

Przypadek choroby wieńcowej u pacjenta z niedoczynnością przysadki

Joanna Linka¹, Roman Junik², Wojciech Wróbel¹, Karol Nowak³

¹Oddział Kardiologii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

W pracy zaprezentowano przypadek 46-letniego mężczyzny, skierowanego z rozpoznaniem dławicy piersiowej niestabilnej do tutejszego szpitala w celu wykonania koronarografii i dalszego leczenia. W badaniu inwazyjnym tętnic wieńcowych wykazano chorobę trójnaczyńniową. Całokształt obrazu klinicznego, w tym zarówno wywiad, badanie przedmiotowe, jak i badania dodatkowe, sugerowały ponadto niedoczynność przysadki, która następnie została potwierdzona w szczegółowych badaniach endokrynologicznych. Można sądzić, że to właśnie ona leżała u podstaw nasilonych zmian miażdżycowych u pacjenta. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 4: 220–224)

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, przysadka, CABG, niedoczynność

Wstęp

Niedoczynność przysadki jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, które może manifestować się w bardziej lub mniej nasilony sposób, co zależy głównie od wieku, w którym doszło do jej powstania, oraz ilości hormonów produkowanych w zmniejszonym stopniu. Warto też pamiętać, że inny jest obraz kliniczny w sytuacji nagłej dysfunkcji, np. na skutek udaru mózgu, a inny w przypadku choroby stopniowo postępującej. Główne objawy niedoborów poszczególnych hormonów przedstawiają się następująco:

- hormon wzrostu (GH, *growth hormone*): zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, hiperlipidemia, hipoglikemia;
- kortykotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*): niskie wartości ciśnienia tętniczego, ubytek masy ciała, zmniejszona pigmentacja skóry, hipoglikemia;

- tyreotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*): suchość skóry, spowolnienie psychoruchowe, bradykardia, chrypka, niedokrwistość, hiperlipidemia;
- lutropina (LH, *luteinizing hormone*)/folitropina (FSH, *follicle-stimulating hormone*): impotencja, osłabienie libido, brak owłosienia płciowego.

Opis przypadku

Pacjent, 46-letni mężczyzna, 20 czerwca 2011 roku został przekazany na Oddział Kardiologii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego w Bydgoszczy z rozpoznaniem dławicy piersiowej niestabilnej ze szpitala powiatowego, do którego przyjęto go z powodu zasłabnięcia. Na podstawie wykonanej tam wybitnie dodatniej próby wysiłkowej zdecydowano o konieczności pilnej koronarografii i przekazano w tym celu do Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego w Bydgoszczy.

Adres do korespondencji: Lek. Joanna Linka, Oddział Kardiologii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. dr. E. Warmińskiego w Bydgoszczy, ul. Szpitalna 19, 85–826 Bydgoszcz, tel.: +48 (52) 37 09 300, e-mail: joanna-linka@wp.pl

Tabela 1. Wartości lipidogramu, morfologii i stężenia hormonów w czasie diagnostyki i leczenia

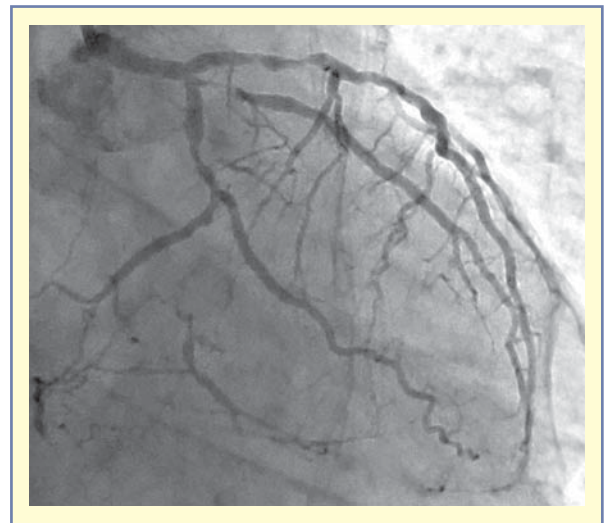
		Luty 2010 r.	Czerwiec 2011 r.	Sierpień 2011 r. (po CABG)
Lipidogram [mg/dl]	LDL	146	Nieoznaczalny — surowica lipemiczna	54
	HDL	25	26,8	31
	Cholesterol całkowity	260	209	165
	Triglicerydy	758	732	398
Morfologia	WBC [$\times 10^3$ /ul]	5,8	4,98	3,60
	RBC [$\times 10^6$ /ul]	3,75	4,25	3,56
	HGB [g/dl]	11,6	13,4	10,80
	HCT (%)	33,2	37,4	30,9
	MCV [fl]	89	88	86,8
	MCH [pg]	31	31,5	30,30
	MCHC [g/dl]	35	35,8	35,0
	PLT [$\times 10^3$ /ul]	148	164	292
	TSH [ulU/ml]	3,15	9,59	0,64
	ft4 [pmol/l]	–	3,9	10,5

