

ROZPOZNANIE WRODZONEJ WIELOHORMONALNEJ NIEDOCZYNNOŚCI PRZYSADKI W PRAKTYCE NEONATOLOGICZNEJ

CONGENITAL HYPOPITUITARISM DIAGNOSIS IN NEONATAL PRACTICE

Michał P. Zarzecki¹, Karolina Witkowska¹, Karolina Jasiejkó¹, Aleksandra Dorosz¹, Monika Juszczyk¹, Aleksandra Zasada¹, Renata Radziszewska^{1,2}

STRESZCZENIE

Wstęp. Wrodzona wielohormonalna niedoczynność przysadki (WWNP) jest schorzeniem, w którym występuje niedobór przynajmniej dwóch hormonów przysadkowych. Obraz kliniczny WWNP niewątpliwie zależy od jej składowych, regulujących na zasadzie sprzężeń zwrotnych poszczególne osie podwzgórzowo-przysadkowo-efektorowe ustroju. W praktyce klinicznej najczęściej obserwuje się niedobór hormonu wzrostu, tyreotropiny oraz gonadotropin, rzadziej natomiast kortykotropiny czy prolaktyny. Objawy WWNP w okresie noworodkowym są niespecyficzne i mogą obejmować nawracającą hipoglikemię, przedłużającą się żółtaczkę, trudności w utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz termoregulacji, u chłopców zaś jest zauważalne mikropenise oraz wnetrostwo. Opis przypadku. W niniejszej pracy został opisany przypadek noworodka płci męskiej, prezentującego od urodzenia objawy niewydolności oddechowej, uogólnionego obniżonego napięcia mięśniowego, żółtaczki, wnetrostwa i mikropenisa. W pierwszej dobie życia u dziecka wystąpiły napady drgawek zgięciowych z krzykiem, temu towarzyszyła hipoglikemia (1,7 mmol/l), która utrzymywała się również w kolejnych dniach hospitalizacji. W wykonanych badaniach nie wykazano wrodzonych wad metabolizmu, stwierdzono natomiast obniżone stężenia kortyzolu, ft4, IGF-1, FSH, LH i testosteronu. Wykonano rezonans magnetyczny – badanie to wykazało ektopowy tylny płat przysadki, natomiast nie uwidoczniło jej szypuły. W związku z podejrzeniem WWNP przeprowadzono analizę danych zawartych w dostępnej literaturze celem poszerzenia wiedzy na temat tego schorzenia. Wnioski. WWNP jest chorobą, która ze względu na niecharakterystyczne objawy może sprawiać trudności diagnostyczne, zwłaszcza u dziewcząt, ponieważ u nich zdecydowanie trudniej jest dostrzec objawy hipogonadyzmu. Zapobieganie hipoglikemii, suplementacja hormonów tarczycy i kory nadnerczy oraz substytucja minipokwitania bez wątpienia zapobiegną niekorzystnym długotrwałym powikłaniom oraz inwalidyzacji dziecka w wieku późniejszym.

SŁOWA KLUCZOWE: hipoglikemia, wnetrostwo, mikropenis, niedoczynność przysadki, neonatologia

ABSTRACT

Background: Congenital hypopituitarism (CH) is a condition defined as a deficit of at least two hypopituitary hormones. Its clinical picture is undoubtedly dependent on its constituents regulating hypothalamus-pituitary-effector axis via feedback loops. Growth hormone, thyrotropin and gonadotropins are more often found insufficient than corticotropin and prolactin. Symptoms of CH in the newborn are nonspecific and might involve recurrent hypoglycaemia, prolonged jaundice, adversity in maintaining water, electrolyte and thermoregulation homeostasis, as well as micropenis and cryptorchidism in males. Case presentation: This study reports a case of a male neonate who presented with respiratory distress, decrease in muscle tone, jaundice, cryptorchidism and micropenis at birth. Tonic seizures with a cry were noticed on the first day of life of the newborn, accompanied by hypoglycaemia (1.7 mmol/l) that was prevalent in the next days of hospitalisation. Laboratory workup did not confirm congenital metabolic disorders. Nonetheless, decreased levels of cortisol, ft4, IGF-1, FSH, LH and testosterone were observed. MRI of the brain revealed ectopic posterior pituitary, but the pituitary stalk was not visualised. Due to suspicion of CH, an extensive data search of the available literature applied in furtherance of providing a thorough description of the condition. Conclusions: CH is a disease that might pose a diagnostic difficulty due to its nonspecific symptoms, especially in females, as hypogonadism is noticeable less clearly. Hypoglycaemia prevention, thyroid and adrenal hormone supplementation, as well as mini-puberty substitution will undoubtedly help diminish the risk of adverse long-term complications and disabling of the child.

