



Wieloletnia depresja w przebiegu zespołu Cushinga – opis przypadku

Persistent depression in the course of Cushing's syndrome – a case report

KRZYSZTOF KRYSTA, ELIZA GÓRNIAK, KAROLINA FURCZYK

Klinika Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie przypadku pacjentki z długotrwałym zespołem Cushinga z towarzyszącą depresją.

Przypadek. Kobieta 55-letnia, od ponad 10 lat cierpiąca z powodu zespołu Cushinga, którego najcięższym objawem jest depresja. Diagnoza depresji wyprzedziła w czasie o ponad rok diagnozę endokrynologiczną. Leczenie chirurgiczne nie przyniosło normalizacji parametrów biochemicznych. Leki przeciwdepresyjne okazują się nieskuteczne wobec utrzymującej się hiperkortyzolemii, a objawy depresji pozostają na podobnym poziomie nasilenia.

Komentarz. Późne rozpoznanie zespołu Cushinga może przedłużyć i utrudniać leczenie, dlatego istotne jest dokładne wykluczanie przyczyn somatycznych depresji. Główny nacisk w leczeniu depresji należy położyć na uzyskanie normokortyzolemii, pomocne mogą być np. inhibitory steroidogenezy.

SUMMARY

Objective. A case of persistent depression in the course of Cushing's syndrome is reported.

Case. A 55-year-old woman with a 10-year history of depression had been diagnosed with Cushing's syndrome after a year of antidepressant therapy. Surgery brought no improvement in her biochemical parameters. Antidepressant drugs turn out to be ineffective in the presence of persistent hypercortisolemia, and severity of the patient's depressive symptoms remains unchanged.

Commentary. Since a delayed diagnosis of Cushing's syndrome may prolong and complicate treatment, it is important to carefully exclude any somatic causes of depression in the diagnostic process. The emphasis of depression treatment should be on restoration of normocortisolemia, and e.g. steroidogenesis inhibitors may be helpful in this respect.

Słowa kluczowe: zespół Cushinga / depresja / inhibitory steroidogenezy

Key words: Cushing's syndrome / depression / steroidogenesis inhibitors

Podwyższony poziom kortyzolu i innych glikokortykosteroidów, oprócz wywoływania typowych objawów zespołu Cushinga (otłuszczenie twarzy i karku, rozstępki, wzrost masy ciała itd.), nie pozostaje bez wpływu na stan psychiczny chorego. W przebiegu tej choroby obserwuje się częste występowanie takich zaburzeń psychicznych, jak: depresja, zaburzenia lękowe, mania lub hipomania oraz zespoły paranoidalne [1]. Spośród wyżej wymienionych, depresja pojawia się zdecydowanie najczęściej i dotyczy około 60% pacjentów [2, 3]. Jakkolwiek mechanizm powstawania zaburzeń depresyjnych w przebiegu hiperkortyzolemii wiąże się głównie z długotrwałymi zmianami aktywacji i ekspresji receptorów 5-HT w regionie hipokampa [4], niewykluczony jest także wpływ na inne rodzaje neurotransmisji w OUN. Pojawienie się objawów depresji koreluje ze stopniem zaawansowania zespołu Cushinga, a u pacjentów z etiologią podwzgórzowo-przysadkową może stanowić czynnik rokowniczy [2].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka ma obecnie 55 lat. Jest mężatką i matką dwóch dorosłych córek. Stosunki chorej z mężem i młod-

szą córką są bardzo dobre, natomiast starsza córka przebywa za granicą i w drastyczny sposób ograniczyła kontakty z rodziną. Pacjentka martwi się, iż córka, która nigdy nie była diagnozowana, może cierpieć na jakieś zaburzenia psychiczne. Poza tym nikt z członków bliskiej rodziny nie miał problemów natury endokrynologicznej ani psychicznej. Chora również nigdy wcześniej nie doświadczyła stanów obniżonego nastroju, przeciwnie – określała siebie jako osobę pogodną, otwartą i zadowoloną z życia. Mając wykształcenie średnie ekonomiczne przez wiele lat prowadziła własną działalność gospodarczą, co dawało jej wiele satysfakcji. Szerokie grono znajomych i liczne hobby stanowią dopełnienie obrazu pacjentki sprzed choroby.

W 1997 roku chora trafiła do lekarza rodzinnego z powodu uciążliwych bólów głowy, spowodowanych nadciśnieniem tętniczym rzędu 200/120 mmHg. W ciągu miesiąca przytyła z 60 do 75 kg, twarz znacznie się zaokrągliła, łydki były obrzęknięte. Jednak ani lekarz, ani sama pacjentka nie połączyli faktu pojawienia się nadciśnienia ze zmianami, jakie zaszły w jej wyglądzie. Kobieta wróciła do domu z lekami przeciwnadciśnieniowymi i bez żadnych dodatkowych badań.

