

Klaudyna CZECH-BROŻEK  
 Maria KUŹMIŃSKA  
 Anna MOLCZYK–NIEDŹWIECKA

## 57-letnia pacjentka z wielohormonalną niedoczynnością przysadki i współistniejącym autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruzołowej – opis przypadku

57-year-old patient with hypopituitarism and coexisting autoimmune hypothyroidism polyglandular syndrome - a case report

Szpital Wojewódzki im Św. Łukasza w Tarnowie  
 Oddział Wewnętrzny II i Ostrych Zatruc  
 Ordynator:  
 Dr n. med. Stanisław Łata

### Dodatkowe słowa kluczowe:

wielohormonalna niedoczynność przysadki (panhipopituitarizm)  
 autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typ 2 (APS 2)  
 zespół Sheehana  
 cukrzyca typu 1  
 łysienie

### Additional key words:

Poly – endocrinopathies  
 autoimmune hypothyroidism polyglandular syndrome type 2 (APS 2)  
 Sheehan syndrome  
 type 1 diabetes  
 alopecia

**W pracy przedstawiono przypadek 57-letniej pacjentki z wielohormonalną niedoczynnością przysadki, której objawy wystąpiły po ostatnim porodzie przeżytym 16 lat wcześniej. Wykonane badania ujawniły inne nieprawidłowości, na podstawie których ostatecznie rozpoznano u pacjentki zespół niedoczynności wielogruzołowej współistniejący z panhipopituitarizmem.**

**A case of 57-year-old patient with hypopituitarism multihormonal whose symptoms occurred after the last birth history of 16 years ago. Completed studies revealed other irregularities on the basis of which ultimately diagnosed with hypothyroidism polyglandular syndrome patients.**

### Wstęp

Całkowita niedoczynność przysadki to zespół objawów spowodowanych niedoborem hormonów tropowych wytwarzanych przez przysadkę. Jedną z przyczyn panhipopituitarizmu jest zaburzenie naczyniopochodne związane z porodem – poporodowa martwica przysadki tzw. zespół Sheehana. Obraz kliniczny wielohormonalnej niedoczynności przysadki zależny jest od wieku w jakim rozwija się niedoczynność, od jego przyczyny, od czasu trwania i od zakresu niedoborów hormonalnych poszczególnych gruczołów dokrewnych [1]. Dla poporodowej martwicy przysadki (zespół Sheehana) charakterystyczny jest niedobór prolaktyny (PRL), który powoduje zahamowanie laktacji lub jej niewystąpienie po porodzie.

Diagnostyka opiera się na stwierdzeniu obniżonych stężeń hormonów gruczołów obwodowych, którym towarzyszą niskie stężenia odpowiednich gonadotropin. W każdym przypadku niedoczynności przysadki należy wykonać rezonans magnetyczny okolicy okołosiodłowej w celu ustalenia przyczyny jej uszkodzenia.

Leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki polega na stosowaniu substytucji hormonalnej w dawce indywidualnie dostosowanej.

Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej (APS) jest rzadką chorobą charakteryzującą się współistnieniem immunologicznej dysfunkcji dwóch lub więcej organów wydzielania wewnętrznego i innych nieendokrynych organów [2]. APS to grupa chorób z autoagresji, najczęstszym z omawianych zespołów jest APS-2, w którym współistnieją pierwotna niedoczynność kory nadnerczy czyli choroba Addisona i autoimmunologiczna choroba tarczycy – naj-

częściej ch. Hashimoto (zespół Schimda), którym może towarzyszyć cukrzyca typu 1 (zespół Carpentera).

W omawianym przypadku klinicznym uwagę zwraca bogata symptomatologia, wynikająca ze współistnienia: wtórnej i pierwotnej niedoczynności wielu gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz szereg objawów typowych dla chorób z autoagresji. Takie współistnienie różnych jednostek chorobowych spowodowało u chorej trudności diagnostyczne, opóźnienie w ustaleniu rozpoznania i rozpoczęciu leczenia.

