

Jacek Ziółkowski¹, Izabela Łucka²

¹Wojewódzki Szpital Psychiatryczny im. Prof. T. Bilikiewicza w Gdańsku

²Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiek Podeszłego
Uniwersytetu Gdańskiego

Hiperkortyzolemia i zaburzenia psychiczne

Hpercortisolemia and neuropsychiatric disorders

Abstract

The above notice describes the influence of hypothalamic-pituitary-suprarenal axis abnormalities on neuropsychiatric disorders: affective disorder including depression, nonspecific emotional disorder, sleep REM disorder and sleep apnea syndrome. Possible occurrence of paranoid syndrome or atypical psychosis several years before all symptoms of Cushing's syndrome are shown. Diagnosis, classification and differentiation of hypercortisolemia are made known, as well as the influence of neuroleptic treatment on neuroendocrine disorders. In author's opinion — cooperation between psychiatrist and internist to explain etiology of considerable increase of patients weight is essential. *Psychiatry 2009; 6, 3: 111–115*

key words: hypercortisolemia, Cushing's syndrome, Cushing's pseudosyndrome, neuropsychiatric disorders

Wstęp

Hiperkortyzolemia to stan podwyższonego stężenia glikokortykosteroidów wywołujących wiele objawów zwanych zespołem Cushinga. Ze względu na przyczynę, hiperkortyzolemię można podzielić na egzogenną i endogenną [1]. Przyczyną egzogenną jest przyjmowanie leków glikokortykosteroidowych, a najczęstszą przyczyną endogenną — choroba Cushinga (80%), pod postacią nadmiernego przysadkowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adreno corticotropic hormone*). Choroba ta, po raz pierwszy została opisana w 1932 roku przez Harveya Cushinga. Za jej powstanie odpowiadają gruczolaki przysadki wydzielające ACTH; zwykle są to mikrogruczolaki o wielkości poniżej 10 mm, zasadochłonne lub barwnikooporne, które występują zazwyczaj u osób w przedziale wiekowym 20–40 lat, u kobiet około 8 razy częściej niż u mężczyzn. Do głównych

nieprawidłowości hormonalnych występujących w chorobie Cushinga zalicza się:

1. Nadmierne wydzielanie ACTH z obustronną hiperplazją kory nadnerczy i hiperkortyzolemią.
2. Brak okołodobowego rytmu wydzielania ACTH i kortyzolu.
3. Brak odpowiedzi ACTH i kortyzolu na stres (np. hipoglikemia lub zabieg chirurgiczny).
4. Nieprawidłowe ujemne sprzężenie zwrotne wywierane przez glikokortykosteroidy na wydzielanie ACTH.
5. Niedostateczną reaktywność hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) i gonadotropin na czynniki pobudzające [2].

Pozostałe postacie zależnego od ACTH zespołu Cushinga to: zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej oraz zespół ektopowego wydzielania CRH (*corticotropin-releasing hormone*). Do postaci endogennej hiperkortyzolemii niezależnej od ACTH (pierwotna nadczynność nadnerczy: 15–20%) zalicza się autonomicznego guza lub mnogie guzy kory nadnerczy (gruczolaki

Adres do korespondencji:

lek. Jacek Ziółkowski
Wojewódzki Szpital Psychiatryczny
im. Prof. T. Bilikiewicza
ul. Srebrniki 1, 80–282 Gdańsk
e-mail: jacek.ziolkowski@wp.pl

albo rak), zmiany rozrostowe nadnerczy (makro- i mikroguzkowe) oraz aktywującą mutację receptora melanokortynowego MC₂ [3].

Hiperkortyzolemia czynnościowa znana jako rzekomy zespół Cushinga (pseudozespół Cushinga) może występować w otyłości, depresji, zaburzeniach lękowych, alkoholizmie, jadłowstręcie psychicznym, bulimii, źle wyrównanej metabolicznie cukrzycy, każdej ostro przebiegającej chorobie oraz niektórych chorobach przewlekłych. Hiperkortyzolemię czynnościową powoduje nadmierne pobudzenie produkujących kortykotropinę komórek podwzgórza.