Około roku później pacjentka doznała ataku duszności z uczuciem ucisku w klatce piersiowej i bardzo silnym lękiem

przed śmiercią. Lekarz z wezwanego pogotowia ratunkowego wykluczył incydent wieńcowy. Po podaniu chorej leku, prawdopodobnie anksjolitycznego, powyższe objawy ustąpiły, jednakże podobne napady lęku zaczęły się powtarzać co kilka tygodni, co w rezultacie zaowocowało skierowaniem pacjentki do poradni zdrowia psychicznego. W trakcie badania pacjentka zwróciła uwagę na obniżenie nastroju, utratę zainteresowań i znaczną męczliwość, które towarzyszyły jej od kilku miesięcy. Rozpoznano depresję i rozpoczęto leczenie.

W roku 1999 chora trafiła z przyczyn kardiologicznych na oddział internistyczny. Przeprowadzone badania laboratoryjne wykazały hiperkortyzolemię, tomografia komputerowa – gruczolaka lewego nadnercza jamy brzusznej, a rezonans magnetyczny głowy – gruczolaka przysadki. Gruczolak przysadki został wkrótce usunięty z dostępu przezklinowego, a badania poziomu hormonów po zabiegu wykazały prawidłowe wartości. W tym czasie pacjentka przyjmowała karbamazepinę i klorazepat. Przez około 3 kolejne lata kontrole w poradni endokrynologicznej wykazywały normokortyzolemię.

Od 2002 roku poziom kortyzolu zaczął znów wzrastać, prócz tego dobowy rytm sekrecji kortyzolu był nieprawidłowy. Przez kilka lat pacjentka była obserwowana i leczona objawowo, przede wszystkim z powodu nadciśnienia tętniczego. W tym czasie nie nastąpiła wyraźna poprawa zarówno parametrów biochemicznych, jak i stanu klinicznego chorej. W 2007 przeszła zabieg lewostronnej adrenalectomii, jednak i to nie przywróciło prawidłowego poziomu glikokortykosteroidów.

Równolegle do leczenia endokrynologicznego przebiegała farmakoterapia depresji, prowadzona w poradni zdrowia psychicznego. Przez 10 lat pacjentka przyjmowała leki z różnych grup, także w politerapii. Na liście leków znajduje się sertralina, paroksetyna, imipramina, mianseryna, pernazyna, flupentyksol, klorazepan, diazepam, estazolam, karbamazepina oraz zolpidem. Pomimo leczenia objawy depresji utrzymywały się stale na zbliżonym poziomie, będąc w odczuciu chorej o wiele większym źródłem cierpienia niż dolegliwości natury somatycznej, co skłoniło lekarzy do skierowania pacjentki do kliniki psychiatrii.

Podczas pobytu w klinice pacjentka nieco płacziwa, uskarżała się na znacznie obniżony nastrój, zwłaszcza tuż po przebudzeniu, obrazowo opisując to w następujący sposób: „czuję, jakbym budziła się trupem”. Obniżony napęd psychoruchowy oraz spadek aktywności celowej skutkowało tym, iż chora najchętniej spędzała czas leżąc w łóżku. Miała problemy z inicjowaniem podstawowych, codziennych czynności, czując się stale zmęczona. Raz na kilka tygodni pojawiały się napady silnego lęku z dusznością i bólem w klatce piersiowej. Od początku choroby zaniechała jakiegokolwiek aktywności seksualnej, mówiąc iż „nawet sama myśl o tym napawa mnie wstrętem”, co wywoływało u niej jednocześnie poczucie winy wobec męża. Uważała, że jest kulą u nogi dla swoich najbliższych, a jako matka nie podołała wychowaniu swoich córek. Jej kontakty społeczne ograniczyły się do grona kilku osób z najbliższej rodziny i przyjaciół, których widywała raz na kilka miesięcy, a nawet rzadziej. Jedyłą przyjemnością odnajdywała w spacerach z psem. Nie występowały u niej objawy psychotyczne.

Czasami myślała o śmierci, jednakże nigdy nie podejmowała prób samobójczych ani ich nie planowała. Największe obawy wiązała ostatnio z planowanym zabiegiem usunięcia drugiego nadnercza. Pomimo iż sama uznała to rozwiązanie za najlepsze, obawa przed niepowodzeniem i lęk przed samą operacją zdominowały jej myślenie, a jej nadzieje na poprawę były nikłe. Chora w klinice przyjmowała mianserynę, flupentyksol oraz zolpidem. Została wypisana w związku ze zbliżającym się terminem zabiegu adrenalectomii.