KEY WORDS: hypoglycaemia, cryptorchidism, micropenis, hypopituitarism, neonatology

WSTĘP

Wrodzona niedoczynność przysadki jest to stan, w którym występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego. Częstość tego schorzenia waha się pomiędzy 1:4000 a 1:10 000 żywo urodzonych noworodków [1]. W przypadku wystąpienia zaburzeń funkcji dwóch lub więcej przysadkowych

osi hormonalnych możemy mówić o wrodzonej wielohormonalnej niedoczynności przysadki (WWNP), występującej znacznie rzadziej, z częstością około 1:100 000 [2]. Etiologia zdecydowanej większości przypadków WWNP nie jest rozpoznana. Może ona wtórnie wynikać z urazu okołoporodowego lub mieć przyczynę genetyczną, lecz konkretną mutację udaje się ustalić tylko u około 16% pacjentów [3]. Większość

¹ SKN Neonatologii, Klinika Neonatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

² Klinika Neonatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Renata Radziszewska, Klinika Neonatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. M. Kopernika 23, 31-501 Kraków, e-mail: renata.radziszewska@uj.edu.pl, tel. 12 424 85 55

mutacji powodujących WWNP występuje sporadycznie, natomiast zdarzają się przypadki współwystępowania mutacji w rodzinie [4]. Mutacje w genach biorących udział w późniejszym stadium rozwoju embrionalnego przysadki (m.in. PROP1, POU1F1) zazwyczaj nie współlistnieją z innymi wadami linii pośredkowej czaszki, w przeciwieństwie do mutacji biorących udział we wczesnym etapie (np. HESX1, LHX3, SOX2, GLI2, OTX2) [5].

W niniejszej pracy opisano przypadek WWNP u pacjenta zdiagnozowanego w trakcie jego pobytu na oddziale noworodkowym. Objawy WWNP w okresie noworodkowym i niemowlęcym są niespecyficzne, a obejmują: nawracające epizody hipoglikemii, niewydolność oddechową, przedłużającą się żółtaczkę, słaby przyrost masy ciała, problemy z termoregulacją i zaburzenie równowagi elektrolitowej oraz u płci męskiej mikropenis i wnetrostwo [1, 6]. Występowanie wyżej wymienionych objawów wymaga zwiększonej czujności lekarzy i przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki pod kątem niedoczynności przysadki, gdyż choroba ta, jeśli nie jest rozpoznana i leczona na odpowiednio wczesnym etapie, może doprowadzić do poważnych długotrwałych powikłań. Szczególnie niebezpieczne są zaburzenia ze strony kory nadnerczy, mogą bowiem powodować stan zagrożenia życia [7]. Czujności neonatologów wymagają również noworodki urodzone z wadami linii pośredkowej twarzy.

Obniżone stężenie glukozy we krwi w dwóch pierwszych dobach życia noworodka zwykle jest stanem przejściowym i ustępuje samoistnie. Jednakże, jeżeli niskie wartości glukozy we krwi utrzymują się dłużej niż dwa dni lub jest to ciężka hipoglikemia, wymagane jest wdrożenie leczenia i szczegółowe zdiagnozowanie przyczyn tego stanu [8]. Czynniki ryzyka opisanej sytuacji klinicznej są np. wcześniactwo, hipotrofia wewnątrzmaciczna oraz cukrzyca ciążowa u matki. Dostępna literatura nie podaje precyzyjnej wartości granicznej dla ciężkiej hipoglikemii. Najczęściej jest ona definiowana jako stężenie glukozy we krwi włóśniczkowej poniżej 45 mg/dl (2,5 mmol/l) [9] lub poniżej 40 mg/dl (2,22 mmol/l) [10], a wartość ta jest niezależna od wieku płodowego.

