

Magdalena Ignaszak-
-Szczepaniak,
Wanda Horst-Sikorska

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroby układu oddechowego a układ dokrewny — część II

Objawy i zespoły endokrynne w przebiegu chorób układu oddechowego

Respiratory system diseases
and endocrine system — part II

Symptoms and endocrine syndroms
related to respiratory system disease

STRESZCZENIE

Obraz kliniczny endokrynopatii współistniejących z chorobami układu oddechowego cechuje atypowość objawów lub skąpoobjawowość. Objawy endokrynologiczne mogą być zarówno pierwszym objawem choroby układu oddechowego, jak i stanem towarzyszącym, wskaźnikiem progresji lub powikłaniem schorzenia dróg oddechowych, jak również konsekwencją podjętego leczenia. Do chorób układu oddechowego, w których występują objawy lub zespoły endokrynne, należą: rak płuca, gruźlica oraz stany zapalne i obturacyjne dróg oddechowych. W pracy przedstawiono także zasady racjonalnej korytkoterapii oraz zwrócono uwagę na konsekwencje stosowania ponadfizjologicznych dawek glikokortykosteroidów.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 6–15

słowa kluczowe: zespoły paraneoplastyczne, SIADH, hiperkalcemia, zespół Cushinga, choroba Addisona

ABSTRACT

The clinical presentation of endocrinopathy related to respiratory system diseases is atypical or clinically silent. Endocrine symptoms can be either the first manifestation of respiratory disease or marker of its progression as well as disorders' complication or the consequence of treatment. Respiratory system diseases which present with en-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Ignaszak-Szczepaniak
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel.: (61) 869 11 44
e-mail: maszczep@ump.edu.pl

doctrine symptoms or syndromes include: lung cancer, tuberculosis, inflammatory and obstructive respiratory disorders.

Authors also present the rules for reasonable steroid use and the consequences of high doses of steroids therapy.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 6–15

key words: paraneoplastic syndrome, SIADH, hypercalcaemia, Cushing's syndrome, Addison's disease

WSTĘP

Przewlekłe schorzenia układu oddechowego stanowią ważny problem kliniczny w codziennej praktyce lekarza rodzinnego. Wystąpienie objawów endokrynologicznych w przebiegu tych chorób może wynikać zarówno z patologii układu dokrewnego, jak i wiązać się z progresją choroby układu oddechowego. Różnicowanie tych stanów często stanowi wyzwanie diagnostyczne. W odróżnieniu od pierwotnych endokrynopatii, które zwykle charakteryzuje bardzo „podręcznikowy” obraz kliniczny, symptomatologia zespołów endokrynnych wywołanych chorobami układu oddechowego jest często uboga, a objawy są mało charakterystyczne. Najczęściej występują pojedyncze, izolowane dolegliwości. Na przykład osłabienie, nudności, wymioty, zaburzenia elektrolitowe mogą wynikać zarówno z progresji choroby podstawowej [przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) czy raka płuca], jak i stanowić objaw dodatkowo rozwijających się u tych chorych zaburzeń endokrynnych [np. hiperkalcemii, zespołu Schwartz-Barttera, czyli zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*)]. Największych trudności diagnostycznych przysparza różnicowanie ekotopowego wydzielania hormonów, które może stanowić nieoczekiwane pierwsze symptom choroby nowotworowej płuc, z pierwotnym zespołem endokrynym. Zwłaszcza w tych przypadkach nietypowy

obraz kliniczny i/lub wyniki badań laboratoryjnych powinny budzić podejrzenie.

Autorzy pragną podkreślić, że obraz kliniczny endokrynopatii w chorobach układu oddechowego cechuje atypowość objawów lub skąpoobjawowość. Objawy endokrynologiczne mogą być zarówno pierwszym objawem choroby układu oddechowego, jak i stanem towarzyszącym, wskaźnikiem progresji albo powikłaniem schorzenia dróg oddechowych (niedoczynność kory nadnerczy) lub konsekwencją podjętego leczenia (steroidoterapia). Wśród chorób układu oddechowego, którym mogą towarzyszyć zespoły endokrynne, należy wymienić: raka płuc, gruźlicę oraz stany zapalne i obturacyjne dróg oddechowych. W pracy przedstawiono także zasady racjonalnej steroidoterapii oraz zwrócono uwagę na konsekwencje stosowania ponadfizjologicznych dawek glikokortykosteroidów.

