

Niedoczynność nadnerczy i przysadki u noworodka

David Dempsher, MD, PhD*

Autor deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych związanych z tym artykułem

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Rozpoznawać objawy niewydolności nadnerczy i niedoczynności przysadki u noworodka.
2. Określić przyczynę niedoczynności gruczołu z wykorzystaniem dostępnych testów hormonalnych i badań obrazowych.
3. Przedstawić właściwą substytucję hormonalną.

STRESZCZENIE

Zarówno niedoczynność nadnerczy, jak i przysadki mogą się ujawnić gwałtownie wstrząsem i zatrzymaniem krążenia, lub stopniowo osłabieniem dziecka i brakiem przyrostu masy ciała. Leczenie, które ratuje w tych przypadkach życie, jest bezpieczne i proste. Wczesne rozpoznanie omawianych nieprawidłowości zmniejsza ryzyko śmierci dziecka lub trwałego uszkodzenia mózgu na skutek hipoglikemii i wtórnej niedoczynności tarczycy. W artykule przedstawiono główne przyczyny niedoczynności nadnerczy i przysadki oraz ich obraz kliniczny w okresie noworodkowym, omówiono pokrótce badania pozwalające na ocenę czynności przysadki i nadnerczy oraz podstawy prowadzenia substytucji hormonalnej.

Wprowadzenie

W większości przypadków niedoczynność nadnerczy u noworodka spowodowana jest niedoczynnością przysadki (tzw. wtórna niedoczynność nadnerczy) lub niedostateczną czynnością samych nadnerczy (tzw. pierwotna niedoczynność nadnerczy) na skutek mutacji pojedynczego genu, która może prowadzić do niedorozwoju nadnerczy, upośledzenia syntezy steroidów lub do steroidooporności (tab. 1). Niezależnie od przyczyny niedoczynności nadnerczy, jej katastrofalne objawy – wstrząs, hipoglikemia i bezdech – mogą wystąpić u dziecka już w pierwszych dniach po urodzeniu, ale zdarza się też, że rozwijają się niepostrzeżenie w ciągu kilku tygodni jako niechęć do jedzenia, wymioty i brak przyrostu masy ciała. Do przyczyn nabytej niewydolności nadnerczy należy zahamowanie ich czynności na skutek leczniczego stosowania glikokortykosteroidów w okresie płodowym lub noworodkowym. Rzadko niewydolność nadnerczy wiąże się z ciężkim obustronnym krwotokiem do nadnerczy.

W przypadku niedoczynności przysadki wydzielanie aldosteronu jest zachowane i pozostaje pod kontrolą układu renina-angiotensyna, niezależnego od hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Niedobór glikokortykoidów może się więc przejawiać wstrząsem lub hipoglikemią, nie obserwuje się jednak hiperkaliemii ani głębokiej hiponatremii. Pierwotna niewydolność nadnerczy różni się również od wtórnej rodzajem nieprawidłowości rozwoju narządów płciowych. U chłopca 46,XY z niedoczynnością przysadki można stwierdzać niedorozwój prącia i wnętrostwo na skutek niedostatecznego wydzielania gonadotropin w okresie płodowym, ale narządy płciowe nie są obojnacze. Niektórym postaciom wrodzonego defektu syntezy kortyzolu towarzyszy obojnactwo narządów płciowych spowodowane zaburzeniami biosyntezy androgenów w okresie płodowym – nadmierną u dziewcząt 46,XX lub niedostateczną u chłopców 46,XY. Szczegółowe omówienie zagadnienia obojnaczych narządów płciowych u noworodka wykracza poza zakres tego opracowania. Tutaj nadmienimy tylko, że u chłopca 46,XY niedostatecznie wykształcone narządy płciowe typu męskiego lub całkowita ich feminizacja bywa następstwem proksymalnego bloku syntezy kortykosteroidów, np. w wyniku mutacji *StAR* lub *3BHSD2*. W Ameryce Północnej noworodek będący genotypową dziewczynką 46,XX z cechami wirylizacji, obciążony jest na ogół niedoborem 21-hydroksylazy.

Wrodzona pierwotna niedoczynność nadnerczy

Opisano już tło genetyczne dysgenезji kory nadnerczy, bloków syntezy steroidów oraz zespołów niewrażliwości na steroidy. Tu zostaną omówione sytuacje, które mogą wiązać się z niewydolnością nadnerczy w okresie noworodkowym.

*Associate Professor of Pediatrics, Divisions of Pediatric Endocrinology and General Academic Pediatrics, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Mo.

Dysgeneza kory nadnerczy

Znane są co najmniej dwie przyczyny dysgenezy kory nadnerczy. W niedalekiej przyszłości zostanie ich prawdopodobnie odkrytych więcej. Mutacje polegające na utracie funkcji *DAX1* prowadzą do zespołu znanego pod historyczną nazwą wrodzonej hipoplazji nadnerczy, której towarzyszy hipogonadyzm hipogonadotropowy. Nieliczne przypadki wrodzonej hipoplazji nadnerczy przypisywano również mutacji genu *SF1* (czynn timeroidogenezy 1), w którym podobnie jak w *DAX1* zakodowany jest jądrowy czynnik transkrypcyjny, który ulega ekspresji zarówno w gonadach, jak i korze nadnerczy. W przypadku omawianych mutacji można oczekiwać niedoboru wszystkich steroidów kory nadnerczy, choć nie zawsze ujawnia się on w okresie życia płodowego.

