

Diagnostika a diferenciální diagnostika hypokortikalizmu

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Hypokortikalismus je stav nedostatečné sekrece hormonů kůry nadledvin, především glukokortikoidů, a jeho příznaky jsou důsledkem nepochybné mezi jejich sekrecí a potřebou. Jedná se o závažný stav, mající ve své mírné podobě pouze nespecifické projevy, který ale může vyústit až do obrazu hypokortikální (addisonské) krize se šokovým stavem a rizikem úmrtí. Nezbytná je proto včasná a správná diagnostika a včasné nasazení substituční léčby. Bez ohledu na etiologii se základně orientujeme podle sérových koncentrací kortizolu ráno nalačno, při diagnostické nejistotě a k odhalení parciálního deficitu používáme dynamické stimulační testy, inzulinový a cortrosynový. Etiologickou diferenciální diagnostiku provádíme podle plazmatických koncentrací ACTH, zvýšené koncentrace svědčí pro primární (periferní) etiologii, nezvýšené (normální nebo snížené) koncentrace pro sekundární (centrální) etiologii. Článek shrnuje základní klinický obraz a současný pohled na diagnostiku a diferenciální diagnostiku hypokortikalizmu.

Klíčová slova: hypokortikalismus, kortizol, nadledviny, hypofýza, Addison.

Diagnosis and differential diagnosis of hypocorticism

Hypocorticism is a state of insufficient secretion of adrenal cortex hormones mainly that of glucocorticoids and its clinical signs reflect a disproportion between their secretion and demands. It is a serious state with nonspecific signs in mild forms; however, it can progress to severe addisonian crisis with circulatory failure and a risk of death. Early establishment of correct diagnosis and immediate introduction of replacement therapy are therefore essential. Assessment of morning serum cortisol levels is a basic examination to detect hypocorticism regardless of aetiology. In partial deficiency and in case of uncertainty dynamic testing using insulin tolerance or ACTH test is employed. For differential diagnosis between peripheral (primary) and central (secondary) causes measurement of morning ACTH plasma levels is used and elevated levels indicate primary cause and decreased or normal levels indicate secondary cause. Present article covers current view of diagnosis and differential diagnosis of hypocorticism.

Key words: hypocorticism, cortisol, adrenals, pituitary, Addison.

Interní Med. 2014; 16(3): 119–122

DEFINICE

Hypokortikalismus je stav způsobený sníženou sekrecí steroidních hormonů kůry nadledvin a jejich sníženým působením na buňky a tkáň organismu.

ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Primární (periferní) hypokortikalismus (Addisonova choroba) je převažující etiologickou formou hypokortikalizmu. Jeho nejčastější příčinou je autoimunitní poškození kůry nadledvin, představující v civilizovaných zemích přibližně 80 % případů periferního hypokortikalizmu. Ostatní příčiny jsou výrazně méně časté a jsou shrnuty v tabulce 1. U periferního hypokortikalizmu jsou postiženy všechny tři funkční zóny kůry nadledvin a dochází proto k poruše sekrece všech steroidů kůry nadledvin, tedy mineralokortikoidů, glukokortikoidů a androgenů.

Sekundární (centrální) hypokortikalismus je méně častou příčinou hypokortikalizmu. Z organických centrálních příčin je nejčastější poškození hypotalamo-hypofyzárního systému tumory či stavy po jejich léčbě. Častý je funkční útlum sekrece kortikoliberinu (CRH) a adrenokortikotropního hormonu (ACTH) v důsledku předchozího hyperkortizolizmu exogenního (léčba glukokortikoidy) či endogenního. Shrnutí příčin hypokortikalizmu je v tabulce 1. U centrálního hypokortikalizmu je alterována sekrece glukokortikoidů a androgenů v zona fasciculata a zona reticularis kůry nadledvin, které jsou regulovány osou hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Sekrece mineralokortikoidů v zona glomerulosa je pod vlivem systému renin-angiotensin a je tedy u centrálního hypokortikalizmu zachována.