Rak płuca należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych, zajmując pierwsze miejsce wśród onkologicznych przyczyn zgonów wśród mężczyzn. Pierwsze objawy nowotworu są zwykle niespecyficzne. Należą do nich: uporczywy suchy kaszel, nawracające zapalenia płuc, niewielka duszność, krwioplucie. U niektórych pacjentów ujawnienie się nowotworu poprzedza wystąpienie tak zwanych zespołów paraneoplastycznych: nerwowomięśniowych, skórnych, naczyńiowych lub endokrynologicznych.

Endokrynologiczne zespoły paraneoplastyczne są jedną z wielu masek choroby no-



Endokrynologiczne zespoły paraneoplastyczne są jedną z wielu masek choroby nowotworowej płuc

**Zespół SIADH jest
jednym z najczęściej
występujących zespołów
paraneoplastycznych
w drobnokomórkowym
raku płuca**

wotworowej płuc. Częściej są spotykane w drobnokomórkowym raku płuca, ale mogą wystąpić także w rakach niedrobnokomórkowych, zwłaszcza w typie płaskonabłonkowym.

Objawy wiążą się z produkcją hormonów, ich prekursorów lub białek podobnych do hormonów przez komórki guza. Czynność endokrynną tych komórek określa się mianem wydzielania ektopowego. Zespoły paranowotworowe mogą stanowić pierwszy objaw nowotworu, opóźniając jego właściwe rozpoznanie. Jedynie wnikliwa diagnostyka doprowadza do wskazania komórek nowotworowych jako źródła nadmiaru hormonów.

Zespoły paranowotworowe mogą być również elementem obrazu klinicznego u pacjentów z już rozpoznany rakiem płuca lub mogą świadczyć o wznowie u chorych w okresie remisji. Do najczęściej występujących endokrynopatii w przebiegu raka płuca należą: SIADH, zespół Cushinga, hiperkalcemia spowodowana ektopowym wydzielaniem peptydu PTH-podobnego (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) oraz zespół rakowiaka [1].

ZESPÓŁ SCHWARTZA-BARTTERA (SIADH)

Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone*) jest jednym z najczęściej występujących zespołów paraneoplastycznych w drobnokomórkowym raku płuca. Nadmierne wydzielane ADH jest spowodowane czynnością wydzielniczą komórek nowotworowych. Dochodzi do wzmożonego zwrotnego wchłaniania wody w obrębie cewek zbiorczych nerek z nadmiernym zagęszczaniem moczu i wzrostem objętości płynów pozakomórkowych, co w konsekwencji prowadzi do hiponatremii z rozcieńczenia i hiponatremii izowolemicznej (normowolemicznej) [2–4]. Niska osmolalność osocza nie hamuje ektopowej produkcji wazopresyny. Czynnikiem stymulującym wydzielanie ADH jest hipoksja, występująca między innymi w zapaleniu płuc, astmie, POChP oraz mukowiscydozie.

Tabela 1

Choroby układu oddechowego współistniejące z SIADH

- Ostre zapalenie oskrzeli
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Astma
- Zapalenie płuc (bakteryjne, wirusowe, grzybicze)
- Aspergilloza
- Mukowiscydoza
- Rozedma
- Włóknienie płuc
- Gruźlica
- Odma opłucnowa

Na podstawie: www.emedicine.medscape.com

W tabeli 1 przedstawiono choroby układu oddechowego, w przebiegu których może wystąpić zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny.

Nasilenie objawów hiponatremii zależy od stopnia i szybkości narastania niedoboru sodu. W przypadku powolnego narastania hiponatremii początkowo nie stwierdza się żadnych objawów. Stopniowo pojawiają się: osłabienie, apatia, nudności, wymioty, a przy dalszym spadku natremii: bóle głowy, wzmożona senność, zaburzenia równowagi, drgawki, zaburzenia orientacji, a przy ciężkim niedoborze sodu: zaburzenia oddychania i śpiączka (patrz tab. 2). Jeśli stężenie sodu w osoczu obniża się szybko (w ciągu 48 godz.), hiposmolalny płyn z przestrzeni zewnątrzkomórkowej przemieszcza się do wnętrza komórek, także neuronów, prowadząc do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, co stanowi bezpośrednią przyczynę zagrożenia życia.