Opis przypadku zawiera charakterystykę sytuacji klinicznej wrodzonej wielohormonalnej niedoczynności przysadki u noworodka w przebiegu przedłużających się stanów hipoglikemicznych, żółtaczki, wnetrostwa i mikroprącia.

OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci męskiej z ciąży II, porodu II został urodzony za pomocą cięcia cesarskiego po 39. tygodniu ciąży, jego masa urodzeniowa wynosiła 3460 g (ok. 50 percentyla). Przebieg ciąży był prawidłowy. Dziecko urodziło się w stanie ogólnym dobrym, uzyskało w skali Apgar po pierwszej, trzeciej i piątej minucie życia odpowiednio 9, 9 i 8 punktów. Jednak w pierwszej godzinie życia pojawiły się objawy niewydolności oddechowej, dlatego też noworodek został przyjęty na Oddział Patologii Noworodka.

W badaniu fizykalnym stwierdzono niedorozwój prącia oraz obustronne wnetrostwo (po stronie prawej jądro było badalne w kanale pachwinowym). U noworodka zastosowano wsparcie oddechowe w systemie nCPAP (ang. nasal continous positive airway pressure) FiO₂ 21–40%, wsparcie to kontynuowano przez dwie doby życia.

W pierwszej dobie życia u dziecka pojawiły się epizody drgawek zgięciowych, którym towarzyszył krzyk, bez jednoczasowego spadku saturacji i bradykardii. Oznaczone wówczas stężenie glukozy we krwi tętniczej wynosiło 1,7 mmol/l. Wykonane przezciemniaczkowe badanie USG ośrodkowego układu nerwowego OUN nie wykazało nieprawidłowości (m.in. cech krwawienia do OUN). Po wyrównaniu glikemii w pierwszej dobie życia dziecka nie zaobserwowano drgawek. W kolejnych dniach hospitalizacji wartości glukozy wahały się w przedziale 1,7–5,5 mmol/l, a także obserwowano drgawki. Pacjent był konsultowany neurologicznie: stwierdzono obniżone napięcie mięśniowe i drżenia grubofaliste kończyn górnych podczas badania odruchu Moro. Noworodek w trakcie badania był senny, natomiast wybudzał się w odpowiedzi na bodźce dotykowe.

W wykonanych badaniach biochemicznych surowicy krwi stwierdzono podwyższone stężenia niespecyficznych markerów stanu zapalnego: białko C-reaktywne 22,1 mg/l (norma < 10,0 mg/l) i prokalcytonina 65,49 ng/ml (norma < 0,50 ng/mg). Pobrano krew i płyn mózgowo-rdzeniowy na posiew – wynik był ujemny. Zastosowano kilkudniową antybiotykoterapię empiryczną za pomocą Unasynu i Netylmycyny. Pobrano także materiał diagnostyczny w kierunku zakażenia z grupy TORCH, wynik również był ujemny. Ponadto stwierdzono obniżone stężenie albumin od 31,5 g/l do 29,7 g/l w dwóch kolejnych oznaczeniach (norma 35–52 g/l) oraz podwyższone stężenie ferrytyny – 544 µg/l (norma 13–400 µg/l) w surowicy. Stężenie bilirubiny w pierwszej dobie życia wynosiło 30 µmol/l, następnie stopniowo wzrastało do wartości 297 µmol/l w ósmej dobie, w związku z tym zastosowano fototerapię. W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższone stężenie białka – 212 mg/dl (norma 20–40 mg/dl).

