

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy po zastosowaniu glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego

Secondary adrenal insufficiency following the use of glucocorticoids in the treatment of dermatomyositis

Katarzyna Grabańska-Martyńska¹, Katarzyna Korzeniowska²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis, DM) należy do grupy układowych chorób tkanki łącznej, w przebiegu którego dochodzi do objęcia procesem chorobowym skóry i mięśni. Jego etiologia wciąż nie została w pełni poznana, wiadomo jednak, że toczący się proces immunologiczny doprowadza do postępującego uszkodzenia włókien mięśniowych. W terapii DM pierwszą linią leczenia jest sterydoterapia, a w razie jej nieskuteczności w monoterapii dołącza się leki immunosupresyjne – metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i cyklosporynę A. Jednym z możliwych ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów jest zahamowanie funkcji wydzielniczej kory nadnerczy poprzez supresję wydzielania kortykotropiny przez przysadkę. Może to doprowadzić do wtórnej niedoczynności nadnerczy – stanu potencjalnie zagrażającego życiu. **Material i metodyka.** Przedstawiamy przypadek pacjentki chorującej na DM stosującej sterydoterapię, u której doszło do powstania wtórnej niewydolności kory nadnerczy. **Wyniki.** U chorej zmniejszono leczenie sterydami oraz włączono leczenie fludrokortyzonem. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko powstania wtórnej niewydolności kory nadnerczy w wyniku stosowania sterydoterapii. *Geriatrics 2022;16:50-54. doi: 10.53139/G.20221607*

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie skórno-mięśniowe

Summary

Background. Dermatomyositis (DM) belongs to the group of systemic connective tissue diseases in which the skin and muscles are affected. Its etiology is still not fully understood, but it is known that the ongoing immune process leads to the progressive damage to the muscle fibers. In DM therapy, steroid therapy is the first line of treatment, and in the event of its ineffectiveness in monotherapy, immunosuppressants are introduced – methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil and cyclosporine A. One of the possible systemic adverse effects of glucocorticosteroids is inhibition of the secretory function of the adrenal cortex by suppressing corticotropin secretion. It can lead to secondary adrenal insufficiency – a potentially life-threatening condition. **Material and methods.** We present the case of a patient suffering from DM using steroid therapy who developed secondary adrenal insufficiency. **Results.** The treatment with steroids was reduced, and fludrocortisone was introduced. **Conclusions.** The described case confirms the risk of secondary adrenal insufficiency resulting from steroid therapy. *Geriatrics 2022;16:50-54. doi: 10.53139/G.20221607*

Keywords: glucocorticosteroids, secondary adrenal insufficiency, dermatomyositis

Wstęp

Zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis, DM) jest układową chorobą tkanki łącznej, zaliczaną do idiopatycznych miopatii zapalnych (idiopathic inflammatory myopathies, IIM). DM jest chorobą

o podłożu autoimmunologicznym cechującym się objawami zapalenia mięśni, z towarzyszącym zajęciem skóry. Jest to rzadka choroba występująca z częstością 5-11 przypadków na 100 000 osób. Występuje w każdym przedziale wiekowym. Jednak szczyt zachoro-