Następstwa niedoboru poszczególnych enzymów ważnych w procesie steroidogenezy można częściowo przewidzieć na podstawie znanego od 50 lat szlaku biosyntezy steroidów (rycina). Obraz kliniczny może wykazywać różnice zależnie od zaistniałej mutacji oraz stopnia, w jakim defekt dotyczy warstwy kłębkowatej, pasmowatej i gonad. Stwierdza się je rzadko, a występowanie poszczególnych zaburzeń zależy od badanej populacji.

Upośledzenie odcinania łańcucha bocznego cholesterolu cytochromu P450

Zaburzenie dotyczy usuwania łańcucha bocznego cholesterolu, które umożliwia powstanie pregnenolonu. Chorobotwórcze mutacje genu kodującego enzym desmolazę cholesterolową (*CYP11A1*) występują bardzo rzadko. Utрудnienie tego etapu przemian spowodowane jest za-

TABELA 1. Rodzaje niedoczynności nadnerczy u noworodka

Pierwotna niedoczynność nadnerczy

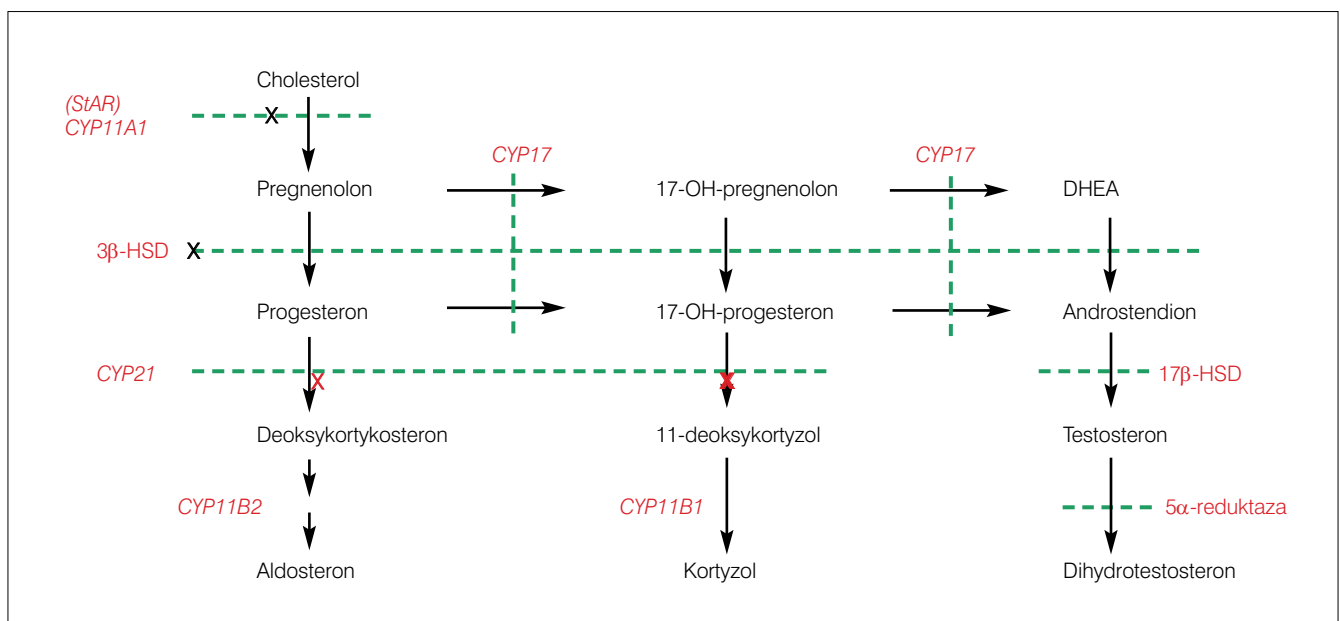
- Wrodzona
 - Dysgeneza kory nadnerczy: *DAX1*, *SF1*
 - Zaburzenia enzymatyczne biosyntezy hormonów steroidowych: *StAR*, *HSD3B2*, *CYP21*, *CYP11B2*
 - Upośledzenie wrażliwości na związki steroidowe: pseudohipoadosteronizm, rodzinna niewrażliwość na ACTH
- Nabyta: obustronny krwotok do nadnerczy

Wtórna niedoczynność nadnerczy

- Niedoczynność przysadki: stosowanie glikokortykosteroidów egzogennych

ACTH – hormon adrenokortykotropowy

zwyczaj mutacją w genie dla *StAR*, „białka ostrej regulacji steroidowej” (acute steroid regulatory protein), które pośredniczy w przeniesieniu cholesterolu przez błonę mitochondrialną do miejsca działania enzymu odcinającego łańcuch boczny. To zaburzenie dość często występuje u Japończyków i Arabów zamieszkujących Palestynę. Niezdolność zmetabolizowania cholesterolu prowadzi do rozwinięcia się dużych, przeładowanych tłuszczami nadnerczy, skąd bierze się tradycyjna nazwa tego zespołu chorobowego „wrodzony lipidowy przerost nadnerczy”. Stężenie wszystkich klas kortykosteroidów we krwi jest niskie, choć przełom nadnerczowy z utratą soli może się nie rozwijać przez całe tygodnie. Zaburzenie dotyczy rów-



