

Patryk Lipiński¹, Karolina Kot², Irena Jankowska¹, Mieczysław Szalecki^{2,3}

DEFICYT KORTYZOLU, JAKO RZADKA PRZYCZYNA CHOLESTAZY NIEMOWLĘCEJ

CORTISOL DEFICIENCY AS A RARE CAUSE OF NEONATAL CHOLESTASIS

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

³Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, UJK, Kielce, Polska

Streszczenie

Deficyt kortyzolu stanowi rzadką przyczynę cholestazy niemowlęcej.

Celem pracy było przedstawienie patogenezy cholestazy w przebiegu deficytu kortyzolu oraz charakterystyka wybranych zaburzeń towarzyszących deficytowi.

Słowa kluczowe: kortyzol, cholestaza, wielohormonalna niedoczynność przysadki, zespół przerwanej ciągłości szypuły przysadki, rodzinny niedobór glikokortykosteroidów

Abstract

Cortisol deficiency constitutes a rare cause of neonatal cholestasis.

The aim of this manuscript was to present the pathogenesis of cortisol deficiency in neonatal cholestasis.

The authors also present the characteristics of selected disorders resulting in cortisol deficiency.

Key words: cortisol, cholestasis, multiple pituitary hormone deficiency, pituitary stalk interruption syndrome, familial glucocorticoid deficiency

DEV PERIOD MED. 2018;XXII,3:280-283

WSTĘP

Zgodnie z najnowszymi (2017 rok) rekomendacjami Europejskiego i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci (ESPGHAN i NASPGHAN), cholestazę rozpoznaje się, gdy stężenie bilirubiny bezpośredniej w surowicy przekracza wartość 1 mg/dl, niezależnie od stężenia bilirubiny całkowitej [1]. Jednakże, u dzieci mogą występować przypadki cholestazy przebiegającej bez podwyższenia stężenia bilirubiny bezpośredniej (postać bezzółtaczkowa). Istotne znaczenie dla rozpoznania cholestazy ma wówczas stwierdzenie podwyższonego stężenia kwasów żółciowych w surowicy i/lub aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (γ -GT).

Diagnostyka różnicowa cholestazy jest trudna, z uwagi na mnogość przyczyn. Rokowanie uzależnione jest od postawionego rozpoznania i dotyczy nie tylko postępu uszkodzenia wątroby, ale również objęcia procesem chorobowym innych narządów i układów, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Prawidłowo postawione rozpoznanie pozwala na szybkie wdrożenie właściwego leczenia.

KORTYZOL A CHOLESTAZA

Pierwszy opis przypadku cholestazy związanej z deficytem kortyzolu pojawił się już w 1956 roku i dotyczył niemowlęcia z wrodzoną wielohormonalną niedoczynnością przysadki (WNP). Dotychczas, w literaturze opisano ok. kilkadziesiąt przypadków niemowląt z cholestazą i WNP [2-9].

Patomechanizm cholestazy w przebiegu WNP jest złożony, jednak najprawdopodobniej główną rolę odgrywa deficyt kortyzolu na skutek niedostatecznego wydzielenia przysadkowej adrenokortykotropiny (ACTH), czyli wtórna niedoczynność kory nadnerczy [9].

Kortyzol jest hormonem biorącym udział w regulacji syntezy i transportu kwasów żółciowych, m.in. poprzez udział w regulacji transkrypcji genów kodujących białka BSEP, MDR3 oraz MRP2, pełniących funkcje transporterów kwasów żółciowych (ryc. 1) [10]. Grammatikopoulos i wsp. potwierdzili powyższe tezy, badając biopaty uzyskane podczas biopsji wątroby u pacjentów z cholestazą w przebiegu niedoczynności przysadki, uzyskując zmniejszoną ekspresję białek BSEP, MDR3 oraz MRP2 [11]. Co więcej, w badaniach na szczurach, wykazano że adrenalectomia (i w jej efekcie deficyt kortyzolu) prowadzi do zmniejszenia przepływu żółci; z kolei suplementacja glikokortykosteroidów przywraca prawidłowy przepływ żółci [12-13].