Pierwszy raz bóle w klatce piersiowej związane z wysiłkiem fizycznym pojawiły się 1,5 roku przed obecną hospitalizacją, wykonana wtedy próba wysiłkowa była niediagnostyczna, zalecono jej powtórzenie, które jednak nie doszło do skutku.

Już wówczas obserwowano hiperlipidemię mieszaną (tab. 1), z powodu której zalecono pacjentowi zażywanie naprzemiennie w kolejne dni: 267 mg fenofibratu i 40 mg atorwastatyny oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Zauważono też niedokrwistość normocytarną (tab. 1), którą następnie diagnozowano, wykonując kilkakrotnie gastroskopie i kolonoskopie — w przełyku wykryto 10-milimetrowego brodawczaka płaskonabłonkowego (w chwili diagnozy istniały przeciwwskazania do jego usunięcia), w żołądku i dwunastnicy — przewlekłe zapalenie błony śluzowej; zmian w jelicie grubym nie obserwowano. Ponadto pacjent zauważył od około 15 lat spadek tolerancji wysiłku, utratę owłosienia pachowego i osłabienie. Nigdy dotąd nie diagnozował wyżej wymienionych objawów. Urazy i zabiegi operacyjne głowy negował.

W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym zwracała uwagę błądź powłok skórnych, zanik owłosienia (poza owłosieniem głowy), spowolnienie psychoruchowe, wolna czynność serca (60/min), niskie wartości ciśnienia tętniczego (90/60 mm Hg). Wzrost wynosił 175 cm, masa ciała 70 kg, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 22,86 kg/m².

Również w aktualnych badaniach dodatkowych wykazano zaburzenia gospodarki lipidowej. Laboratoryjne oznaczenia funkcji tarczycy wskazywały na

**Rycina 1.** Lewa tętnica wieńcowa w projekcji RAO 30 CAU 18

jej niedoczynność. Morfologia krwi wykazała niedokrwistość normocytarną (tab. 1). Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie niedoczynności przysadki, które to przypuszczenie zostało potwierdzone przez endokrynologa.

W wykonanej koronarografii stwierdzono chorobę trójnaczyńową (ryc. 1 i 2):

- pień lewej tętnicy wieńcowej — zmiany przyścienne;
- gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej — zwężenia 80-procentowe w odcinku proksymalnym;



Rycina 2. Prawa tętnica wieńcowa w projekcji LAO 59 CAU 1

- gałąź pośrednia — zwężenie 99-procentowe w segmencie proksymalnym;
- gałąź diagonalna 1 — zwężenie 30-procentowe ostialne;
- gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej — zwężenie 70-procentowe w segmencie proksymalnym, zwężenie 100-procentowe w segmencie środkowym, obwód pokazuje się z krążenia obocznego;
- prawa tętnica wieńcowa — zwężenie 90-procentowe w segmencie proksymalnym, zwężenie 100-procentowe w segmencie środkowym, obwód pokazuje się z krążenia obocznego i od lewej tętnicy wieńcowej.