RYCINA. Niedobory enzymatyczne mogące prowadzić do niedoczynności nadnerczy u noworodka. DHEA = dehydroepiandrosteron, HSD = dehydrogenaza hydroksysteroidowa

TABELA 2. Wartości stężenia 17-hydroksyprogesteronu u wcześniaków*

Wiek od zapłodnienia (tyg.)	<30	30	32	34	≥36
17-OHP (ng/dl) 10-90%	166-1192	119-837	126-861	73-470	98-293
Mediana	477	407	285	250	170

*23 chłopców urodzonych w 29±1,5 tygodniu ciąży, badanych długoterminowo po 5 dniu życia. Dane za Al-Saedi et al, 1995

niez jąder, więc genotypowi chłopcy 46,XY mogą fenotypowo być dziewczynkami lub przedstawiać zaledwie nieznaczne cechy androgenizacji, a jądra można na ogół wyczuć w obrębie fałdów wargowo-mosznowych.

Niedobór dehydrogenazy 3-β-hydroksysteroidowej typu 2

Ten enzym katalizuje przemianę pregnenolonu do progesteronu, 17-hydroksypregnenolonu do 17-hydroksyprogesteronu oraz dehydroepiandrosteronu (DHEA) do androstendionu. Jak można się spodziewać, mutacje w obrębie genu dla tego enzymu (*HSD3B2*) prowadzą do przełomu nadnerczowego z zespołem utraty soli. U dziewczynki 46,XX można stwierdzać cechy łagodnej wrylizacji spowodowanej obwodową konwersją DHEA do androstendionu pod wpływem spokrewnionego enzymu dehydrogenazy 3-β-hydroksysteroidowej typu 1, natomiast u chłopców 46,XY można stwierdzić znaczne upośledzenie androgenizacji. Aktywność enzymu 3-β-HSD-1 bywa przyczyną trudności diagnostycznych, ponieważ stężenie 17-hydroksyprogesteronu w krwi obwodowej może być wysokie, choć stężenia substratów DHEA i 17-hydroksypregnenolonu są znacznie wyższe.

Niedobór 21-hydroksylazy

Mutacje w genie *CYP21* kodującym 21-hydroksylazę stanowią w Ameryce Północnej najpowszechniejszą przyczynę wrodzonego przerostu nadnerczy. W jego postaci klasycznej z zespołem utraty soli do przełomu nadnerczowego dochodzi w 1-4 tygodniu życia, z towarzyszącymi hiponatremią i hiperkaliemią oraz wstrząsem. U noworodków 46,XX stwierdza się cechy wrylizacji, ponieważ synteza androgenów w szlaku C19 zachodzi prawidłowo i zostaje dodatkowo pobudzona przez ACTH, wydzielany w zwiększonej ilości w odpowiedzi na niedobór kortyzolu i hipowolemię. U chłopców 46,XY stwierdza się duże prącie i nadmierną pigmentację moszny. Dawniej wielu z nich umierało z powodu zbyt późnego rozpoznania. Po 24-48 h życia diagnostyczne dla tego zespołu chorobowego jest znacznie podwyższone stężenie 17-hydroksyprogesteronu w surowicy. Pomiar stężenia 17-hydroksyprogesteronu są teraz włączone do badań przesiewowych noworodków, co ułatwia ustalenie rozpoznania u chłopców.

Stężenie 17-hydroksyprogesteronu po 24 h życia osiąga zazwyczaj poziom diagnostycznie wysoki u chorych dzieci, ale jest również podwyższone u wcześniaków, co może utrudnić właściwą interpretację. W jednym z badań zakres wartości odniesienia stężenia 17-hydroksyprogesteronu w trzecim dniu życia u 16 dzieci urodzonych o czasie wynosił 7-17 ng/dl, w innym natomiast stężenie oznaczane od dnia narodzin do 5 dnia życia wynosiło poniżej 420 ng/dl. Wartości odniesienia u dzieci urodzonych przedwcześnie zamieszczono w tabeli 2.

Niedobór syntazy aldosteronu

Mutacje *CYP11B2* występują rzadko, ale opisano spowodowany tym defektem przełom nadnerczowy u noworodka z towarzyszącymi hiponatremią i hiperkaliemią. Objawy takie są bardziej prawdopodobne w przypadku pseudohipoaldosteronizmu. W przypadku niedoboru syntazy aldosteronu wydzielanie glikokortykoidów i androgenów powinno być prawidłowe.