Ocenia się, że na 10 chorych, u których jest podejrzewany zespół Cushinga, tylko u jednego uzyskuje się potwierdzenie diagnozy poparte wynikami badań dodatkowych, nieprawidłowości obserwowane u pozostałych pacjentów zazwyczaj wiążą się z nadwagą [4]. Badając przyczyny zespołu Cushinga, wykonuje się MRI (*magnetic resonance imaging*) przysadki i/lub TK/MRI nadnerczy. Metody obrazowania przysadki i nadnerczy obarczone są jednak dużą liczbą fałszywych wyników. Tylko u 50% pacjentów z chorobą Cushinga, MRI przysadki potwierdza obecność gruczolaka, natomiast u 10% osób zdrowych w badaniu obrazowym opisywane są zmiany podobne do gruczolaka przysadki [1]. Niemniej jednak, zgodnie z ustaleniami międzynarodowej grupy ekspertów [5], w przypadku, gdy obraz choroby jest typowy i wyniki badań biochemicznych czynnościowych wskazują na chorobę Cushinga, to stwierdzenie w MRI guza przysadki powyżej 6 mm potwierdza rozpoznanie i nie ma konieczności wykonywania dalszych badań. Do badań laboratoryjnych przeprowadzanych w celu rozpoznania hiperkortyzolemii należą: kortyzol w surowicy (oznaczany o godzinie 8 i 18), test hamowania deksametazonem (podawany w dawce 1 mg) oraz długi test hamowania deksametazonem (w dawce 2 mg).

U osób z rzekomym zespołem Cushinga jest zachowany rytm dobowy kortyzolemii oraz występuje prawidłowa supresja kory nadnerczy po podaniu 2 mg deksametazonu, prawidłowa reaktywność wydzielania kortyzolu na podanie ACTH, a także prawidłowy wynik testu pobudzania sekrecji ACTH hipoglikemią poinsulinową.

Problem w różnicowaniu może stanowić również zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*). U pacjentek obciążonych tą dolegliwością, stwierdza się prawidłowe sprzężenie zwrotne pomiędzy wydzielaniem ACTH i kortyzolu oraz objawy względnego nadmiaru androgenów. W dziewczęcym zespoleushingoidalnym, występującym w okresie dojrzewania, dobowy rytm kor-

tyzolemii jest zachowany, czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej niezaburzona, a objawy zespołu ustępują samoistnie około 20. roku życia.

Do typowych, klinicznych objawów zespołu Cushinga należą: otyłość typu bawolego (nagromadzenie tkanki tłuszczowej na tułowie, okolicach nadoboczek, karku, twarzy), ścieńczenie skóry z szerokimi, żywoczerwonymi rozstępami skórnymi na brzuchu, udach, pośladkach, piersiach i ramionach, osłabienie siły mięśni proksymalnych i szczupłość kończyn, męczliwość, nadciśnienie tętnicze, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, zaburzenia miesiączkowania i libido, osteopenia, powierzchowne grzybice skóry, gorsze gojenie się ran, trądzik, hirsutyzm oraz współwystępujące zaburzenia neuropsychiczne [5]. Spośród zaburzeń neuropsychicznych towarzyszących zaburzeniom osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, najczęściej (do 94%), obserwowane są objawy afektywne, z czego u 62% pacjentów z zespołem Cushinga występuje depresja, a u 30% rozpoznaje się zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Skargi chorych dotyczą, obok znacznej labilności emocjonalnej i drażliwości, głównie wzmożonej męczliwości, spadku energii, obniżenia libido, lęku, płaczliwości, problemów w koncentracji uwagi oraz zaburzeń snu (hiperkortyzolemia sprzyja zespołowi bezdechu sennego, skrócenia fazy REM i latencji fazy REM snu) [6]. Wszystkie te dolegliwości połączone dodatkowo z niekorzystnie odbieranymi zmianami somatycznymi, prowadzą do stopniowego wycofania się pacjentów z życia towarzyskiego, społecznego i postępującej inwalidyzacji. Zaburzenia świadomości (ilościowe i jakościowe) występują w zespole Cushinga rzadko i wiążą się ze znacznym wzrostem stężenia kortyzolu i ACTH [7]. Zespół paranoidealny o cechach schizofrenii lub atypowa psychoza mogą czasem wyprzedzić pełnoobjawowy zespół Cushinga o miesiące, a nawet lata [8, 9].

