-Farber Cancer Institute w Bostonie.

Adres do korespondencji: Dr. Joel T. Katz, 75 Francis St., Boston, MA 02115. E-mail: jkatz@partners.org.

From The New England Journal of Medicine 2010;362:834-9. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2010 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950;3:74-85.
2. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. Neurosurg Focus 2004;16(4):E8.
3. Max MB, Deck MD, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. Neurology 1981;31:998-1002.
4. Kovacs K. Metastatic cancer of the pituitary gland. Oncology 1973;27:533-42.
5. Houck WA, Olson KB, Horton J. Clinical features of tumor metastasis to the pituitary. Cancer 1970;26:656-9.
6. Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. Cancer 1975;36:216-20.
7. Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. J Neurosurg 1998;89:69-73.
8. Duchen LW. Metastatic carcinoma in the pituitary gland and hypothalamus. J Pathol Bacteriol 1966;91:347-55.
9. Marin F, Kovacs KT, Scheithauer BW, Young WF Jr. The pituitary gland in patients with breast carcinoma: a histologic and immunocytochemical study of 125 cases. Mayo Clin Proc 1992;67:949-56.
10. Gurling KJ, Scott GB, Baron DN. Metastases in pituitary tissue removed at hypophysectomy in women with mammary carcinoma. Br J Cancer 1957;11:519-22.
11. Kurkjian C, Armor JF, Kamble R, et al. Symptomatic metastases to the pituitary infundibulum resulting from primary breast cancer. Int J Clin Oncol 2005;10:191-4.
12. Schubiger O, Haller D. Metastases to the pituitary–hypothalamic axis: an MR study of 7 symptomatic patients. Neuroradiology 1992;34:131-4.
13. Kimmel DW, O'Neill BP. Systemic cancer presenting as diabetes insipidus: clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. Cancer 1983;52:2355-8.
14. Sioutos P, Yen V, Arbit E. Pituitary gland metastases. Ann Surg Oncol 1996;3:94-9.
15. McCormick PC, Post KD, Kandji AD, Hays AP. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. Br J Neurosurg 1989;3:71-9.

Komentarz:
dr hab. n. med. Krzysztof C. Lewandowski
Royal College of Physicians, Wielka Brytania; Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych UM, Łódź

Rozpoznanie niedoczynności przysadki spowodowanej zmianami o charakterze przerzutów nowotworowych (zwykle raka piersi, płuc lub prostaty) często w początkowym okresie jest trudne ze względu na niespecyficzny charakter objawów, które rozwijają się stopniowo i nakładają na obraz choroby podstawowej. Ustalenie właściwego rozpoznania ma jednak zasadnicze znaczenie rokownicze, gdyż nierozpoznana niedoczynność przysadki może doprowadzić nawet do przedwczesnego zgonu pacjenta.

Kluczowe jest przeprowadzenie optymalnej diagnostyki hormonalnej. Należy podkreślić, że przy jakimkolwiek podejrzeniu niedoczynności przysadki bezwzględnie konieczne jest oznaczenie stężeń zarówno hormonów syntetyzowanych przez przysadkę, jak i hormonów syntetyzowanych przez gruczoły docelowe. Autorzy artykułu przedstawili również pułapki diagnostyczne. Przykładowo u opisywanej pacjentki „prawidłowe" stężenie FSH w okresie pomenopauzalnym świadczyło w istocie o niedoczynności przysadki. Najczęściej jednak wykonywanym badaniem hormonalnym jest oznaczenie stężenia TSH. Pragnę podkreślić, że u osoby z niedoczynnością przysadki prawidłowe stężenie TSH może w istocie maskować wtórną niedoczynność tarczycy, co możemy potwierdzić jedynie poprzez jednoczesne wykazanie niskich stężeń wolnej L-tyroksyny (fT_4). W przypadku zaawansowanej niedoczynności przysadki stężenie TSH może być niskie lub nawet nieoznaczalne!