Upośledzenie wrażliwości na kortykosteroidy

Wrodzona oporność na mineralokortykoidy lub glikokortykoidy może prowadzić do ostrej niewydolności nadnerczy u małego dziecka. W przypadku pseudohipoaldosteronizmu zespół utraty soli z niedociśnieniem tętniczym, odwodnieniem i hiperkaliemią spowodowany jest mutacją w genie dla receptora aldosteronu *NR3C2* lub jednego z trzech genów kodujących efektor aldosteronu, czyli nabłonkowy kanał sodowy. W rodzinnej niewrażliwości na ACTH aktywność mineralokortykoidów jest prawidłowa, ale u małego dziecka występują hipoglikemia i niedociśnienie spowodowane niedoborem glikokortykoidów. Przyczyną może być mutacja w obrębie jednego z wielu genów. Tylko w mniejszości przypadków dotyczy ona genu dla receptora ACTH.

Nabyta niedoczynność nadnerczy

Nabytą niedoczynność nadnerczy u noworodka stwierdza się rzadko, ponieważ jej przyczyny, takie jak choroba autoimmunologiczna, adrenoleukodystrofia oraz choroby naciekowe i ziarniniakowe, rozpoznawane u starszych dzieci i dorosłych, rzadko występują w wieku wczesnodziecięcym. Niezależnie od wieku pacjenta stwierdza się niekiedy wtórną niedoczynność nadnerczy spowodowaną stosowaniem egzogennych glikokortykosteroidów w dawkach farmakologicznych. Czynność nadnerczy pło-

du może zostać zahamowana pod wpływem deksametazonu już w pierwszym trymestrze, ale kliniczne objawy niedoczynności nadnerczy spowodowanej stosowaniem egzogennych glikokortykosteroidów występują stosunkowo rzadko. Kortyzol i prednizon pochodzące od matki ulegają przemianom metabolicznym pod wpływem płodowej i łożyskowej dehydrogenazy 11- β -hydroksysteroidowej, dzięki czemu prednizon przyjmowany przez matkę nawet w dużej dawce nie wpływa niekorzystnie na płód i noworodka. Deksametazon i jego izomer β -metazon przekraczają jednak barierę łożyskową, oddziałują na organizm płodu i dlatego są niekiedy stosowane w celach terapeutycznych. Krótkie okresy leczenia przed urodzeniem lub krótko po nim są obciążone niewielkim ryzykiem zahamowania czynności nadnerczy. Leczenie przekraczające 10-14 dni może spowodować upośledzenie czynności nadnerczy, choć jego objawy u małych dzieci występują rzadko, nawet jeśli stężenie kortyzolu we krwi jest niskie. Nie zaleca się w tych przypadkach rutynowej suplementacji kortyzolem. Każdego noworodka, u którego stosowano glikokortykosteroidy w dużych dawkach dłużej niż przez 10-14 dni, należy uważać za obciążonego pewnym ryzykiem, co wskazuje na potrzebę szybkiego podania hydrokortyzonu w przypadku niewyjaśnionego spadku ciśnienia lub hipoglikemii oraz jako przygotowanie przed operacją.

Krwotok do nadnerczy najczęściej rozpoznawany jest już po fakcie, gdy u małego dziecka, badanego z innego powodu, stwierdza się przypadkowo zwapnienia w okolicy nadnercza. Do obustronnego, objawowego krwotoku do nadnerczy dochodzi zazwyczaj u chłopców dużych w stosunku do wieku ciążowego, po trudnym porodzie lub z koagulopatią. Nadnercza utrzymują zwykle wydzielanie kortyzolu adekwatne do warunków stresu, nawet w przypadku posocznicy, ale u chorego dziecka często stwierdza się w tych przypadkach niedociśnienie, dlatego rozsądne jest zastosowanie hydrokortyzonu, przynajmniej do czasu oznaczenia stężenia kortyzolu we krwi.

Rozpoznanie niedoczynności nadnerczy

Wysokie stężenie kortyzolu w przygodnym oznaczeniu dostarcza wystarczającej informacji i, poza przypadkami niedoboru 21-hydroksylazy, pozwala wykluczyć niedobór glikokortykoidów i ACTH. U noworodków często stwierdza się jednak stężenia, które nie pozwalają wyciągnąć wniosku nawet w sytuacji niedociśnienia i hipoglikemii, a więc niskie ($<10 \mu\text{g/dl}$ [$275,9 \text{ nmol/l}$]) przygodne stężenie kortyzolu nie zawsze świadczy o pierwotnej chorobie nadnerczy. Pomocny bywa test stymulacyjny z ACTH lub glukagonem. W godzinę po dożylnym podaniu kosyntropiny (ACTH_{1-24}) $100 \mu\text{g/m}^2$ lub w 2-3 h po dożylnym podaniu $50 \mu\text{g/kg}$ glukogonu stężenie kortyzolu powinno przekroczyć $15-20 \mu\text{g/dl}$ [$413,8-551,8 \text{ nmol/l}$].

W przypadku braku enzymu stężenie jego substratu przekracza zazwyczaj 20-100-krotnie wartości prawidłowe.