Zarówno profil tandem MS/MS, jak i profil kwasów organicznych, określone metodą GC/MS, nie wykazywały wrodzonych wad metabolizmu. Dziecko było konsultowane przez genetyka klinicznego, który zalecił wykonanie badania kariotypu molekularnego metodą mikromacierzy; nie stwierdzono aberracji chromosomowych [arr (1-22)x2, (XY)x1]. Wsunięto podejrzenie zespołu Smith-Lemli-Opitz (SLOS), w związku z tym zbadano stężenia metabolitów cholesterolu [7-DHC 0,017 mg% (norma 0–0,29) i 8-DHC 0,029 mg% (norma 0–0,029)], badania jednak nie potwierdziły występowania tej choroby. Z powodu obniżonego stężenia kortyzolu w pierwszej dobie życia [1,04 µg/dl (norma 2,3–19,4 µg/dl)] oraz nawracającej hipoglikemii dziecko konsultowano endokrynologicznie. Zlecono ponowne oznaczenie poziomu kortyzolu, wolnej tyroksyny (fT4), tyreotropiny (TSH),

kortykotropiny (ACTH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) mające na celu diagnostykę pod kątem WWNP.

W ósmej dobie życia wyniki badań endokrynologicznych były następujące: kortyzol 2,35 µg/dl (norma 2,3–19,4 µg/dl), fT4 9,77 pmol/l (norma 12,0–22,0 pmol/l), TSH 6,520 µIU/ml (norma 0,270–4,200 µIU/ml), ACTH 11,4 pg/ml (norma 5–40 pg/ml), IGF-1 23,8 ng/ml (norma 32–339 ng/ml dla mężczyzn w wieku 0–2 lat).

Wynik badania przesiewowego słuchu był prawidłowy. Również kontrola okulistyczna nie wykazała nieprawidłowości. Dziecko nie zostało zaszczepione w pierwszej dobie życia, ponieważ podejrzewano infekcję wrodzoną. Noworodek był karmiony doustnie, ale konieczne było okresowe dokarmianie przez zgłębnik żołądkowy ze względu na osłabiony odruch ssania.

W wykonanym rezonansie magnetycznym (MRI) mózgu dziecka stwierdzono niepełną dojrzałość przedniej części ciała modelowego, poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowej nadnamiotowo w okolicach czołowo-skroniowych oraz podnamiotowo, grzbietowo od mózdzku (łącznie 8 x 36 mm, łagodne wodogłowie zewnętrzne) i niewielkie torbiele pajęczynówki. Przedni, hiperintensywny płat przysadki mózgowej znajdował się w zakresie normy dla wieku urodzeniowego, natomiast tylny płat był zlokalizowany ektopowo w przyleganiu do grzbietowej powierzchni skrzyżowania wzrokowego. Nie uwidoczniło natomiast szypuły przysadki mózgowej w warstwach 3 mm, co mogło sugerować jej atrofię lub znaczną hipotrofię.

W kolejnych dniach życia noworodka kontynuowano diagnostykę. Rozszerzono zakres leczenia: zastosowano hydrokortyzon 2 x 1 mg, a dwie doby później Euthyrox (początkowo 12,5 mcg, następnie 25 mcg) według zaleceń endokrynologa.

Otrzymano następujące wyniki badań (w nawiasach podano normy laboratoryjne): folikulotropina (FSH) 0,26 mIU/ml [1,5–12,4], lutropina (LH) 0,64 mIU/ml [1,70–8,60], testosteron 0,30 nmol/l [8,64–29,00], prolaktyna (PRL) 2445 µIU/ml [86–324], fT4 9,69 pmol/l [12,0–22,0]. Test z Synacthenem, przeprowadzony po dwóch dniach od odstawienia hydrokortyzonu, wykazał zachowaną rezerwę nadnerczową (stężenie kortyzolu po 30 min od podania Synacthenu wyniosło 5,43 µg/dl, a 5,99 µg/dl po 60 min). Test ten jednak nie wyklucza niedoboru ACTH (do szóstego tygodnia życia jego wynik nie jest jednoznaczny).

Wykonano badanie ECHO serca oraz USG jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej, nie stwierdzono wad wrodzonych ani obecności wolnego płynu w jamie otrzewnej. W trakcie hospitalizacji doszło do zstąpienia obu jąder do moszny.

Na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych wykonanych u noworodka postawiono diagnozę wrodzonej wielohormonalnej niedoczynności przysadki.