wania obserwuje się w przedziale wiekowym między 5 a 15 rokiem życia oraz w wieku 50-60 lat. Częściej chorują kobiety [1-3]. DM jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu. Objawom ogólnym takim jak osłabienie, wzrost temperatury ciała czy spadek masy ciała towarzyszą zmiany skórne i osłabienie siły mięśniowej. Do typowych zmian skórnych zaliczamy fioletowy rumień powiek i obrzęk wokół oczodołów (tzw. objaw heliotropu), zmiany rumieniowe okolicy mostka w kształcie litery V lub okolicy karku i barków (objaw szala) oraz grudki/objaw Gottrona – sinofioletowe grudki/rumień po stronie grzbietowej rąk, z tendencją do rogowacenia nad stawami śródrečno-paliczkowymi i międzypaliczkowymi. Zmianom rumieniowym może towarzyszyć świąd skóry i nadwrażliwość na światło słoneczne. Ponadto obserwuje się zgrubienie, pęknięcie i złuszczenie się skóry powierzchni dłoniowej rąk („ręce mechanika”), teleangiektazje wałów paznokciowych czy zwapnienia podskórne. Osłabienie siły mięśniowej dotyczy mięśni proksymalnych kończyn górnych i dolnych oraz mięśni szyi i karku. Chory może mieć problemy z podnoszeniem rąk do góry, wstawianiem z pozycji siedzącej czy chodzeniem po schodach. Rzadko występują bóle i bolesność uciskowa mięśni. W przypadku ciężkiego przebiegu obserwuje się zajęcie mięśni przetyku, mięśnia sercowego i mięśni oddechowych. Choroba wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powstania nowotworów: raka szyjki macicy, jajnika, płuc, pęcherza moczowego, żołądka i trzustki [1,4-6].

W badaniach laboratoryjnych krwi obserwuje się wzrost aktywności enzymów mięśniowych, takich jak: kinaza kreatyninowa, aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa, aldolaza i dehydrogenaza mleczanowa. Również mioglobina, białko zawarte w mięśniach szkieletowych i w mięśniu sercowym jest czułym wskaźnikiem uszkodzenia mięśni. Autoprzeciwciała w DM występują u większości chorych, a ich typ często warunkuje przebieg choroby. Wyróżnia się dwie grupy: przeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni (myositis specific antibodies – MSA) – m.in. anty-Jo1, anty-PL7, anty-Mi2, anty-SRP, anty-TIF1gamma, anty-MDA5 i przeciwciała towarzyszące zapaleniu mięśni (myositis associated antibodies – MAA) – m.in. anty-SSA/Ro, anty-SSB/lα, anty-Ro52, anty-PM-Scl, które mogą występować w innych układowych chorobach tkanki łącznej oraz w zespołach nakładania [7].

Terapia DM wymaga interdyscyplinarnego podejścia i opieki wielospecjalistycznej. Z uwagi na rzadkie

występowanie choroby i związaną z tym niewielką liczbę badań klinicznych, do chwili obecnej nie ma żadnego zarejestrowanego leku przeznaczonego do leczenia DM. Podstawą leczenia są glikokortykosteroidy (GKS). Zasadą jest rozpoczęcie leczenia od dużych dawek GKS podawanych codziennie: prednizon 0,75-1,5 mg/kg mc na dobę, przez 4-8 tygodni, z stopniową redukcją dobowej dawki leku. Jeżeli po 2 miesiącach terapii GKS siła mięśniowa nie ulega poprawie, należy uznać leczenie za nieskuteczne i wdrożyć alternatywną immunosupresję (metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu). Z powodu wielu działań niepożądanych GKS w celu uzyskania szybszej poprawy klinicznej, a tym samym szybszej redukcji dawki GKS już w początkowej fazie leczenia indukującego remisję można rozważyć dołączenie leku immunosupresyjnego. W ciężkich przypadkach, przy braku poprawy po leczeniu podstawowym, należy rozważyć zastosowanie cyklofos-famidu i immunoglobulin (intravenous immunoglobulin, IVIG). W ostatnim czasie coraz częściej rozważa się zastosowanie leków biologicznych – m.in. rituksymabu (rituximab, RTX) [8].