Tabulka 1. Příčiny adrenokortikální insuficience

Primární adrenokortikální insuficience	Sekundární adrenokortikální insuficience
Časté příčiny: Autoimunitní (cca 80 %) Tuberkulóza (cca 20 %)	Časté příčiny: Tumory hypotalamo-hypofyzární oblasti nebo stavy po jejich léčbě Suprese osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny

Primární adrenokortikální insuficience**Vzácné příčiny:**

Hemoragie do nadledvin (Waterhouseův-Friderichsenův syndrom)
 Trombóza nadledvinových žil
 Infekce (mykotická, HIV, CMV)
 Metastázy do nadledvin
 Amyloidóza
 Sarkoidóza
 Hemochromatóza
 Adrenoleukodystrofie
 Kongenitální adrenální hypoplazie (mutace DAX-1 genu, mutace SF-1 genu)
 Syndromy rezistence na ACTH (AAA syndrom, mutace MC2-R)

Ozáření

Stavy po adrenalectomii

Léčba inhibitory steroidogeneze

Enzymatické defekty

ACTH – adrenokortikotropní hormon

CMV – cytomegalovirus

HIV – virus lidského imunodeficitu

MC2-R – receptor pro melanokortin 2. typu

POMC – proopiomelanokortin

Sekundární adrenokortikální insuficience**Méně časté příčiny:**

Autoimunitní hypophysitis
 Krvácení do hypotalamo-hypofyzární oblasti
 Infarkce hypofýzy (poporodní-Sheehanův syndrom)
 Meningitis, meningoencefalitis
 Granulomatózní onemocnění (sarkoidóza, tuberkulóza, eozinofilní granulom)
 Kraniocerebrální trauma
 Metastázy do hypotalamo-hypofyzární oblasti
 Iradiace hypotalamo-hypofyzární oblasti
 Izolovaný deficit ACTH (idiopatický, autoimunitní hypophysitis, mutace TRIT genu, mutace genu pro POMC, poruchy postranlační modifikace POMC)

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz hypokortikalizmu vzniká v důsledku nepoměru mezi produkcí a potřebou kortikosteroidů v organismu.

CHRONICKÝ HYPOKORTIKALIZMUS

Klinické příznaky hypokortikalizmu jsou většinou zvláště v počátku nespecifické. Patří mezi ně: Únavnost, slabost, nevykonnost, nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, ale i průjem, závratě posturálního charakteru, bolesti svalů, bolesti kloubů. Z objektivních příznaků se vyskytují: hypotenze, hubnutí, u autonomně podmíněných forem může být vitiligo. V laboratorním obrazu se vyskytují: hyponatremie, hyperkalemie, hyperkalcemie, vzestup koncentrací urey a kreatininu, anémie, eozinofilie. Souhrn příznaků viz tabulka 2.

U periferních forem jsou výraznější příznaky z mineralokortikoidního deficitu (hypotenze, minerálové změny) a hyperpigmentace z hypersekrece molekuly proopiomelanokortinu, jehož součástí kromě jiného ACTH a melanocyty stimulující hormon (α -MSH). Hyperpigmentace se vyskytují na sliznicích (grafitové skvrny), v místech exponovaných slunečnímu záření, v linea alba, v jizvách, periareolárně, perigenitálně (obrázek 1 a 2.)

Tabulka 2. Příznaky chronické adrenokortikální insuficience a jejich výskyt

Příznak	Frekvence (přibližně v %)
Slabost, unavitelnost	100 %
Nechutenství	100 %
Hubnutí	100 %
Ortostatická hypotenze	90 %
Hyperpigmentace (u primární AI)	90 %
Nauzea, zvracení, průjem	50 %
Arthralgie, myalgie	10 %
Bolesti břicha	10 %
Posturální vertigo, pocit nestability	10 %
Kalcifikace v oblasti nadledvin (u primární AI)	10 %
Vitiligo (u primární AI)	5 %

AI – adrenokortikální insuficience

Upraveno dle: Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal insufficiency. In: De Groot LJ, Jameson, JL. (Eds), Endocrinology. 4th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA 2001: 1685.

Obrázek 1. Vzhled obličeje pacientky s Addisonovou chorobou (z archivu autora)



Obrázek 2. Hyperpigmentace v dlaňových rýhách u pacientky s Addisonovou chorobou (z archivu autora)



U centrálních forem se hyperpigmentace nevyskytují a bývají méně nápadné příznaky z mineralokortikoidního deficitu.