W dniu 9 lipca 2011 roku po przedoperacyjnym przygotowaniu: substytucją hormonów tarczycy (lewotyroksyna 25 ug 1-0-0) oraz hydrokortyzonem 20 mg: 1-1/2-0, według wskazań endokrynologa, wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*) RIMA (*right internal mammary artery* — tętnica piersiowa wewnętrzna prawa)-Diag (gałąź diagonalna); LIMA (*left internal mammary artery* — tętnica piersiowa wewnętrzna lewa)-IM (*intermediate branch artery* — gałąź pośrednia); VSM (*vena saphena magna* — pomost z żyły odpiszczelowej wielkiej) Ao (aorta)-RDP (*ramus descending posteriori* — gałąź tylna zstępująca). Podczas pooperacyjnej rehabilitacji kardiolo-

gicznej, kontynuując leczenie hipolipemizujące oraz stosując hydrokortyzon i lewotyroksynę, obserwowano poprawę parametrów lipidowych oraz utrzymującą się niedoczynność tarczycy (tab. 1). Po skończonej rehabilitacji kardiologicznej pacjenta skierowano na diagnostykę endokrynologiczną. Obserwowano obniżone wartości: kortykotropiny (< 1,0 pg/ml), hormonu wzrostu (0,12 ng/ml), insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 — IGF-1 (70,9 ng/ml), kortyzolu (1,20 ug/dl), wolnych hormonów tarczycy (fT3 1,52 pg/ml; fT4 0,65 ng/dl), folitropiny (0,74 mIU/ml), testosteronu (0,10 ng/ml) i brak lutropiny. Stężenia tyreotropiny (0,7002 uIU/ml) i prolaktyny (293,37 uIU/ml) mieściły się w zakresie norm.

Na podstawie wykonanych badań rozpoznano idiopatyczną niedoczynność przysadki z wtórną niedoczynnością gonad i nadnerczy oraz pierwotne zaburzenia czynności tarczycy: TSH 0,8419 uIU/ml, fT4 0,50 ng/dl, anty-TPO 103,6 IU/ml, anty-TG 20,03 IU/ml oraz w badaniu ultrasonograficznym: hipoechogeniczne płyty tarczycy z pasemkami hiperechogenicznymi, na podstawie czego rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.

Ze strony endokrynologicznej zalecono hydrokortyzon 20 mg 1 1/2-1/2-0, lewotyroksynę 37,5 ug 1-0-0 i testosteron — iniekcje raz w miesiącu. Dalsza diagnostyka endokrynologiczna jest w toku, pacjent pozostaje również pod stałą opieką kardiologa. Na podstawie powyższego opisu można sądzić, że choroba wieńcowa u pacjenta była wtórna do nierozpoznanej i nieleczonej niedoczynności przysadki.

Warto więc mieć na uwadze fakt, że nasilone zmiany miażdżycowe wraz z nieprawidłowościami w badaniach dodatkowych u pacjentów w dość młodym wieku mogą być zjawiskiem wtórnym.

Dyskusja

Przysadka jest gruczołem dokrewnym wydzielającym hormony tropowe odpowiedzialne za funkcjonowanie gruczołów obwodowych, takich jak tarczyca, nadnercza, gonady. Do najczęstszych przyczyn jej niedoczynności należą: nowotwory, urazy, zaburzenia naczyniopochodne.

U pacjentów z niedoczynnością przysadki ryzyko sercowo-naczyniowe i naczyniowo-mózgowe jest dwukrotnie większe [1]. Można to wiązać zarówno ze zmianami w składzie lipidowym, jak i z rozwijającą się u wielu osób (częściej u kobiet) otyłością trzewną. Nie bez znaczenia jest też fakt występowania niedokrwistości i związanego z tym nieadekwatnego do zapotrzebowania dostarczenia tlenu do mięśnia sercowego.