Po telefonicznej konsultacji, noworodka zaszczepiono przeciwko WZW B oraz gruźlicy. Dziecko wypisano do domu w 31. dobie życia w stanie ogólnym

dobrym. Specjalne zalecenia obejmowały podawanie hydrokortyzonu 1 mg dwa razy dziennie p.o., Euthyroxu 25 mcg raz dziennie p.o. oraz kontrolę w poradni pediatrycznej, endokrynologicznej, neurologicznej, laryngologicznej i urologicznej. W razie wystąpienia u dziecka niepokojących objawów zalecono niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza.

DYSKUSJA

Pomimo coraz lepszej opieki neonatologicznej wrodzona wielohormonalna niedoczynność przysadki nadal bardzo rzadko jest rozpoznawana w okresie noworodkowym. Różnorodny obraz kliniczny utrudnia rozpoznanie, a zależy on od tego, które osie hormonalne funkcjonują nieprawidłowo, a także jaka jest ich liczba. Objawy kliniczne WWNP różnią się zależnie od wieku dziecka. W okresie noworodkowym i niemowlęcym charakterystycznym objawem jest hipoglikemia i słaby przyrost masy ciała, natomiast u dzieci starszych – niedobór wzrostu. W populacji pediatrycznej najczęściej stwierdza się niedobór hormonu wzrostu (GH), występujący jako wada izolowana z częstością od 1:4000 do 1:10 000 żywo urodzonych noworodków [11]. Izolowany niedobór GH jest trudny do rozpoznania w okresie niemowlęcym, gdyż zaburzenia wzrastania najczęściej zaobserwujemy dopiero około drugiego roku życia. Częstość wtórnej niedoczynności tarczycy szacuje się na 1:28 000–1:45 000 [12]. Jeszcze rzadziej stwierdza się niedobory gonadotropin i ACTH.

Zdiagnozowana u naszego pacjenta wielohormonalna wrodzona niedoczynność przysadki występuje z częstością 1:100 000 [2]. Objawy kliniczne WWNP obserwuje się już w okresie noworodkowym, mogą im towarzyszyć wady strukturalne linii pośrodkowej twarzoczaszki i rozwoju oczu. Jednak u około 50% noworodków z WWNP nie obserwujemy tych objawów klinicznych [13]. Zarówno urodzeniowa masa ciała, jak i długość ciała są prawidłowe [13].

U opisywanego pacjenta stwierdzono charakterystyczne objawy WWNP, takie jak: hipoglikemia, nawracające drgawki, niewydolność oddechowa, przedłużająca się żółtaczka fizjologiczna oraz mikropenis i wnętrostwo.

Hipoglikemia to typowy objaw WWNP, jest ona odpowiedzialna za występowanie drgawek. Dodatkowym objawem u tych dzieci są zaburzenia oddychania, co powoduje, iż ci pacjenci są hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii noworodka. Często w wywiadzie jest informacja o przedłużającym się, urazowym porodzie. W takiej sytuacji niewydolność oddechową u dziecka możemy mylnie wiązać z komplikacjami porodowymi, jak również podejrzewać, iż przyczyną drgawek jest uraz okołoporodowy OUN. Hipoglikemia i towarzyszące jej drgawki mogą występować już w pierwszych godzinach życia i mieć tendencję do nawrotów. U naszego pacjenta stwierdzona hipoglikemia była leczona 10% glukozą podawaną dożylnie oraz rozpoczęto karmienie enteralne. Z powodu niewydolności oddechowej u dziecka zastosowano wspomaganie

oddechu w systemie nCPAP. Przeprowadzono diagnostykę w kierunku zakażenia wewnątrzmacicznego. Wykluczono zakażenie OUN, choroby metaboliczne oraz zespół SLOS. Nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym OUN. Z powodu nawracających epizodów drgawek chłopiec był konsultowany neurologicznie. Przedłużająca się żółtaczka, która rzadko jest rozpatrywana jako objaw WWNP, wymagała u naszego pacjenta zastosowania fototerapii. W badaniu klinicznym u chłopca stwierdzono również mikropenis i wnetrostwo.