### Opis przypadku

57-letnia kobieta została przyjęta do oddziału chorób wewnętrznych celem diagnostyki niedokrwiłości makrocytarnej stopnia średniego, którą stwierdzano od kilku miesięcy podczas kontroli ambulatoryjnych. Przy przyjęciu chora zgłaszała liczne dolegliwości, w tym: narastające spowolnienie, pogorszenie tolerancji wysiłku i sprawności ruchowej (z powodu osłabienia od kilku tygodni poruszała się tylko z pomocą innych osób), pogorszenie koncentracji i pamięci, obrzęki twarzy, kończyn dolnych, wzrost wagi oraz całkowitą utratę owłosienia (włosy wypadły stopniowo przez kilka lat począwszy od ostatniego porodu przed 16-stu laty).

W wywiadzie chorobowym: cukrzyca typu 1 rozpoznana w 3 roku życia, leczona insuliną w modelu intensywnej insulinoterapii – chora zwróciła uwagę, że od ok. 2-3 lat ma większą skłonność do występowania hipoglikemii. Ponadto od ok. 10 lat pozostaje pod opieką poradni nefrologicznej z powodu przewlekłej choroby nerek.

Wywiad ginekologiczny: pierwsza miesiączka wystąpiła około 14 roku życia, 3

Adres do korespondencji:  
 Klaudyna Czech-Brożek  
 Szpital Wojewódzki im Św. Łukasza  
 33-100 Tarnów  
 Ul. Lwowska 178 a,  
 Oddział Wewnętrzny II i Ostrych Zatruc  
 tel. 14 631 54 09

razy była w ciąży, 3 porody drogami i siłami natury. Ostatni poród w 41 roku życia, po tym porodzie nie wystąpiła laktacja, po położeniu nie powróciły miesiączki.

Inne dane z wywiadu: pacjentka jest na rencie, mieszka z rodziną, warunki bytowe dobre, stara się przestrzegać diety cukrzycowej, neguje stosowanie używek, zalecane leki zażywa systematycznie, od kilku miesięcy wymaga pomocy przy podstawowych czynnościach takich jak mycie, chodzenie po mieszkaniu.

W badaniu fizykalnym przy przyjęciu stwierdzono:

- pacjentka przytomna, w pełnym kontakcie logicznym, spowolniona
- prawidłowa budowa ciała, otyłość, skóra sucha, twarz hipomimiczna, obrzęknięta, głos niski, matowy, ruchy wolne, trudności z chodzeniem, siadaniem, całkowity brak owłosienia skóry głowy oraz owłosienia płciowego
- średnie, elastyczne obrzęki podudzi, stóp i rąk
- osłuchowo akcja serca miarowa o częstości 70/min., tony serca czyste, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy symetryczny
- brzuch miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych
- ciśnienie tętnicze wynosiło 120/80 mmHg
- w orientacyjnym badaniu neurologicznym stwierdzono uogólnione, symetryczne osłabienie siły mięśniowej.

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w trakcie hospitalizacji przedstawiono w tabeli I.

Diagnostykę pacjentki poszerzono także o badania obrazowe:

- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej: uwidoczniono pojedyncze złogi w pęcherzyku żółciowym oraz marską prawą nerkę
- badanie ultrasonograficzne tarczycy: gruczoł o objętości 3 ml, w całości o znacznie obniżonej echogeniczności, z licznymi zwłóknieniami, bez zmian ogniskowych
- rezonans magnetyczny przysadki mózgowej: w obrębie siódła tureckiego widoczna przestrzeń płynowa odpowiadająca wpukleniu się przestrzeni podpajęczynówkowej z zachowaną spłaszczoną przysadką mózgową o grubości do 1,8 mm, część gruczołowa przysadki o wymiarach 5,4x8,2x1,8 mm, tylny płat hiperintensywny, szypuła nieposzerzona, bez zaburzeń sygnału, symetrycznie położona.

