

Robert KRYSIĄK
Iwona KOBIELUSZ-GEMBALA
Bogusław OKOPIEŃ

Rzadkie schorzenia wydzielania, metabolizmu i działania receptorowego glukokortykoidów

Rare disorders of glucocorticoid production, metabolism and action

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii
Klinicznej
Katedry Farmakologii Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. *Bogusław Okopień*

Dodatkowe słowa kluczowe:

zespoły oporności hormonalnych
zespół pozornego nadmiaru
mineralokortykoidów
przerost nadnerczy
cykliczny zespół Cushinga
hipoplazja nadnerczy
adrenoleukodystrofia

Additional key words:

hormone resistance syndromes
apparent mineralocorticoid excess
adrenal hyperplasia
cyclic Cushing syndrome
adrenal hypoplasia
adrenoleucodystrophy

Glukokortykoidy należą do najważniejszych hormonów organizmu człowieka, odgrywających kluczową rolę w regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz kontroli wielu różnych procesów metabolicznych i reakcji odpornościowych. Ponieważ są niezbędne do życia i utrzymania homeostazy, schorzenia nadnerczy, jeśli nie zostaną odpowiednio wcześnie rozpoznane, mogą powodować bardzo poważne konsekwencje zdrowotne. Znaczący postęp ostatnich lat w zakresie diagnostyki hormonalnej, badań obrazowych oraz biologii molekularnej umożliwił poprawę w zakresie rozpoznawania, różnicowania i leczenia różnych schorzeń nadnerczy i doprowadził do opisu nowych jednostek klinicznych. Nieprawidłowo wysokie lub nieprawidłowo niskie stężenie glukokortykoidów na poziomie tkankowym może współistnieć albo doprowadzać do rozwoju stanów niedoboru lub nadmiaru mineralokortykoidów i/lub androgenów nadnerczowych. W naszej pracy przedstawiamy współczesny stan wiedzy na temat patogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia wybranych rzadkich schorzeń wydzielania, metabolizmu i działania receptorowego glukokortykoidów.

Wstęp

Z uwagi na kluczową rolę glukokortykoidów w regulacji podstawowych funkcji życiowych człowieka schorzenia tego gruczołu stanowią poważny problem zdrowotny, związany ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością [10]. Wyniki badań ostatnich lat, które umożliwiły dokładniejsze poznanie mechanizmów kontrolujących wytwarzanie tych hormonów, procesów metabolicznych, jakim podlegają one w organizmie oraz ich działanie w tkankach docelowych pozwoliły na identyfikację schorzeń, które uprzednio albo nie były rozpoznawane lub też nie umiano wyjaśnić ich podłoża [10]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na temat etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia rzadziej spotykanych schorzeń wytwarzania, metabolizmu i działania receptorowego glukokortykoidów. Z uwagi na ramy objętościowe w pracy skupiamy się na tych jednostkach klinicznych, które – choć nieczęste w codziennej prak-

tyce lekarskiej – w ostatnich latach wzbudzały naszym zdaniem szczególne zainteresowanie naukowców.

Glucocorticoids belong to the most important human hormones which are involved in the regulation of a variety of cardiovascular, metabolic and immunologic functions. Because they are necessary to sustain life and maintain homeostasis – adrenal disorders, if not detected in a timely fashion, can have serious consequences. The significant progress in the fields of hormonal assessment, imaging procedures and molecular biology made in recent years has brought about great improvement in the identification, differentiation and treatment of various adrenal disorders and has enabled the description of some new clinical entities. Abnormally high or abnormally low tissue glucocorticoid levels may either coexist with or result in deficiency or excess of mineralocorticoids and/or adrenal androgens. This review summarises the present state of knowledge on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and management of the selected rare disorders of glucocorticoid production, metabolism and their receptor action.

Zespół oporności na ACTH

Zespół oporności na ACTH występuje pod postacią rodzinnego izolowanego niedoboru glukokortykoidów oraz zespołu *Allgrove'a* [35]. Ponadto w rzadkich przypadkach oporność na ACTH może mieć charakter nabyty [11]. Z uwagi na troficzny wpływ ACTH na warstwę pasmową i siatkowatą kory nadnerczy oporność na ACTH, niezależnie od jej postaci, doprowadza do atrofii lub hipotrofii kory [17]. Wskutek występującego wówczas niedoboru glukokortykoidów dochodzi do niekorzystnych zmian w metabolizmie i upośledzenia funkcji immunologicznych organizmu [35]. Ponadto na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego odhamowaniu ulega synteza kortykoliberyny (CRH) i ACTH, których podwyższony poziom jest typową cechą tego zespołu [35].

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Robert Krysiak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii
Klinicznej Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
Tel./Fax (0-32) 2523902
e-mail: r.krysiak@interia.pl

W przeciwieństwie do innych schorzeń kory nadnerczy oporność na ACTH stosunkowo rzadko, i to tylko w zespole Allgrove'a, powoduje objawy niedoboru mineralokortykoidów, co ma istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej tych schorzeń [12].

Rodzinny niedobór glukokortykoidów

Pacjenci z rodzinnym niedoborem glukokortykoidów mogą manifestować swoje dolegliwości we wczesnym dzieciństwie [35]. Najbardziej typową prezentacją kliniczną w okresie noworodkowym są: hipoglikemia, żółtaczką oraz wstrząs [35]. W niektórych przypadkach żółtaczką może być tak silnie wyrażona, że wymaga postępowania fototerapeutycznego [11]. Przebarwienia skóry rozwijają się najczęściej pomiędzy 6 a 12 miesiącem życia, jednak u niektórych chorych mogą one pojawiać się w jeszcze późniejszym wieku i są spowodowane nadmiernym pobudzeniem nieuszkodzonych w tym zespole receptorów melanokortynowych MC1 przez znajdujące się w bardzo wysokim stężeniu ACTH [35]. Przebarwienia skóry mogą utrzymywać się przewlekłe [12]. Przypuszcza się, że wynika to z przetrwałego, niekiedy pomimo leczenia, podwyższenia stężenia ACTH. Defekt receptora MC2 powoduje bowiem zaburzenie autoregulacji wytwarzania i sekrecji ACTH przez kortykotropę [12]. U części osób z defektem receptora MC2 dochodzi do wysokiego wzrostu, stanowiącego efekt bezpośredniego działania wysokich stężeń ACTH na receptory melanokortynowe w chrząstce i kościach [35]. Może również rozwinąć się zapalenie wątroby, podatne na leczenie glukokortykoidami [11]. Występujące niejednokrotnie w dzieciństwie drgawki są zwykle konsekwencją często obserwowanych u tych osób epizodów hipoglikemii [11,12]. U innych osób zwracają uwagę cechy przewlekającej się infekcji [11]. Zarówno hipoglikemia jak i zakażenia mogą przyczynić się do wysokiej śmiertelności w tych przypadkach tego zespołu, które pozostają nierozpoznane i w konsekwencji nie stosuje się w nich żadnego leczenia [35]. W rzadkich przypadkach opisywano niedobór mineralokortykoidów objawiający się napadami astmy, które ustępowały pod wpływem suplementacji steroidami nadnerczy [11]. Obecny w zespole oporności na ACTH niedobór androgenów nadnerczowych może hamować adrenarche, czego wykładnikiem klinicznym jest opóźnione pojawienie się i opóźniony rozwój owłosienia pachowego i łonowego [16]. Natomiast w przeciwieństwie do choroby Addisona w rodzinnej postaci oporności na glukokortykoidy nie dochodzi do objawów klinicznych niedoboru mineralokortykoidów, ponieważ stężenie aldosteronu, którego głównym regulatorem jest ós renina-angiotensyna, pozostaje najczęściej niezmiernie [16]. U niektórych chorych zespół oporności na ACTH może przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo i dopiero odchylenia w badaniach dodatkowych, szczególnie wynik krótkiego testu stymulacji z ACTH dowodzą jego istnienia [12].

W badaniach laboratoryjnych zespołu rodzinnego niedoboru glukokortykoidów

zwraca uwagę bardzo wyraźnie podwyższone (niekiedy przekraczające 1000 pg/ml) stężenie ACTH, obniżone lub nawet niewykrywalne stężenia kortyzolu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w osoczu, brak wzrostu lub nieprawidłowo niski wzrost kortyzolemii w teście z egzogennym ACTH, najczęściej mieszczące się w normie stężenia angiotensyny I i II i mineralokortykoidów (w tym aldosteronu) oraz prawidłowa aktywność reninowa osocza [16, 35]. U niektórych osób z tym zespołem, szczególnie w chwili rozpoznania, aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron może być jednak nieznacznie zmieniona [11]. Wahania te wydają się wynikać z nakładania się na siebie przeciwstawnych skutków wypadnięcia pobudzającego działania ACTH na układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz wpływu infekcji i częstych (szczególnie przed postawieniem rozpoznania) epizodów hipoglikemii [12].

W klasycznym swoim podziale zespół rodzinnego niedoboru glukokortykoidów dzielono na dwa typy: typ 1 z mutacją receptora MC2 oraz typ 2, w którym mutacji tego receptora nie stwierdzono [17]. Fenotyp obu tych postaci jest zbliżony. Jedyną różnicą jest wzrost pacjentów, który w typie 1 jest wyższy niż w populacji ogólnej, podczas gdy w typie 2 mieści się w granicach normy [17]. Postęp w dziedzinie biologii molekularnej pozwolił na zastosowanie innego podziału, uwzględniającego trzy postaci. W typie 1 defekt dotyczy genu dla samego białka receptora MC2 [35]. W najczęściej stwierdzanym (75%) typie 2 przyczyną choroby jest mutacja genu czynnika MRAP (*MC2-accessory factor*) [35]. Czynniki ten w warunkach fizjologicznych odgrywa istotną rolę w zakotwiczeniu i regulacji ekspresji powierzchniowej receptora MC2 i tym samym przyczynia się do przekazywania wewnątrzkomórkowego sygnału powstałego w wyniku pobudzenia tego receptora [12,35]. Natomiast w typie 3 anomalia genetyczna nie została zidentyfikowana [35]. Być może u podłoża tego podtypu rodzinnej niedoboru glukokortykoidów leżą inne defekty w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, nieprawidłowości rozwojowe oraz pierwotny zanik kory nadnerczy [11].

W różnicowaniu z innymi postaciami niedoczynności nadnerczy istotne znaczenie przypada ocenie stężeń przeciwciał przeciwnadnerczowych, kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu oraz 17-hydroksyprogesteronu [35]. Dzięki temu wykluczyć możemy obecność odpowiednio: autoimmunologicznej postaci zespołu Addisona, adrenoleukodystrofii oraz wrodzonego przerostu nadnerczy [16]. W każdym przypadku istnienia rodzinnej postaci niedoboru glukokortykoidów wskazane jest również – w celu różnicowania z zespołem Allgrove'a – wykonanie badania kontrastowego górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz ocenie wydzielania łez w teście Schirmera [17].