Opis przypadku

Siedemnastoletnią pacjentkę hospitalizowano po raz pierwszy w 13. roku życia z rozpoznaniem schizofrenii niezmieszanej. Przyczyną leczenia stacjonarnego była wówczas zdecydowana, niezrozumiała dla otoczenia zmiana zachowania dziewczynki: ucieczki ze szkoły, zamykanie się w toalecie, samookaleczenia, mieszane zaburzenia nępe du psychoruchowego — od zahamowania, do nagłego pobudzenia. Pacjentka przestała nawiązywać kontakt werbalny, nie nawiązywała kontaktu wzrokowego; z powodu licznych samookaleczeń wy-

magą zabezpieczenia. Nie reagowała na leczenie perfenazyną, mierna poprawa nastąpiła po zastosowaniu risperidonu. Ważyła 53 kg przy wzroście 168 cm. Z powodu wytrzeszczu gałek ocznych wykonano badania laboratoryjne, podejrzewając patologię gruczołu tarczowego (TSH 41,1 mJm./l [0,2–4,0], fT4 10,7 pmol/l [10–27], fT3 4,02 pmol/l [2,8–7,1]) oraz USG tarczycy (płat prawy 8,2 ml, płat lewy 9,2 ml; tarczyca hipoechogeniczna bez zmian ogniskowych). Po konsultacji endokrynologicznej włączono leczenie preparatami L-T4, podejrzewając chorobę Hashimoto. Pacjentka urodzona z 6. ciąży i porodu; przebieg ciąży i okołoporodowy bez powikłań. W wywiadzie rodzinnym: starsza siostra chorująca na schizofrenię paranoidalną; matka leczona psychiatrycznie z powodu „nerwicy”; pozostałe rodzeństwo (2 siostry i 2 braci) — zdrowe.

Bezpośrednim powodem aktualnej hospitalizacji były myśli i zamiary samobójcze z tendencją do ich realizacji, wycofanie z aktywności społecznej, zaburzenia snu i łaknienia. Pacjentka prezentowała się jako niedostosowana afektywnie, autoagresywna, doznająca pseudohalucynacji słuchowych, wypowiadająca liczne urojenia ksbne, w nastroju labilnym — od pogodnego do dysforycznego; w zmiennym napędzie psychoruchowym — od obniżonego, z okresami zastygania, do nagłego pobudzenia psychoruchowego. W zachowaniu zmienna, okresowo puerylna, większość czasu niepodporządkowana, negatywistyczna, agresywna czynnie wobec siebie lub innych osób. Wymagała kilkakrotnego stosowania zabezpieczenia. Znaczny niepokój wzbudzał stan somatyczny pacjentki: chora ważyła 139 kg (!) przy wzroście 172 cm. Zwracał uwagę charakterystyczny owal twarzy, specyficzne nagromadzenie tkanki tłuszczowej na tułowie, stosunkowo szczupłe kończyny, zaniki mięśniowe na pośladkach, czerwone rozstępy na skórze, zaznaczony hirsutyzm w postaci owłosienia na skórze podbródka i okolicy przydusznej oraz nadciśnienie tętnicze. W badaniach dodatkowych stwierdzono niedoczynność tarczycy i hiperprolaktynemię. Okazało się, że chora w domu nie przyjmowała preparatów L-T4, nie zgłosiła się do dalszej opieki poszpitalnej u endokrynologa. Z powodu zaburzeń miesiączkowania pod postacią *amenorrhea*, od 2 miesięcy przyjmowała medroksyprogesteron (od 16. dnia cyklu). Konsultujący ginekolog wykluczył PCOS, wiążąc zaburzenia miesiączkowania z hiperprolaktynemią. W okresie poprzedzającym hospitalizację dziewczyna objęta była

opieką psychiatry, przyjmowała olanzapinę oraz risperidon.

Z powodu obrazu klinicznego hiperkortyzolemii wykonano następujące badania:

- stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej czteroiodotyroniny (fT4) we krwi: TSH 23 mJm./l fT4 8,36 pmol/l;
- test obciążenia metoklopramidem: PRL (prolaktyna) 0:00 606,5 mJm./l (wynik 30 × wyższy od wartości referencyjnych);
1:00 1292,5 mJm./l (wynik 64 × razy wyższy od wartości referencyjnych);
2:00 927,7 mJm./l (wynik 46 × razy wyższy od wartości referencyjnych);
- stężenie DHEA-S (siarczan dehydroepiandrosteronu) we krwi 263 ug/ml (wartości referencyjne: 35–430 ug/ml);
- 4. Wydalanie dobowe w moczu:
 - 17OHKS (17-hydroksyketosteroidy) 20,3 mg/24 godz. (wartości referencyjne: 2–8 mg/24 godz.);
 - 17KS (ketosteroidy) 46 mg/24 godz. (wartości referencyjne: 6–14 mg/24 godz.);
 - insulina 33,3 uJ./ml (wartości referencyjne: 2–25 uJ./ml);
 - próba doustnego obciążenia glukozą 75 gram:
 - stężenie wyjściowe: 82 mg%;
 - stężenie po 1 godzinie: 147 mg%;
 - stężenie po 2 godzinach: 101 mg%.