Kortyzol oddziałując na niedojrzałe hepatocyty stymuluje ich różnicowanie w komórki wewnątrzwątrobowych

dróg żółciowych. Ponadto, pobudzając kanały $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ za pośrednictwem receptora glikokortykoidowego, wywiera dodatkowy efekt żółciopędny [2].

W patogenezie cholestazy w przebiegu WNP bierze się również pod uwagę znaczenie niedoboru hormonu wzrostu (GH) oraz hormonu tyreotropowego (TSH) [2-9]. Zarówno GH, jak i TSH również uczestniczą w regulacji transkrypcji genów syntetyzujących białko MRP2 [14]. Istnieją doniesienia o potwierdzonym w badaniu histologicznym ustąpieniu cech uszkodzenia hepatocytów i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych po wprowadzeniu terapii substytucyjnej hormonem wzrostu i preparatem L-tyroksyny [2]. Jednakże, jak dotąd nie opisano w literaturze przypadku niemowlęcia z cholestazą w przebiegu izolowanej somatotropinowej niedoczynności przysadki. Z kolei, przedłużająca się żółtaczką po urodzeniu, może być jednym z objawów sugerujących niedoczynność tarczycy, jednakże hiperbilirubinemia w tym przypadku przebiega z przewagą bilirubiny pośredniej [15].

Niedobór kortyzolu w okresie niemowlęcym zdarza się rzadko, a przyczyny deficytu kortyzolu mogą być wrodzone lub nabyte i mogą prowadzić do uszkodzenia nadnerczy – pierwotna niedoczynność nadnerczy, lub dotyczyć przysadki i podwzgórza – wtórna i trzeciorzędowa niedoczynność nadnerczy.

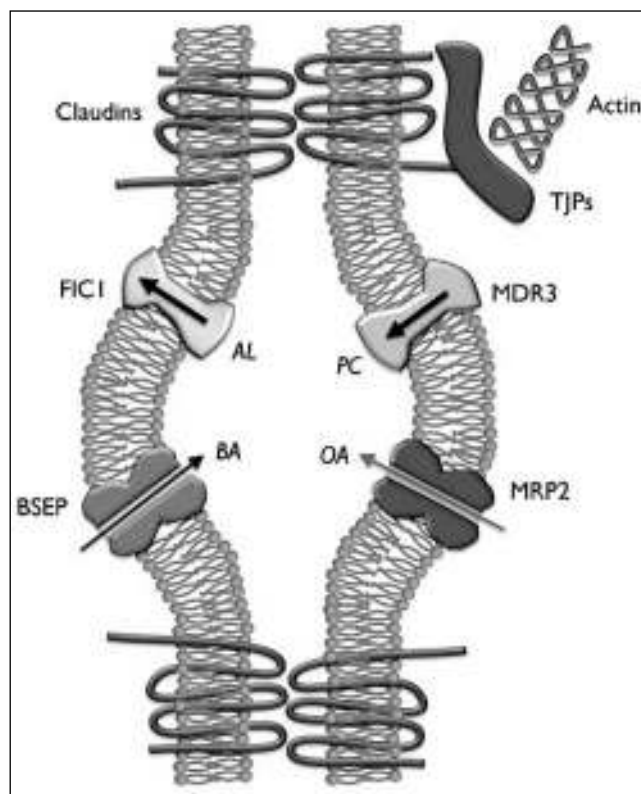
Niedobór kortyzolu stwierdzamy między innymi w wrodzonej wielohormonalnej niedoczynności przysadki, izolowanym niedoborze ACTH, urazie przysadki, po glikokortykoterapii, we wrodzonym przerście kory nadnerczy, wrodzonej hipoplazji nadnerczy (zespół DAX-1), adrenoleukodystrofii (X-ALD), wylewach do nadnerczy, kiedy zniszczeniu ulega ponad 90% miąższu nadnerczy oraz w rodzinnym niedoborze glikokortykoidów spowodowanym niewrażliwością nadnerczy na ACTH.