Objawy neurologiczne są efektem adaptacji komórek nerwowych do zmian osmolalności osocza — są tym większe, im szybciej narasta hiponatremia. Spadek natremii poniżej 125 mmol/l powoduje wzrost objętości neuronów (wzrost uwodnienia mózgu o ok. 10%), prowadząc do wystąpienia objawów uciskowych. Warto podkreślić, że przy powolnym zmniejszaniu się zawartości

Tabela 2

Podział hiponatremii w zależności od stężenia sodu

Stopień	Stężenie sodu	Objawy
Łagodna	130–135 mmol/l	Zwykle bezobjawowa
Umiarkowana	125–130 mmol/l	Oslabienie, nudności, wymioty, bóle głowy
Ciężka	115–125 mmol/l	Senność, zaburzenia świadomości, halucynacje, drżenia mięśniowe
	< 110 mmol/l	Zaburzenia oddychania, drgawki, śpiączka

Na podstawie: Talałaj M. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej [7] w modyfikacji własnej

sodu objawy kliniczne mogą być słabo wyrażone, nawet przy stężeniu sodu poniżej 120 mmol/l. Zwykle symptomy ograniczają się wtedy do senności lub osłabienia [2, 5, 6].

Charakterystyczną cechą SIADH jest wzrost masy ciała przy jednoczesnym braku obrzęków oraz prawidłowym ciśnieniu tętniczym, co wynika z równomiernego rozmieszczenia wolnej wody w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej (izowolemia). W diagnostyce różnicowej konieczne jest wykluczenie niewydolności nerek, niedoczynności nadnerczy oraz niedoczynności tarczycy. Ważna jest analiza stosowanych przez pacjenta leków, szczególnie diuretyków tiazydowych oraz leków psychotropowych.

W badaniach laboratoryjnych, oprócz obniżonego stężenia Na w surowicy, stwierdza się: hipoosmolalne osocze oraz typowy dla SIADH nieadekwatnie zagęszczony moczo o osmolalności przekraczającej 100 mOsm/kg wody. Hiponatremia spowodowana każdą inną przyczyną wiąże się ze znacznym zmniejszeniem osmolalności moczu. Osmolalność osocza oblicza się na podstawie wzoru: $\text{Osm (mOsm/kg H}_2\text{O)} = 2\text{Na (mmol/l)} + \text{mocznik (mmol/l)} + \text{glukoza (mmol/l)}$.

Podstawą leczenia hiponatremii jest ograniczenie podaży płynów do 500–1000 ml/d.

Hiponatremia objawowa bądź stężenie Na poniżej 120–125 mmol/l jest wskazaniem do podawania hipertonicznego roztworu NaCl z prędkością dostosowaną do szybkości narastania objawów, czyli im wol-

niej narastała hiponatremia, tym wolniej należy wyrównywać niedobory Na [5–7].

Kryteria rozpoznania zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH):

- stężenie sodu w surowicy poniżej 130 mmol/l;
- niska osmolalność osocza (< 280 mOsm/kg);
- wydalanie Na z moczem powyżej 40 mmol/d.;
- duża osmolalność moczu (> 100 mOsm/kg);
- brak obrzęków obwodowych oraz cech odwodnienia.

UWAGA: przed postawieniem rozpoznania należy wykluczyć niewydolność nerek, niedoczynność nadnerczy i tarczycy oraz wpływ leków.

