

Hypopituitarismus: substituční terapie

V. Olšovská

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Hypopituitarismus je stav spojený s nedostatečnou funkcí adenohypofýzy. Vzniká při destrukci větší části adenohypofýzy. Může se jednat o izolovaný deficit nebo kombinovanou poruchu – panhypopituitarismus. Nejčastější příčinou jsou expanze v oblasti турецkého sedla, ozáření, traumata záněty, krvácení, poporodní ischemická nekróza (Sheehanův syndrom) nebo postižení hypotalamu. U idiopatického hypopituitarismu zůstává příčina nejasná. Klinický obraz: u dětí bývá nejčastější deficit růstového hormonu, který se projevuje retardací růstu. Někdy se kombinuje s deficitem gonadotropinů, který je příčinou opoždění nástupu puberty. V dospělosti klinický obraz odpovídá stupni a typu postižení jednotlivých hypofyzárních funkcí. Diagnostika se řídí klinickým obrazem a laboratorním stanovením hypofyzárních hormonů spolu s hormony příslušných periferních žláz. U hraničních nálezů musíme k upřesnění diagnostiky použít dynamické stimulační testy. Terapie: expanzivní procesy v oblasti hypofýzy řešíme operací nebo ozářením, nejčastěji gama nožem. Přetrvávající hormonální deficity se pak substituují hormony periferních žláz. Hypokorticismus léčíme hydrokortizonem v dávce 10–30 mg denně perorálně s respektováním diurnálního rytmu. Při zátěži je nutno upravit dávku a dekompenzaci stavu, pituitární krizi nebo operace je nutno zajistit parenterálním hydrokortizonem. Hypotyreózu léčíme tyroxinem, obvyklá substituční dávka se pohybuje kolem 50–150 µg denně. Dávku titrujeme podle klinického stavu a hladiny volného tyroxinu. Hypogonadismus u mužů substituujeme testosteronem. U žen kombinací estrogenů a gestagenů cyklicky nebo kontinuálně. Chceme-li dosáhnout fertility, musíme u obou pohlaví přikročit k přechodnému podávání injekčních gonadotropinů nebo gonadoliberinu. Terapie růstovým hormonem je indikována u dětí a dále u dospělých s těžkým, klinicky manifestním deficitem GH, kde jeho podávání jednoznačně zlepšuje kvalitu života, vede k nárůstu netukové tělesné hmoty, kostní denzity a zlepšení metabolických parametrů.

Klíčová slova: hypopituitarismus – poruchy hypotalamu – substituční terapie

Hypopituitarism – substitution therapy

Summary: Hypopituitarism is a condition linked with insufficient function of the adenohypophyse and occurs in the case of destruction of its greater part. It may take the form of an isolated deficit or a combined disorder – panhypopituitarism. The most common cause is an expansion in the region of sella turcica, irradiation, traumas, inflammations, bleeding, puerperal ischemic necrosis (Sheehan syndrome) or an affection of the hypothalamus. The cause remains unclear in the case of idiopathic hypopituitarism. Clinical picture: the most common case in children is the deficit of the growth hormone, manifested by retarded growth. Sometimes it is combined with the deficit of gonadotropins which causes pubertas tarda. The clinical picture in adult patients is proportionate to the degree and type of disorder of the different hypophysial functions. Diagnosing of the disease is based on the clinical picture and laboratory examination of hypophysial hormones together with the respective peripheral gland hormones. Dynamic stimulation tests need to be used for more precise diagnosis in the case of threshold results. Therapy: expansive processes in the region of the hypophysis are treated by surgery or irradiation, mostly using the gamma knife. Substitution by peripheral gland hormones is used in persistent hormonal deficits. Hypocorticism is treated by hydrocortizone at a dose of 10–30 mg per day administered per os, respecting the diurnal rhythm. The dose should be adjusted in case of strain, and parenterally administered hydrocortizone is necessary in the case of decompensation, pituitary crisis or surgery. Hypothyreosis is treated by thyroxin, the usual substitution dose ranging between 50 and 150 µg per day. The dose is titrated according to the clinical condition and free thyroxin level. Testosterone substitution therapy is used to treat male hypogonadism. In women, a combination of estrogens and gestagens is used on a cyclic or a continuous basis. If fertility is the therapeutic objective, temporary administration of injection gonadotropins or gonadoliberin is necessary in both the sexes. Therapy with growth hormone is indicated in children and in adults with severe, clinically manifested deficit of GH where its administration clearly improves the quality of life, promotes the growth of lean body mass, an increase in bone density and the improvement of metabolic parameters.