W przypadku niedoboru dehydrogenazy 3- β -hydroksysteroidowej stwierdza się bardzo wysokie stężenie DHEA i 17-hydroksypregnenolonu, natomiast w przypadku niedoboru 21-hydroksylazy podwyższone jest stężenie 17-hydroksyprogesteronu. Niedoborowi *StAR* i wrodzonej hipoplazji nadnerczy towarzyszą niskie stężenia wszystkich związków steroidowych zawierających 19 i 21 atomów węgla w cząsteczce. W przypadkach budzących wątpliwości można sprawdzić stosunek stężeń DHEA do androstendionu i 17-hydroksypregnenolonu do 17-hydroksyprogesteronu w 1 h po podaniu $100 \mu\text{g/m}^2$ kosyntropiny. Podobnie jak w innych zaburzeniach dotyczących receptorów dla hormonów, w przypadku pseudohipoadosteronizmu stężenie aldosteronu we krwi jest wysokie.

Leczenie ostrej niedoczynności nadnerczy

Substytucja hormonalna jest bezpieczna i może uratować życie chorego. Neonatolodzy nie powinni wahać się przed empirycznym leczeniem dziecka, którego życiu zagraża niebezpieczeństwo, zanim otrzymają wyniki zaleconych wcześniej badań. Zastosowanie egzogennych glikokortykosteroidów może zaciemnić obraz, dlatego, jeśli to możliwe, należy przed rozpoczęciem leczenia pobrać krew do badania. W celu zapewnienia dostatecznej perfuzji tkanek i podniesienia stężenia glukozy we krwi, niezbędne bywa zastosowanie dożylnego wlewu roztworu glukozy i izotonicznego roztworu NaCl. Należy jak najszybciej rozpocząć dożylnie leczenie hydrokortyzonem w dawce dobowej $50-100 \text{ mg/m}^2$ w 4-6 dawkach podzielonych lub w ciągłym wlewie dożylnym. Hydrokortyzon stosowany w dużych dawkach wykazuje aktywność mineralokortykoidową, ale jeśli nie zapewnia to wyrównania hiperkalemii lub zespołu utraty soli, zaleca się dodatkowe zastosowanie fludrokortyzonu w pojedynczej dawce dobowej $0,05-0,1 \text{ mg}$ doustnie i kontynuację leczenia w kolejnych dniach.

Niedoczynność przysadki

Niewydolności nadnerczy wtórnej do niedoczynności przysadki towarzyszy zapaść krążeniowa i hipoglikemia spowodowane niedostatecznym wydzielaniem ACTH. Hipoglikemia może wystąpić również u noworodka z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu (GH). (Izolowanym niedobór GH częściej przejawia się jedynie niedostatecznym wzrastaniem w późniejszych okresach dzieciństwa.) Podobnie jak w przypadku niewydolności nadnerczy, znane są mutacje pojedynczych genów, które mogą spowodować niedoczynność przysadki, ale można nimi dotychczas wyjaśnić tylko niewielką część stwierdzanych przypadków. Przyczynę niedoczynności przysadki może stanowić każda malformacja lub uraz mózgu dotyczący siodła tureckiego lub podwzgórza. Noworodek z niewielką nawet malformacją twarzoczaszki w linii pośredniej, taką jak rozszczep wargi lub pojedynczy siekacz górny, zagrożony jest dysfunkcją przysadki. Niedoczynność przysadki stwierdza się również u oko-

TABELA 3. Objawy kliniczne towarzyszące niedoczynności przysadki

- Nerozpoczęcie się lub nieprawidłowy postęp porodu; stan zagrożenia płodu
- Wady twarzoczaszki lub mózgowia w linii pośrodkowej ciała
- Niedociśnienie tętnicze o niewyjaśnionej przyczynie
- Zez, niedorozwój nerwu wzrokowego i inne nieprawidłowości dotyczące narządu wzroku
- Niedorozwój narządów płciowych u chłopców
- Przedłużająca się żółtaczka noworodków; zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych
- Hipernatremia, wielomocz
- Hipoglikemia o niewyjaśnionej przyczynie
- Niskie stężenie tyroksyny całkowitej i niewłaściwie prawidłowe stężenie hormonu tyreotropowego stwierdzone w badaniach przesiewowych noworodka
- W obrazie rezonansu magnetycznego: ektopowe położenie „jasno świecącego” płata tylnego przysadki, mała część gruczołowa przysadki oraz niewykształcenie szypuły przysadki lub przerwanie jej ciągłości

ło 50% noworodków z dysplazją przegrodowo-wzrokową, malformacją w linii pośrodkowej ośrodkowego układu nerwowego obejmującą szlaki wzrokowe.

Objawy kliniczne, które wskazują na konieczność oceny czynności przysadki

Objawy niedoczynności przysadki są nieswoiste i wspólne dla innych chorób powszechnie stwierdzanych u noworodków, czujność kliniczną może więc obudzić wiele różnych spostrzeżeń (tab. 3). Kardynalnym objawem niedoczynności przysadki jest hipoglikemia, niedoczynności przysadki należy więc poszukiwać u każdego noworodka pozostającego pod właściwą opieką, u którego po 4-5 dniach życia dochodzi do hipoglikemii. Stwierdzenie niedociśnienia i cech niedostatecznej perfuzji u dziecka, u którego występują objawy sugerujące zakażenie, ale wyniki badań bakteriologicznych są ujemne, a stan noworodka się nie poprawia pod wpływem empirycznej antybiotykoterapii, może przemawiać za niedoczynnością przysadki. Hipotermia, ospałość, niechęć do jedzenia, przedłużająca się żółtaczka i zaparcie towarzyszą wielu chorobom u noworodków, stanowią jednak również wiodące objawy kliniczne niedoczynności tarczycy spowodowanej niedostatecznym wydzielaniem hormonu tyreotropowego (TSH). Wielomocz i hipernatremia mogą być sygnałem niedoboru hormonu antydiuretycznego. Upośledzone wydzielanie prolaktyny i gonadotropin nie powoduje gwałtownych objawów, ale stan zdrowia noworodka z niedorozwojem prącia na skutek niedoboru gonadotropin może się pogorszyć na skutek współistniejącego niedoboru ACTH lub GH i z tego powodu dziecko wymaga obser-