ENDOGENNY ZESPÓŁ CUSHINGA

Zespół Cushinga jest drugim co do częstości występowania endokrynnym zespołem paraneoplastycznym spotykanym zwłaszcza w typie drobnokomórkowym raka płuc. Rzadziej towarzyszy rakowiakiowi oskrzela. Wiąże się z ektopowym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), stymulującej wydzielanie hormonów kory nadnerczy (przede wszystkim kortyzolu) przez komórki nowotworowe i nie podlega mechanizmowi sprzężenia zwrotnego osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Hiperkortyzolemia jest odpowiedzialna za wiele charakterystycznych objawów zespołu



Charakterystyczną cechą SIADH jest wzrost masy ciała przy jednoczesnym braku obrzęków oraz prawidłowym ciśnieniu tętniczym

Ektopowe wydzielanie ACTH przez komórki raka płuca charakteryzuje występowanie pojedynczych objawów hiperkortyzolemii oraz wysokie stężenie ACTH i kortyzolu w surowicy

Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest choroba nowotworowa

Cushinga, ale pełen obraz zespołu spotyka się rzadko, zwykle w zaawansowanym stadium choroby. Częściej występują pojedyncze objawy z niżej wymienionych:

- otyłość typu centralnego („cushingoidalna”) spowodowana nagromadzeniem tkanki tłuszczowej na tułowie, w okolicach nadobojczykowych, na karku i twarzy;
- osłabienie siły mięśni proksymalnych i szczupłość kończyn, spowodowane wzmożonym katabolizmem białek;
- ścieńczenie skóry — z szerokimi i żywoczerwonymi rozstępami skórnymi na brzuchu, udach, pośladkach, piersiach i niekiedy ramionach i jej duża podatność na urazy z powstawaniem trudno gojących się owrzodzeń;
- nadciśnienie tętnicze;
- zagrożenie epizodami zakrzepowo-zatorowymi;
- upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca;
- zaburzenia lipidowe: wzrost stężenia triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL;
- skłonność do zakażeń, zwłaszcza oportunistycznych o ciężkim przebiegu;
- bóle kostne, złamania kręgow, osteoporoza;
- zaburzenia miesiączkowania, trądzik, hirsutyzm u kobiet;
- zaburzenia neuropsychologiczne (depresja, chwiejność emocjonalna, upośledzenie czynności poznawczych, zaburzenia snu) [8].

Laboratoryjnym potwierdzeniem ektopowego wydzielania ACTH jest stwierdzenie wysokiego stężenia zarówno kortyzolu, jak i ACTH w surowicy krwi. W raku płuca stężenie ACTH jest zwykle bardzo wysokie. Ponadto w teście hamowania deksametazonem nie obserwuje się supresji wydzielania kortyzolu. W celu lokalizacji miejsca ektopii zaleca się wykonanie scyntygrafii receptorowej

lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) [9, 10].

Podstawą leczenia zespołu Cushinga w przebiegu raka płuca jest terapia przeciwnowotworowa. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia kortyzolu w celu wczesnego wykrycia niewydolności kory nadnerczy.

Zespół Cushinga związany z ektopowym wydzielaniem ACTH przez komórki nowotworowe charakteryzuje się:

- występowaniem pojedynczych objawów klinicznych hiperkortyzolemii;
- wysokim stężeniem ACTH i kortyzolu w surowicy;
- prawidłowym obrazem radiologicznym nadnerczy i przysadki.

HIPERKALCEMIA

Hiperkalcemia jest kolejnym objawem klinicznym czynności endokrynej komórek raka niedrobnokomórkowego płuc. Warto podkreślić, że za 90% hiperkalcemii jest odpowiedzialny proces nowotworowy lub nadczynność przytarczyc. Komórki nowotworowe mogą produkować hormon PTHrP (białko PTH-podobne), który posiada w 70–90% tę samą sekwencję aminokwasową odcinka N-końcowego co parathormon (PTH, *parathyroid hormone*).

Sekwencja ta jest odpowiedzialna za wiązanie PTHrP z receptorem dla parathormonu i dalsze implikacje kliniczne: hiperkalcemię, fosfaturię i hiperresorpcję kości. W warunkach fizjologicznych PTHrP jest produkowany w śladowych ilościach, między innymi w mózgu, przedsionkach serca, nerkach, skórze i przytarczycach, wykazując działanie miejscowe. W przypadku nadprodukcji PTHrP przez komórki nowotworowe do krwi obwodowej są wydzielane duże ilości tego białka, co skutkuje jego ogólnoustrojowym działaniem i wystąpieniem objawów klinicznych [11, 12].