WIELOHORMONALNA NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYSADKI

W etiologii wielohormonalnej niedoczynności przysadki rozpatruje się wpływ czynników środowiskowych i genetycznych. W przypadku wrodzonego charakteru schorzenia, ujawnienie objawów choroby może nastąpić w okresie niemowlęcym, a nawet wczesnodziecięcym. Częstość występowania ocenia się na około 1 na 50 000 urodzeń, z czego w 10 do 35% obserwuje się współwystępowanie cholestazy [2]. Wrodzona niedoczynność przysadki dotyczy najczęściej kilku osi hormonalnych, jednakże możliwe są sporadyczne przypadki izolowanej niedoczynności przysadki w zakresie np. wydzielenia ACTH, mówimy wtedy o izolowanym niedoborze ACTH [3].

Poza cholestazą, objawami które mogą nasuwać podejrzenie WNP, są epizody nawracającej hipoglikemii. W zależności od stopnia niedoboru hormonów przysadkowych (GH, TSH) oraz kortyzolu, hipoglikemia może manifestować się niepokojem, zaburzeniami oddychania czy drgawkami już w 1. dobie życia dziecka [2-9].

O wielohormonalnej niedoczynności przysadki warto także pomyśleć w przypadku obecności zaburzeń rozwojowych oczu i linii pośrodkowej ciała (małocze/



Ryc. 1. Schemat transportu kwasów żółciowych [25, opublikowano za zgodą autora]. Objasnienia: AL – aminofosfolipidy, PC – fosfatydylocholina, BA – kwasy żółciowe, OA – aniony organiczne, FIC1 – pompa odpowiadająca za przez błonowy transport aminofosfolipidów, BSEP – pompa eksportująca sole kwasów żółciowych, MDR3 – przenośnik fosfatydylocholiny, MRP2 – pompa transportująca kwasy żółciowe do krążenia ogólnego.

Fig. 1. Schematic presentation of bile acid transport [25]. AL – aminophospholipids, PC – phosphatidylcholine, BA – bile acids, OA – organic anions, FIC1 – aminophospholipid transporter, BSEP – bile salt export pump, MDR3 – multidrug resistance protein 3, MRP2 – multidrug resistance associated protein.

bezocze, rozszczep wargi i/lub podniebienia, hipoplazja nerwów wzrokowych, hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego) oraz nieprawidłowości dotyczących rozwoju narządów płciowych (u chłopców mikropenis czy wnętrostwo) [2-9, 16].

Podstawę rozpoznania WNP stanowią badania hormonalne. Obecność wady strukturalnej w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia WNP [6]. Na uwagę zasługuje zespół przerwanej ciągłości szypuły przysadki (ang. *pituitary stalk interruption syndrome*, PSIS), w którym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego pozwala uwidocznic przerwana ciągłość szypuły przysadki, której zwykle towarzyszy brak lub ektopia tylnego płata przysadki oraz hipoplazja przedniego płata przysadki. W pracy Mauvaix i wsp., opublikowanej w 2016 roku, będącej retrospektywną analizą pacjentów z PSIS rozpoznanych przed ukończeniem 1. roku życia, żółtaczka cholestatyczna była obecna u 31% pacjentów, i obok epizodów hipoglikemii stanowiła jeden z najwcześniejszych objawów klinicznych sugerujących niedoczynność przysadki. Co więcej, stężenie kortyzolu w surowicy w grupie pacjentów z cholestazą było znacznie bardziej obniżone niż w grupie bez cholestazy [16].

W diagnostyce wykorzystuje się również badania molekularne. Genezy wad strukturalnych OUN z towarzyszącym zespołem PSIS upatruje się mutacjach genów: *TGIF*, *SHH*, *CDON*, *GPR161*, *PROKR2*, *HESX1*, *OTX2*, *LHX3/LHX4*, *SIX6*, *PTX2*; w izolowanym niedobrze ACTH – *TBX19*. Powiększenie przysadki może występować u pacjentów z mutacją w genie *PROPI* [16, 17, 18]. Badanie histologiczne bioptatu wątroby nie jest patognomiczne [2-9]. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia substytucyjnego powoduje całkowite wyleczenie, w tym ustąpienie cholestazy.