KOMENTARZ

Zaburzenia somatyczne, takie jak choroba Cushinga, mogą leżeć u podstaw objawów depresyjnych. W opisanym powyżej przypadku brak powiązania objawów psychiatrycznych i somatycznych opóźnił czas rozpoznania oraz leczenia pacjentki. Przedłużająca się choroba przyniosła liczne problemy terapeutyczne, a poziom glikokortykosteroidów nie wrócił do normy. Przewlekły hiperkortyzolizm może prowadzić do nieodwracalnych patologicznych zmian w obrębie mózgu i część pacjentów, nawet po normalizacji poziomu steroidów nadnerczowych, nadal wymaga leczenia przeciwdepresyjnego [2, 5]. Objawy lękowe i depresyjne utrzymują się, a myśli samobójcze i napady paniki mogą się nawet nasilać [6]. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL) po leczeniu tylko częściowo się poprawia [7]. Wczesna diagnoza, oparta m.in. na poszukiwaniu przyczyn somatycznych depresji mogłaby nie tylko skrócić czas cierpienia pacjentów takich, jak opisana chora, ale też znacznie zmniejszyć ryzyko długotrwałych następstw, co wskazuje na konieczność ścisłej współpracy pomiędzy psychiatrami a lekarzami innych specjalności.

W leczeniu depresji u opisywanej pacjentki zwraca uwagę nieskuteczność leków przeciwdepresyjnych przy stale podwyższonym poziomie kortyzolu. Wobec nieskuteczności zabiegów chirurgicznych leczeniem drugiego rzutu u pacjentów z zespołem Cushinga są leki hamujące steroidogenezę, m.in. ketokonazol, aminoglutetimid lub metyrapon [8]. Wpływają one nie tylko na poprawę stanu somatycznego, ale też w stopniu wyższym niż leki przeciwdepresyjne łagodzą objawy depresji [9]. Mifepriston, będący antagonistą receptorów glikokortykosteroidowych, cechuje się szybkością, pojawiającą się już w pierwszym tygodniu leczenia poprawą stanu psychicznego pacjentów z zespołem Cushinga [10]. Jako że w depresji endogennej zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza pełnią niezaprzeczalną rolę, również w tej jednostce chorobowej podejmuje się skuteczne próby leczenia inhibitorami steroidogenezy [11], a pewne badania wskazują na addycyjne działanie tych leków w połączeniu z fluoksetyną czy tianeptyną [12]. Tak obiecujące wyniki skłaniają, by główny nacisk w przypadku pacjentów z depresją w przebiegu zespołu Cushinga położyć właśnie na skuteczne leczenie endokrynologiczne.

Podsumowując, powyższy przypadek dobrze obrazuje znaczenie holistycznego spojrzenia na pacjenta na etapie pierwszych objawów choroby. Współpraca między lekarzami specjalności somatycznych a psychiatrami jest niezbędna zarówno w procesie diagnozowania, jak i terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Aszalós Z. Neurological and psychiatric aspects of some endocrine diseases. The role of neurosteroids and neuroactive steroids. *Orv Hetil.* 2007; 148 (41): 1929-37.
2. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment.* *CNS Drugs.* 2001; 15 (5): 361-73.
3. Sonino N, Fava GA, Belluardo P, Girelli ME, Boscaro M. Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparison with Graves' disease. *Horm Res.* 1993; 39 (5-6): 202-6.
4. Joëls M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583 (2-3): 312-21.
5. Heold AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H, Fowler HL. Long-term negative impacts on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61 (4): 458-65.
6. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (3): 912-9.
7. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (2): 447-53.
8. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol.* 2002; 1 (2): 79-94.
9. Sonino N, Fava GA. Residual symptoms in depression in emerging therapeutic concept. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; 26 (4): 763-70.
10. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, Terzolo M, Bouchard P, Chanson P, Do Cao C, Morange I, Picó A, Ouzounian S, Young J, Hahner S, Brue T, Allolio B, Conte-Devolx B. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (6): 1003-10.
11. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antilucocorticoid drugs. *Psychosom Med.* 1999; 61 (5): 698-711.
12. Rogóż Z, Skuza G, Leśkiewicz M, Budziszewska B. Effects of co-administration of fluoxetine or tianeptine with metyrapone on immobility time and plasma corticosterone concentration in rats subjected to the forced swim test. *Pharmacol Rep.* 2008; 60 (6): 880-8.

Wpłynęło: 18.05.2010. Zrecenzowano: 10.06.2010. Przyjęto: 23.08.2010.

Adres: Dr Krzysztof Krysta, Katedra i Kl. Psychiatrii i Psychoterapii Śl.UM ul. Ziołowa 45/47 40-635 Katowice-Ochojec