Hiperkalcemię cechuje bogata symptomatologia, chociaż większość objawów jest mało charakterystyczna. Łagodna hiperkal-

Tabela 3

Różnicowanie przyczyn hiperkalcemii

Przyczyna	Stężenie Ca	Stężenie PTH
Choroba nowotworowa	↑↑	↓
Pierwotna nadczynność przytarczyc	↑	↑
Wtórna nadczynność przytarczyc	↓	↑

cemia (< 3 mmol/l) przebiega skąpo- lub bezobjawowo.

Objawy kliniczne występują zwykle przy stężeniu wapnia przekraczającym 3 mmol/l. Należą do nich:

- osłabienie, uczucie zmęczenia, odwodnienie, utrata masy ciała, świąd, poliuria z towarzyszącą polidypsją;
- ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, nudności, wymioty, gorzki lub metaliczny smak w ustach, dysfagia, zaparcia, objawy niedrożności, ostre zapalenie trzustki;
- ze strony układu nerwowego: bóle głowy, zaburzenia orientacji, spowolnienie psychoruchowe, osłabienie odruchów, senność;
- ze strony układu krążenia: nadciśnienie, tachykardia, niemierność, ból w klatce piersiowej.

Hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową towarzyszy zmniejszone stężenie chlorków oraz niskie stężenie PTH. Podwyższone stężenie parathormonu występuje wyłącznie w raku przytarczyc. Różnicowanie głównych przyczyn wysokiego stężenia wapnia przedstawiono w tabeli 3 [11, 13].

Leczenie hiperkalcemii można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych, jeśli stężenie wapnia w surowicy jest niższe niż 3 mmol/l (12 mg/dl) i jednocześnie nie występują: wymioty, objawy neurologiczne, zaburzenia rytmu serca, niewydolność nerek.

Jeżeli stężenie wapnia przekracza 3 mmol/l (12 mg/dl), należy skierować pacjenta do szpitala — niezależnie od obecności objawów klinicznych.

Aby obniżyć stężenie wapnia w surowicy, należy zwiększyć jego wydalanie z moczem i zmniejszyć uwalnianie z kości. Leczenie pierwszego rzutu polega na nawadnianiu i wymuszaniu diurezy przez podawanie płynów doustnie (3–4 l/d.) lub w postaci wlewów kroplowych (do 5 l 0,9% NaCl/d.) oraz stosowanie furosemidu. Jeśli forsowanie diurezy nie normalizuje stężenia wapnia, należy zastosować bisfosfoniany (pamidronian lub zoledronian) we wlewie dożylnym. W przypadkach niepoddających się wyżej wymienionemu leczeniu, stosuje się dializoterapię [11, 14, 15].

Podsumowując:

- Zwiększone stężenie wapnia w surowicy jest warunkiem wystarczającym do rozpoznania hiperkalcemii.
- Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest choroba nowotworowa.
- Hiperkalcemię cechuje bogata symptomatologia.
- Stężenie Ca powyżej 3 mmol/l jest zawsze wskazaniem do hospitalizacji.

EGZOGENNY ZESPÓŁ CUSHINGA

Glikokortykosteroidy są najczęściej stosowaną grupą leków u pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego. Podawane są w postaci wziewnej, doustnie i parenteralnie zarówno w przewlekłej kontroli astmy, jak i w zaostrzeniach choroby. Są istotnym elementem terapii śródmiąższowych chorób płuc, sarkoidozy oraz POChP. Glikokortykosteroidy bardzo skutecznie leczą stan zapalny oskrzeli. Trwale zmniejszają nasilenie objawów astmy, nadreaktywność oskrzeli i poprawiają czynność wentylacyjną płuc. W astmie łagodzą przebieg zaostrzeń, zapobiegają progresji choroby i wczesnym jej nawrotom.