Jednym z możliwych ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów jest zahamowanie funkcji wydzielniczej kory nadnerczy poprzez supresję wydzielania kortykotropiny przez przysadkę. Może to doprowadzić do wtórnej niedoczynności nadnerczy – stanu potencjalnie zagrażającego życiu.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 71, chorująca na zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis, DM) została przyjęta do Oddziału z powodu osłabienia, trudności w poruszaniu się i wstawaniu, stanów podgorączkowych, wędrującego bólu stawów, osłabienia siły mięśniowej oraz nasilenia zmian skórnych celem diagnostyki i modyfikacji leczenia. Chorobę zdiagnozowaną w 2016 roku i leczono pierwotnie prednizonem w dawce 60 mg/dobę. W wykonanych ambulatoryjnie badaniach krwi stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz wynik pozytywny dla przeciwciał przeciw SS-A/Ro oraz przeciw MDA5 w profilu ANA. Do terapii dołączono leflunomid w dawce 20 mg/dobę. Następnie leczenie modyfikowano z uwagi na brak poprawy po zastosowanym leczeniu, włączono mykofenolan mofetylu w dawce 1 g/dobę oraz chlorochinę w dawce 250 mg/dobę. W kwietniu 2017 roku chora była hospitalizowana

w Oddziale Reumatologii – w wykonanych wówczas badaniach nie stwierdzono obecności ANA i przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA), w profilu ANA3 stwierdzono wynik pozytywny dla przeciwciał przeciw Ro-52. W badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT – *high resolution computed tomography*) klatki piersiowej stwierdzono zmiany włóknisto-guzkowe i obszary o typie „matowej szyby” odpowiadające śródmiąższowemu włóknieniu płuc. Wdrożono leczenie azatiopryną 100 mg/dobę i metyloprednizolonem w dawce 8 mg/dobę. Na przestrzeni kolejnych lat modyfikowano dawkę azatiopryny oraz glikokortykosteroidów. Podczas kolejnej hospitalizacji w październiku 2020 roku badania pracowniane wykazały w profilu ANA wynik dodatni dla przeciwciał przeciw Ro-52, graniczny dla przeciwciał przeciw RNP A, w surowicy krwi chorej nie wykryto ANA i przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). Badanie HRCT klatki piersiowej potwierdziło zmiany śródmiąższowe płuc z obszarami typu „matowej szyby” i przylegającymi do opłucnej obszarami typu „plastra miodu”. Wdrożono leczenie pulsacyjne metyloprednizolonem (250 mg i.v./dobę, przez 3 kolejne dni, bez powikłań) oraz utrzymano leczenie cyklosporyną A w dawce 200 mg/dobę oraz triamcynolonem w dawce 4 mg/dobę. Przeprowadzony wywiad wykazał współistnienie osteoporozy, żylaków kończyn dolnych, stanu po endoprotezo-plastyce prawego stawu biodrowego oraz nadciśnienia tętniczego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono rumień okolicy mostka i twarzy, wybroczyny podskórne, łuszczenie się skóry tułowia i kończyn, zwapnienia w skórze okolicy stawów łokciowych, uda lewego i prawego pośladka, osłabienie siły mięśni kończyn i przykręgosłupowych, przykurcz i zwapnienia III palca lewej ręki, obrzęki i żylaki kończyn dolnych. Badania pracowniane wykazały przyspieszony OB oraz hiperlipidemię mieszaną. Z uwagi na zgłaszane dolegliwości wysunięto podejrzenie wtórnej niedoczynności kory nadnerczy – badania pracowniane potwierdziły obniżone stężenie kortyzolu w surowicy krwi (0,30 ug/dL, N: 3,70-19,40). W trakcie hospitalizacji utrzymano leczenie cyklosporyną A w dawce 200 mg/dobę, włączono prednizon w dawce 10 mg/dobę oraz fludrokortyzon w dawce 100 µg/dobę. Chorą wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia w poradni reumatologicznej.