Na podstawie całości obrazu klinicznego u chorej rozpoznano wielohormonalną niedoczynność przysadki mózgowej. Za takim rozpoznaniem przemawiają:

- wyniki badań czynności osi przysadka-tarczyca – niskie fT4 0,3 pmol/l (przy normie 12- 22 pmol/l) oraz brak adekwatnego do poziomu fT4 wzrostu TSH
- wyniki badań czynności osi przysadka - kora nadnerczy - obniżone st. kortyzolu 2,44 ug/dl (N 6,2- 19,4), przy braku adekwatnego wzrostu st. ACTH - 7,96 (N 5-46),
- wyniki badań czynności osi przysadka - jajniki – niskie stężenia FSH 6,4 mIU/ml, i LH

**Tabela I**  
**Wyniki badań laboratoryjnych.**  
Laboratory results.

Lp.	Badanie	Wynik
1	OB (mm/s)	106
2	Białko całkowite (g/l)	82
3	WBC (G/l)	6,3
4	RBC (T/l)	2,9
5	Hgb (g/dl)	9,7
6	Hct (%)	29,1
7	MCV ( fl)	100,4
8	PLT (G/l)	120
9	W rozmazie krwi obwodowej: - segm pałeczkowe - podzielone - limfocyty - monocyty	12% 70% 17% 1,0%
10	Wit. B12 (pg/ml) 322	322
11	Białko w DZM (g/dobę) 0,025	0,025
12	mocznik (mmol/l) 12,2-19,1	12,2-19,1
13	kreatynina (umol/l) 139- 170	139-170
14	TSH (IU/ml) 4,03	4,03
15	fT4 (pmol/l) 0,3	0,3
16	anty TPO (IU/ml) 34,44	34,44
17	FSH (mIU/ml) 6,4	6,4
18	LH (mIU/ml) 1,6	1,6
19	PRL (ng/ml) 1,76	1,76
20	ACTH	7,96 (N 5-46)
21	Kortyzol (ug/dl)	2,44 (N 6,2- 19,4)
22	Ferrytyna ( ng/ml) 393	393
23	Alat (IU/L) 34	34
24	Aspat (IU/L) 65	65
25	LDH (IU/L) 401	401
26	GGTP(j) 25	25
27	Fe 13,5	13,5
<b>Kontrola w Poradni Endokrynologicznej po 3 tyg:</b>		
1	fT3(pmol/l) 1,27	1,27
2	fT4 (pmol/l) 5,41	5,41
3	Ca ( mmol/l) 2,1	2,1
4	Na (mmol/l) 137	137
5	K (mmol/l) 3,4	3,4

1,6 mIU/ml- u pacjentki po menopauzie stężenia gonadotropin powinny być wysokie  
- wynik rezonansu magnetycznego przysadki – obraz jak dla zespołu pustego siódła z małą przysadką mózgową, najpewniej wskutek przebytego podczas trzeciego porodu niedokrwienia.

Równocześnie rozpoznano niedoczynność kilku obwodowych gruczołów wydzielania wewnętrznego za na co wskazują:

- bardzo niskie wartości wolnych hormonów tarczycy
- obniżone stężenie kortyzolu
- niedobór insuliny – rozpoznana cukrzyca typu 1.

Współistnienie objawów takich jak niedokrwistość makrocytarna i łysienie pozwoliło na rozpoznanie APS2.

W trakcie hospitalizacji rozpoczęto

substytucję hormonalną: kontynuowano leczenie cukrzycy w modelu intensywnej insulinoterapii, z uwagi na możliwość wystąpienia ostrej niedoczynności kory nadnerczy rozpoczęto stosowanie hydrokortyzonu, a po 3 dobach dołączono do terapii preparat lewotyroksyny. Zastosowano także preparat wapnia i witaminy D, gdyż u chorej z przedwczesnym wyczerpaniem czynności jajników istnieje duże ryzyko osteoporozy.