Przy stosowaniu preparatów glikokortykosteroidowych należy jednak zawsze brać



Hiperkalcemię cechuje bogata symptomatologia



Stężenie Ca > 3 mmol/l jest wskazaniem do hospitalizacji



W długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami należy zawsze rozważyć bezpieczeństwo preparatu, jego postać, dawkę i czas stosowania



Ostrożne, stopniowe przerywanie długotrwałego leczenia GKS zapobiega wystąpieniu niedoczynności kory nadnerczy

pod uwagę zarówno ich miejscowe, jak i ogólnoustrojowe działania niepożądane, występujące niezależnie od drogi podania leku. Szczególnie niekorzystny jest wpływ glikokortykosteroidów na czynność osi podwzgórze–przysadka–nadnercze. Długotrwałe podawanie ponadfizjologicznych dawek glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem egzogenego zespołu Cushinga, wskazującym na nadmiar egzogennych hormonów. Ryzyko wystąpienia zespołu zwiększa nieracjonalne dawkowanie, zbyt długie (w stosunku do sytuacji klinicznej) stosowanie czy nieodpowiedni wybór preparatu. Symptomatologia egzogenego zespołu Cushinga jest podobna do opisaną wcześniej postaci endogennej. Objawy cushingoidalne mogą także wystąpić w przypadku stosowania dużych dawek preparatów wziewnych. Szczególnie niebezpiecznym dla pacjentów z chorobami układu oddechowego działaniem niepożądanym glikokortykosteroidów jest miopatia posteroidea, czyli osłabienie mięśni oddechowych, które przyspiesza wystąpienie niewydolności oddechowej.

Dawki preparatów wziewnych nieprzekraczające 800 μg beklometazonu (lub jego ekwiwalentu) czy 500 μg flutikazonu nie wpływają na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza u dorosłych. Nowoczesną formą steroidoterapii jest cyklezonid, występujący w postaci proleku. Ze względu na niską biodostępność wykazuje on znacznie mniej działań niepożądanych, zwłaszcza ogólnoustrojowych, w porównaniu z innymi steroidami wziewnymi. W dawce do 1280 $\mu\text{g}/\text{d}$. nie hamuje on wytwarzania kortyzolu w nadnerczach.

U pacjentów wymagających doustnej steroidoterapii zaleca się stosowanie jednego z 3 glikokortykosteroidów: prednizonu, prednizolonu lub metyloprednizolonu. Wynika to z ich silnego działania przeciwzapalnego, stosunkowo niewielkiego działania mineralokortykosteroidowego, krótkiego okresu półtrwania i małego ryzyka wywoła-

nia miopatii. Nie ma dowodów, że glikokortykosteroidy podawane dożylnie lub domięśniowo wykazują szybszy początek działania w porównaniu z lekiem podanym doustnie. W leczeniu przewlekłym nie powinno się stosować: deksametazonu (Dexaven), hydrokortyzonu (Corhydron) i triamcynolonu (Polcortolon), które długotrwałe hamując oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, są obciążone dużym ryzykiem wywołania niewydolności kory nadnerczy. W zaostrzeniu astmy czy POChP dzienna dawka glikokortykosteroidów nie powinna przekraczać 20–30 mg prednizonu lub dawki równoważnej przez maksymalnie 14 dni. Większe dawki steroidów wiążą się z wyższym ryzykiem działań niepożądanych, a nie zwiększają w sposób istotny korzyści z leczenia. Nie jest konieczne stopniowe zmniejszanie dawek steroidów w przypadku terapii krótszej niż tydzień. Przy wskazaniach do leczenia powyżej 10–14 dni zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów co kilka dni. Gwałtowne odstawienie glikokortykosteroidów implikuje ryzyko wystąpienia niewydolności kory nadnerczy [16–18].

W długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami należy zawsze rozważyć bezpieczeństwo preparatu, jego postać, dawkę i czas stosowania.

CHOROBA ADDISONA

Przewlekłe choroby układu oddechowego charakteryzuje zwiększone ryzyko wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej.