W leczeniu rodzinnego niedoboru glukokortykoidów stosuje się suplementację hormonalną, polegającą najczęściej na podawaniu hydrokortyzonu. Zalecana dawka dobową tego leku wynosi zwykle 20 mg u dorosłych oraz 10-12 mg/m² u dzieci [35]. Podobnie jak w innych stanach niedoboru

glukokortykoidów dawki te wymagają zwiększenia w przypadku wystąpienia zapalenia lub stresu [12]. Choć podane powyżej dawkowanie często nie normalizuje stężenia ACTH, szczególnie wówczas, kiedy stężenie to jest bardzo wyraźnie podwyższone, jednak wydaje się być najlepszą opcją terapeutyczną [16]. Wynika to z faktu, że dawki wymagane celem pełnej normalizacji stężenia ACTH niosą za sobą realne ryzyko rozwoju jatrogennej postaci zespołu *Cushinga* oraz zahamowania wzrostu [35]. W rzadkich wypadkach istnieje potrzeba stosowanie deksametazonu, z uwagi na jego dłuższy okres biologicznego półtrwania od hydrokortyzonu [11]. W przeciwieństwie do choroby Addisona nie jest wymagane podawanie mineralokortykoidów [11].

Zespół Allgrove'a

Drugą postacią zespołu oporności na ACTH jest zespół Allgrove'a. W literaturze anglosaskiej jest on często określany nazwą zespołu potrójnego A (*triple A syndrome*), z uwagi na zaczynające się od litery A nazwy trzech głównych składowych tej jednostki klinicznej: niedoczynności nadnerczy (*adrenal insufficiency*), braku wydzielania lub niedostatecznego wydzielania łez (*alacrimia*) oraz achalazji wpustu żołądka (*achalasia*) [16]. Poza powyższymi objawami w zespole tym mogą współwystępować objawy ze strony ośrodkowego, obwodowego i/lub autonomicznego układu nerwowego oraz objawy dermatologiczne [17]. Obecność powyższych objawów dodatkowych odróżnia zespół Allgrove'a od zespołu izolowanego niedoboru glukokortykoidów [11]. Zespół Allgrove'a jest schorzeniem rzadkim, dziedziczającym się w sposób autosomalnie recesywny [17]. O możliwości jego występowania należy jednak zawsze myśleć, gdy występuje choć jeden z jego głównych objawów [35]. Wynika to z faktu, że pacjenci nie muszą wykazywać obecności wszystkich objawów tego zespołu, nawet niewydolności nadnerczy [35].

Zaburzenia w wydzielaniu łez są najczęściej pierwszym i najbardziej stałym objawem zespołu Allgrove'a [11]. Wynikają one z braku lub niedorozwoju gruczołów łzowych, który wykazać można w przypadku wykonywania tomografii komputerowej gruczołów łzowych [11]. Konsekwencją alakrimii są punktikowate nadżerki rogówki oraz powierzchniowe jej bliznowacenie [16].

Achalazja wpustu rozwija się zwykle w ciągu pierwszych dwóch dekad życia i w niektórych przypadkach poprzedza niewydolność nadnerczy [16]. Jest ona obserwowana u 3 osób z zespołem Allgrove'a i może współistnieć z atonią żołądka [11]. Jej wynikiem może być rozwój zachyłkowego zapalenia płuc oraz – w przypadkach nawracającego refluksu – przewlekłe zapalenie tego narządu [16]. Wykładnikiem histopatologicznym achalazji w tym zespole jest przerost mięśni współistniejący z zanikiem komórek zwojowych oraz obecnością nie-licznych włókien nerwowych [11].

Niewydolność nadnerczy manifestuje się zwykle w pierwszej dekadzie życia, może jednak ujawniać się w jeszcze późniejszym wieku, albo może do niej w ogóle nie dochodzić [17]. Rzadko ujawnia się klinicznie

wkrótce po urodzeniu [16]. Przyczyną ujawniania się klinicznego niedoboru glukokortykoidów w zespole *Allgrove'a* w różnym wieku jest zmienny stopień progresji uszkodzenia nadnerczy [12]. Najbardziej stałym objawem niedostatecznej sekrecji glukokortykoidów u tych chorych są epizody hipoglikemii, obecne już zwykle w pierwszej dekadzie życia, które niestety często są jednak przeoczone przez rodziców i lekarzy [11]. W tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym nadnerczy zwraca uwagę niedorozwój tych gruczołów [11]. Odzwierciedla ona przebudowę nadnerczy w tym zespole, których warstwa pasmowata i siatkowata jest atroficzna i zastąpiona przez komórki o słabo poznanej morfologii [17]. Chociaż u większości (85%) osób niedobór dotyczy wyłącznie glukokortykoidów, w pozostałych 15% przypadków w późniejszych etapach życia ujawniać się może współistniejący brak mineralokortykoidów [11]. Niedostateczna sekrecja mineralokortykoidów ma znaczenie różnicujące z zespołem oporności na glukokortykoidy [6].

Objawy neurologiczne zespołu *Allgrove'a* mają najczęściej charakter postępujący i przypominają objawy obserwowane u pacjentów z dziedziczną neuropatią czuciowo-ruchową [17]. Zwraca uwagę osłabienie oraz hipotonia mięśniowa, zanik mięśniowy dotyczący głównie mięśni proksymalnych, klatka piersiowa lejkowata oraz zaburzenia sensoryczne [16]. Za patognomiczne dla tej jednostki klinicznej uważa się hiperrefleksję, której nie towarzyszą cechy spastyczności, oraz występowanie mowy nosowej [17]. Obserwowane u części chorych upośledzenie rozwoju umysłowego jest zwykle wynikiem powtarzających się stanów hipoglikemii [17]. Dochodzić może również do zaniku nerwu wzrokowego, ataksji jak również objawów parkinsonizmu [11]. Cechy dysautonomii są obserwowane u co trzeciego pacjenta [16]. Najbardziej typowymi jej wykładnikami są hipotonia ortostatyczna, zaburzenie odruchów sercowo-naczyniowych, dysrytmia serca, zmniejszone pocenie, nierówność źrenic oraz impotencja [16]. Częstość zajęcia skóry, błon śluzowych oraz przydatków skórnych w zespole *Allgrove'a* ocenia się na 20-30% [16]. Do najbardziej charakterystycznych wykładników dermatologicznych należą: nadmierne rogowacenie dłoni i stóp, obecność przerośniętych brodawek grzybiastych języka, obraz gęsiej skórki i nieprawidłowo wykształcone linie papilarne [17]. U niektórych chorych występuje silnie wyrażona próchnica z ciężką paradontozą, które sprzyjają utracie uzębienia [17]. Może dochodzić do upośledzonego gojenia się ran [16]. Niekiedy występują cechy dysmorfii twarzy [11]. Do innych objawów, których obecność obserwowano w zespole *Allgrove* należą: niski wzrost, mikrocefalia, osteoporoza, skolioza, mnogie polipy nosa oraz nadmierna wiotkość stawów [16]. Z uwagi na niewielką liczbę opisanych przypadków nie jest jednak jasne na ile powyższe objawy mają związek z samą chorobą, a na ile ich występowanie wynika z przypadkowej koicydentacji [16].

U podłoża zespołu *Allgrove'a* leżą mutację genu *AAAS*, którego produktem jest białko *ALADIN* (*alacrimia achalasia, adre-*

nal insufficiency, neurologic disorder) o niepoznanej jak dotąd funkcji biologicznej [17]. Mutacja genu *AAAS* jest stwierdzana u 95% osób z zespołem *Allgrove'a*, co oznacza, że u pozostałych 5% nie jest nieobecna [35]. Wszystkie opisane dotychczas mutacje były zlokalizowane w różnych miejscach genu i nie wykazano obecności miejsc szczególnie predysponowanych, tzw. hot-spots [17]. Inne obserwowane w zespole *Allgrove'a* mutacje dotyczyły rejonu 9q12 i obejmowały one: pęknięcia chromosomów i chromatydy oraz delecje chromosomalne [17].

Podstawową formą leczenia zespołu *Allgrove'a* jest suplementacja glukokortykoidów według zasad podanych dla leczenia zespołu rodzinnego niedoboru tych hormonów [10]. W przypadku współistniejącego niedoboru mineralokortykoidów wymagane jest dodatkowe podawanie fluorohydrokortyzonu [11]. W alakrimii obowiązuje stosowanie sztucznych łez [12]. Natomiast stanowiąca istotny problem kliniczny achalazja wymaga zwykle mechanicznego rozszerzenia wpuštu lub przeprowadzania miotomii metodą *Hellera* [11].

Nabyta postać zespołu oporności na ACTH

Nabyta postać zespołu oporności na ACTH była opisywana jedynie w kazuistycznych przypadkach i wynikała najprawdopodobniej z obecności przeciwciał przeciwko receptorom dla ACTH [10]. W jednym z tych przypadków była ona skojarzona z typem 1 autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego [11].

Zespół oporności na glukokortykoidy

Zespół oporności na glukokortykoidy jest spowodowany częściową, ale uogólnioną, niezdolnością do wykazywania przez glukokortykoidy swojego efektu biologicznego na poziomie tkanek docelowych [6]. Konsekwencją tego jest kompensacyjny wzrost wydzielania ACTH i kortyzolu [46]. W wyniku obecności wysokiego stężenia ACTH zwiększa się wydzielanie androgenów nadnerczowych oraz pośrednich produktów w syntezie aldosteronu, które wykazują zdolność zatrzymywania sodu w organizmie [9]. Stopień oporności tkanek na glukokortykoidy może być różny, począwszy od łagodnego, poprzez umiarkowany do ciężkiego [23]. Wydaje się jednak, że całkowita oporność jest praktycznie równoważna z niezdolnością do życia [32]. Jak dotąd u podłoża opisanych dotychczas przypadków tego zespołu leżały różne mutacje [23]. Poza postacią uwarunkowaną genetycznie, uogólniony zespół oporności na glukokortykoidy może mieć również charakter nabyty i występować u osób z nabytym niedoborem odporności [44,61].

Manifestacja kliniczna zespołu oporności na glukokortykoidy może być skrajnie odmienna, począwszy od przebiegu bezobjawowego, a skończywszy na objawach ciężkiego niedoboru glukokortykoidów połączonego z nadmiarem androgenów oraz mineralokortykoidów [7]. Objawy kliniczne zespołu oporności na glukokortykoidy wykazują istotne różnice nawet u członków tej samej rodziny [61]. Przyczyną różnej manifestacji obrazu klinicznego jest z jednej stro-

ny odmiennego stopnia oporność tkanek na glukokortykoidy, z drugiego zaś różnice we wrażliwości tych tkanek na mineralokortykoidy oraz androgeny nadnerczowe [21]. Do typowych prezentacji klinicznych tego schorzenia należą: przewlekłe zmęczenie, wynikające najprawdopodobniej z niedoboru glukokortykoidów w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz nadciśnienie, któremu może towarzyszyć hipokaliemia oraz wykładniki hiperandrogenizmu [9]. U kobiet hiperandrogenizm najczęściej objawia się trądzikiem, hirsutyzmem oraz zaburzeniami miesiączkowania [32,44]. Stosunkowo często przyczynia się on do zaburzeń owulacji oraz niepłodności [9]. Jego konsekwencją może być również łysienie o typie męskim [21]. U mężczyzn z zespołem oporności na glukokortykoidy może dochodzić do zaburzeń spermatogenezy oraz niepłodności [61]. Obserwowana u części z nich oligozoospermia wydaje się wynikać z istnienia hamującego wpływu androgenów nadnerczowych na wydzielanie FSH oraz z wzrostu reszty nadnerczowych w gonadach, wynikającego z wysokich stężeń ACTH [7]. Natomiast w wieku dziecięcym może dochodzić do zaburzeń dojrzewania płciowego. U chłopców przyjmują one charakter przedwczesnego izoseksualnego dojrzewania płciowego, podczas gdy u noworodków żeńskich obojnactwa rzekomego i/lub przedwczesnego heteroseksualnego dojrzewania płciowego [32]. Z uwagi na względną oporność tkanek docelowych na glukokortykoidy nie dochodzi do rozwoju klinicznych wykładników choroby *Cushinga* [23,46]. Z powodu braku objawów przemawiających za istnieniem zespołu *Cushinga* pacjenci nie są zwykle oceniani pod kątem hiperkortyzolemii i dlatego rozpoznanie choroby, za wyjątkiem jej rozwoju w rodzinach chorych z rozpoznanyim zespołem oporności na glukokortykoidy, ma najczęściej charakter przypadkowy [44].