Dyskusja

Zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis, DM) jest chorobą o różnicowanym przebiegu klinicznym w terapii której lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) – chociaż wiadomo, że przewlekłe ich stosowanie związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi. Jednym z powikłań sterydoterapii może być wtórna niedoczynność nadnerczy – stan niewystarczającego wytwarzania hormonów kory nadnerczy. Znaczenie kliniczne ma przede wszystkim niedobór glikokortykosteroidów wytwarzanych przez warstwę pasmowatą kory nadnerczy oraz mineralokortykosteroidów, produkowanych w warstwie kłębkowatej. Supresja nadnerczy, spowodowana leczeniem GKS jest efektem zahamowania funkcji przysadki przez obecne w osoczu egzogenne GKS. Wtórna niedoczynność nadnerczy może przebiegać w sposób ostry lub przewlekły. Do objawów przewlekłych należą: narastające osłabienie, zmęczenie, objawy z przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, biegunki, zaparcia, bóle brzucha, utrata masy ciała, słaby przyrost wysokości ciała, bóle mięśni, stawów, bóle głowy, zwłaszcza poranne, a także obniżenie nastroju. W tej postaci niewydolności nie obserwuje się tendencji do hipotensji (wydzielanie aldosteronu regulowane jest głównie przez układ renina-angiotensyna-aldosteron i nie zależy od stężenia hormonu adrenokortykotropowego – ACTH) i hiperpigmentacji skóry (w pierwotnej niedoczynności nadnerczy wynika ona z nadprodukcji hormonu melanotropowego, powstającego w trakcie syntezy ACTH) [9-10]. W celach diagnostycznych wykonuje się szereg badań – biochemiczne, hormonalne oraz obrazowe. Badania laboratoryjne wykazują nieprawidłowości podobne jak w chorobie Addisona, ale słabiej wyrażone; hiponatremia występuje wcześnie, z reguły nie obserwuje się hiperkaliemii. Ocena hormonalna ujawnia zmniejszone stężenie kortyzolu (<138 nmol/l [5 µg/dl]) w surowicy i zmniejszone stężenie ACTH w osoczu w równocześnie pobranych próbkach krwi rano. W teście stymulacji syntetyczną kortykotropiną stwierdza się brak wzrostu wydzielania kortyzolu, którego maksymalne stężenie <500 nmol/l (18 µg/dl) wskazuje na zanik kory nadnerczy (który może być spowodowany długotrwałym brakiem endogenego ACTH). Wykonuje się również inne testy stymulacyjne np. test użyciem syntetycznego ACTH lub test z kortykoliberyną – CRH. W przypadku wtórnej niedoczynności kory nadnerczy konieczne są badania innych hormonów przysadki. Po wykonaniu szeregu

badani, potwierdzających rozpoznanie niedoczynności kory nadnerczy, należy ustalić jej przyczynę. W większości przypadków istnieją wskazania do wykonania badań obrazujących przysadkę i podwzgórze (badaniem z wyboru jest rezonans magnetyczny przysadki) lub nadnercza (np. USG albo tomografia komputerowa nadnerczy), w zależności od ustalonego rozpoznania. Podstawowym sposobem leczenia chorych z niedoczynnością kory nadnerczy jest leczenie substytucyjne – wyrównujące istniejące niedobory hormonalne. We wtórnej niedoczynności kory nadnerczy zawsze stosuje się GKS, a niekiedy również androgeny [11-12].

GKS stosowane są jako leki uzupełniające niedobór hormonów w organizmie oraz jako leki przeciwzapalne, przeciwalergiczne i immunosupresyjne (osłabiające działanie układu odpornościowego). GKS mogą być stosowane w różnych postaciach farmaceutycznych – doustnych, donosowych, wziewnych, iniekcji oraz preparatach do stosowania na skórę. Wszystkie preparaty zawierające te leki mogą wywoływać ogólnoustrojowe działania niepożądane – zaburzenia hormonalne powstałe na skutek supresji osi przysadka-nadnercza. Metaanaliza Broersena i wsp. (74 artykuły z łącznie 3753 uczestnikami), której celem było oszacowanie łącznych odsetków pacjentów z niewydolnością nadnerczy po leczeniu kortykosteroidami w różnych stanach klinicznych wykazała, że odsetek pacjentów z niewydolnością nadnerczy wahał się od 4,2% dla podania donosowego do 52,2% dla podania dostawowego tych leków. Bezwzględne ryzyko niewydolności nerek wywołane przez doustne GKS wynosiło 48,7%. Autorzy przeprowadzili także ocenę wyników z uwzględnieniem drogi podania kortykosteroidów, choroby, dawki leczniczej i czasu trwania terapii. Niewydolność nadnerczy dotyczyła od 6,8% pacjentów z astmą oskrzelową leczonych samymi kortykosteroidami wziewnymi do 60,0% dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi. U pacjentów po przeszczepieniu nerki w wywiadzie pojawiła się u 56,2% pacjentów, u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit u 52,2% leczonych oraz u 39,4% pacjentów z chorobami reumatologicznymi. Ryzyko różniło się