Trwają badania nad pełnym wyjaśnieniem przyczyn hiperlipidemii u chorych z niedoczynnością przysadki mózgowej, gdyż to właśnie ona jest zwykle czynnikiem przyczyniającym się w największym stopniu do rozwoju zmian miażdżycowych. Należy ją wiązać głównie z niedoborem hormonu wzrostu i hormonów tarczycy [2]. Dokładniej zajęli się tym zagadnieniem Tarig S.M. Abdu i wsp. [3], którzy przebadali grupę 50 dorosłych osób z przysadkowym niedoborem hormonu wzrostu i 45-osobową grupę kontrolną. Osoby były równorzędne pod względem innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U osób z deficytem GH w porównaniu z grupą kontrolną zwiększone były: BMI i wskaźnik talia-biodra (WHR, *waist to hip ratio*) (szczególnie u kobiet), stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego (szczególnie u mężczyzn) i frakcji LDL, stosunek cholesterolu całkowitego do HDL, co jest istotnym czynnikiem ryzyka (przy zmniejszonym HDL i apo A-I); całkowite ryzyko zdarzeń wieńcowych według skali *Framingham* zakończonych i niezakończonych zgonem było znacząco większe w grupie badanej ($4,82 \pm 0,73$ vs $2,94 \pm 0,53$, $p = 0,04$). O roli hormonu wzrostu świadczy fakt braku zmniejszenia śmiertelności mimo standardowej (bez GH) suplementacji hormonów obwodowych u pacjentów z niedoczynnością przysadki. Wpływ terapii hormonem wzrostu przekłada się przede wszystkim na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, natomiast podwyższenie frakcji HDL nie następuje lub też następuje w niewielkim zakresie, a nie obserwuje się wpływu na triglicerydy [4, 7].

Hormonowi wzrostu przypisuje się rolę inhibitora reduktazy HMG-CoA, przez co zahamowana jest produkcja cholesterolu, oraz rolę w zwiększaniu liczby wątrobowych receptorów LDL. Potwierdzeniem znaczenia GH jest badanie Ozbeya i wsp. porównujące 21 osób z zaburzeniami lipidowymi pierwotnymi i 21 osób z niedoborem hormonu wzrostu (GHD, *growth hormone deficiency*), w którym mimo stosowania standardowej terapii hipolipemizującej u osób z GHD utrzymywały się wysokie wartości triglicerydów, cholesterolu całkowitego, LDL oraz niższy HDL [5].

Należy też pamiętać o wpływie hormonów płciowych na profil lipidowy — terapia uzupełniająca testosteron u mężczyzn z niedoczynnością przysadki wydaje się obniżać LDL, bez wpływu na HDL.

Zwiększone ryzyko wieńcowe zależy więc przede wszystkim od zmian w składzie lipidowym wynikających z niedoboru hormonu wzrostu i hormonów tarczycy lub pośrednio od otyłości trzewnej związanej z niedoborem tego hormonu i niedoczynnością tarczycy.

Nie można też zapominać o roli niedokrwiistości w zdarzeniach sercowo-naczyniowych — jej przyczyną u pacjentów z niedoczynnością przysadki może być dysfunkcja tarczycy.

Oceniając ryzyko sercowo-naczyniowe, należy wziąć też pod uwagę funkcję śródbłonna naczyniowego. Jednym z wczesnych objawów jest wzrost grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (IMT, *intima-media thickness*), który można w prosty i nieinwazyjny sposób zbadać. Prawidłowe funkcjonowanie śródbłonna powoduje bowiem uwalnianie tlenu azotu i odpowiednią rozszerzalność naczyń. Śródbłonek objęty nasilonymi zmianami naczyniowymi nie tylko nie produkuje w wystarczającej ilości tlenu azotu, ale również nie jest w stanie odpowiednio na niego zareagować.

Testem prawidłowej reaktywności śródbłonna jest jego odpowiedź na nitroglicerynę, natomiast produkcję substancji wazodylatacyjnych przez naczynia krwionośne można oceniać przez indukowane przepływem rozszerzanie naczyń — badanie to świadczy bezpośrednio o wydolności endotelium. W jednym z badań użyto nieinwazyjnej metody pomiaru funkcji tętnic ramiennych u osób leczonych z powodu niedoboru GH i u osób zdrowych równorzędnych pod względem płci i wieku. Mierzono średnicę lewej tętnicy ramiennej za pomocą USG w odpowiedzi na przepływ i po nitroglicerynie. Indukowana przepływem rozszerzalność była znacząco niższa u osób z niedoborem hormonu wzrostu, co świadczy o dysfunkcji śródbłonna, natomiast wyniki wazodylatacji po azotanach były porównywalne. Zaobserwowano proporcjonalną zależność między stężeniem LDL u osób z niedoborem GH a dysfunkcją śródbłonna [6].