Stężenie kortyzolu i ACTH w osoczu jest najczęściej podwyższone, niekiedy bardzo wyraźnie [46]. W rzadkich przypadkach jednak stężenie ACTH może mieścić się w normie [7]. Jednak nawet wówczas, gdy nie przekracza ono górnej granicy normy, jest nieproporcjonalnie wysokie uwzględniając stopień hiperkortyzolemii [32]. Zwraca uwagę zachowany, choć na wyższym poziomie niż w warunkach fizjologicznych, rytm dobowy ACTH i kortyzolu [61]. W warunkach hipoglikemii poadrenalnej stężenie ACTH, kortyzolu oraz hormonu wzrostu wzrasta tak jak u osób zdrowych [6, 61]. Natomiast po podaniu 1 mg deksametazonu nie obserwuje się dostatecznej supresji kortyzolemii [58]. Podwyższone jest ponadto stężenie: dehydroepiandrosteronu (DHEA), DHEA-S, androstendionu, kortykosteronu oraz dezoksykortykosteronu [58]. W trudniejszych przypadkach z zespołem oporności na glukokortykoidy przemawiają osłabione wbudowywanie znakowanej tymidyny oraz wiązanie deksametazonu przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej oraz kultury fibroblastów skóry [6]. W niektórych przypadkach w celu potwierdzenia wymagane jest sekwencjonowanie genomowe DNA lub komplementarnego DNA [7]. Należy również zawsze wykluczyć ciężę lub inne stany związane z nadmiarem estrogenów, w których

wzrost głównego białka transporterowego kortyzolu – CBG (*corticosteroid-binding globulin*) zawyża oznaczenie całkowitej kortyzolemii [46]. W tych przypadkach decydujące znaczenie odgrywa wykazanie podwyższonego stężenia CBG i mieszczącego się w normie stężenia wolnego kortyzolu [32].

Występujące w zespole oporności na glukokortykoidy nadciśnienie tętnicze współistnieje ze zwiększeniem objętości płynowych i towarzyszy mu niska aktywność reninowa osocza oraz niekiedy obniżone stężenie potasu w osoczu [46]. W powstawaniu nadciśnienia tętniczego ważną rolę przypisuje się zwiększonemu wytwarzaniu deoksykortykosteronu (jego stężenie przekracza górną granicę normy 2-4 krotnie) oraz kortyzolu [22]. Duże stężenia tych hormonów wykazują bowiem zdolność pobudzania receptora mineralokortykoidowego w dystalnym odcinku cewki nerkowej [23,32]. Natomiast udział kortykosteronu wydaje się niewielki, gdyż hormon ten wykazuje u ludzi niewielkie działanie glukokortykoidowe i mineralokortykoidowe [32]. W przeciwieństwie do pierwotnego hiperaldosteronizmu, niskiej reninemii nie towarzyszy podwyższone stężenie aldosteronu, gdyż jego powstawanie z kortykosteronu wymaga stymulacji przez reninę wytwarzania angiotensyny II [22,32].

W leczeniu zespołu oporności na glukokortykoidy zastosowanie znajduje deksametazon, który podawany w małych (1-1,5 mg/dobę) lub nieco większych (do 3 mg/dobę) dawkach, pobudza zarówno zmutowany jak i prawidłowy receptor glukokortykoidowy, hamując wytwarzanie ACTH i androgenów nadnerczowych [21,61]. Spadek wydzielania kortykotropiny pod wpływem leczenia zmniejsza ponadto stężenie deoksykortykosteronu, kortykosteronu oraz kortyzolu, normalizując tym samym profil odchyleń laboratoryjnych. Dużą zaletą deksametazonu jest jego jedynie śladowe działanie mineralokortykoidowe. Lek ten powinno się stosować w godzinach wieczornych [58]. Po osiągnięciu poprawy jego dawka dobową może być obniżona do 0,5 mg a nawet 0,25 mg [58]. Natomiast bezobjawowi pacjenci z prawidłową wartością ciśnienia tętniczego krwi nie wymagają najczęściej żadnego leczenia [7]. Nie należy zapominać również o fakcie, że stosowanie tego leku zmniejsza ryzyko gruczolaka przysadki z komórek kortykotropowych, do wystąpienie którego może dochodzić w przypadkach stale podwyższonych stężeń ACTH [6]. W leczeniu objawowym nadciśnienia tętniczego korzystne efekty przynosi podawanie antagonistów aldosteronu [58]. Unikać natomiast należy, z uwagi na ryzyko hipokaliemii, diuretyków tiazydowych oraz pętlowych [58].

W diagnostyce różnicowej zespołu oporności na glukokortykoidy należy zwrócić uwagę na możliwość występowania: łagodnych postaci zespołu *Cushinga*, rzekomego zespołu *Cushinga*, stanów nadmiaru CBG, nadciśnienia mineralokortykoidowego oraz hiperandrogenizmu o innym podłożu [6]. W łagodnych postaciach zespołu *Cushinga* stężenie ACTH może być prawidłowe lub nieznacznie podwyższone, rytm dobowy ACTH i kortyzolu zachowany, jednak w teście hamowania deksametazonem nie

obserwuje się spadku kortyzolemii [46]. W diagnostyce różnicowej z zespołem *Cushinga* pewne znaczenie przypisuje się także ocenie tkanki kostnej. Gęstość mineralna tej tkanki jak również szybkość wzrostu oraz współczynnik wzrostu liniowego kości ulegają zmniejszeniu w zespole *Cushinga* a wzrastają w stanach oporności na glukokortykoidy [58]. W zespole *Cushinga* ujawnia się bowiem kataboliczny wpływ glukokortykoidów na tkankę kostną, podczas gdy w stanach oporności na glukokortykoidy nie tylko wpływ ten jest nieobecny, ale ponadto dochodzi do anabolicznego działania nadmiaru androgenów nadnerczowych [32, 58]. Znaczenie różnicowe przypada również ocenie wydzielania TSH po podaniu tyrooliberyny oraz kortyzolu, ACTH i hormonu wzrostu w teście hipoglikemii poinsulinowej [58]. W przeciwieństwie do braku reakcji w chorobie *Cushinga* w zespole oporności na glukokortykoidy stężenie wszystkich tych hormonów wzrasta po zastosowaniu bodźca prowokacyjnego [58]. Przy interpretacji wyniku testu wydzielania kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, należy pamiętać, że karbamazepina, fenofibrat oraz ich metabolity mogą wpływać na wynik oznaczenia, mogąc sugerować zespół oporności na glukokortykoidy [32].

Poza uogólnioną postacią oporności na glukokortykoidy, istnieje możliwość oporności miejscowej [61]. Postać taką obserwuje się w astmie steroidoopornej, reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczeniu układowym, *osteoarthritis*, guzach układu limfatycznego, zespołach eutropowej lub ektopowej produkcji ACTH, chorobie *Leśniowskiego-Crohna* i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, depresji oraz w zespole nercycowym [21,61].

Zespół nadwrażliwości na glukokortykoidy

Dotychczas opisano zaledwie kilkanaście przypadków zespołu nadwrażliwości na glukokortykoidy, objawiającego się występowaniem cech zespołu *Cushinga* pomimo prawidłowego, a w jednym przypadku nawet obniżonego, stężenia kortyzolu oraz innych glukokortykoidów [18]. U większości tych osób po podaniu małej dawki deksametazonu (0,25 mg) obserwowano również bardzo silną supresję kortyzolemii [18]. Obserwowane przypadki nadwrażliwości na glukokortykoidy miały albo charakter uogólniony albo w większym stopniu dotyczyły tkanek obwodowych niż podwzgórze i przysadki [21].

W każdym przypadku podejrzenia nadwrażliwości na glukokortykoidy wymagane jest wykluczenie stanów niedoboru CBG, w którym to przypadku stężenie całkowitego kortyzolu jest małe, podczas gdy frakcja niezwiązana z białkami mieści się w granicach normy i dlatego nie obserwuje się objawów niedoczynności nadnerczy [32]. Niedobór ten może mieć charakter wrodzony, spowodowany mutacją genu CBG, albo też nabyty i stanowić jedną z prezentacji hormonalnych u pacjentów w stanie krytycznym [32].

Zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów

Postać wrodzona

U podłoża dziedzicznego autosomalnie recesywnie zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (*apparent mineralocorticoid excess syndrome*) leży wrodzony niedobór dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej – enzymu, który odgrywa kluczową rolę w fizjologicznych procesach interkonwersji kortyzolu i kortyzonu [26]. Przekształcenie kortyzolu do kortyzonu, wykazującego jedynie na śladowe powinowactwo do receptora mineralokortykoidowego, stanowi mechanizm ochronny organizmu przed nadmiernym pobudzeniem tego receptora przez kortyzol, którego stężenie w warunkach fizjologicznych jest wielokrotnie większe niż aldosteronu (w warunkach *in vitro* powinowactwo obu hormonów do tego receptora jest bowiem zbliżone) [42]. W stanach zmniejszenia aktywności typu II dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej dochodzi do wysycenia przez kortyzol receptora mineralokortykoidowego i objawów nadczynności mineralokortykoidowej nadnerczy, pomimo kompensacyjnie obniżonego (jako reakcja na hiperwolemię) stężenia aldosteronu [26].

Najbardziej typową prezentacją kliniczną zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest nadciśnienie tętnicze, które często doprowadzać może do rozwoju powikłań ze strony naczyń mózgowych [8]. Ciśnienie tętnicze, osiągające niejednokrotnie bardzo wysokie wartości, ulega obniżeniu w wyniku zastosowania diety ubogosodowej lub też antagonistów aldosteronu [45]. Natomiast wzrasta pod wpływem podania ACTH lub hydrokortyzonu (lecz nie aldosteronu) [19]. Stopień nadciśnienia koreluje z aktywnością dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej [42]. Z uwagi na współistniejącą hipokaliemię zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów powodować może osłabienie i bóle mięśniowe, poliurię oraz polidypsję, a w cięższych przypadkach kamicię nerkową czy rabdomiolizę [45]. Opisywano również przypadki zgonów przypadających na wczesne dzieciństwo lub okres pokwitania [26]. Typowym objawem klinicznym zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów we wczesnym dzieciństwie jest niska masa urodzeniowa, będąca najprawdopodobniej konsekwencją niedoboru dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej w łożysku, w wyniku którego glukokortykoidy przenikają w zwiększonych ilościach przez barierę łożyskową i ulegają kumulacji w organizmie płodu [15]. W przeciwieństwie do homozygot u części osób heterozygotycznych występuje izolowane nadciśnienie tętnicze o późniejszym początku i łagodnym przebiegu, któremu nie towarzyszą inne objawy kliniczne tego zespołu [19,45].