Key words: hypopituitarism – hypothalamus disorders – substitution therapy

Úvod

Hypopituitarismus je stav spojený s nedostatečnou funkcí adenohypofýzy. Při postižení jednoho hypofyzárního hormonu hovoříme o izolovaném

deficitu, který bývá častěji vrozený. Získaná postižení bývají spíše kombinovaná a výpadek všech funkcí adenohypofýzy se označuje jako **panhypopituitarismus**. Diabetes insipidus

se klasifikuje jako samostatná nozologická jednotka.

Příčiny **vrozených poruch** mohou být genetické, k poškození hypofýzy může také dojít in utero, případně

Tab. 1. Příčiny hypopituitarizmu.

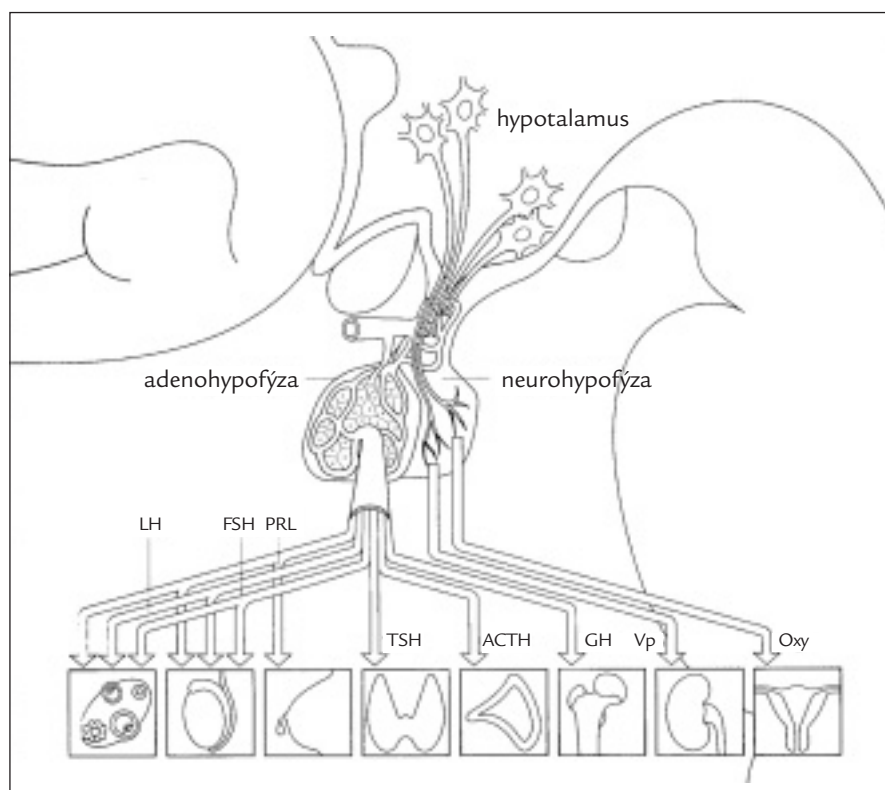
Prenatální příčiny	poruchy morfogeneze a diferenciacie hypofýzy, genové mutace
Perinatální příčiny	krvácení, porod koncem pánevním, kleštový porod, asfyxie
Postnatální příčiny	
- nádory hypotalamu a hypofýzy	adenomy, kraniofaryngeom, meningeom, gliom optiku, metastázy, germinom, histiocytóza
- záněty	autoimunitní hypofyzitida, meningoencefalitida, abscesy, TBC
- nekróza	hemoragická infarcerace, Sheehenův syndrom
- infiltrativní procesy	sarkoidóza, hemochromatóza, neurofibromatóza
- další mechanické příčiny	potraumatické poškození, stav po radioterapii, cysty, aneurysma, stav po hypofýsektomii
- hypotalamický hypopituitarismus	tumory – germinom, kraniofaryngeom, histiocytóza Kallmanův syndrom, syndrom Prader-Willi, Frölichův syndrom
- idiopatický hypopituitarismus	příčina nejasná

tuitarismus), nejčastěji při tumorech v této oblasti (kraniofaryngeom, germinom). Hypotalamické syndromy, které se manifestují v dětství, mohou být důsledkem genetických defektů nebo poškozením při porodu. Kallmanův syndrom (olfaktogenitální dysplazie) je spojený s hypotalamickým hypogonadizmem a anosmií. Další porucha hypotalamického původu – Frölichův syndrom (dystrophia adiposogenitalis) je kombinací hypogonadizmu a obezity, u syndromu Praderové-Williho se jedná o postižení spojené s malým vzrůstem, obezitou, mentální retardací, hypogonadizmem a kryptorchizmem. U idiopatického hypopituitarizmu zůstává příčina nejasná (tab. 1).