Przyczyną pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (choroby Addisona) mogą być przerzuty raka płuca do gruczołów nadnerczowych oraz występująca obecnie sporadycznie gruźlica nadnerczy. Objawy kliniczne występują przy co najmniej 90-procentowym zajęciu/zniszczeniu kory nadnerczy. Pacjenci z niedoczynnością kory nadnerczy zgłaszają stałe uczucie osłabienia. W badaniu przedmiotowym stwierdza się hi-

Tabela 4

**Objawy niewydolności kory nadnerczy
(na podstawie [19])**

Objawy podmiotowe	Częstość występowania
■ Osłabienie, zmęczenie	100%
■ Brak apetytu	100%
■ Objawy ze strony przewodu pokarmowego	92%
— nudności	86%
— wymioty	75%
— bóle brzucha	31%
— biegunka	6%
■ Łaknienie słonych potraw	16%
■ Zawroty głowy	12%
■ Bóle mięśni i stawów	6–13%
Objawy przedmiotowe	
■ Utrata masy ciała	100%
■ Ciemne zabarwienie skóry	94%
■ Niskie wartości ciśnienia tętniczego	88–94%
■ Bielactwo	10–20%

potonię ortostatyczną oraz skrajnie niskie wartości ciśnienia tętniczego. Początkowo obserwuje się ściemnienie blizn, a następnie skóry. Mało charakterystyczne objawy kliniczne są przyczyną zbyt późnego rozpoznania choroby Addisona. U większości pacjentów chorobę rozpoznaje się dopiero w momencie wystąpienia przełomu nadnerczowego. W tabeli 4 zestawiono najczęściej występujące objawy kliniczne choroby Addisona.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się hiperkaliemię, hiponatremię oraz hipoglikemię. Diagnostyka specjalistyczna uwzględnia: pomiar stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy, 17-OHCS w dobowej zbiórce moczu oraz testy stymulacyjne z ACTH i kortykoliberyną (CRH, *corticotropin-releasing hormone*).

Przy uzasadnionym podejrzeniu niedoczynności kory nadnerczy, należy niezwłocznie włączyć terapię, podając hydrokortyzon doustnie. W długotrwałym leczeniu choroby Addisona stosuje się substytucję gliko-

kortykosteroidów, mineralokortykosteroidów i androgenów. Zaleca się stosowanie hydrokortyzonu 20–30 mg/d. w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Zwykle lek podaje się rano (2/3 dawki) i w południe (1/3 dawki) dla odtworzenia rytmu dobowego wydzielania kortyzolu. Największą dawkę należy podać w godzinach porannych, uwzględniając zwiększone zapotrzebowanie na hydrokortyzon w przypadku wysiłku fizycznego, stresu i choroby. Dawkowanie fludrokortyzonu ustala się indywidualnie w zależności od wskazań klinicznych i kontrolując ciśnienie tętnicze. Tylko część chorych wymaga podawania androgenów — dehydroepiandrosteronu.

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy jest następstwem hamowania wydzielania ACTH i w konsekwencji niedoboru hormonów kory nadnerczy. Ryzyko wystąpienia jatrogennej niedoczynności dotyczy pacjentów stosujących długotrwanie większe od fizjologicznych dawki glikokortykosteroidów. U tych chorych zbyt szybkie zmniejszanie dawki leku lub jego gwałtowne odstawienie może wywołać objawy niedoboru endogennych hormonów kory nadnerczy w wyniku długotrwałej supresji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Objawy wtórnej niedoczynności nie różnią się zasadniczo od objawów stwierdzanych w postaci pierwotnej, zwykle jednak narastają wolniej i są słabiej wyrażone.

W postaci wtórnej nie obserwuje się zwiększonej pigmentacji skóry, a otoczki brodawek sutkowych wykazują charakterystyczne jaśniejsze zabarwienie [19–21]. Różnicowanie obu postaci niedoczynności kory nadnerczy przedstawiono w tabeli 5.

W codziennej praktyce klinicznej należy bezwzględnie pamiętać o ostrożnym przerywaniu uprzednio długotrwanie stosowanej kortykoterapii, aby nie dopuścić do wystąpienia ostrej postaci niedoczynności kory nadnerczy, stanowiącej stan zagrożenia życia.



Ryzyko wystąpienia jatrogennej niedoczynności dotyczy pacjentów stosujących długotrwanie większe od fizjologicznych dawki glikokortykosteroidów

Tabela 5

Różnicowanie pierwotnej i wtórnej niedoczynności nadnerczy

	Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy	Wtórna niedoczynność kory nadnerczy
Objawy niedoboru glikokortykosteroidów	Tak	Tak
Objawy niedoboru androgenów	Tak	Tak
Objawy niedoboru aldosteronu (hiperkaliemia)	Tak	Zwykle nie
Nadmiar ACTH (hiperpigmentacja)	Tak	Nie

W przypadku stwierdzenia wtórnej niedoczynności kory nadnerczy należy zalecić substytucję hydrokortyzonu, jednak w dawkach mniejszych niż w chorobie Addisona, czyli 5–20 mg/d.