Najbardziej czułym i wiarygodnym markerem zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest zwiększony stosunek wolnego kortyzolu do wolnego kortyzonu w dobowej zbiórce moczu, oceniany metodą chromatografii gazowej [8]. Zwiększeniu ulega również stosunek metabolitów kortyzolu, powstałych w wyniku redukcji w pierścieniu A, do analogicznych metabolitów korty-

zону [42]. W warunkach fizjologicznych wartość stosunku $5\alpha+5\beta$ tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu wynosi około 1, podczas gdy w zespole pozornego nadmiaru mineralokortykoidów waha się w przedziale od 6 do 50 [26]. Ponieważ jednak stosunek stężenia metabolitów odzwierciedla przede wszystkim aktywność enzymu w wątrobie, jego przydatność diagnostyczna jest mniejsza niż przydatność diagnostyczna stosunku wolnego kortyzolu do wolnego kortyzonu [15]. Przedłużeniu ulega również okres biologicznego półtrwania kortyzolu z 80 do 120-190 minut [47]. Jednak z uwagi na konieczność zastosowania kortyzolu znakowanego trytem, ocena tego parametru jest możliwa wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych [26]. Ponieważ odwrotna reakcja – redukcja kortyzonu do kortyzolu – nie jest zaburzona (katalizuje ją typ I dehydrogenazy), dlatego znakowany kortyzon podawany pacjentom jest wydalany wyłącznie jako kortyzol i inne metabolity zredukowane w pozycji 11 β [15]. Pewne znaczenie pomocnicze (z uwagi na małą swoistość) przypada wykazaniu hipokaliemii, której towarzyszy niska aktywność reninowa osocza oraz obniżone stężenie wszystkich znanych mineralokortykosteroidów (w tym aldosteronu) [26,45].

Wyniki badań ostatnich lat wykazały, że u niektórych chorych z wrodzonym zespołem pozornego nadmiaru mineralokortykoidów wartość stosunku $5\alpha+5\beta$ tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu jest zbliżona do normy pomimo wydłużenia biologicznego okresu półtrwania kortyzolu [47]. Ta postać choroby, określana – z uwagi na pewne odmienności w stosunku do postaci klasycznej – mianem typu II zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów wydaje się być najprawdopodobniej uwarunkowana defektem w zakresie redukcji pierścienia A i ma łagodniejszy przebieg [26, 47].

Podstawową formą leczenia zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest normalizacja wartości ciśnienia oraz niedoboru potasu, co osiąga się zwykle przez zastosowanie diety niskosodowej, suplementację potasu oraz podawanie antagonistów aldosteronu [15, 45]. Przedział dawek, w których obserwuje się korzystny efekt spironolaktonu i eplerenonu jest indywidualnie zmienny (niektórzy chorzy wymagają podawania bardzo wysokich dawek tych leków) [19]. Alternatywną opcją terapeutyczną jest stosowanie deksametazonu w małych dawkach, ponieważ lek ten, pozbawiony własnej aktywności mineralokortykoidowej, obniża sekrecję ACTH i wtórnie kortyzolu [8]. Dobre efekty przynosi również stosowanie pseudoantagonistów aldosteronu (amiloridu lub triamterenu) oraz niektórych innych leków hipotensyjnych – kaptoprilu i nifedypiny [15,26]. Opisano ponadto przypadki ustąpienia objawów klinicznych choroby w wyniku wykonania przeszczepienia nerki [19].

Postać nabyta

Nabytą postać zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów o obrazie klinicznym zbliżonym do postaci wrodzonej obserwuje się u osób stosujących pochodne lukrecji oraz w ciężkich postaciach zespołu *Cushinga* [8,43]. Zawarta w lukrecji substan-

cja farmakologicznie czynna, kwas glicyrytynowy, hamuje bowiem aktywność dehydrogenazy 11 β -hydroksylowej w nerkach [26]. Natomiast bardzo wysokie poziomy kortyzolu w zespole *Cushinga* przekraczają możliwości kompensacyjne tego enzymu nawet wówczas, gdy jego aktywność jest prawidłowa [43].

Pierwotny obustronny przerost nadnerczy

Chociaż najczęstszą przyczyną ACTH-niezależnego zespołu *Cushinga* jest gruczolak nadnercza, u niektórych chorych u jego podłoża leży obustronny przerost kory nadnerczy [3]. Może on występować pod jedną z dwóch postaci: przerostu drobnoguzkowego, najczęściej barwnikowego (*primary pigmented nodular adrenocortical disease – PPNAD*), lub też przerostu wielkoguzkowego (*ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia – AIMAH*) [4].

Ocenia się, że PPNAD stanowi poniżej 1% wszystkich przypadków zespołu *Cushinga* i występuje nieco częściej u kobiet [5]. W badaniu histopatologicznym nadnerczy u osób z PPNAD zwraca uwagę obecność mnogich i nieotorebkowanych guzków w obrębie tych gruczołów, które współistnieją z zanikiem pozostałych fragmentów kory nadnerczy. Guzki te przyczyniają się do brązowej lub czarnej pigmentacji nadnerczy z uwagi na odkładanie się w nich złogów lipofuscyny [52,57]. Komórki osób z PPNAD w przeciwieństwie do prawidłowych nadnerczy wykazują ponadto zdolność barwienia w kierunku synaptofizyny [5]. Same nadnercza są najczęściej niepowiększone lub nieznacznie powiększone, a w nielicznej grupie chorych ich wielkość może być nawet mniejsza jak prawidłowych nadnerczy [55]. Obecność zaników w korze nadnerczy jest uważana za patognomiczną cechę PPNAD i wynika z autonomii guzków i braku stymulacji pozostałego jej fragmentu w warunkach niskiego stężenia ACTH [55]. Pomimo małych (najczęściej poniżej 6 mm) rozmiarów guzki są widoczne w badaniu tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego, najprawdopodobniej wskutek współistniejącej atrofii [55]. W tym ostatnim badaniu guzki są hipointensywne zarówno w czasie relaksacji T1 jak i T2 [51]. Po podaniu znakowanego jodem 131 aldosteronu obserwuje się obustronny wzrost wychwytu izotopu [51]. Należy podkreślić, że w ostatnich latach wykazano obecność przerostu drobnoguzkowego kory nadnerczy, któremu nie towarzyszyła zmieniona pigmentacja kory nadnerczy, a więc które nie spełniały kryteriów PPNAD [4].

Pomimo faktu, że PPNAD może manifestować się w już ciągu pierwszych trzech lat po urodzeniu, rozpoznanie jest zwykle stawiane w drugiej lub trzeciej dekadzie życia [3]. Objawy kliniczne zespołu *Cushinga* na tle PPNAD są podobne do innych postaci tego zespołu i obejmują: najczęściej otyłość, rozstęp skóry, łatwe siniaczenie się oraz osłabienie mięśniowe [5]. Często stwierdza się obecność osteoporozy [5]. U co trzeciego dziecka z PPNAD obecny jest niski wzrost, jednak w przypadku współistniejącego zespołu *Carneya* z racji nadprodukcji GH może nawet dochodzić do nadmiernego

wzrostu [4,5]. U osób z PPNAD opisywano jednakże przypadki zespołu *Cushinga* o przebiegu nietypowym. U niektórych osób zamiast otyłości stwierdza się niską masę ciała, u podłoża której leży ciężka osteoporoza, niski wzrost oraz zaniki mięśniowe i atrofia skóry [56]. Względnie rzędo w PPNAD może dochodzić do rozwoju tzw. periodycznej postaci zespołu *Cushinga* [56]. Kliniczne rozpoznanie zespołu *Cushinga* w PPNAD może sprawiać ponadto duże trudności, ponieważ postępuje on wolno przez lata oraz z uwagi na obserwowane przypadki spontanicznych remisji zespołu *Cushinga* w przebiegu PPNAD [5]. W wieku dziecięcym opisywano przypadki przedwczesnego rzekomego dojrzewania płciowego lub hirsutyzmu [5].

PPNAD może występować jako zmiana izolowana, lub też wchodzić w skład zespołu *Carneya* [3]. Z tą drugą sytuacją mamy do czynienia znacznie częściej, ponieważ odsetek PPNAD niezwiązanej z zespołem *Carneya* jest szacowany na poniżej 10% [55]. Do najbardziej typowych wykładników klinicznych tego zespołu należą: plamista pigmentacja skóry, śluzaki serca, skóry oraz błon śluzowych oraz obecność zmian rozrostowych, dotyczących głównie gruczołów wydzielania wewnętrznego [3]. Znamionami właściwościami śluzaków serca w zespole *Carneya*, odróżniającymi ich od postaci sporadycznych, jest częstsze występowanie we wszystkich komorach serca (bez typowej preferencji lewego przedsionka), występowanie mnogie, ujawnianie się w stosunkowo młodym wieku oraz zbliżona częstość występowaniu u obu płci [56]. W obrębie skóry i błon śluzowych najczęściej lokalizują się one w obrębie powiek, narządów płciowych oraz zewnętrznego przewodu słuchowego [56]. W zespole *Carneya* może dochodzić ponadto do rozwoju plam soczewicowatych oraz znamion błękitnych, które łącznie z innymi manifestacjami klinicznymi określone były dawniej nazwami NAME (*nevi, atrial myxoma, myxoid fibromata, ephelides*) oraz LAMB (*lentiginos, atrial myxoma, mucocutaneous myxoma, blue nevi*) [55]. Charakterystyczne dla zespołu *Carneya* przebarwienia skóry, odpowiadające często plamom soczewicowatym, obserwuje się najczęściej w obrębie ust i czerwieni wargowej, mięska łowego, fałdu półksiężycowatego spojówki, a niekiedy również i twardówki [56]. Może dochodzić również do rozwoju gruczolaków w przewodach sutkowych, zmian o morfologii *schwannoma* oraz rzadko guzów kości, najczęściej *osteochondromyxoma* [14]. PPNAD jest uważany za najczęstszą manifestację endokrynną zespołu *Carneya* [3]. Histologiczne dowody na obecność zmian w nadnerczach obserwowano bowiem u praktycznie wszystkich osób, u których rozpoznawano ten zespół [57]. Natomiast wykładniki kliniczne stwierdza się średnio w 25-30% PPNAD [29]. Do innych zmian ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego w PPNAD należą: guzy przysadki, najczęściej powodujące akromegalię i/lub hiperprolaktynię, nowotwory jąder (wspierające guzy z komórek *Sertoliego*, guzy z komórek *Leydiga*, nowotwór z reszt nadnerczowych w jądrach), torbiele (rzadziej

guzy) jajników oraz zmiany ogniskowe tarczycy (gruczolaki, torbiele, a nawet raki) [14, 55].

W badaniach laboratoryjnych osób z PPNAD zwraca uwagę całkowite zniesienie rytmu dobowego kortyzolu, które może być nieobecny nawet w okresach wyrównania hormonalnego nadnerczy w periodycznej postaci zespołu *Cushinga* [5]. Wydalanie wolnego kortyzolu z moczem jest zwiększone u większości pacjentów z PPNAD, przy czym wykazuje istotnego stopnia różnice pomiędzy poszczególnymi chorymi [28]. Stężenie ACTH jest niskie i może ono współistnieć z mieszczącym się w granicach normy lub nieco podwyższonym stężeniem kortyzolu [28]. Poza okresem normokortyzolemii z częstym w PPNAD cyklicznym zespołem *Cushinga* nie obserwuje się wzrostu ACTH i kortyzolu w teście z CRH (podobnie jak u większości osób z innymi postaciami ACTH-niezależnego zespołu *Cushinga*) [5]. Najbardziej jednak charakterystyczną właściwością PPNAD w badaniach laboratoryjnych jest paradoksalny wzrost wydzielania glukokortykoidów z moczem w teście z dużą (8 mg) dawką deksametazonu [4]. Uważa się, że wzrost wydalania wolnego kortyzolu z moczem przekraczający 50% w ostatnim dniu tego testu efektywnie odróżnia pacjentów z PPNAD od osób z AIMAH jak również może służyć jako wczesne narzędzie diagnostyczne u osób z zespołem *Carneya*, umożliwiające wykrywanie u nich PPNAD, w okresie, kiedy kortyzolemia mieści się jeszcze w granicach normy [28]. Wzrost wydalania wolnego kortyzolu oraz 17-hydroksysteroidów z moczem w teście z wysoką dawką deksametazonu prawdopodobnie odzwierciedla zwiększoną wrażliwość guzków na glukokortykoidy [56]. Nie wydaje się natomiast wykazywać związku z zaburzoną funkcją podwzgórza lub przysadki [52].