wacji i wykonania badań. Jeśli lekarz będzie wewnętrznie przygotowany na taką ewentualność, to rozpoznanie wstępne będzie mógł ustalić, stwierdzając nieprawidłowość dotyczącą przysadki albo brak przegrody przeczyszczonej w badaniu obrazowym ośrodkowego układu nerwowego wykonanym z innego powodu, lub też gdy badania przesiewowe wskażą na niskie stężenie tyroksyny (T4) i nieprawidłowo wysokie TSH u dziecka 10-dniowego, u którego stwierdza się niską ciepłotę ciała i niechęć do jedzenia bez wyraźnego powodu.

Niedobory GH i gonadotropin często występują w postaci izolowanej, ale prawie nigdy nie dotyczy to niedoborów TSH i ACTH. W przypadku stwierdzenia niedoboru TSH dziecko należy poddać badaniom umożliwiającym ocenę wydzielania GH i ACTH. Podobnie, wystąpienie przełomu nadnerczowego z powodu niedoboru ACTH u dziecka, które nie zostało wcześniej poddane działaniu egzogennych glikokortykosteroidów, jest wskazówką, aby do czasu otrzymania wyników badań laboratoryjnych zakładać, że występuje u niego również niedobór GH i TSH.

Niedobory hormonalne można łatwo potwierdzić za pomocą badań laboratoryjnych. U zdrowego noworodka stężenie GH w osoczu jest stale podwyższone i powinno, zależnie od metody oznaczania, przekraczać 8-15 ng/ml (8-15 µg/l). U dziecka z niedoczynnością przysadki przygodne stężenie GH zazwyczaj nie osiąga 5 ng/ml (5 µg/l). (Już w kilka tygodni po urodzeniu hormon wzrostu wydzielany jest pulsacyjnie, dlatego przygodne pomiary u starszych dzieci często nie dostarczają potrzebnych informacji i konieczne staje się wykonanie testu stymulacyjnego.) U chorego dziecka zarówno przygodne stężenie kortyzolu, jak i uzyskane po stymulacji, są niskie. Przygodne stężenie wolnej tyroksyny jest niskie, a TSH – nieprawidłowo niskie lub prawidłowe (rzadko nieznacznie podwyższone). Niskie stężenie T4 i prawidłowe TSH, jako wyraz zespołu niskiej tyroksyny (sick euthyroid syndrome) lub z innych powodów, stwierdza się u wielu chorych dzieci i u wielu wcześniaków w stabilnym stanie zdrowia, dlatego zazwyczaj stwierdzenie niskiego stężenia wolnej tyroksyny będzie odpowiadać niedoczynności przysadki tylko wówczas, gdy u dziecka występują typowe objawy kliniczne. Jak zaznaczono poprzednio, izolowany niedobór TSH występuje bardzo rzadko, a więc w przypadku stwierdzenia niedoboru tego hormonu należy przeprowadzić badania w kierunku niedoboru innych hormonów przysadki.

Leczenie niedoczynności przysadki

Prowadzenie suplementacji hydrokortyzonem u chorego dziecka omówiono poprzednio. U dziecka w stresie chorobowym pozajelitowe podanie hydrokortyzonu w dawce dobowej 50-100 mg/m² powinno zapewnić dostateczną aktywność glikokortykoidową, obciążoną małym lub nieobciążoną ryzykiem. Uzupełnianie niedoboru mineralokortykoidów nie jest potrzebne, choć nie-

dociśnienie i hipoglikemia mogą wymagać dożylnego podawania roztworu glukozy i izotonicznego roztworu NaCl. U dziecka w stanie stabilnym dawka dobową hydrokortyzonu podawanego doustnie wynosi około 10 mg/m² w trzech dawkach podzielonych. GH stosuje się we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę w dawce 40 µg/kg, natomiast dobową doustną dawkę lewotyroksyny wynosi 10-15 µg/kg masy ciała. Dawkę hydrokortyzonu i hormonu wzrostu uzależnia się od masy lub powierzchni ciała oraz odpowiedzi klinicznej. Dawkę lewotyroksyny ustala tak, aby stężenia całkowitej T4 oraz wolnej T4 we krwi mieściły się po dwóch tygodniach leczenia w górnej połowie zakresu normy. Stężenie TSH u dziecka z wtórną niedoczynnością tarczycy nie dostarcza potrzebnych informacji.