Ostrożne, stopniowe przerywanie długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami zapobiega wystąpieniu niedoczynności kory nadnerczy.

PODSUMOWANIE

U pacjentów ze schorzeniami układu oddechowego mogą wystąpić objawy endokrynopatii, co może świadczyć o progresji choroby podstawowej lub stanowi niezamierzony skutek długotrwałej terapii. Typowy obraz klinicz-

ny zespołów endokrynnych spotyka się jednak rzadko. Paradoksalnie objawy endokrynologiczne mogą być także pierwszym objawem choroby układu oddechowego, co dotyczy zwłaszcza pacjentów z rakiem płuca. Autorzy pragnęli zwrócić uwagę szczególnie na tych chorych, u których ujawnienie się nowotworu jest poprzedzone wystąpieniem endokrynologicznych zespołów paraneoplastycznych.

W długotrwałej steroidoterapii powinny być stosowane glikokortykosteroidy o silnym działaniu przeciwzapalnym, krótkim okresie półtrwania i niskiej biodostępności, przy zachowaniu zasady racjonalizacji dawki i czasu przyjmowania dla zminimalizowania efektów ubocznych leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Ząbek M., Szpytma T., Gliński B. Skrajna hiponatremia w przebiegu zespołu niedostowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) u chorego na drobnokomórkowego raka płuca — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Współcz. Onkol.* 2005; 9: 312–315.
2. Schrier R.W. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1820–1832.
3. Yeates K.E., Morton A.R. Vasopressin antagonists: role in the management of hyponatremia. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26: 348–355.
4. Verbalis J.G. AVP receptor antagonists as aquaretics: review and assessment of clinical data. *Cleve Clin. J. Med.* 2006; 73: 24–33.
5. Soupart A., Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin. Nephrol.* 1996; 46: 149–169.
6. Ferry R.J., Pascual-y-Baralt J.F. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. <http://emedicine.medscape.com>
7. Kokot F. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa* 2009.
8. Arnaldi G., Angeli A., Boscaro M. i wsp. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5593–5602.
9. Kryteria rozpoznania zespołu Cushinga i jego powikłania. *Stanowisko międzynarodowej grupy ekspertów. Medycyna Praktyczna* 2005; 5.
10. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. i wsp. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5593–5602.

11. Pawlak W., Wawrocka-Pawlak M. Hiperkalcemia w chorobie nowotworowej — patofizjologia, diagnostyka, leczenie. *Współczesna Onkologia* 2003; 7: 482–496.
12. Wysolmerski J., Broadus A.E. Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone-related protein. *Ann. Rev. Med.* 1994; 45: 189–200.
13. Bower M., Cox S. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. W: Doyle D., Hanks G., Cherny N.I., Calman K. (red.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, 687–702.
14. Buss T., Modlińska A., Lichodziejewska-Niemierko M., Niedożytko M., Chelmińska M. Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Polska Medycyna Paliatywna* 2006; 5: 34–38.
15. Kokot F., Franek E. Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową — część I. *Bor-
gis — Postępy Nauk Medycznych* 2007; 5: 168–174.
16. Pawliczak R. Współczesna steroidoterapia w leczeniu astmy — wieloletnia, skuteczna i bezpieczna. *Alergia* 2008; 3: 10–17.
17. Kuna P., Pierzchała W., Jankowski M. (red.). *Astma i POChP w pytaniach i odpowiedziach*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008.
18. Światowa Strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (GINA). *Medycyna Praktyczna*. Wydanie Specjalne 2009; 5.
19. Papierska L. Pierwotna autoimmunologiczna niedoczynność kory nadnerczy. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 2: 132–137.
20. Szczekliki A. (red.). *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 608–611.
21. Stoller J., Muzaffar A., Longworth D. Intensive review of Internal Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 560–562.