Klinický obraz

U dětí bývá nejčastější deficit růstového hormonu, který je často izolovaný a projevuje se retardací růstu a pokud není léčen, pak hypofyzárním nánizmem. Někdy se kombinuje s deficitem gonadotropinů, který je příčinou opožděného nebo chybějícího nástupu puberty a rozvoje pohlavních znaků.

Při organickém postižení hypofýzy jsou častější vícečetná postižení hypofyzárních funkcí a obvykle (ale ne vždy) nejprve klesá sekrece růstového hormonu (GH), pak gonadotropinů (FSH, LH) a nakonec tyreotropinu (TSH) a adrenokortikotropinu (ACTH). Výjimku tvoří autoimunitní lymfocytární hypofyzitida, při níž bývá nejčastěji postižena funkce adrenokortikotropní a tyreotropní. Klinický obraz hypopituitarizmu odpovídá stupni a typu postižení jednotlivých hypofyzárních funkcí. Nedostatek růstového hormonu u dospělých osob se projevuje změnami tělesného složení s poklesem svalové a kostní hmoty, s nárůstem tukové hmoty, únavou, sníženou výkonností a sklonem k depresím. Součástí syndromu deficitu růstového hormonu u dospělých osob jsou metabolické změny, především dyslipidemie, snížená inzulínová senzitivita a prokoagulační stav, které mohou zvyšovat kardiovaskulární morbiditu postižených



Obr. 1. Funkce hypofýzy.

perinatálně. **Získané deficity** způsobují nejčastěji expanze v oblasti tureckého sedla, stavy po ozáření hypofýzy, traumata včetně operačního, záněty (autoimunitní lymfocytární hypofyzi-

tis, TBC, sarkoidóza), krvácení, poporodní ischemická nekróza (Sheehanův syndrom), hemochromatóza. Příčinou hypopituitarizmu může být i postižení hypotalamu (hypotalamický hypopi-

osob. Deficit LH a FSH vede k poklesu libida, potence, spermatogeneze, u žen k poruchám menstruačního cyklu (oligomenorea, amenorea), regresi pohlavních znaků, atrofii kůže, osteoporóze. Nedostatek tyreostimulačního hormonu způsobuje centrální hypotyreózu s únavností, spavostí, intolerancí chladu, hypotermií, bradykardií a prosáknutím podkoží. Snížená adrenokortikotropní funkce způsobuje centrální hypokorticismus s únavností, intolerancí zátěže, v těžších případech hypotenzi s hyponatremií a sklonem k hypoglykemii. V důsledku akutního stresu (úraz, operace, infekce) se může u neléčených nebo nedostatečně léčených nemocných s panhypopituitarizmem vyvinout **hypopituitární krize** s projevy centrálního hypokorticismu, při němž je v popředí těžká hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie, porucha vědomí, případně i s projevy těžké hypotyreózy – respirační insuficience, hypotermií, bradykardií. Pokud dojde k akutnímu poškození funkce hypofýzy (krvácení do tumoru, traumata apod), dominují kromě neurologické a oční symptomatologie příznaky adrenokortikotropní insuficience (centrální hypotyreóza a hypogonadismus se projeví až s odstupem po vyčerpání zásob hormonů v periferních žlázách a tkáních). Výpadek sekrece prolaktinu je vzácný a klinicky se neprojevuje.

Diagnostika

Podezření dané anamnézou (proběhlá onemocnění hypofýzy) a klinickým obrazem potvrdí laboratorní stanovení hypofyzárních hormonů spolu s hormony příslušných periferních žláz.