Niedociśnienie i objawy niedostatecznej perfuzji zazwyczaj szybko odpowiadają na zastosowanie hydrokortyzonu i izotonicznego roztworu NaCl, natomiast ospałość, niechęć do jedzenia, hipoglikemia i hipotermia ustępują w ciągu kilku dni. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia niedoczynności przysadki jest sprawą pilną, ponieważ prawidłowy rozwój mózgu jest ściśle zależny od dostępności tyroksyny i glukozy. Ostateczny rozwój dziecka często uwarunkowany jest niestety podstawowymi zaburzeniami neurologicznymi, ale lekarz może zminimalizować udział pourodzeniowej niedoczynności tarczycy i hipoglikemii w uszkodzeniu mózgu.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 9, No. 2, February 2008, p. e72. Adrenal and Pituitary Insufficiency in the Neonate, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- Al-Saedi S, Dean H, Dent W, Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *J Pediatr.* 1995;126:985-987
- Esoterix Laboratory Services, Inc. Expected Values and SI Conversion Tables. Calabasas Hills, Calif: Esoterix; 2005
- Fisher DA. The endocrinology of fetal development. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster DW, Wilson JD, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2003:811-841
- Fisher DA, ed. *The Quest Diagnostics Manual: Endocrinology*. San Juan Capistrano, Calif: Quest Diagnostics; 2004
- Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster DW, Wilson JD, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2003:842-1002
- Kappy MS, Drake A, Gao D, Ratliff R. Assessing adrenal function in primary care settings with a single-sample subcutaneous glucagon test. *J Pediatr.* 2006;149:682-686
- Wiener D, Smith J, Dahlem S, Berg G, Moshang T. Serum adrenal steroid levels in healthy full-term and 3-day-old infants. *J Pediatr.* 1987;110:122-124

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Barbara Rymkiewicz-Kluczyńska, Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM

W momencie porodu nadnercza płodu ważą 8-10 g i są tak duże jak nadnercza osoby dorosłej. Nadnercza płodowe składają się z szerokiej warstwy wewnętrznej zajmującej 70% objętości nadnerczy i znacznie węższej warstwy stałej (ostatecznej). W ciągu dwóch pierwszych tygodni nadnercza noworodka się zmniejszają. Zmiana ta dotyczy warstwy płodowej, która znacznie zmniejsza swoją objętość, zaczyna przerastać tkanką łączną z naczyiniami krwionośnymi i zmianami krwotocznymi. Ostateczna kora nadnerczy zbudowana jest z trzech czynnościowo i histologicznie różnych warstw. Położona najbardziej zewnątrz warstwa kłębuszkowa jest miejscem syntezy mineralokortykoidów – aldosteronu (głównie kontrolowana przez układ renina-angiotensyna). Środkowa warstwa pasmowata jest źródłem wytwarzania glikokortykoidów (kortyzolu). Położona najbardziej wewnątrz warstwa siatkowata jest miejscem wytwarzania androgenów. Czynność warstwy pasmowatej i siatkowatej jest regulowana przez podwzgórze oraz przedni i tylny płat przysadki przez wydzielanie

hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) i arginino-wazopresynę (AVP), które z kolei stymulują syntezę proopiomelanokortyny (POMC) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Podczas ciąży CRH wytwarzany jest przez podwzgórze płodu i łożyskowy syncytiotrofoblast. Łożyskowy CRH jest wydzielany do krążenia matczyńskiego i płodowego. Łożysko syntetyzuje również białko wiążące CRH i niewielkie ilości ACTH. U płodu ACTH jest głównie pochodzenia przysadkowego – stężenie tego hormonu jest stosunkowo stałe i obniża się w ostatnim trymestrze ciąży. Wewnątrzmaciczne stężenie kortyzolu u płodu jest niskie w czasie ciąży i wzrasta w ostatnich kilku tygodniach ciąży. Glikokortykoidy odgrywają ważną rolę w dojrzewaniu organów potrzebnych do życia pozamacicznego, szczególnie płuc.

Po urodzeniu stężenia ACTH, kortyzolu i dehydroepiandrosteronu (DHEA) szybko się obniżają i w 7 dniu życia wynoszą 20-30% wartości ocenianych w krwi pępowinowej.

W pierwszych kilku dniach po urodzeniu stężenie kortyzolu jest odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego. U wcześniaków urodzonych przed 30 tygodniem ciąży podstawowe wydzielanie kortyzolu wydaje się odpowiednie do wieku ciążowego, jednak w warunkach stresu może być niewystarczające. U noworodków urodzonych przedwcześnie w 26-29 hbd, podstawowe średnie stężenie kortyzolu w 5-10 dniu życia wynosiło 6,5 µg/dl, podczas gdy u noworodków urodzonych w 30-33 hbd – 9,1 µg/dl. Podanie ACTH 1-24, 1 µg/kg dożylnie, w 60 min. testu spowodowało maksymalny wzrost stężenia kortyzolu do 18,7 i 26,6 µg/dl odpowiednio w badanych grupach. Im niższy wiek ciążowy i bardziej niedojrzały noworodek, tym mniejsza jest rezerwa wydzielania kortyzolu, co łączy się z większym ryzykiem hipotensji i zaburzeń oddychania.