AIMAH jest odpowiedzialny za niecały 1% wszystkich przypadków endogennego zespołu *Cushinga* [28]. Rozwijają się głównie u osób dorosłych, najczęściej w piątej dekadzie życia [3]. Wyjątek stanowią osoby z zespołem *McCune-Albrighta*, u których do rozwoju tego schorzenia może dojść nawet w ciągu pierwszych kilku lat życia [4]. AIMAH występuje ze zbliżoną częstością u obu płci, czym różni się od innych postaci zespołu *Cushinga* oraz nowotworów nadnerczy, które znacznie częściej dotyczą kobiet [55]. Nadnercza w AIMAH ulegają obustronemu i najczęściej bardzo wyraźnemu powiększeniu, gdyż ich masa może przekraczać prawidłową nawet o 10-100 razy [56]. W przeciwieństwie do PPNAD w AIMAH guzki nadnerczy mają zabarwienie żółtawe i przypominają swoim kolorem pozostałą część nadnerczy [56]. Ich wielkość dochodzić może do 4 cm, chociaż u niektórych chorym nadnercza wykazują cechy rozlanego powiększenia bez obecności wyraźnych guzków [28]. Ocena histopatologiczna zwykle wykazuje obecność dwóch typów komórek, komórki z jasną cytoplazmą (bogatych w tłuszcze), które tworzą struktury podobne do gniazd oraz populacji komórek o zbitej cytoplazmie (ubogich w lipidy), które tworzą drobne gniazda lub struktury wyspopodobne [4]. W badaniu rezonansu magnetycznego guzki są izointensywne w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywne w

stosunku do wątroby obrazach T2-zależnych [51]. Jest to istotna różnica w stosunku do ACTH-zależnego rozrostu nadnerczy, w którym intensywność sygnału w projekcji T2 jest zbliżona do wątroby [51]. Natomiast w badaniach biochemicznych w AIMAH zwraca uwagę najczęściej prawidłowe wydalanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiorczej moczu, przy obecności dyskretnych zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (zwiększona kortyzolemia w godzinach nocnych, zwiększone stężenie kortyzolu w ślinie, brak pełnej supresji kortyzolemii w krótkim teście z deksametazonem, niepełna supresja stężenia ACTH) [28].

Najbardziej typową manifestacją kliniczną AIMAH jest obraz zespołu *Cushinga* [56]. Stopień nasilenia objawów klinicznych nie jest jednak zwykle duży i wynika raczej ze zwiększenia liczby komórek niż ze zwiększenia syntezy glukokortykoidów w poszczególnych komórkach [28]. Rzadziej niż izolowany zespół *Cushinga*, AIMAH może objawiać się równocześnie zwiększoną produkcją glukokortykoidów i mineralokortykoidów, kortyzolu i estronu lub też hiperandrogenemią [3]. U niektórych chorych może dochodzić do ginekomastii i hipogonadyzmu [51]. W każdym przypadku AIMAH obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej z przerostem wtórnym do wzrostu stężenia ACTH, z których mamy do czynienia min. we wrodzonym przeroście nadnerczy [56]. Różnicowanie takie jest jednak stosunkowo proste i opiera się na stwierdzeniu niskiego w AIMAH stężenia tego hormonu [56]. Obecność na powierzchni komórek w AIMAH receptora MC2, powoduje, że w przeciwieństwie do PPNAD i nowotworów nadnerczy wykazuje on zdolność do reagowania wzrostem kortyzolemii na podanie ACTH [4].

Postać rodzinna PPNAD niezależnie od tego czy ma on charakter izolowany czy też wchodzi w skład zespołu *Carneya* jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący [52]. U większości osób z PPNAD u podłoża schorzenia leży inaktywująca mutacja germinalna genu PPKARIA (*protein kinase A type 1-a regulatory subunit*), zlokalizowanego w rejonie 17q22-24 [4,29]. Mutacje tego genu stwierdzono zarówno w postaciach sporadycznych jak i w izolowanych PPNAD [3]. Zmniejszenie ekspresji genu PPKAR1A doprowadza w dotkniętych procesem chorobowym tkankach do odhamowania szlaku sygnałowego kinazy białkowej A [52]. Wyniki badań genetycznych ostatnich lat wskazują jednak, że w niektórych przypadkach drobnoguzkowego rozrostu nadnerczy nie stwierdza się obecności mutacji genu PPKAR1A [55]. Przynajmniej w części takich przypadków PPNAD oraz w niektórych innych przypadkach hiperplazji drobnoguzkowej nadnerczy za jego występowanie może odpowiadać inaktywująca mutacja genu PDE11A, kodującego białko fosfodiesterazowe katalizujące hydrolizę zarówno cAMP i cGMP [55]. Pewne znaczenie w patogenezie PPNAD w zespole *Carneya* przypisuje się ponadto mutacji w pozycji 2p16 [52].

Natomiast podłoże AIMAH w większości przypadków nie zostało ustalone. U nielicznych chorych opisano skojarzenie tego

zespołu z zespołem mnogich gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczych typu 1, zespołem *McCune-Albrighta* oraz zespołem mnogich gruczolaków jelita grubego [3]. W przypadkach tych zespołów występowały typowe dla nich mutacje genów *menin*, *GNAS* oraz *APC* [5]. Do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości w sporadycznych postaciach AIMAH zalicza się występowanie ekstopowej lub zwiększonej ekspresji receptorów dla: żołądkowego peptydu hamującego (*gastric inhibitory polypeptide* – *GIP*), wazopresyny (V1, V2, V3), serotoniny (5-HT4, 5-HT7), angiotensyny AT-1, LH/β-gonadotropiny kosmówkowej oraz receptorów β-adrenergicznych [28,51].

Podstawową formą leczenia PPNAD oraz AIMAH jest wykonanie obustronnej całkowitej adrenalectomii [57]. W takich przypadkach obowiązuje następnie leczenie suplementacyjne [28]. W przypadku jednak, kiedy za cel leczenia przyjmuje się remisję objawów klinicznych zespołu *Cushinga*, niektórzy autorzy zalecają przeprowadzać adrenalectomię jednostronną lub subtotalną [57]. Należy jednak pamiętać, że postępowanie takie nie przywraca prawidłowej sekrecji kortyzolu i dlatego może mieć związek z ryzykiem rozwoju powikłań wtórnych [56]. W przypadku PPNAD i AIMAH istnieją pojedyncze przypadki osób efektywnie leczonych ketokonazolem lub mitotanem [5]. W AIMAH pewne działanie wykazywać mogą leki blokujące receptory, których ekspresja jest w tych przypadkach zwiększona, takie jak antagoniści receptora β₂, sartany, antagoniści receptora wazopresyny V1, leuprolid (analog gonadoliberyny) oraz analogi somatostatyny, hamujące syntezę endogennego GIP [28,56].

Cykliczny zespół Cushinga

Istotą cyklicznej postaci zespołu *Cushinga* jest okresowe wydzielanie przez korę nadnerczy zwiększonych ilości glukokortykoidów, przedzielone przedziałami czasu, w których sekrecja tych hormonów jest prawidłowa, nieznacznie podwyższona lub nawet obniżona [59]. Zgodnie z obecnie przyjmowanymi kryteriami diagnostycznymi, do celu jednoznacznego wykazania cyklicznej postaci zespołu *Cushinga* wymagane jest stwierdzenie co najmniej trzech okresów hiperkortyzolemii oraz co najmniej dwóch okresów pomiędzy nimi, w czasie których sekrecja kortyzolu nie przekracza górnej granicy normy [34]. Ponieważ okresy wolne od nadmiernej sekrecji kortyzolu trwać mogą różnie długo (od kilku dni do kilkunastu miesięcy) [1], wprowadzenie powyższej definicji do praktyki lekarskiej jest trudne [34]. Jest to najprawdopodobniej przyczyną tego, że jak dotąd opisano zaledwie 65 przypadków cyklicznego zespołu *Cushinga*, co wydaje się być liczbą znacznie zaniżoną [34]. Podobnie jak w innych postaciach zespołu *Cushinga*, postać cykliczna występuje częściej u kobiet [59]. Zdaniem niektórych autorów cykliczny zespół *Cushinga* występuje względnie częściej w wieku rozwojowym [1]. Przyczyny cyklicznego zespołu *Cushinga* są podobne do innych postaci tego zespołu i obejmują zarówno zwiększoną produkcję ACTH przez gruczolaka przysadki (najczęstsza przyczyna), ekstopowe wydzielanie

ACTH oraz pierwotne zmiany w nadnerczach (gruczolaki, przerost) [1, 33]. Wśród tych ostatnich na szczególną uwagę zasługują PPNAD, gdyż objawy cyklicznego zespołu Cushinga w jego przebiegu obserwowano aż u 14% chorych [1].

Patomechanizm cyklicznego wydzielania glukokortykoidów nie jest znany. W części przypadków u jej podłoża leżą naprzemienne okresy wzrostu komórek guza i ich martwicy lub inwolucji [34]. Natomiast u innych chorych istnieje pewna wrażliwość przezrośniętych albo zmienionych gruczolakowo komórek warstwy pasmowatej kory nadnerczy i przysadki na glukokortykoidy, umożliwiającą hamowanie ich funkcji sekrecyjnej przez wysokie stężenia kortyzolu oraz – w postaciach przysadkowych – zachowaną wrażliwość kortykotropów na CRH, dopaminę, noradrenalinę, serotoninę i/lub GABA [34,59].

Obraz kliniczny cyklicznego zespołu *Cushinga* przypomina obserwowany w innych postaciach tego zespołu. Zwraca jednak uwagę duża częstość występowania obrzęków, miopatii obejmującej mięśnie proksymalne oraz hipokaliemii [59].

Wyniki badań laboratoryjnych osób z cyklicznym zespołem *Cushinga* przypominają obserwowane w klasycznej postaci tego zespołu, od której odróżnia ją periodyczność ich występowania [34]. Istnienie tego zespołu powinno być brane szczególnie pod uwagę u chorych, u których występują objawy kliniczne hiperkortyzolizmu, natomiast wynik oznaczenia kortyzolu mieści się w granicy normy [33]. Ważne znaczenie przypisuje się również paradoksalnemu wzrostowi kortyzolemii w teście z deksametazonem, będącej w większości przypadków konsekwencją fluktuacji wydzielania kortyzolu u chorych [33]. Wartość testów dynamicznych jest szczególnie duża, gdy są one przeprowadzane w okresie zwiększonej aktywności hormonalnej [59]. Powszechnie uważa się jednak, że największą wartość w rozpoznawaniu tej postaci zespołu *Cushinga* przypada seryjnemu oznaczeniu wydzielania wolnego kortyzolu z moczem oraz zawartości kortyzolu w ślinie [59].