Po zakończonej diagnostyce pacjentkę wypisano do domu z następującymi zaleceniami terapeutycznymi: kontrola w poradni endokrynologicznej, diabetologicznej i nefrologicznej; dieta cukrzycowa 2000 kcal/dobę, intensywna insulinoterapia, Euthyrox 75 ug/dobę; Hydrocortisonum 40 mg/dobę w dawkach podzielonych, Vigantol 6 kropli.

Po trzech tygodniach od wypisu chora

zgłosiła się na kontrolną wizytę do poradni endokrynologicznej. Podczas wizyty zgłaszała subiektywną poprawę samopoczucia, lepszą tolerancję wysiłku. Od wypisu ze szpitala nie obserwowwała hipoglikemii. Zgłaszała nieco większe obrzęki kończyn dolnych zlokalizowane wokół kostek. W badaniach dodatkowych stwierdzono: wzrost wolnych hormonów tarczycy, prawidłowe stężenia sodu, potasu i glukozy w surowicy. Jako zalecenia terapeutyczne z wizyty zredukowano dawkę hydrokortyzonu do 30 mg/d z uwagi na obrzęki mogące sugerować nadmierną substytucję. Ponadto zwiększono dawkę Euthyroxu do 88 µg/d. Wyznaczono kolejną kontrolę na za 2 miesiące. Podczas kolejnych wizyt pacjentka czuła się coraz lepiej, zaczęła samodzielnie przychodzić do gabinetu lekarskiego. Nie była spowolniona, wycofała się całkowicie maskowaty wyraz twarzy. Po 6 m-cach pojawiły się włosy na skórze głowy. Wyrównanie cukrzycy chora oceniała jako dobre na podstawie pomiarów glikemii w samokontroli, schudła ok. 7 kg. W badaniach dodatkowych uzyskano normalizację stężenia wolnych hormonów tarczycy, kortyzolu oraz stężenia sodu i potasu (Tab. I).

### Omówienie

Całkowita niedoczynność przysadki to zespół objawów spowodowanych niedoborem hormonów tropowych wytwarzanych przez przysadkę. Przyczyny wielohormonalnej niedoczynności przysadki wymieniono w tabeli II. Jedną z przyczyn panhipopituitarizmu jest zaburzenie naczyniopochodne związane z porodem – poporodowa martwica przysadki tzw. zespół Sheehana. Obraz kliniczny wielohormonalnej niedoczynności przysadki zależny jest od wieku w jakim rozwija się niedoczynność, od bezpośredniej przyczyny wywołującej, od czasu trwania i od zakresu niedoborów hormonalnych poszczególnych gruczołów dokrewnych. Najczęściej występujące objawy w zależności od niedoboru poszczególnych hormonów przedstawia tabela III.

Niedoczynność przysadki, która powstała w życiu płodowym lub w pierwszych latach życia dziecka objawia się najczęściej zaburzeniami wzrastania, czyli somatotropinową niedoczynnością przysadki. Niedobór adrenokortykotropiny (ACTH), zwłazsza jeżeli wystąpi nagle wskutek urazu, udaru bądź interwencji neurochirurgicznej jest bezpośrednim stanem zagrożenia życia wskutek przelomu nadnerczowego. Niedobór tyreotropiny (TSH) objawia się niedoczynnością tarczycy, niedobór gonadotropin (lutropiny – LH, folitropiny – FSH) zaś hipogonadyzmem. Niedobór prolaktyny (PRL) powoduje zahamowanie laktacji lub jej niewystąpienie po porodzie i jest bardzo charakterystycznym objawem poporodowej martwicy przysadki (zespół Sheehana).

Diagnostyka opiera się na stwierdzeniu obniżonych stężeń hormonów gruczołów obwodowych, którym towarzyszą niskie stężenia odpowiednich gonadotropin. Wykonuje się także testy stymulacyjne, w których stwierdza się upośledzoną odpowiedź wydzielniczą hormonów tropowych na odpowiednie bodźce. W każdym przypadku niedoczynności przysadki należy

Tabela II

### Przyczyny niedoczynności przysadki.

Causes of hipopituitarism.