Zdecydowano również o wykonaniu MRI celowanego na przysadkę — wykazano powiększenie przysadki w wymiarze góra-dół do 10 mm; po podaniu środka kontrastowego w badaniu dynamicznym wyodrębniło prawostronnie bardzo słabo wyodrębniające się ognisko mogące odpowiadać mikrogruczolakowi przysadki. Przeprowadzono konsultację endokrynologiczną, zalecono ocenę funkcji tropowej przysadki oraz poszerzoną diagnostykę w kierunku choroby Cushinga po wyrównaniu funkcji tarczycy, a także przekazanie pacjentki pod opiekę endokrynologa dziecięcego. Zaplanowano: sprawdzenie rytmu dobowego kortyzolu i ACTH; dalszą diagnostykę w kierunku choroby Cushinga pod postacią testu z deksametazonem 1 mg (krótki) i 2 mg (długi). Włączono do leczenia Bromergon 2,5 ½–0–1, Metforminę 850 1–1–1, Euthyrox w stopniowo zwiększanych dawkach aż do optymalnej. Doprowadzono do wyrównania parametrów tarczycy (TSH 4,39 mJm./l fT4 10,15 pmol/l). Konsultujący endokrynolog stwierdził zachowany rytm dobowy ACTH nieco powyżej normy.

Wykonano krótki test z 1 mg deksametazonu: kortyzol godz. 8 — 522 nmol/l (101–536); godz. 23 —

162 nmol/l, po podaniu 1 mg deksametazonu: kortyzol godz. 8 — 474 nmol/l.

Wnioski: Ponieważ stężenie kortyzolu nie spadło poniżej 50 nmol/l, nie można wykluczyć zespołu Cushinga ani pseudozespołu Cushinga.

Wykonano długi test z 2 mg deksametazonu: I pobranie ACTH 78,2 pg/ml, kortyzol 621 nmol/l, II pobranie ACTH 92,9 pg/ml, kortyzol 695 nmol/l, III pobranie ACTH < 10 pg/ml, kortyzol < 27,6 nmol/l.

Wnioski: Stężenie kortyzolu w osoczu rano spadło poniżej 50 nmol/l po przyjęciu ostatniej dawki deksametazonu, co świadczy o prawidłowej odpowiedzi i wyklucza zespół Cushinga.

Podczas pobytu pacjentki w szpitalu, po włączeniu kompleksowych oddziaływań farmakologicznych oraz socjo- i psychoterapeutycznych, jej stan psychiczny i somatyczny ulegał systematycznej poprawie, nastrój i napęd psychoruchowy stopniowo stabilizował się, wdrożyła się w zajęcia organizowane na oddziale, korzystała z przepustek do domu, z których wracała zadowolona. Nie obserwowano zachowań świadczących o obecności objawów wytwórczych. W związku z tym wypisano pacjentkę do domu z zaleceniem dalszej diagnostyki i obserwacji endokrynologicznej w trybie ambulatoryjnym lub stacjonarnym.

Omówienie

W przypadku tej pacjentki uwidoczniły się następujące problemy:

1. Znaczne ograniczenia i trudności diagnostyki endokrynologicznej u pacjentów przebywających w Szpitalu Psychiatrycznym w świetle umów z Narodowym Funduszem Zdrowia i leczeniem Jednorodnych Grup Pacjentów.
2. Niechęć i lęk przed diagnostyką somatyczną stacjonarną pacjentów psychiatrycznych w klinikach specjalistycznych oraz słabe zrozumienie ograniczonej bazy diagnostycznej „psychiatrycznej”, jak i ograniczonej współpracy pacjenta i jego chęci do tej diagnostyki.
3. Niedostateczną kontrolę w rejonowych poradniach zdrowia psychicznego negatywnego wpływu neuroleptyków na rozwinięcie się zespołu metabolicznego i w konsekwencji hiperkortyzolemii czynnościowej i pogorszenia stanu psychicznego pacjenta.

4. Niechęć podstawowej opieki zdrowotnej do poszukiwania schorzeń somatycznych u pacjentów określonych jako psychiatryczni.