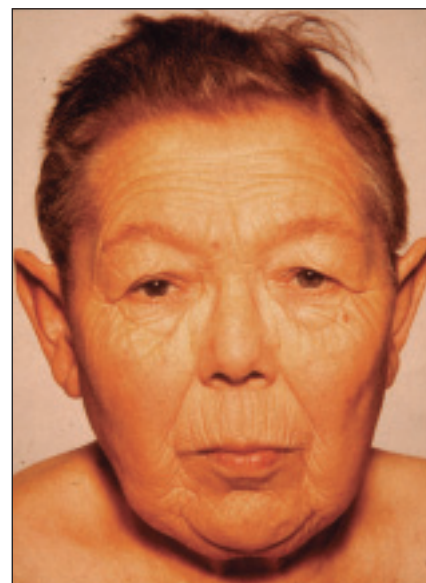
Obecně platí, že nízká hladina hormonu periferní žlázy při současně nízké nebo normální hladině tropního hormonu znamená centrální, tedy hypofyzární, eventuálně hypotalamickou hypofunkci. U hraničních nálezů musíme k upřesnění diagnostiky použít dynamické stimulační testy. Hladiny růstového hormonu kolísají u zdravých osob v sekrečních pulzech

a zachycená nízká hladina GH nemusí znamenat jeho deficit. Proto je nutné vyšetřit i hladinu IGF-1 (inzulinu podobného růstového faktoru 1), která bývá snižena a deficit GH definitivně potvrdit stimulačními testy, nejčastěji inzulinovým tolerančním testem. Stejný test se hodí i pro posouzení kortikotropní funkce hypotalamohypofyzární osy. Ke stimulaci TSH a prolaktinu lze použít test s tyreoliberinem (TRH) a ke stimulaci gonadotropinů test gonadoliberinem (GnRH, LH-RH).

Ze zobrazovacích vyšetření je nej přesnější je zobrazení hypofýzy magnetickou rezonancí, která je nutná k vyloučení organické léze, při expanzi je nutno doplnit vyšetření perimetru k vyloučení útlaku zrakové dráhy. Stanovení prolaktinu je nutností. Jednak umožní diagnostikovat prolaktinom a jednak samotná hyperprolaktinémie i bez organického procesu v hypofýze může být příčinou centrálního hypogonadizmu. V klinickém obrazu se centrální a periferní poruchy odlišují často menším stupněm klinických příznaků u centrálních forem, neboť periferní žláza si obvykle zachovává určitou schopnost bazální sekrece hormonů. U centrálního hypokorticismu nejsou přítomny pigmentace jako u Addisonovy choroby, také nebývá alterována tvorba nadledvinových mineralokortikoidů (aldosteronu), jehož sekrece je řízena především systémem RAA.

Terapie

Expanzivní procesy v oblasti hypofýzy je nutné řešit chirurgicky, a pokud je prokázán hypopituitarismus, vždy po předoperační substituci centrálního hypokorticismu a hypotyreózy. Operují se expanze, které způsobují příznaky tlaku na okolí, progredují, nebo jsou větší než 2 cm. Kritérium velikosti je relativní, záleží na celkovém stavu nemocného, riziku a přínosu operace. Nejčastěji se operace provádějí transsfenoideálním přístupem, při velké paraselární nebo supraselární propagaci tumoru je někdy nutno operovat



Obr. 2. Klinický obraz neléčeného hypopituitarizmu.

transkraniálně nebo kombinací obou metod. Případná rezidua tumoru nebo recidivy se ozařují gama nožem nebo (pokud velikost ložiska nebo vzdálenost od zrakové dráhy neumožní terapii gama nožem) frakcionovaně lineárním urychlovačem. Gama nůž je výhodnější pro možnost použití větší dávky a menším zasažením okolních tkání. Radioterapii lze použít i v případech, v nichž je operační zákrok velkým rizikem nebo ho pacient odmítá.

Přetrvávající hormonální deficity se substituují hormony periferních žláz.

Hypokorticismus léčíme hydrokortizonem v dávce 10–30 mg denně perorálně s respektováním diurnálního rytmu – nejvyšší dávku ráno, menší v poledne, nejmenší nebo žádnou večer. Při zátěži (mimořádná námaha, horečnaté onemocnění, stres) pacient sám přechodně zvyšuje dávku na 2- až 3násobek, vážnější úraz nebo operace je nutno zajistit parenterálním hydrokortizonem podobně jako u periferní formy hypokorticismu. Parenterální aplikace je také nutná při nemožnosti perorálního příjmu, např. při zvracení. Pacient má být poučen a trvale nosit doklad upozorňující na hypokorticismus. Při určení dávky se řídíme klinickým stavem a laboratorním nálezem (ionty, odpady kortizolu do moči za

24 hod, případně kortizolem v séru) a podáváme co nejmenší potřebnou dávku, kterou při zátěži nemocný zvyšuje. Místo hydrokortizonu lze užít prednison, léčba se pak obtížněji monitoruje. Mineralokortikoidy v substituci obvykle nebývají potřeba, osa renin-angiotenzin-aldosteron není porušena.