również w zależności od dawki kortykosteroidu – od 2,4% (niska dawka) do 21,5% (wysoka dawka) oraz w zależności od czasu trwania leczenia od 1,4% do 27,4% (>1 rok) u pacjentów z astmą oskrzelową [13]. Wtórna niewydolność nadnerczy obserwowano również po stosowaniu miejscowych kortykosteroidów w eozynofilowym zapaleniu przełyku [14]. To powikłanie polekowe potwierdziło także badanie retrospektywne z lat 2013-2016, obejmujące pacjentów z chorobą kłębuszków nerkowych leczonych GKS przez ponad 3 miesiące – biochemiczne dowody na niewydolność nadnerczy indukowane GKS stwierdzono u 46,3% pacjentów. Autorzy wykazali, że tego problemu nie można przewidzieć na podstawie stosowanej dawki dziennej GKS, ani czasu trwania terapii, a powrót do zdrowia jest długotrwały [15].

Podsumowanie

Glikokortykosteroidy (GKS) to jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zapalenia skórno-mięśniowego. Sprawny mechanizm sprzężenia zwrotnego w układzie podwzgórze-przysadka-nadnercza powoduje, że naturalną konsekwencją sterydoterapii może być izolowana, wtórna niedoczynność kory nadnerczy. Niestety w większości przypadków całkowite wyleczenie nie jest możliwe i konieczne jest terapia substytucyjna do końca życia. Odpowiednie wyrównanie niedoborów hormonalnych warunkuje dobry stan zdrowia tych chorych oraz dobre rokowanie.

Konflikt interesów / Conflict of interest
None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Samotij D., Szczech J., Reich A.: Diagnostic and therapeutic advances in dermatomyositis. *Dermatol Rev* 2015, 102, 183-97.
2. Chwalińska-Sadowska H., Mielnik P. Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe. *Reumatologia* 2004; 42: 46-53.
3. Senécal JL, Raynaud JP, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):878-84. doi: 10.1002/art.40063. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28382651.

4. Findlay A.R., Goyal N.A., Mozaffar T.: An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015, 51, 638-56.
5. Okiyama N, Fujimoto M. Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1951. Published 2019 Nov 21. doi:10.12688/f1000research.20646.1.
6. Gkegkes ID, Minis EE, Iavazzo C. Dermatomyositis and colorectal cancer: a systematic review. *Ir J Med Sci*. 2018 Aug;187(3):615-620. doi: 10.1007/s11845-017-1716-7. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29168152.
7. Bucka-Gierczak K, Kleczyńska-Szpakiewicz W, Olas J. Zapalenie skórno-mięśniowe odporne na steroidy skutecznie leczone dożylnym preparatem immunoglobulin. *Rheumatology Forum* 2019;5(4):209-213.
8. Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Jun 18;12:1179547619855370. doi: 10.1177/1179547619855370. PMID: 31244526; PMCID: PMC6582284.
9. Krawiec M, Zawadzka-Krajewska A, Kraj G i wsp. Ryzyko niedoczynności nadnerczy u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi i donosowymi *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (1): 52-62.
10. <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/79807,niedoczynnoskorynadnerczy>.
11. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.1.2>.
12. <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/79807,niedoczynnoskorynadnerczy>.
13. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2171-80.
14. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8):1071-78.
15. Karangizi AHK, Al-Shaghana M, Logan S, et al. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency is common in steroid treated glomerular diseases – proposed strategy for screening and management. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):154.