Pamiętam przypadek 66-letniego mężczyzny, który zgłosił się z sześciotygodniowym wywiadem złego samopoczucia i utraty masy ciała. Wcześniej palił papierosy, ale uważał się za zdrowego i nie stosował regularnie żadnych leków. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano przebarwienia nikotynowe palców u rąk, wskaźnik masy ciała był prawidłowy (22,5 kg/m^2), tętno ok. 60/min, ciśnienie tętnicze 95/60 mmHg, tremor nie był obecny. Pacjent jednak łatwo się męczył – po przejściu kilkunastu metrów akcja serca przyśpieszała do ok. 120/min. Wstępne wyniki badań dodatkowych były prawidłowe poza niewielką niedokrwistością (stężenie hemoglobiny ok. 11,5 g/dl). Stężenie TSH było natomiast nieoznaczalne (<0,005 mj.m./l). W tym przypadku niskie stężenie TSH nie było jednak wynikiem nadczynności, lecz konsekwencją głębokiej wtórnej niedoczynności tarczycy. Stężenia wolnych hormonów tarczycy były bowiem niskie – fT_4 0,516 ng/dl (zakres referencyjny: 0,93-1,7 ng/dl), fT_3 1,75 pg/ml (2,6-4,4 pg/ml). Stwierdzono też bardzo niskie poranne stężenie kortyzolu (1,66 μg/dl), które po stymulacji w teście z glukagonem wzrosło do jedynie 2,07 μg/dl, oraz hipogonadyzm hipogonadotropowy. W rezonansie magnetycznym przysadki wykazano cechy naciekania struktur podwzgórza wraz z przysadką, skrzyżowania nerwów wzrokowych i pasm wzrokowych. W RTG klatki piersiowej stwierdzono guzowate poszerzenie cienia prawej wnęki, które okazało się wynikiem raka płuca. Niedoczynność przysadki była zatem pierwszym objawem tego nowotworu, zanim jeszcze pojawiły się objawy ze strony dróg oddechowych. Mężczyzna poczuł się nieporównywalnie lepiej po włączeniu substytucyjnego leczenia hydrokortyzonem, L-tyroksyną i testosteronem, kiedy można było już myśleć o podjęciu próby leczenia choroby nowotworowej. Należy bowiem zdawać sobie sprawę, że jakiekolwiek radykalne leczenie choroby nowotworowej, np. operacyjne, w warunkach ciężkiej niedoczynności nadnerczy zakończyłoby się zapewne zgonem pacjenta w wyniku przełomu nadnerczowego. Pragnę również podkreślić, że włączenie leczenia tyreostatykiem (np. tiamazolem) bez uwzględnienia stanu klinicznego pacjenta i tylko na podstawie stężenia TSH byłoby w tym przypadku ewidentnym błędem.

Należy ponadto zaznaczyć, że rozpoznanie wtórnej niedoczynności tarczycy obliguje również do oceny czynności innych osi hormonalnych, w tym przede wszystkim osi ACTH–kortyzol. Wdrożenie substytucji L-tyroksyną przed włączeniem substytucji glikokortykosteroidami powoduje bowiem przyśpieszenie metabolizmu kortyzolu, co w warunkach niewydolności osi ACTH–kortyzol może prowadzić do przełomu nadnerczowego i nawet do zgonu pacjenta. Prawidłowa ocena czynności osi ACTH–kortyzol jest jednak trudna ze względu na dobową zmienność stężeń ACTH i kortyzolu. U osoby zdrowej w godzinach porannych możemy się spodziewać stężeń kortyzolu znacznie wyższych (np. rzędu 500-600 nmol/l = 18-22 μg/dl) niż w godzinach popołudniowych, a prawidłowe stężenie tego hormonu we krwi około północy u osoby śpiącej powinno wynosić <50 nmol/l (1,8 μg/dl).[1]

Tabela 1. Wyniki testu z syntetycznym ACTH (250 μg i.v.) u pacjentki w miesiąc po operacji wznowy gruczolaka przysadki. Wyrzut kortyzolu >550 nmol/l (19,6 μg/dl) nie świadczy w tym przypadku o wydolności osi ACTH–kortyzol.

	0 minut	30 minut	60 minut
Kortyzol w teście z 250 μg syntetycznego ACTH (μg/dl)	6,0	21,5	25,07

Tabela 2. Wyniki testu hipoglikemii poinsulinowej (ITT – *insulin tolerance test*) u pacjentki miesiąc po operacji wznowy gruczolaka przysadki. Zadowalający wyrzut kortyzolu powinien wynosić >500 nmol/l (18 μg/dl). Wyniki testu wskazują na brak zadowalającej odpowiedzi na stymulację. ITT uważany jest za złoty standard w diagnostyce czynności hormonalnej przysadki pod kątem oceny sekrecji hormonu wzrostu i osi ACTH–kortyzol.[6,7] Alternatywą dla ITT jest mniej obciążający dla pacjenta (tj. bez konieczności indukcji hipoglikemii <40 mg/dl), ale też mniej czuły test z glukagonem.[8]