W każdym przypadku cyklicznego zespołu *Cushinga* należy wykluczyć łagodną lub subkliniczną postać tego zespołu, rzekomy zespół *Cushinga* a niekiedy również zespół oporności na glukokortykoidy [34].

Leczenie ma zawsze charakter przyczynowy i jest zbliżone do stosowanego w klasycznej postaci zespołu *Cushinga* [59]. Należy pamiętać, że w okresach pomiędzy stanami hiperkortyzolemii może dochodzić do względnego lub sporadycznie bezwzględnie niedoboru glukokortykoidów, wymagającego w rzadkich przypadkach ich suplementacji [1]. Oceniając wyniki danej opcji terapeutycznej należy uwzględnić fakt, że poprawa biochemiczna nie zawsze musi odzwierciedlać efektywność, zastosowanej terapii, a jedynie wynikać z fluktuacji wydzielania glukokortykoidów [1]. Niewielka liczba opisanych przypadków utrudnia bowiem ocenę rokowniczą w cyklicznym zespole *Cushinga* [59].

Wrodzony niedorozwój nadnerczy

Wrodzony niedorozwój nadnerczy (*ad-*

renal hypoplasia congenita) może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Postać pierwotnie nadnerczowa w ogromnej większości przypadków jest sprzężona z chromosomem płciowym (mutacja genu *DAX1*) a w jedyne pojedynczych przypadkach dziedziczona w inny sposób (mutacja genu *SF1*) i występuje u 1 na 12 000 osób płci męskiej [13]. U niektórych osób wrodzona hipoplazja nadnerczy jest – obok śródmacicznego zahamowania wzrostu, dysplazji kości śródrczca, zaburzeń rozwojowych układu moczowopłciowego – składową zespołu *IMAGE* (*intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia, genitourinary anomalies*) oraz rzadziej składową typu 1 zespołu *Pena-Shokeira*, pseudotrismii chromosomu 13 czy zespołu *Meckela* [31].

Jak sama nazwa wskazuje typową prezentacją schorzenia jest obecność hipoplazycznych nadnerczy powodujących wystąpienie objawów klinicznych niedoczynności tego gruczołu [13]. Za możliwością występowania wrodzonego niedorozwoju nadnerczy przemawia może pojawienie się wymiotów, trudności z żywieniem, odwodnienia, wstrząsu lub hipoglikemii o ciężkim przebiegu [31]. U 2/3 osób ujawniają się one w ciągu pierwszych dwóch miesięcy życia, podczas gdy u pozostałych w późniejszych okresach niemowlęstwa i dzieciństwa [30]. Niedobór glukokortykoidów może ujawniać się równocześnie z niedoborem mineralokortykoidów lub dołącza się do niego w późniejszym okresie dzieciństwa [30]. Ponieważ w większości przypadków hipoplazja nie ogranicza się do nadnerczy, ale dotyczy również przysadki i gonad, dlatego częstą prezentacją wrodzonego niedorozwoju nadnerczy są wykładniki kliniczne hipogonadyzmu hipogonadotropowego: wnetrostwo, opóźnione pokwitanie czy nieplodność u mężczyzn oraz niedorozwój układu rozrodczego, zaburzone dojrzewanie płciowe oraz zaburzenia miesiączkowania w bardzo rzadkich przypadkach tego zespołu u kobiet [31]. Często zaburzeniu ulega również spermatogeneza, przyczyniająca się poza hipogonadyzmem do nieplodności [30].

W każdym przypadku wrodzonego niedorozwoju nadnerczy należy wykluczyć możliwość wtórnego jego podłoża, wynikającego z niedostatecznej sekrecji ACTH [13]. Zmniejszone wydzielanie ACTH może mieć charakter izolowany (mutacja genu *TPIT*), współistnieć z niedoborem innych hormonów przysadkowych (mutacje genów *HESX1*, *LHX1*, *SOX3* oraz w rzadszych przypadkach mutacji genu *PROP1*) lub też wynikać ze zmniejszonej konwersji proopiomelanokortyny do ACTH wskutek obniżonej aktywności konwertazy prohormonu-1 [31]. Podobnie jak w innych przypadkach wtórnej niedoczynności nadnerczy za przysadkową przyczyną wrodzonego niedorozwoju nadnerczy przemawia brak przebarwienia skóry, niewystępowanie niewydolności mineralokortykoidowej oraz niskie stężenie ACTH [31].

Leczenie wrodzonego niedorozwoju nadnerczy nie różni się od terapii innych postaci pierwotnej lub wtórnej niedoczynności nadnerczy [30].

Adrenoleukodystrofia

Adrenoleukodystrofia jest schorzeniem wrodzonym, które charakteryzuje odkładanie się długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w komórkach ośrodkowego i/lub obwodowego układu nerwowego oraz w gruczolach wydzielania wewnętrznego, wydzielających hormony steroidowe [39,54]. Przyczyną choroby jest defekt oksydacji kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach, która fizjologicznie zachodzi w peroksysomach [20]. Powyższy defekt jest wynikiem niedoboru białka *ALDP* (*adrenoleukodystrophy protein*), będącego produktem genu *ABCD1*, którego ekspresja w adrenoleukodystrofii jest zmniejszona [2]. W zależności od zestawień częstość adrenoleukodystrofii szacuje się na 1-5 przypadków na 100 000 osób [20]. Pomimo sprzężenia tego genu z chromosomem X, pewne, choć znacznie mniej wyrażone, objawy kliniczne obserwowac można również u kobiet [40].

W zależności od manifestacji klinicznej wyróżniamy sześć głównych postaci adrenoleukodystrofii: dziecięcą postać mózgową, młodzieńczą postać mózgową, postać mózgową występującą w wieku dorosłym, adrenomieloneuropatię, postać z izolowanymi objawami klinicznymi choroby *Addisona* oraz postać bezobjawową [20,40].

Niedoczynność nadnerczy, choć możliwa we wszystkich przypadkach adrenoleukodystrofii, obserwowana jest najczęściej w postaci z izolowanymi objawami klinicznymi choroby *Addisona* oraz u 2/3 chorych na adrenomieloneuropatię [20]. Jest ona konsekwencją masywnego obładowania nadnerczy złogami lipidów [39]. Postać z izolowanymi objawami klinicznymi choroby *Addisona* odpowiada za około 10-20% wszystkich przypadków adrenoleukodystrofii [2]. Ujawnia się ona w młodym wieku, najczęściej poniżej 4 roku życia [2]. Pierwszą manifestację kliniczną powyżej 40 roku życia obserwowano jedynie w kazuistycznych przypadkach [2]. U części osób, u których wyjściowo rozpoznaje się tę postać adrenoleukodystrofii, w przebiegu schorzenia może dochodzić do wystąpienia adrenomieloneuropatii [40]. Poza niewydolnością nadnerczy w adrenoleukodystrofii dochodzić może do rozwoju niedoczynności hormonalnej jąder, która w rzadkich przypadkach może stanowić pierwszą manifestację choroby [20,39].

Całość obrazu klinicznego adrenoleukodystrofii dopełniają objawy neurologiczne, takie jak: tetrapareza spastyczna, cechy otępienia, drgawki oraz zaburzenia wzroku i słuchu [54]. W adrenomieloneuropatii zwracają uwagę zaburzenia funkcji zwieraczy i zaburzenia potencji [2]. Wynika to z faktu, że w przeciwieństwie do postaci mózgowych, rozwijająca się w późniejszym wieku adrenomieloneuropatia dotyczy przede wszystkim rdzenia kręgowego [39,40].

Rozpoznanie adrenoleukodystrofii potwierdza stwierdzenie w osoczu podwyższonego stężenia kwasu heksakozanowego (C26:0) [54]. W rzadkich przypadkach tej choroby, w których stężenie to mieści się na górnej granicy normy, potwierdzeniem istnienia adrenoleukodystrofii jest wykazanie podwyższonych wartości stężeń kwasów tłuszczowych C24:0/C22:0 oraz C26:0/C22:0 [54]. W diagnostyce zaburzeń

hormonalnych kory nadnerczy, podobnie jak w innych przypadkach niewydolności tego gruczołu, zastosowanie znajduje ocena stężenia kortyzolu oraz ACTH, jak również wynik testu stymulacji z ACTH [39]. Uzasadnione jest również określenie stanu hormonalnego jąder przez oznaczenie stężenia testosteronu oraz gonadotropin [54]. Poszerzeniem badań hormonalnych powinno być wykazanie w badaniu rezonansu magnetycznego cech demielinizacji, stwierdzenie nieprawidłowego wyniku wzrokowych i słuchowych potencjałów wywołanych oraz wykazanie zwolnienia szybkości przewodzenia we włóknach nerwowych [54]. W wątpliwych przypadkach zastosowanie znajdują badania genetyczne [40]. Istnieje ponadto możliwość diagnostyki prenatalnej przez ocenę zawartości kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu bocznym w kosmkach i amniocytach [40].

Wyniki leczenia adrenoleukodystrofii nie są jak na razie zadowalające. Jeśli jest ono jednak podjęte odpowiednio wcześniej może uchronić niektórych chorych przed rozwojem pełnoobjawowej niewydolności kory nadnerczy i spowolnić proces demielinizacji [40]. W tym celu zastosowanie znajduje dieta z bardzo niewielką ilością tłuszczu oraz tzw. olej Lorenza, stanowiący połączenie (w stosunku 4 do 1) trioleinianu glicerolu z trierukinianem glicerolu [2,20]. Pewne znaczenie przypisuje się lowastatynie (simwastatyna jest nieskuteczna) [2]. Do innych opcji terapeutycznych można zaliczyć leczenie immunosupresyjne oraz przeszczep szpiku kostnego [40].

Rzadkie postaci wrodzonego przerostu nadnerczy

Wrodzony przerost nadnerczy (*congenital adrenal hyperplasia*) jest pojęciem obejmującym grupę jednostek klinicznych, dziedzicznych autosomalnie recesywnie, u podłoża których leży defekt wytwarzania jednego z pięciu enzymów uczestniczących w procesie biosyntezy kortyzolu z cholesterolu [36]. Niezależnie od typu niedoboru enzymatycznego niskie stężenie kortyzolu na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego zwiększa wydzielanie ACTH, wynikiem którego jest obecny niekiedy już w okresie życia płodowego przerost nadnerczy [27]. Wykładnikiem biochemicznym wrodzonego przerostu nadnerczy, umożliwiającym jego rozpoznanie, jest wykazanie zwiększonego wydzielania prekursorów steroidowych, znajdujących się powyżej miejsca bloku oraz ich metabolitów w moczu, które mogą również wpływać na obraz kliniczny tego zespołu [42]. Enzymy regulujące steroidogenezę w nadnerczach charakteryzują się bowiem brakiem selektywności działania, gdyż oprócz podstawowej reakcji enzymatycznej katalizują również inne przekształcenia enzymatyczne [27]. Pamiętać należy, że również niektóre inne tkanki poza nadnerczami mają enzymy z aktywnością steroidogenną. Fakty te tłumaczą, dlaczego – nawet w przypadku zupełnego braku któregoś z genów regulujących steroidogenezę nadnerczową – dochodzi do powstania pewnej ilości jego produktu [27]. Objawy kliniczne wrodzonego przerostu nadnerczy stanowią nie tylko konsekwencję niedoboru kortyzolu, ale

braku lub nadmiaru steroidów wykazujących działanie androgenne i mineralokortykoidowe [36]. Najczęstszą, gdyż odpowiadającą za ponad 90% wszystkich przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy stanowi niedobór 21-hydroksylazy [41].