Hypotyreózu léčíme tyroxinem, obvyklá substituční dávka se pohybuje kolem 100 µg denně perorálně v jedné ranní dávce. Dávku titrujeme podle klinického stavu a hladiny volného tyroxinu.

Hypogonadismus u mužů substituujeme testosteronem. Vhodné jsou preparáty schopné udržet dlouhodobě vyrovnanou hladinu – transdermální náplasti nebo injekční estery s velmi dlouhým poločasem (testosteron buclikát, cipionát nebo undekanoát), nebo podáváme testosteron undekanoát v tabletách po jídle (resorbuje se lymfou a obchází játra) 80–160 mg denně. U mladších mužů se nejčastěji používá intramuskulárně směs esterů Sustanon 250 mg 1krát za 2–4 týdny. U tablet se řídíme hlavně klinickým účinkem, u injekcí i podle hladiny testosteronu před další dávkou. U žen používáme kombinované estrogen-gestagení přípravky, v mladším věku podávané k zachování menses cyklicky transdermálně nebo v tabletách. U starších žen je podáváme kontinuálně. Snažíme se o nejmenší potřebnou dávku, která udrží menses nebo (u kontinuálního podávání) hladinu estradiolu v normě pro folikulární fázi. Preferu-

jeme přirozený estradiol a jeho estery před polosyntetickými deriváty. Injekční forma je méně vhodná, protože se jedná o chronickou léčbu. Gestageny jsou u žen s dělohou léčených estrogeny nutnou prevencí karcinomu endometria. Substituce pohlavními hormony periferních žláz je nutná k udržení sekundárních pohlavních znaků, libida, potence a zabránění atrofii periferních pohlavních orgánů. Chceme-li dosáhnout fertility, musíme u obou pohlaví přikročit k přechodnému podávání injekčních gonadotropinů nebo gonadoliberinu (u hypotalamických poruch) pulzní pumpou k dosažení zrání folikulu, ovulace a gravidity. Pouze v lehčích případech je možno stimulovat hypofýzu klomifenem, blokátorem estrogenních zpětnovazebných receptorů.

Terapie **růstovým hormonem** je indikována u dětí, u dospělých s přítomným těžkým, klinicky manifestním deficitem, kde jeho podávání jednoznačně zlepšuje kvalitu života, vede také k nárůstu netukové tělesné hmoty, kostní denzity a zlepšení metabolických parametrů. Podává se subkutánně 1krát denně, dávka se titruje podle hladiny IGF-1 pro daný věk a obvykle se pohybuje u dospělých osob kolem 1 IU (0,3 mg) denně.

Hypopituitární krizi léčíme rehydratací, parenterálním hydrokortizonem v infuzích fyziologického roztoku (200 mg intravenózně na počátku a dále 100 mg po 6–8 hod) a tyroxinem v kontinuální infuzi, perorálně nebo nazogastickou sondou v dávce

100 µg/den. Tyroxin nasazujeme do substituce vždy až po zavedení terapie glukokortikoidy. Obvykle je nutná parenterální výživa, péče o vnitřní prostředí, u těžké centrální hypotyreózy často podpůrná nebo řízená ventilace a dočasná kardiostimulace. Je nutno řešit i vyvolávající příčinu stavu (infekce, krvácení do tumoru apod).

Závěr

S výjimkou hypopituitarizmu, který se upraví po operačním odstranění expance hypofýzy a vzácných případů úpravy u těhotenské lymfocytární hypofýzidy, se jedná o trvalá onemocnění s nutností celoživotní substituce, ale při správné terapii a dobré spolupráci nemocného s příznivou prognózou.

Literatura

1. Kreze Aet al. Všeobecná a klinická endokrinologie. Bratislava: AEP 2004: 144–152.
2. Larsen PR, Kronenberg H, Melme S et al. William's Textbook of Endocrinology. Philadelphia: SW Saunders 2002: 252–261.
3. Stárka L, Zamrazil V et al. Základy klinické endokrinologie. Praha: Maxdorf 2005: 60–66.
4. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA et al. The growth hormone deficiency syndrome in adults. Clin Endocrinol 1992; 37: 387–397.

MUDr. Věra Olšovská, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: vera.olsovska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 21. 5. 2007

www.kardiologickarevue.cz