Pierwotna niedoczynność nadnerczy w okresie noworodkowym może być spowodowana genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami steroidogenezy nadnerczowej (mutacje genów enzymów: Lipoid/STAR, CYP11A, HSD3B2, CYP21, CYP11B2) biorących udział w łańcuchu przemian do kolejnych etapów syntezy hormonów grupy mineralokortykoidów, glikokortykoidów i androgenów. Większość enzymów odpowiedzialnych za steroidogenezę nadnerczową, biorących udział w kolejnych etapach steroidogenezy, należy do rodziny enzymów P450. Wrodzony przerost nadnerczy spowodowany niedoborem 21-hydroksylazy jest najczęstszym zaburzeniem steroidogenezy nadnerczowej. W pierwszych dniach życia noworodka przed rozwinięciem objawów niedoczynności kory nadnerczy bardzo istotny jest wywiad rodzinny (występowanie wrodzonego przerostu nadnerczy w rodzinie, niewyjaśnione zgony w okresie noworodkowym) oraz ocena narządów moczowo-płciowych noworodka (nieobecność gonad w fałdach wargowo-mosznowych, przerośnięta łechtaczka). Noworodki płci męskiej mogą początkowo nie wykazywać żadnych objawów (czasem nieco ciemniejsza skóra moszny).

Bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia. Metoda badań przesiewowych opracowana przez Pang S. i wsp. polega na oznaczeniu 17-hydroksyprogesteronu w kropli pełnej krwi pobranej na bibułę. W krajach, w których prowadzone są badania przesiewowe leczenie rozpoczyna się już w 7 dobie życia. W Polsce, ze względu na koszty, nie prowadzi się badań przesiewowych w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy.

U noworodków z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy pierwszymi zwiastunami są wczesnie pojawiające się wymioty, poliuria mimo ograniczonego przyjmowania doustnego płynów, brak wyrównania fizjologicznego spadku masy ciała, objawy hipowolemii i hipotensji.

Niedobór syntazy aldosteronu (CYP11B2) występuje rzadko, może być przyczyną ostrej niedoczynności nadnerczy z objawami hiponatremii i hiperkaliemii. Objawy należy różnicować z pseudohipoaldosteronizmem, który występuje częściej. Wrodzona hipoplazja nadnerczy spowodowana jest inaktywującą mutacją genów *SF1* (steroidogenic factor1) i *DAX1*. Towarzyszyć jej mogą agenezja gonad i zaburzenia rozwojowe podwzgórza z objawami hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Wśród przyczyn pierwotnej niedoczynności nadnerczy należy brać pod uwagę rodzinną oporność na ACTH oraz wrodzoną oporność na glikokortykoidy.

Nabyta pierwotna niedoczynność nadnerczy może być wynikiem wylewów do nadnerczy oraz stosowania zewnątrzpochodnych glikokortykosteroidów. U wcześniaków, które otrzymywały glikokortykosteroidy przed urodzeniem lub we wczesnym okresie pourodzeniowym z powodu zaburzeń oddychania (RDS) może wystąpić czasowa supresja osi przysadkowo-nadnerczowej. Stężenie kortyzolu jest często niskie u noworodków z zespołem zaburzeń oddychania, posocznica, przewlekłą chorobą płuc, z trudno poddającą się leczeniu hipotensją czynnikami inotropowymi. Może to być spowodowane niedojrzałością osi podwzgórzowo-przysadkowej, częściową niewrażliwością na ACTH, zmniejszeniem aktywności enzymu 11β-HSD-2 (11βhydroksysteroidowa dehydrogenaza typu 2) konwertującego kortyzol do kortyzonu lub kombinacji tych czynników.

Wtórna niedoczynność nadnerczy u noworodków może być wynikiem urazu okołoporodowego, krwawienia lub wylewu w okolicy osi podwzgórzowo-przysadkowej, co prowadzi do niedoboru CRH lub ACTH. Przyczyną niedoboru ACTH mogą być wrodzone zaburzenia rozwojowe tej okolicy, takie jak hipoplazja lub agenezja przysadki, hipoplazja przegrody przezroczystej z zanikiem nerwu wzrokowego (septo-optic dysplasia), wrodzona agenezja kortykotropów (TBX19). Noworodek prezentujący jakiegokolwiek objawy zaburzeń rozwojowych linii pośredkowej (rozszczip wargi górnej, rozszczip podniebienia) powinien być podejrzany o zaburzenia czynności przysadki.

Zalecane piśmiennictwo

- Miller WL. The adrenal cortex and its disorders in Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 5-th edition, Blackwell Publishing 2006, 293-351.
- Geller DH, Miller WL. Molecular development of the adrenal gland. *Acta Ped.* 1999;548-567.
- Speiser PhW. Congenital adrenal hyperplasia in Pediatric Endocrinology; Mechanism, Manifestations and Management Ed. O.H. Pescovitz, E.A. Engster. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:601-613,
- 4. Rymkiewicz-Kluczyńska B. Wybrane zagadnienia endokrynologiczne wieku rozwojowego. Repetytorium z Pediatrii po redakcją W. Kawalec i K. Kubickiej. PZWL, Warszawa 2005:349-355.