Związek między niedoczynnością przysadki a dysfunkcją śródbłonna można tłumaczyć działaniem hormonu wzrostu mediowanym przez IGF-1, który zwiększa śródbłonkową produkcję tlenu azotu. Potwierdzają to liczne badania epidemiologiczne w jednoznaczny sposób udowadniające związek niskiego stężenia IGF-1 z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych [8].

Dysfunkcja śródbłonna jest odwracalna. Marija Pfeifer dowiodła, że terapia zastępcza GH może przywrócić właściwą grubość IMT u pacjentów z GHD — jej badania sugerują, że terapia GH może cofnąć wczesne zmiany miażdżycowe [1].

Wymienione wyżej skutki niedoboru hormonu wzrostu potwierdza 5-letnie badanie włoskich lekarzy pod przewodnictwem Colao (od stycznia 1997 r. do grudnia 2001 r.). Trzydziestu pięciu pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, płci męskiej,

przed ukończeniem 50. roku życia, bez osobistych ani rodzinnych obciążeń chorobami sercowo-naczyniowymi przydzielono do grupy otrzymującej terapię GH (22 osoby) i grupy nieotrzymującej GH (13 osób). Jednocześnie obserwowano grupę kontrolną (35 osób) równorzędną pod względem płci, wieku i braku obciążeń chorobami sercowo-naczyniowymi. Głównym punktem obserwacji był wpływ na IMT tętnicy szyjnej wspólnej, drugorzędowym — wpływ na insulinooporność. Kończąc badanie, zauważono, że grubość IMT była większa u osób z niedoborem hormonu wzrostu niż w grupie kontrolnej, jednak u osób chorych otrzymujących GH jej grubość znacząco zmalała, natomiast u osób nieotrzymujących GH i osób zdrowych wzrosła (bardziej u osób zdrowych). Insulinooporność, obserwowana częściej u osób z GHD, zmniejszyła się jedynie u chorych otrzymujących GH. Zużycie leków hipolipemizujących obniżających poziom glikemii i hipotensyjnych było większe u osób chorych nieprzyjmujących GH niż u osób zdrowych i osób z GHD otrzymujących hormon wzrostu, jednak terapia ta nie tylko nie wiązała się ze zmniejszeniem IMT, ale wręcz z jego niewielkim wzrostem. Stężenia IGF-1 znormalizowało się u chorych otrzymujących GH, a pozostało obniżone u większości chorych bez terapii GH [8].

W wytycznych leczenia GHD z 2006 roku podkreśla się, że terapia zastępcza GH nie wpływa znacząco na przedłużenie życia, lecz poprawia jego komfort [9].

Piśmiennictwo

1. Bengtsson B., Jahansson G. Effect of growth-hormone therapy on early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *The Lancet* 1999; 353: 1898–1899.
2. Salih Inal, Mehmet A Karakoc, Erdal Kan, Fatma A Ebinç, Füsün B Törüner, Metin Aslan. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure. *Pol. J. Endocrinol.* 2012; 63: 97–103.
3. Abdu T.S.M., Naery R., Eihadd T.A., Akber M., Clayton R.N. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 209–216.
4. Florakis D., Hung V., Kaltsas G. i wsp. Sustained reduction in circulating cholesterol in adult hypopituitary patients given low dose titrated growth hormone replacement therapy: a two year study. *Clinical Endocrinology* 2000; 53: 453–459.
5. Ozbey N., Algun E., Turgut A.S., Orhan Y., Sencer E., Molvalilar S. Serum lipid and leptin concentrations in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 619–626.
6. Evans L.M., Davies J.S., Goodfellow J., Rees J.A., Scanlon M.F. Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology* 1999; 50: 457–464.
7. Elgzyri T., Castenfors J., Hägg E., Backman C., Thorén M., Brannert M. The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with GH deficiency. *Clinical Endocrinology* 2004; 61: 113–122.
8. Colao A., Di Somma C., Spiezia S. i wsp. Growth Hormone Treatment on Atherosclerosis: Results of a 5-Year Open, Prospective, Controlled Study in Male Patients with Severe Growth Hormone Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93: 3416–3424.
8. Juul A., Scheike T., Davidsen M., Gyllenberg J., Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002; 106: 939–944.
9. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S., Merriam G.R., Shalet S.M., Vance M.L. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 1587–1609.