Do niespecyficznych objawów klinicznych WWNP należą: hipotermia, niepokój, hipotonia, sinica, objawy z przewodu pokarmowego sugerujące niedrożność [3, 14]. Niezwykle rzadko dochodzi do przełomu nadnerczowego, któremu może towarzyszyć bradykardia, kwasica metaboliczna, hiponatremia, hiperkaliemia lub tylko hiponatremia [3, 15].

Hipoglikemia, typowy objaw WWNP, wynika z niedoboru hormonów hiperglikemizujących, takich jak: hormon wzrostu, kortyzol i hormony tarczycowe. Im głębszy niedobór tych hormonów, tym wcześniej i z większym natężeniem pojawiają się objawy, a towarzyszące drgawki mogą występować u noworodka już w pierwszych godzinach życia. Tak więc za występowanie prawidłowego poziomu cukru we krwi są odpowiedzialne odpowiednio funkcjonujące osie: podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, podwzgórzowo-przysadkowo-somatotropinowa i podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa. Niemniej jednak niesłuchanie istotne jest podjęcie w pierwszej kolejności suplementacji glikokortykosteroidami, przed rozpoczęciem suplementacji hormonów tarczycy, aby nie wywołać przełomu nadnerczowego, potencjalnie zagrażającego życiu [6].

Przedłużająca się żółtaczka – częsty objaw WWNP, ale rzadko wiązany z tą jednostką chorobową – jest spowodowana wtórną niedoczynnością tarczycy [6]. W Polsce obowiązuje badanie przesiewowe noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy. Należy w tym miejscu podkreślić, że badanie to opiera się na stwierdzeniu stężenia TSH powyżej określonej normy, a z tego powodu nie jest ono przystosowane do wykrywania wtórnej niedoczynności tarczycy, mogącej być wynikiem upośledzenia syntezy TSH lub tyreoliberyny w OUN [16]. Diagnostyka wtórnej niedoczynności tarczycy opiera się na pomiarze TSH oraz wolnych hormonów tarczycowych. Wartości TSH mogą być obniżone, w normie lub nieznacznie podwyższone, natomiast ewentualny wzrost TSH jest nieproporcjonalnie niski w stosunku do stopnia obniżenia fT4. Jeśli zostanie stwierdzona wtórna niedoczynność tarczycy, to powinno się rozpocząć diagnostykę w kierunku nieprawidłowości pozostałych osi podwzgórzowo-przysadkowych [17].

U opisywanego pacjenta zaobserwowano cechy hipogonadyzmu (mikropenis i wnetrostwo), który był spowodowany niedoczynnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej (hipogonadyzm hipogonadotropowy). Musimy jednak zawsze różnicować go

z hipogonadyzmem hipergonadotropowym występującym w przypadku uszkodzenia strukturalnego gonad. U noworodków płci męskiej niedoczynność osi gonadalnej zwykle jest diagnozowana w krótkim czasie po urodzeniu lub dopiero w okresie dojrzewania płciowego [18]. U noworodków płci żeńskiej hipogonadyzm nie powoduje nieprawidłowości w budowie zewnętrznych narządów płciowych i w związku z tym często pierwszymi objawami u dziewczynek jest brak rozpoczęcia miesiączkowania oraz innych cech pokwitania [19].

MRI jest bardzo ważnym elementem diagnostyki WWNP i powinien być badaniem z wyboru u pacjentów z zaburzeniem funkcjonowania hormonalnych osi przysadki [6].

Warto również wspomnieć, że WWNP sama w sobie nie jest przeciwwskazaniem do szczepień. Dopiero współwystępowanie innych schorzeń, np. wrodzonych niedoborów immunologicznych, a także leczenie immunosupresyjne mogą powodować zaniechanie szczepienia, zwłaszcza podania szczepionki żywej, którą jest np. BCG [20]. Opisywany tutaj noworodek otrzymywał hydrokortyzon w małych dawkach, odpowiednich dla leczenia substytucyjnego. Takie dawki nie są uważane za leczenie immunosupresyjne, a więc nie stanowią przeciwwskazania do wykonania szczepienia. Ponadto szczepienie BCG chroni przed wystąpieniem groźnych powikłań zapalnych ze strony OUN; często dotyczą one przysadkę [21] i tym samym mogą dalej zwiększać ryzyko zaburzeń funkcji tego narządu.