Wrodzony tłuszczowy przerost nadnerczy

Wrodzony tłuszczowy przerost nadnerczy (*congenital lipid adrenal hyperplasia*) jest najcięższą, na szczęście jednak najrzadziej spotykaną postacią wrodzonego przerostu tego gruczołu [50]. U jego podłoża leży upośledzony wychwyt cholesterolu przez mitochondria, z następczym spadkiem konwersji cholesterolu do pregnenolonu i w konsekwencji zaburzeniem syntezy wszystkich steroidów nadnerczowych i gonadalnych [36, 41]. W przeciwieństwie do przyjmowanych dawniej hipotez, tłuszczowy przerost nadnerczy w większości przypadków jest wynikiem zmniejszonej aktywności genu białka StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), odgrywającego istotną rolę w procesie transportu cholesterolu z zewnętrznej do wewnętrznej błony mitochondrialnej, a nie jak przypuszczano desmolazy [41]. Wykładnikiem histopatologicznym powyższego defektu jest przeładowanie nadnerczy lipidami [36]. Chłopcy rodzą się z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi, co wynika z niedoboru testosteronu pomiędzy 6 a 12 tygodniem ciąży [36]. W diagnostyce wrodzonego tłuszczowego przerostu nadnerczy zwraca uwagę zupełny brak steroidów gonadalnych i nadnerczowych [50]. U dziewczynek jak również – w przypadku błędnego rozpoznania płci – u chłopców przed pokwitaniem obraz schorzenia może sugerować chorobę Addisona o ciężkim przebiegu, ponieważ w tym okresie sekrecja steroidów gonadalnych jest fizjologicznie niska [42]. W leczeniu wymagane jest stosowanie glukokortykoidów i mineralokortykoidów w fizjologicznych dawkach oraz suplementacja hormonów płciowych [50].

Niedobór dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej

Niedobór dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej, a dokładniej jej typu II, zaburza funkcję zarówno nadnerczy jak i gonad, w wyniku czego w gruczołach tych dochodzi do zwiększonej produkcji $\Delta 5$ prekursorów steroidowych [41,53]. Niedobór enzymu może powodować duże spektrum dolegliwości klinicznych, które nie stanowią oddzielnych chorób, lecz reprezentują różne nasilenie jednej choroby i są bezpośrednio związane ze stopniem deficytu enzymatycznego [53]. Postać z utratą soli jest najcięższą i niejednokrotnie zagrażającą życiu formą niedoboru dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej [53]. U jej podłoża leży zahamowanie syntezy mineralokortykoidów, zwłaszcza aldosteronu [49]. Manifestuje się ona zmniejszeniem łaknienia, letargiem, wymiotami, istnieniem biegunek z oddawaniem wodnistych stolców, cechami odwodnienia, niedociśnieniem, utratą masy ciała oraz zahamowaniem wzrostu [53]. Często i we wczesnym okresie życia dochodzi do przełomu nadnerczowego [48], spowodowanego współistnieniem ciężkiego niedoboru gluko-

kortykoidów i mineralokortykoidów [49].

Drugą ważną manifestacją kliniczną niedoboru dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej jest pseudohermafrodyzm u chłopców połączony z niedorozwojem męskich narządów płciowych [41]. Przyczyną wytworzenia obojnaczych narządów płciowych jest współistniejący niedobór tego enzymu w jądrach, w wyniku którego nie dochodzi lub zmniejsza się synteza testosteronu w tych gruczołach [48]. Obojnactwa rzekomego nie obserwuje się przeważnie u dziewczynek, u których może jednak dochodzić do wystąpienia łagodnej najczęściej wirylicacji zewnętrznych narządów płciowych [53]. W okresie pokwitania u mężczyzn rozwija się hipogonadyzm hipergonadotropowy o zmiennym stopniu zaawansowania, podczas gdy u dziewcząt ujawniać się mogą cechy hiperandrogenizmu [48]. Jego przyczyną jest zwiększona w tym schorzeniu produkcja słabych androgenów nadnerczowych, które poza nadnerczami ulegać mogą konwersji do silniejszych androgenów [53].

Za obecność tej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy przemawia wykazanie zwiększonej zawartości w osoczu prekursorów $\Delta 5$, takich jak pregnenolon, 17-hydroksypregnenolon, DHEA oraz androstendiol [49]. Towarzyszy jej zwykle zwiększone wydalanie ich metabolitów, w szczególności pregnetriolu, z moczem [48]. W przypadku słabiej wyrażonych objawów niedoboru dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej podwyższeniu ulega wartość stosunku steroidów $\Delta 5$ do $\Delta 4$, w tym stosunku 17-hydroksypregnenolonu do 17-hydroksyprogesteronu, 17-hydroksypregnenolonu do kortyzolu oraz DHEA do $\Delta 4$ -androstendionu [49]. Każdorazowo wymagane jest wykluczenie możliwości występowania guza jajnika czy nadnercza wykazującego izolowaną zdolność sekrecji prekursorów $\Delta 5$ poprzez wykazanie normalizacji tych odchyleń po podaniu deksametazonu [42].

Leczenie jest zbliżone do terapii niedoboru 21-hydroksylazy i obok stosowania glukokortykoidów powinno obejmować suplementację fluorohydrokortyzonu i stosowanie odpowiednich hormonów płciowych [42]. Przy ocenie efektywności terapii istotna wartość przypada monitorowaniu stężeń 17-hydroksypregnenolonu, DHEA oraz aktywności reninowej osocza [49,53].

Niedobór 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy

Niedobór 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy jest rzadką, gdyż stanowiącą zaledwie około 1% wszystkich przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy [41]. Upośledzonej syntezie glukokortykoidów i androgenów nadnerczowych towarzyszy w tych przypadkach wzrost stężenia 11-dezokykortykosteronu, a zwłaszcza kortykosteronu [8,41]. Natomiast synteza glukokortykoidów i androgenów nadnerczowych jest zmniejszona [36]. Wynikiem powyższych przesunięć metabolicznych jest rozwój nadciśnienia tętniczego, zasadowicy nieoddechowej, hipokaliemii oraz hipopreninonii [8]. Obraz kliniczny jest więc bardzo podobny do spotykanego w hiperaldosteronizmie pierwotnym, z tą różnicą, że w przeciwieństwie do tej choroby stężenie aldosteronu jest niskie [41].

Dziewczęta rodzą się najczęściej z prawidłowymi narządami płciowymi, niemniej jednak w okresie pokwitania nie dochodzi u nich zwykle do dalszego rozwoju drugorzędowych cech płciowych [41]. U chłopców natomiast w chwili urodzenia zewnętrzne narządy płciowe mogą być uformowane żeńsko, jednak wskutek sekrecji hormonu hamującego rozwój struktur wywodzących się z przewodu *Millera* nie dochodzi u nich do rozwoju macicy i jajowodów [37].

Zwraca uwagę bardzo wysokie stężenie kortykosteronu i wysokie stężenie dezoksykortykosteronu oraz ich metabolitów [41]. W późniejszych okresach życia (szczególnie w okresie pokwitania) dotknięte procesem chorobowym osoby wykazują bardzo wyraźne podwyższone stężenia gonadotropin, wynikające z upośledzonego sprzężenia zwrotnego, spowodowanego niskim stężeniem hormonów płciowych [6]. Pomimo braku blokady enzymatycznej w procesie biosyntezy aldosteronu, jego stężenie jest obniżone wskutek występującej w tym zespole hiporeninemia oraz hipokaliemii, wynikających z nadmiaru dezoksykortykosteronu [37].

Normalizację zaburzeń biochemicznych przynosi suplementacja glukokortykoidów [37]. Wskazane jest również – celem rozwoju wtórnych cech płciowych – stosowanie, szczególnie w okresie pokwitania, hormonów płciowych odpowiadających poczuciu płci pacjenta [42].

Niedobór 11 β -hydroksylazy

Niedobór 11 β -hydroksylazy, spowodowany obecnością mutacji genu P450c11, jest uważany za drugą co do częstości (po niedoborze 21-hydroksylazy), gdyż stanowiącą przeciętnie około 5-8%, postacią wrodzonego przerostu nadnerczy [60]. Odsetek ten jest większy w niektórych grupach etnicznych, szczególnie u Żydów pochodzenia marokańskiego [41]. Ponieważ fizjologicznie ekspresja 11 β -hydroksylazy jest stwierdzana wyłącznie w nadnerczach, steroidogeneza gonadalna nie jest zaburzona [60]. Konsekwencją niedoboru 11 β -hydroksylazy jest natomiast zwiększone powstawanie androgenów nadnerczowych oraz 11-dezoksyteroidów, szczególnie 11-dezoksykortykosteronu i 11-dezoksykortyzolu, które – zwłaszcza 11-dezoksykortykosteron wykazują właściwości mineralokortykoidowe [42]. W warunkach bardzo wysokich stężeń dezoksykortykosteronu i innych prekursorów aldosteronu dochodzi do zwiększonej resorpcji sodu i rozwoju nadciśnienia tętniczego [8]. Ma to miejsce pomimo śladowych poziomów samego aldosteronu, którego powstawanie wymaga zadziałania 11 β -hydroksylazy [8]. Charakterystyczny obraz kliniczny, sugerujący hiperaldosteronizm, pomimo biochemicznych wykładników niedoboru aldosteronu, umożliwia odróżnienie niedoboru 11 β -hydroksylazy od niedoboru 21-hydroksylazy, w którym to przypadku dochodzi do zwiększonej utraty sodu oraz obniżenia ciśnienia tętniczego, grożących w przypadku nie leczenia zgonem we wczesnym dzieciństwie [60].

Ujawniająca się wskutek wzrostu stężenia ACTH zwiększona sekrecja androgenów nadnerczowych doprowadza w zespole niedoboru 11 β -hydroksylazy do wystąpienia

obojnactwa rzekomego u płodów żeńskich, a w późniejszych okresach życia do wrylizacji dziewcząt i przedwczesnego dojrzewania izoseksualnego chłopców [60].

W celu rozpoznania niedoboru 11 β -hydroksylazy, podobnie jak w przypadku niedoboru 21-hydroksylazy, przeprowadza się test stymulacyjny z ACTH, z tą jednak różnicą, że zamiast stężenia 17-hydroksyprogesteronu dokonuje się oceny stężeń 11-dezoksykortykosteronu i 11-dezoksykortyzolu [41]. Ich wzrost co najmniej trzykrotnie przemawia za niedoborem powyższego enzymu [24]. Potwierdzeniem tego jest spadek stężenia ACTH, normalizacja natriurezy i objętości osocza oraz wzrost aktywności reninowej osocza i stężenia angiotensyny I pod wpływem deksametazonu [42].

Obecnie w leczeniu niedoboru 11 β -hydroksylazy zalecane jest stosowanie hydrokoryzolu w dawce 15-20 mg/m² powierzchni ciała [42]. Inni autorzy preferują deksametazon [8]. Postępowanie takie likwiduje zwykle nadmierną sekrecję androgenów, koryguje nadciśnienie tętnicze oraz hipokaliemię [42]. Hormonalnymi wykładnikami efektywności tej terapii – poza powyższymi parametrami – wydają się być również stężenie dezoksykortykosteronu i aktywność reninowa osocza [42].