Lp.	Przyczyna	
1	nowotwory	przysadki - gruczolaki, torbiele podwzgórza - czaszkogardlak, zarodczak okolicy skrzyżowania wzrokowego - oponiak, glejak przerzuty (najczęściej rak piersi)
2	urazy czaszki i uszkodzenia jatrogenne	pourazowe uszkodzenie podwzgórza lub szypuły przysadki śródooperacyjne uszkodzenie szypuły lub przysadki popromienna martwica lub uszkodzenie podwzgórza lub przysadki
3	zaburzenia naczyniopochodne	poporodowa martwica przysadki (zespół Sheehana) udar przysadki tętniak tętnicy szyjnej wewnętrznej
4	zmiany zapalne i naciekowe	ziarninakowe w przebiegu sarkoidozy, gruźlicy, kiły, histiocytocytozy, ziarninakowości Wegenera zapalenie limfocytowe (autoimmunologiczne) zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych
5	zaburzenia wrodzone lub rozwojowe	niedorozwój części gruczolowej lub szypuły przysadki przepukliny mózgowia (m.in. zespół pustego siodła)
6	izolowane niedobory hormonów	GH gonadotropin (w przebiegu zespołu Kallmanna brak GnRH) izolowane niedobory ACTH, TSH, PRL – rzadko

Tabela III

### Objawy niedoczynności przedniego płata przysadki w zależności od niedoboru poszczególnych hormonów przysadkowych.

Symptoms of hipopituitarism according deficiency of selected pituitary hormones.

Lp.	Niedobór	Objawy
1	GH	niedobór wzrostu u dzieci zaburzenia składu ciała : zmniejszenie masy mięśniowej, wzrost tkanki tłuszczowej zmniejszenie gęstości mineralnej kości hipoglikemia, hiperlipidemia
2	ACTH	niedociśnienie ortostatyczne, zasłabnięcia nudności, wymioty, jadłowstręt, chudnięcie podwyższona temperatura zmniejszona pigmentacja skóry tendencja do hipoglikemii
3	TSH	nietolerancja zimna sucha skóra, wypadanie włosów, spowolnienie psychofizyczne zaparcia, bradykardia, chrypka niedokrwistość, hiperlipidemia
4	LH i FSH	brak miesiączki, impotencja, spadek libido zanik lub brak trzeciorzędowych cech płciowych (owłosienie)
5	PRL	brak laktacji po porodzie

wykonać rezonans magnetyczny okolicy okołosiodłowej w celu ustalenia przyczyny jej uszkodzenia.

Leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki polega na stosowaniu substytucji hormonalnej w dawce indywidualnie dostosowanej.

Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczolowej (APS) to grupa chorób z autogresji, dla których charakterystyczne jest współwystępowanie pierwotnej niedoczynności kilku gruczołów wydzielania wewnętrznego. Opisano 3 typy autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruczolowej. Typ 1 charakteryzuje się występowaniem niedoczynności gruczołów wydzielania wewnętrznego - przytarczyc i kory nadnerczy z drożdżycą i dystrofią ektodermalną.

Typ 2 to współwystępowanie pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (ch. Addisona) i autoimmunologicznej choroby tarczycy - najczęściej Hashimoto, którym może towarzyszyć cukrzyca typu 1 [3]. Typ

3 to choroba, w której nie stwierdza się zaburzeń czynności kory nadnerczy. Choroby te nie ograniczają się wyłącznie do obecności zaburzeń hormonalnych, ale bardzo często współistnieją z innymi chorobami o etiologii autoimmunologicznej takimi jak: niedokrwistość Addisona-Biermera, tysiennie o podłożu autoimmunologicznym, bielactwo, choroba trzewna lub inne zespoły złego wchłaniania, myastenia gravis, zespół Sjogrena, RZS.