RODZINNY NIEDOBÓR GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

W diagnostyce różnicowej cholestazy niemowlęcej przebiegającej z deficytem kortyzolu i prawidłowym/podwyższonym stężeniem ACTH (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy) oprócz zaburzeń peroksysomalnych, lizosomalnych i mitochondrialnych należy brać pod uwagę rodzinny niedobór glikokortykosteroidów (ang. *familial glucocorticoid deficiency*, FGD) [4, 7, 19-24].

Rodziny niedobór GKS jest heterogenną, bardzo rzadką chorobą związaną z deficytem glikokortykosteroidów (zwłaszcza kortyzolu) oraz opornością kory nadnerczy na ACTH. Dziedziczny się autosomalnie recesywnie i w większości przypadków związany jest z mutacją genu kodującego receptor ACTH, u pozostałych mutacje mogą dotyczyć rejonu regulatorowego genu kodującego receptor ACTH lub innych czynników odpowiedzialnych za różnicowanie kory nadnerczy (geny *MC2R*, *MRAP*, *MCM4*, *NNT*, *AAAS* [19-24].

Objawy choroby ujawniają się zwykle w okresie noworodkowym lub niemowlęcym pod postacią epizodów hipoglikemii, cholestazy i małego przyrostu masy ciała [4, 7, 19-21, 23-24]. W badaniu przedmiotowym zwraca uwagę hiperpigmentacja skóry i błon śluzowych, będąca efektem nadmiernego wydzielania ACTH, która

może się ujawnić w toku dalszej diagnostyki. Leczenie substytucyjne powoduje ustąpienie objawów, w tym cholestazy.

BADANIA HORMONALNE

Warto podkreślić różnice w stężeniach hormonów (kortyzolu, a szczególnie ACTH) w opisywanych wyżej patologiami. W WNP mamy do czynienia z wtórną niedoczynnością kory nadnerczy, a więc niskiemu stężeniu kortyzolu w surowicy towarzyszy niskie stężenie ACTH w osoczu. Z kolei, w FGD mamy do czynienia z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy, a więc niskiemu stężeniu kortyzolu w surowicy towarzyszy prawidłowe stężenie ACTH w osoczu.

Normy stężeń kortyzolu w surowicy w godzinach porannych wynoszą ok. 5-25 µg/dl. W zaburzeniach endokrynologicznych przebiegających z faktycznym deficytem kortyzolu zwykle obecne są objawy kliniczne hipokortyzolemii, w tym m.in. epizody hipoglikemii. Należy pamiętać, że u niemowląt dolna granica normy stężenia kortyzolu w surowicy, jest niższa [26-27]. Największą wartością diagnostyczną u niemowlęcia z podejrzeniem endokrynopatii ma oznaczenie stężenia kortyzolu właśnie w trakcie hipoglikemii. Ze względu na niewykształcony jeszcze rytm dobowy wydzielania kortyzolu u niemowląt, oznaczanie stężenia kortyzolu i ACTH nie musi ograniczać się do godzin porannych.

PODSUMOWANIE

U niemowląt z cholestazą o nieustalonej etiologii należy wziąć pod uwagę deficyt kortyzolu i w związku z tym uwzględnić badanie stężenia kortyzolu (badanie powinno się wykonywać rano, na czczo) w panelu wykonywanych badań. Co więcej, takie postępowanie jest zalecane w najnowszych rekomendacjach Europejskiego i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN i NASPGHAN) dotyczących cholestazy niemowlęcej.

PIŚMIENNICTWO

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:154-168.
2. Wada K, Kobayashi H, Moriyama A, Haneda Y, Mushimoto Y, Hasegawa Y, i wsp. A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26:251-257.
3. Alsaleem M, Saadeh L, Misra A, Madani S. Neonatal isolated ACTH deficiency (IAD): a potentially life-threatening but treatable cause of neonatal cholestasis. *BMJ Case Rep* 2016;2016. pii: bcr2016215032.
4. Al-Hussaini A, Almutairi A, Mursi A, Alghofely M, Asery A. Isolated cortisol deficiency: a rare cause of neonatal cholestasis. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18: 339-341.