AKUTNÍ HYPOKORTIKALIZMUS

Akutní hypokortikalismus (addisonská krize) vzniká v důsledku akutního nepoměru mezi produkcí a potřebou kortikosteroidů. Může vznikat jako primomaniestace hypokortikalizmu, nebo na podkladě preexistujícího chronického hypokortikalizmu. Pro klinický obraz jsou charakteristické postupně progresující hypotenze, tachykardie a šokový stav, zvýšená tělesná teplota, hyperkalemie a sklon k hypoglykémii. Pokud není včas zahájena intenzivní léčba, může končit úmrtím.

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnostika je založena na posouzení sérových či plazmatických koncentrací kortizolu, a to bazálně (ráno nalačno) nebo v případě potřeby v průběhu dynamických stimulačních testů. Diferenciální diagnostika pak na hodnocení plazmatických koncentrací ACTH event. dalších metodách dle uvažované etiologie.

DIAGNOSTIKA

KONCENTRACE KORTIZOLU V SÉRU ČI PLAZMĚ

BAZÁLNÍ KONCENTRACE

Kortizolemii stanovujeme ráno nalačno. Pokud je pacient již léčen hydrokortisonem, je nutné vyšetření provádět po jeho 24hod. vysazení. Pokud je léčen jinými glukokortikoidy, je před eventuálním testováním nutná delší doba vysazení nebo v případě potřeby převedení na hydrokortison a po několika dnech podávání hydrokortisonu jeho vysazení 24hod. před provedením odběrů.

Ranní koncentrace kortizolu pod 150 nmol/l svědčí pro hypokortikalismus, koncentrace nad 450 nmol/l svědčí pro normální sekreci kortizolu.

V případě koncentrací mezi 150 a 450 nmol/l musíme při podezření na hypokortikalismus vyloučit jeho parciální formu provedením dynamických stimulačních testů:

DYNAMICKÉ TESTY

Inzulinový toleranční test (ITT) je zlatým standardem při vyšetření funkce osy HPA. Stimulem pro sekreci kortizolu je hypoglykemie pod 2,2 mmol/l (podmínka správného provedení testu), kterou dosahujeme intravenózním podáním krátkodobého inzulínu v individuální dávce, která se nejčastěji pohybuje mezi 0,1–0,2 IU inzulínu/kg hmotnosti pacienta. Za normální výsledek považujeme normální bazální kortizolemii a její stimulaci nad 500 nmol/l po hypoglykémii. ITT je kontraindikován u záchvatovitých onemocnění (epilepsie), těžké ischemické choroby srdeční, některých dalších závažných onemocnění, technicky problematické může být provedení u diabetiků. ITT musí být prováděn u poučeného pracovníka ve zdravotnickém zařízení, za přítomnosti lékaře.

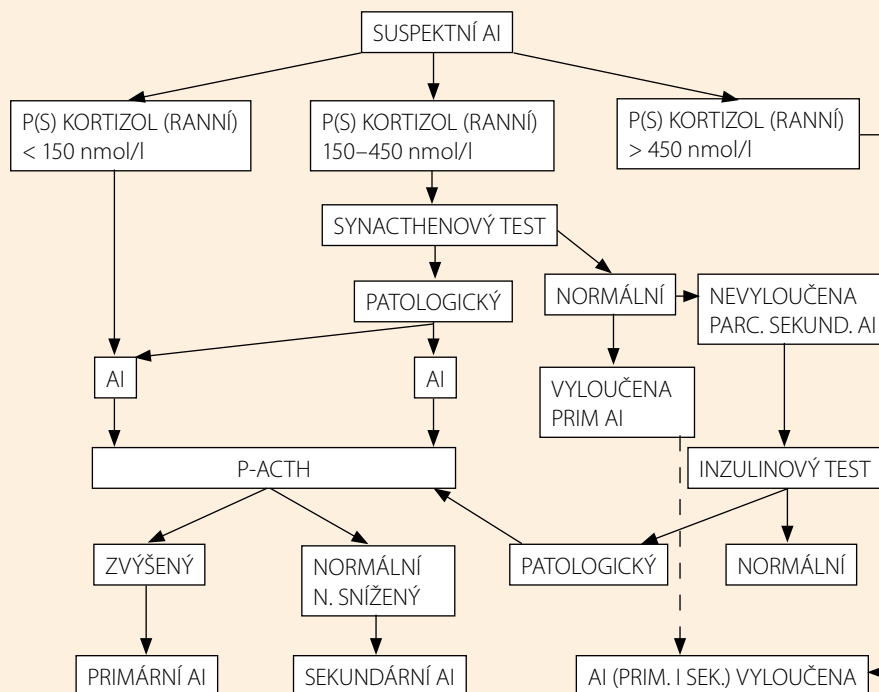
Synacthenový (cortrosynový, krátký ACTH) test provádíme především při kontraindikaci ITT. Jeho provedení je jednodušší a bezpečnější. Spolehlivě vylučuje periferní hypokortikalismus a významnější délou trvající centrální hypokortikalismus. Nemusí být spolehlivý u mírného centrálního hypokortikalizmu. U testu opět hodnotíme kortizolemii nalačno a po podání tetracosactidu. Tetracosactid podáváme i. v. Je doporučováno podávání různých dávek, dříve rutinně dávky 250 µg, v současnosti častěji nízkých dávek, 10 či 1 µg. Jako normální hodnotíme test, pokud je normální bazální kortizolemie a poststimulační kortizolemie přesáhne 550 nmol/l. Nižší hodnoty svědčí pro hypokortikalismus.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