Typ nieklasyczny rzadkich postaci wrodzonego przerostu nadnerczy

Podobnie jak w przypadku niedoboru 21-hydroksylazy, również inne defekty steroidogenezy nadnerczowej przebiegać mogą pod postacią typu nieklasycznego [25]. Został on jak dotąd opisany w przypadku niedoboru 11 β -hydroksylazy oraz dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej i wydaje się występować częściej niż postać klasyczna [24]. Typ nieklasyczny może ujawniać się już w wieku rozwojowym będąc przyczyną przedwczesnego *pubarche* czy też przyspieszonego lecz przedwcześnie zakończonego wzrostu kostnego [38]. W zestawieniu *Panga* [49] niedobór drugiego z powyższych enzymów odpowiada za nawet 1,5-13% wszystkich postaci przedwczesnego *pubarche*. Inną manifestacją kliniczną, dotyczącą najczęściej dziewcząt w okresie popokwitaniowym i młodych kobiet, są objawy imitujące zespół policystycznych jajników, takie jak hirsutyzm, rzadkie miesiaczkowanie czy też trądzik [25,50]. W jednym z opracowań oszacowano, że częściowy niedobór 11 β -hydroksylazy może odpowiadać za 1-2% [24] a nawet 5,6% [42] wszystkich przyczyn hirsutyzmu. Opisywano również przypadki kłitoromegalii u kobiet oraz ginekoma-stii u mężczyzn [25]. Możliwość występowania nieklasycznej postaci rzadkich typów wrodzonej hiperplazji nadnerczy należy więc wziąć pod uwagę w każdym przypadku hiperandrogenizmu u kobiet o nieustalonym podłożu, tym bardziej, że w przypadku nie rozpoznania schorzenia może postępować [38].

W leczeniu postaci nieklasycznej zastosowanie znajdują prednizon i prednizolon podawane w dawce dobowej 5-7,5 mg, najlepiej w dwóch dawkach podzielonych lub też deksametazon stosowany raz dziennie w godzinach wieczornych w dawce 0,25-0,375 mg [24,38].

Podsumowanie

Rzadkie schorzenia wydzielania, metabolizmu i działania receptorowego glukokortykoidów są przyczyną niekiedy ciężko przebiegających zespołów klinicznych, które nie leczone lub niewłaściwie leczone mogą powodować poważne powikłania, a nawet doprowadzać do zgonu. Możliwość występowania omawianych jednostek chorobowych powinna być więc uwzględniana u wszystkich chorych, u których występują objawy nadczynności lub niedoczynności glukokortykoidowej nadnerczy, zaś wyniki przeprowadzonych badań przemawiają przeciwko występowaniu typowej patologii w obrębie tych gruczołów. Z uwagi na złożony układ interakcji glukokortykoidów z innymi hormonami kory nadnerczy [10], w omawianych jednostkach chorobowych objawy kliniczne niedoboru lub nadmiaru glukokortykoidów na poziomie tkankowym niekiedy współistnieją z niedoczynnością lub nadczynnością mineralokortykoidową nadnerczy oraz z zaburzeniami wydzielania androgenów nadnerczowych. Zaburzenia sekrecji mineralokortykoidów lub androgenów nadnerczowych mogą nawet dominować w prezentacji klinicznej, co niejednokrotnie doprowadza do postawienia błędnego rozpoznania i zastosowania niewłaściwego leczenia. Lepsze poznanie regulacji sekrecji oraz fizjologicznej roli glukokortykoidów w organizmie pozwala budzić nadzieje, że schorzenia wydzielania, metabolizmu i działania receptorowego glukokortykoidów, występujące prawdopodobnie znacznie częściej niż wynikałoby to z dotychczasowych danych, już w niedługiej przyszłości będą efektywniej rozpoznawane i skuteczniej leczone.

Piśmiennictwo

1. **Albinger N.M., Scaroni C.M., Mantero F.:** Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2007, 51, 1253.
2. **Berger J., Gärtner J.:** X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1763, 1721.
3. **Bourdeau I.:** Clinical and molecular genetic studies of bilateral adrenal hyperplasias. *Endocr. Res.* 2004, 30, 575.
4. **Bourdeau I., Lampron A., Costa M.H. et al.:** Adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing's syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2007, 14, 219.
5. **Cazabat L., Ragazzon B., Groussin L., Bertherat J.:** PKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary* 2006, 9, 211.
6. **Charmandari E., Kino T., Ichijo T., Chrousos G.P.:** Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms and implications of a rare genetic disorder. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 (w druku).
7. **Charmandari E., Kino T., Chrousos G.P.:** Familial/ sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004, 1024, 168.
8. **Chemaitilly W., Wilson R.C., New M.I.:** Hypertension and adrenal disorders. *Curr. Hypertens. Rep.* 2003, 5, 498.
9. **Chrousos G.P., Detera-Wadleigh S.D., Karl M.:** Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann. Intern. Med.* 1993, 119, 1113.
10. **Chrousos G.P., Kino T.:** Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress* 2007, 10, 213.
11. **Clark A.J., Weber A.:** Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. *Endocr. Rev.* 1998, 19, 828.
12. **Clark A.J., Metherell L.A., Cheetham M.E., Huebner A.:** Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. *Trends Endocrinol.*

- Metab. 2005, 16, 451.
13. **Fujieda K., Okuhara K., Abe S. et al.:** Molecular pathogenesis of lipoid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003, 85, 483.
 14. **Gonçalves F.T., Feibelman T.C., Mendes C.M. et al.:** Primary pigmented nodular adrenocortical disease associated with Carney complex: case report and literature review. *Sao Paulo Med J.* 2006, 124, 336.
 15. **Hammer F., Stewart P.M.:** Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 337.
 16. **Huebner A., Elias L.L., Clark A.J.:** ACTH resistance syndromes. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999, 12 (Suppl. 1), 277.
 17. **Huebner A., Kaindl A.M., Braun R., Handschug K.:** New insights into the molecular basis of the triple A syndrome. *Endocr. Res.* 2002, 28, 733.
 18. **Huizenga N.A., Koper J.W., de Lange P. et al.:** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 144.
 19. **Khosla N., Hogan D.:** Mineralocorticoid hypertension and hypokalemia. *Semin. Nephrol.* 2006, 26, 434-440.
 20. **Kim J.H., Kim H.J.:** Childhood X-linked adrenoleukodystrophy: clinical-pathologic overview and MR imaging manifestations at initial evaluation and follow-up. *Radiographics* 2005, 25, 619.
 21. **Kino T., Chrousos G.P.:** Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J. Endocrinol.* 2001, 169, 437.
 22. **Kino T., Vottero A., Charmandari E., Chrousos G.P.:** Familial/sporadic glucocorticoid resistance syndrome and hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002, 970, 101.
 23. **Kino T., De Martino M.U., Charmandari E. et al.:** Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003, 85, 457.
 24. **Kolestimur F.:** Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001, 14, 1309.
 25. **Kolestimur F.:** Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006, 3 (Suppl. 3), 451.
 26. **Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.:** Monogeniczne postaci nadciśnienia mineralokortykoidowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004, CXII, 1133.
 27. **Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.:** Wrodzony przerost nadnerczy na tle niedoboru 21-hydroksylazy steroidowej. *Pol. Merkur. Lekarski* 2006, 20, 236.
 28. **Lacroix A., Bourdeau I.:** Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2005, 34, 441.
 29. **Libé R., Bertherat J.:** Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur. J. Endocrinol.* 2005, 153, 477.
 30. **Lin L., Achermann J.C.:** Inherited adrenal hypoplasia: not just for kids! *Clin. Endocrinol.* 2004, 60, 529.
 31. **Lin L., Ferraz-de-Souza B., Achermann J.C.:** Genetic disorders involving adrenal development. *Endocr. Dev.* 2007, 11, 36.
 32. **Malchoff C.D., Malchoff D.M.:** Glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2005, 34, 315.
 33. **Mantero F., Scaroni C.M., Albiger N.M.:** Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Pituitary* 2004, 7, 203.
 34. **Meinardi J.R., Wolffenbuttel B.H., Dullaart R.P.:** Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007, 157, 245.
 35. **Metherell L.A., Chan L.F., Clark A.J.:** The genetics of ACTH resistance syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 547.
 36. **Miller W.L.:** Disorders of androgen synthesis - from cholesterol to dehydroepiandrosterone. *Med. Princ. Pract.* 2005, 14 (Suppl. 1), 58.
 37. **Miller W.L., Geller D.H., Auchus R.J.:** The molecular basis of isolated 17,20 lyase deficiency. *Endocr. Res.* 1998, 24, 817.
 38. **Morán C., Knochenhauer E.S., Azziz R.:** Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J. Endocrinol. Invest.* 1998, 21, 707.
 39. **Moser H., Dübey P., Fatemi A.:** Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr. Opin. Neurol.* 2004, 17, 263.
 40. **Moser H.W., Mahmood A., Raymond G.V.:** X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007, 3, 140.
 41. **New M.I.:** Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003, 211, 75.
 42. **New M.I., White P.C.:** Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Baill. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 9, 525.
 43. **Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A.:** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr. Rev.* 1998, 19, 647.
 44. **Norman M., Hearing S.D.:** Glucocorticoid resistance - what is known? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, 2, 723.
 45. **Nussberger J.:** Investigating mineralocorticoid hypertension. *J. Hypertens. Suppl.* 2003, 21, S25.
 46. **Orbak Z.:** Glucocorticoid resistance. *Biochemistry* 2006, 71, 1073.
 47. **Palermo M., Quinkler M., Stewart P.M.:** Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2004, 48, 687.
 48. **Pang S.:** Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997, 26, 853.
 49. **Pang S.:** Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001, 30, 819.
 50. **Richmond E.J., Flickinger C.J., McDonald J.A. et al.:** Lipoid congenital adrenal hyperplasia (CAH): patient report and a mini-review. *Clin. Pediatr.* 2001, 40, 403.
 51. **Rockall A.G., Babar S.A., Sohaib S.A. et al.:** CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radiographics* 2004, 24, 435.
 52. **Sandrini F., Stratakis C.:** Clinical and molecular genetics of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2004, 48, 637.
 53. **Simard J., Moisan A.M., Morel Y.:** Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin. Reprod. Med.* 2002, 20, 255.
 54. **Spurek M., Taylor-Gjevne R., Van Uum S., Khandwala H.M.:** Adrenomyeloneuropathy as a cause of primary adrenal insufficiency and spastic paraparesis. *CMAJ* 2004, 171, 1073.
 55. **Stratakis C.A.:** Adrenocortical tumors, primary pigmented adrenocortical disease (PPNAD)/Carney complex, and other bilateral hyperplasias: the NIH studies. *Horm. Metab. Res.* 2007, 39, 467.
 56. **Stratakis C.A., Kirschner L.S.:** Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. *Horm. Metab. Res.* 1998, 30, 456.
 57. **Tung S.C., Wang P.W., Huang T.L. et al.:** Carney complex with primary pigmented nodular adrenocortical disease and bilateral papillary thyroid carcinoma occurring 11 years apart. A case report. *Endocrinologist* 2005, 15, 243.
 58. **van Rossum E.F., Lamberts S.W.:** Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 611.
 59. **Velez D.A., Mayberg M.R., Ludlam W.H.:** Cyclic Cushing syndrome: definitions and treatment implications. *Neurosurg. Focus* 2007, 23, E4.
 60. **White P.C.:** Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001, 30, 61.
 61. **Zennaro M.C.:** Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 1998, 139, 127.