Z uwagi na to, że długi test z 2 mg deksametazonu wykazuje 95-procentową czułość i swoistość w rozpoznawaniu choroby Cushinga (4), a w przypadku tej chorej jest prawidłowy, w opisanym przypadku sugerowaną u chorej diagnozą będzie pseudozespół Cushinga lub dziewczęcy zespół cushingoidalny, z towarzyszącymi: niedoczynnością tarczycy i hiperprolaktynemią, mikrogruczolakiem przysadki oraz współwystępującą schizofrenią. Aby jednak ostatecznie się o tym przekonać, niezbędna jest dalsza obserwacja pacjentki, wpływu leczenia bromokryptyną, L-T4, metforminą, z przeprowadzoną późniejszą kontrolą MRI przysadki i powtórzeniem testów czynnościowych. Rozważając prawdopodobną przyczynę wzrostu masy ciała o 86 kg (!) w ciągu 3 lat, należy wziąć pod uwagę leczenie olanzapiną oraz brak suplementacji w niedoczynności tarczycy. Zapewnie wtórnie do niedoczynności tarczycy i leczenia neuroleptykiem doszło do hiperprolaktynemii i być może gruczolakowatego rozrostu przysadki. Następnie dołączyły zaburzenia miesiączkowania, menstrualna otyłość oraz wtórnie zaburzenia dojrzewania. Zastanawiający jest brak reakcji rodziny, podstawowej opieki zdrowotnej oraz leczących bądź konsultujących pacjentkę specjalistów, w związku z patologiczną otyłością dziewczynki w okresie dojrzewania, nieuchronnie prowadzącą do zagrożenia jej stanu zdrowia i upośledzenia funkcjonowania społecznego.

Podsumowanie

Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej mogą być przyczyną zaburzeń neuropsychiatrycznych. W przypadku zaburzeń psychotycznych objawy te mogą wyprzedzać o miesiące i lata pełnoobjawowy zespół Cushinga.

Powikłaniem leczenia neuroleptykami może być hiperprolaktynemia, zespół metaboliczny oraz wtórna hiperkortyzolemia czynnościowa, które powodują zachwianie gospodarki neuroendokrynnej i gorsze efekty farmakoterapii.

Nagły znaczny wzrost masy ciała młodego pacjenta obciąża zarówno psychiatrę, jak i internistę do wykluczenia przyczyn wtórnych otyłości oraz modyfikacji sposobu leczenia.

Streszczenie

W artykule omówiono wpływ zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej na zaburzenia neuropsychiatryczne obejmujące zaburzenia afektywne, w tym: depresję, niespecyficzne zaburzenia nastroju, zaburzenia snu (fazy REM) oraz zespołu bezdechu sennego. Przedstawiono możliwość występowania zespołu paranoidalnego lub atypowej psychozy poprzedzającej nawet na kilka lat ujawnienie pełnoobjawowego zespołu Cushinga. Omówiono diagnostykę, podział i różnicowanie przyczyn hiperkortyzolemii oraz wpływ leczenia neuroleptykami na powstawanie zaburzeń neuroendokrynologicznych. Podkreślono konieczność współpracy psychiatry i internisty w przypadku wystąpienia znacznego wzrostu masy ciała pacjenta w celu wyjaśnienia przyczyny tego objawu. *Psychiatria 2009; 6, 3: 111–115*

słowa kluczowe: hiperkortyzolemia, zespół Cushinga, pseudozespół Cushinga, zaburzenia neuropsychiatryczne

PIŚMIENNICTWO

1. Pasiuk A., Michałek K. Hiperkortyzolemia — problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Nowiny Lekarskie* 2001; (supl. II): 92–106.
2. Greenspan F., Gardner D. Endokrynologia ogólna i kliniczna. 2004; 161–163.
3. Myśliwiec J., Karczewska-Kupczewska M. Diagnostyka różnicowa otyłości i zespołu Cushinga. *Przegląd Kardiodiabetologiczny* 2007; 2 (3): 154–157.
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. 2006, tom 1.
5. Kryteria rozpoznania zespołu Cushinga i jego powikłania. Stanowisko międzynarodowej grupy ekspertów. *Medycyna Praktyczna* 2005/05 na podstawie *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 5593–5602.
6. Szelenberger W. Bezsennosc. *Via Medica*, Gdańsk 2007.
7. Rymaszewska J., Dudek D. Zaburzenia psychiczne w chorobach somatycznych. 2009
8. Górniak M., Rybakowski J. Zespół paranoidalny w przebiegu choroby Cushinga. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2005; 14 (supl. 1/20): 18–20.
9. Hirsh D., Orr G., Kantarovich V., Hermesh H. Cushing's syndrome presenting as schizophrenia-like psychotic state. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2000; 37 (1): 46–51.