PLAZMATICKÉ KONCENTRACE ACTH

ACTH vyšetřujeme ráno nalačno. Je doporučeno provést nejméně 2 nezávislá stanovení ACTH. Zvýšené koncentrace ACTH (dle konkrétní diagnostické soupravy nad 60 pg/ml) svědčí při prokázaném hypokortikalizmu pro jeho primární (periferní) etiologii. Normální nebo snížené koncentrace ACTH (pod 60 pg/ml) svědčí při prokázaném hypokortikalizmu pro jeho sekundární (centrální) etiologii. Algoritmus diagnostiky a diferenciální diagnostiky hypokortikalizmu je uveden na obrázku 3.

Obrázek 3. Algoritmus diagnostiky a diferenciální diagnostiky adrenokortikální insuficience



ACTH – adrenokortikotropní hormon; AI – adrenokortikální insuficience

ZOBRAZOVACÍ METODY

ZOBRAZOVACÍ METODY NADLEDVIN

Metody k zobrazení nadledvin indukujeme po průkazu primárního (periferního) hypokortikalizmu. Ultrasonografie (USG) je levnou, dostupnou a reprodukovatelnou metodou zobrazení nadledvin. Zobrazení oblasti nadledvin a výpovědní hodnota USG jsou však závislé na kvalitě přístroje, zkušenosti vyšetřujícího a také „vyšetřitelnosti“ pacienta. U dospělých jedinců obvykle normální nadledviny spolehlivě nezobrazíme a při vyšetřování pacientů s hypokortikalizmem má USG spíše orientační hodnotu např. k vyloučení bilaterální expanze nadledvin. U všech pacientů s prokázaným periferním hypokortikalizmem je proto indikována výpočetní tomografie (CT) či magnetická rezonance (MR), které nám umožní posoudit morfolologii nadledvin s výrazně vyšší spolehlivostí.

ZOBRAZOVACÍ METODY HYPOTALAMO-HYPOFYZÁRNÍ OBLASTI

Zobrazení této oblasti indukujeme po průkazu sekundárního (centrálního) hypokortikalizmu. Metodou první volby při zobrazení hypotalamo-hypofyzární oblasti u pacientů je MR. CT indukujeme pouze při kontraindikaci MR

Literatura

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361: 1881–1893.
2. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short synacthen test: Implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. Clin Endocrinol 1998; 49: 287–292.
3. Ertuck E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycaemia test. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2350–2354.
4. Kršek M. Pacient s adrenokortikální insuficiencí v ordinaci internisty. Interní medicína pro praxi 2011; 13 (4): 163–166.
5. Kršek, M. Adrenální nedostatečnost. (s. 20–22). In: Stárka L. (Ed.). Lékařské repertorium. Endokrinologie. Triton, Praha, Česká republika, 2010, s. 20–22.
6. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1206–1212.
7. Stewart PM. Glucocorticoid deficiency. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. (Eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 11th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, USA 2008: 477–485.

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2013
Článek přijat k publikaci: 18. 12. 2013

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.
3. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
michal.krsek@lf1.cuni.cz