	0 minut	30 minut	60 minut	90 minut	120 minut
Kortyzol (μg/dl)	8,74	5,56	5,96	7,22	8,76
Glukoza (mg/dl)	80	37	67	79	87

Autorzy prezentowanego przypadku wykazują ponadto, że klasyczny test z 250 μg syntetycznego ACTH (synaktenu/kosyntropiny/tetrakozaktydu) może być zawodny. Wyrzut kortyzolu po stymulacji przez ACTH >550 nmol/l (19,6 μg/dl) nie może być uznany za jedyny wskaźnik prawidłowej czynności nadnerczy. Test z syntetycznym ACTH w przypadku wtórnej niedoczynności kory nadnerczy opiera się bowiem na wykazaniu niedostatecznej odpowiedzi nadnerczy na stymulację w wyniku hipoplazji warstwy pasmowatej spowodowanej brakiem wystarczającej stymulacji przez ACTH. Czas, po którym dochodzi do takiej hipoplazji, może być różny, a test z syntetycznym ACTH (250 μg) może wykazać pozornie prawidłową odpowiedź. Dzieje się tak dlatego, że stężenie ACTH w tym teście przewyższa ponaddwudziestokrotnie stężenia ACTH obserwowane podczas wykonywania testu z zastosowaniem insuliny, czyli testu hipoglikemii poinsulinowej (ITT – *insulin tolerance test*), uważanego za złoty standard w ocenie sekrecji hormonu wzrostu i osi ACTH–kortyzol.[2,3]

Niedawno konsultowałem w naszej klinice przypadek pacjentki, u której wykonano test z 250 μg syntetycznego ACTH blisko miesiąc po operacji wznowy gruczolaka przysadki. Podobnie jak w przypadku opisywanym w komentowanym artykule stwierdzono stosunkowo niskie poranne stężenie kortyzolu przy pozornie zadowalającej odpowiedzi nadnerczy na stymulację (patrz tab. 1). Uzyskany wkrótce po operacji przysadki wyrzut kortyzolu powyżej 550 nmol/l w teście z syntetycznym ACTH nie jest dowodem na wydolność tego gruczołu.[4] Wykonaliśmy więc test hipoglikemii poinsulinowej, który wykazał brak odpowiedzi kortyzolu na stymulację (patrz tab. 2), wskazując na niewydolność osi ACTH–kortyzol.

Ze swej praktyki pamiętam również przypadek prawidłowej odpowiedzi nadnerczy na stymulację 250 μg syntetycznego ACTH (przy nieprawidłowej reakcji w teście z dawką 1,0 μg) we wczesnej fazie rozwoju pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, tj. w chorobie Addisona.[5]

Chamarthi i wsp. zwracają także uwagę na interesujące zjawisko ujawnienia się moczówki prostej po włączeniu leczenia glikokortykosteroidami, gdyż niedobór kortyzolu może częściowo maskować kliniczny obraz tej choroby.

Opisywany przypadek wskazuje na możliwość endokrynologicznych powikłań chorób nowotworowych, które mogą poprzedzać rozpoznanie samego nowotworu. Należy zatem pamiętać, że przyczyną uszkodzenia przysadki są nie tylko gruczolaki, radioterapia lub inne guzy tej okolicy, ale mogą to być również inne procesy, np. o charakterze przerzutowym.

Piśmiennictwo:

1. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:545-550.
2. Streeten DH, Anderson GH Jr, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:285-290.
3. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 2003;26 (7 suppl):74-82.
4. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, et al. The Long-Term Predictive Accuracy of the Short Synacthen (Corticotropin) Stimulation Test for Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. J Clin Endocrinol Metabolism 2006;91:43-47.
5. Lewandowski KC, Nagi DK, Burr W. Case Report: Primary Adrenal Insufficiency With Normal Response to Standard (250 μg) Short Synacthen Test: Poster presentation at 19th Joint Meeting of the British Endocrine Societies, Birmingham 2000. Journal of Endocrinology 2000, vol. 164 (abstract supplement P83).
6. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. Endocr Dev 2009;15:1-24.
7. Edwards CR, Besser GM. Diseases of the hypothalamus and pituitary gland Clin Endocrinol Metab 1974;3:475-505.
8. Orme SM, Price A, Weetman AP, Ross RJ. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standard i.m. glucagon stimulation test (IMGST). Clin. Endocrinol (Oxf) 1998;49:773-778.