Najczęstszym z omawianych zespołów jest APS-2. W skład którego wchodzi: choroba Addisona (70%), autoimmunologiczna choroba tarczycy (70%), cukrzyca typu 1 (>50%), hipogonadyzm pierwotny (5-50%), niedokrwistość złośliwa (13%), bielactwo (4-5%), choroba trzewna (2-3%).

Autoprzeciwciałami występującymi w tym zespole są: przeciwciała przeciwtarczycowe (przeciwno tyreoperoaktydzie - anty-TPO i przeciwno tyreoglobulinie – anty-TG), przeciwciała przeciwnadnerczowe (antygenem jest białko enzymatyczne 21-hydroksylazy) oraz przeciwciała typowe dla cukrzycy typu

1 (przeciwwyspowa ICA, przeciwinulinowe IAA, przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego anty-GAD, przeciwko białkowej fosfatazie tyrozynowej IA-2).

APS-2 dziedziczy się w sposób wienologeny, wiele składowych zespołu jest związanych z układem HLA [4]. Głównym autoantygenem nadnerczowym jest 21-hydroksylaza (CYP21). Najczęściej rozpoczyna się niedoczynnością kory nadnerczy (ok 50% przypadków), cukrzyca typu 1 lub choroba Hashimoto pojawia się około 7 lat po objawach choroby Addisona (w 20% występują jednocześnie). Aby rozpoznać APS 2 należy spełnić minimum 2 z 3 kryteriów:

1. niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona)
2. choroba autoimmunologiczna tarczycy (zazwyczaj Hashimoto, czasem choroba Gravesa i Basedowa)
3. cukrzyca typu 1.

W omawianym przypadku mamy do czynienia ze współistnieniem pierwotnej i wtórnej niedoczynności kilku gruczołów wy-

dzielania wewnętrznego. Taka koincydencja była powodem trudności w ustaleniu rozpoznania, gdyż zaburzony został prawidłowy mechanizm ujemnych sprzężeń zwrotnych, na którym opiera się diagnostyka czynności układu dokrewnego. Przykładowo: pomimo pełnoobjawowej hipotyreozy nie rozpoznano u chorej niedoczynności tarczycy, gdyż wielokrotnie kontrolowane TSH mieściło się w granicach normy, co spowodowało, że nie oznaczono stężeń wolnych hormonów tarczycy.

#### Wnioski

1. Współistnienie pierwotnej i wtórnej niedoczynności gruczołów dokrewnych jest bardzo rzadką koincydencją, która może być przyczyną trudności diagnostycznych z powodu zaburzenia naturalnego mechanizmu ujemnych sprzężeń zwrotnych.

2. Leczenie pierwotnej i wtórnej niedoczynności gruczołów dokrewnych polega na stosowaniu hormonów egzogennych w dawkach substytucyjnych dobranych

indywidualnie.

3. W przypadku niedoczynności wielu gruczołów wydzielania wewnętrznego leczenie substytucyjne należy rozpocząć od stosowania hydrokortyzonu, a w drugiej kolejności można zastosować preparaty lewotyroksyny. Odwrotna sytuacja u osób z nieleczoną chorobą Addisona może spowodować objawy niedoczynności kory nadnerczy – zagrożenie życia.

#### Piśmiennictwo

1. **Szczeklik A:** Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2014. 2014; IV 4.3.1: 1104-1105; IV K 1.2: 1268
2. **Lakhotia M, Raj Pahadia H, Kumar H, Singh J, Tak S:** A case of autoimmune polyglandular syndrome (APS) type II with hypothyroidism, hypoadrenalism, and celiac disease – a rare combination. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: 1-2.
3. **Hunger Battefeld W, Fath K, Mandecka A, Kiehn-topf M, Kloos C. et al:** Prevalance of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1. *Med Klin.* 2009; 104: 183-191.
4. **Lewiński A:** Endokrynologia – postępy. *Medycyna Praktyczna* 2014; 7-8: 28-44.