WNIOSKI

Według danych z literatury WWNP nadal jest rozpoznawana późno, pomimo występowania już w okresie noworodkowym czy niemowlęcym charakterystycznych objawów klinicznych. Niestety, prawidłowa diagnoza jest stawiana wówczas, gdy już doszło do nieodwracalnych procesów. Niedobór hormonów tarczycy i epizody hipoglikemii mogą być przyczyną trwałego uszkodzenia OUN, dlatego też tak ważne jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie odpowiedniej substytucji. Wczesna terapia hormonem wzrostu umożliwia osiągnięcie prawidłowego wzrastania. Rozpoczęcie terapii hipogonadyzmu w okresie noworodkowym umożliwi korekcję hipotrofii genitaliów oraz da większe szanse na poprawę płodności i seksualności w życiu dorosłym niż podjęcie leczenia dopiero w wieku pokwitania [22].

W związku z powyższym ciężka lub trwająca ponad dwa dni hipoglikemia w okresie noworodkowym powinna być wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku WWNP.

PIŚMIENNICTWO

1. Bosch i Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front Pediatr* 2021;8:600962.
2. Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. *J Pediatr* 1983;102:653–654.
3. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* 2009;85:705–712.

4. Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, i wsp. A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5779–5786.
5. Gregory LC, Dattani MT. The molecular basis of congenital hypopituitarism and related disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e2103–e2120.
6. Kucharska A, Waśniewska W, Rumanowska A. Wrodzona wielohormonalna niedoczynność przysadki – choroba wciąż późno rozpoznawana. Opis przypadków. *Endokrynol Ped* 2012;11:83–94.
7. Datye KA, Bremer AA. Endocrine disorders in the neonatal period. *Pediatr Ann* 2013;42:67–73.
8. Kulik-Rechberger B, Joniec M. Hipoglikemia u noworodków – przyczyny i konsekwencje. *Endokrynol Ped* 2016;15:49–54.
9. Czeszyńska MB. Hipoglikemia okresu noworodkowego. [W:] Szczapa J. *Neonatologia*, wyd. II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 329–335.
10. Lauterbach R. Żywnienie pozajelitowe. [W:] *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*, wyd. III, Media-Press sp. z o.o., Warszawa 2019: 93–103.
11. Webb E, Dattani M. Understanding hypopituitarism. *Paediatr Child Heal* 2015;25:295–301.
12. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR i wsp. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;109:959–964.
13. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG i wsp. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol* 2005;63:223–231.
14. Salisbury DM, Leonard JV, Dezateux CA i wsp. Micropenis: an important early sign of congenital hypopituitarism. *Br Med J* 1984;288:621–622.
15. Lee WS, Lum LCS, Harun F. Addisonian-like crisis in congenital hypopituitarism and cholestatic jaundice. *Med J Malaysia* 2003;58:279–281.
16. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:175–187.
17. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK i wsp. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol* 2015;227:R51–R71.
18. Balasubramanian R, Crowley WF Jr. Isolated gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency. 2007 May 23 [Updated 2017 Mar 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA i wsp. (editors). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA), University of Washington, Seattle 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>
19. Young J, Xu C, Papadakis GE i wsp. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev* 2019;40:669–710.
20. Borszewska-Kornacka MK. Szczepienie w oddziale noworodkowym u noworodków urodzonych przedwcześnie. [W:] *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*, wyd. III, Media-Press sp. z o.o., Warszawa 2019: 129–134.
21. Stelmachowska M, Bolko P, Waśko R i wsp. Lymphocytic hypophysitis and hypothalamitis - a case report. *Endokrynol Pol* 2006;57:648–653.
22. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J i wsp. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:172–182.

data przyjęcia pracy - 30.03.2022

data akceptacji - 20.04.2022