5. Mauvais FX, Gonzales E, Davit-Spraul A, Jacquemin E, Brauner R. Cholestasis reveals severe cortisol deficiency in neonatal pituitary stalk interruption syndrome. *PLoS ONE* 2016;11: e0147750. doi: 10.1371/journal.pone.0147750
6. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:695-702.
7. Gönç EN, Kandemir N, Andiran N, Ozön A, Yordam N. Cholestatic hepatitis as a result of severe cortisol deficiency in early infancy: report of two cases and review of literature. *Turk J Pediatr*. 2006;48:376-379.
8. Vaette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, i wsp. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocr Met*. 2005;90:1323-1331.
9. Ueda Y, Aoyagi H, Tajima T. A newborn with combined pituitary hormone deficiency developing shock and sludge. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:1333-1336.
10. Lu Y, Zhang Z, Xiong X, Wang X, Li J, Shi G, et al. Glucocorticoids promote hepatic cholestasis in mice by inhibiting the transcriptional activity of the farnesoid X receptor. *Gastroenterology* 2012;143:1630-1640.
11. Grammatikopoulos A, Knisely AJ, Hinds R, Byrne J, Thompson RJ, Hadzic N. Hepatocellular expression of canalicular transport proteins in infants with hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(E4-E5).
12. Bauman JW Jr, Chang BS, Hall FR. The effects of adrenalectomy and hypophysectomy on bile flow in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1966;52:404-408.
13. Macarol V, Morris TQ, Baker KJ, Bradley SE. Hydrocortisone choleresis in the dog. *J Clin Invest*. 1970;49:1714-1723.
14. Simon FR, Iwahashi M, Hu LJ, Qadri I, Arias IM, Ortiz D, et al. Hormonal regulation of hepatic multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) primarily involves the pattern of growth hormone secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G595-608
15. Laukkarinen J, Koobi P, Kalliovalkama J, Sand J, Mattila J, Turjanmaa V, et al. Bile flow to the duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14:183-188.
16. Voutetakis A, Sertedaki A, Dacou-Voutetakis C. Pituitary stalk interruption syndrome: cause, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:545-550.
17. Dattani M. DNA testing in patients with GH deficiency at the time of transition Growth Hormone & IGF Research 13 (2003) S122-S129
18. Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders CHAPTER 7 States of Pituitary Hypofunction, 75-83, 2010 Elsevier Inc.
19. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, et al. Neonatal cholestasis, hypoglycaemia, and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;14:426-430.
20. Berberoğlu M, Yiğit S, Ocal G, Kansu A, Tarcan A, Girgin N, i wsp. Isolated deficiency of glucocorticoids presenting with cholestasis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:378-380.
21. Kim CJ, Woo YJ, Kim GH, Yoo HW. Familial glucocorticoid deficiency with a point mutation in the ACTH receptor: A case report. *J Korean Med Sci*. 2009;24:979-981.
22. Mazur A, Ostański M, Kalina M. Rodzinny niedobór glikokortykosteroidów. *Endokrynologia, Diabetologia, i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2007;13:91-94.
23. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:364-389.
24. Flück CE. Mechanisms in Endocrinology: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R99-R111.
25. Sambrotta M, Thompson RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers* 2015;3:e1026537.
26. Jonetz-Mentzel L, Wiedemann G. Establishment of reference ranges for cortisol in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993;31:525-529.
27. Forclaz MV, Moratto E, Pennisi A, Falco S, Olsen G, Rodríguez P, Papazian R, Bergadà I. Salivary and serum cortisol levels in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115:262-266.

Wkład Autorów/Author's contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 27.03.2018 r.

Zaakceptowano/Accepted: 23.04.2018 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:

Patryk Lipiński

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,

Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

tel. 48 668-097-150

e-mail: p.lipinski@ipczd.pl