



## Zespół paranoidalny w przebiegu choroby Cushinga

*Paranoid syndrome in the course of Cushing's disease*

MARCIN GÓRNIAK, JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przedstawiono przypadek ostrego zespołu paranoidalnego w przebiegu choroby Cushinga wywołanej gruczolakami przysadki.

**Przypadek.** 24-letnia pacjentka, po kilku miesiącach choroby Cushinga hospitalizowana z powodu ostrego zespołu paranoidalnego. Leczona lekami obniżającymi poziom kortyzolu oraz bez poprawy haloperidolem i flufenzyną, a następnie klozapiną – z bardzo dobrym skutkiem. Po usunięciu gruczolaka przysadki nie obserwowano nawrotu psychozy. W rodzinie pacjentki występowały zarówno przypadki guzów przysadki, jak i zaburzeń psychicznych.

**Komentarz.** Leczenie klozapiną, połączone z zabiegiem neurochirurgicznym może być skuteczne u osób z ostrym zespołem paranoidalnym w przebiegu choroby Cushinga.

### SUMMARY

**Objective.** A case is reported of an acute paranoid syndrome in the course of Cushing's disease caused by hypophysial adenoma.

**Case.** A female patient aged 24, hospitalised for an acute paranoid syndrome after several months of Cushing's syndrome. She was treated with drugs lowering the cortisol level, and without improvement – with haloperidol and fluphenazine. Subsequent treatment with clozapine was very effective. After resection of the hypophysial adenoma no relapse of the psychotic disorder was noted. In the patient's family there were cases of not only hypophysial adenoma, but also mental disorders.

**Commentary.** Clozapine treatment associated with neurosurgical intervention may be effective in patients with an acute paranoid syndrome in the course of Cushing's disease.

---

**Słowa kluczowe:** choroba Cushinga / zespół paranoidalny / klozapina

**Key words:** Cushing's disease / paranoid syndrome / clozapine

---

W przebiegu choroby Cushinga obserwuje się częste występowanie zaburzeń psychicznych, najczęściej depresji (60–86%), zaburzeń lękowych (13%) oraz manii lub hipomanii (3%) [1]. Zespół paranoidalny występuje rzadko i przedstawiany jest raczej w opisach kazuistycznych.

Wpływ podwyższonego poziomu kortyzolu (a także innych glikokortykosteroidów) na wzmoczenie aktywności układu dopaminergicznego i – co się z tym wiąże – występowanie objawów psychotycznych, wykazywany był w wielu badaniach [2]. Stwierdzano też, że patologiczny wynik testu hamowania deksametazonem prawie dwukrotnie częściej występował wśród pacjentów z depresją z objawami psychotycznymi niż bez takich objawów [3]. Niektórzy autorzy donoszą o przypadkach nieskuteczności neuroleptyków w terapii zespołu paranoidalnego w przebiegu zespołu Cushinga [4]. Na istotną rolę zaburzeń hormonalnych wskazuje skuteczność leków obniżających poziom glikokortykosteroidów (metyrapon, aminoglutetymid, ketokonazol, mifepryston) w eliminowaniu objawów psychotycznych [5], korelacja między poziomem kortyzolu a nasileniem

objawów psychopatologicznych [6, 7], czy też szybkie ustępowanie tych objawów po przeprowadzeniu leczenia chirurgicznego [5, 8].

### OPIS PRZYPADKU

Chora lat 24, panna, posiada wykształcenie wyższe. Rodzice i siostra chorej są zdrowi. Brat matki był uzależniony od alkoholu i wielokrotnie leczony w ośrodkach odwykowych. Przejawiał również zaburzenia urojenkowe o obrazie zespołu Otella. Babka pacjentki od strony matki zmarła z powodu guza przysadki. Ciotka ojca w wieku 74 lat popełniła samobójstwo, wcześniej była leczona psychiatrycznie, podejmowała też próby samobójcze. Wujek ojca przez kilkanaście lat był leczony psychiatrycznie, ale brak dokładnych informacji odnośnie rozpoznania.

W lutym 2002 r. rodzice zauważyli u pacjentki stłuszczenie karku, zaokrąglenie twarzy i zmiany cery. W marcu dowiedzieli się, że na skórze brzucha chorej pojawił się różowy rozstęp i że od stycznia nie miesiączkuje.

Zmiany stopniowo nasilały się, natomiast nie towarzyszyły im żadne zmiany w zachowaniu czy samopoczuciu psychicznym. Chora radziła sobie w pracy, mimo licznych obowiązków, pomagała też w domu rodziców.

Na pierwsze badanie u lekarza rodzinnego chora zgłosiła się dopiero na początku maja. Zlecono badania dodatkowe. Korzystając z książek siostry – lekarza stomatologa, chora zaczęła podejrzewać u siebie zespół Cushinga, co wywołało u niej spory niepokój, nie przekraczający jednak, zdaniem rodziców, normalnych obaw o zdrowie. Rozpoznanie to zostało potwierdzone przez endokrynologa parę dni później. Została wtedy poinformowana o prawdopodobnie czekającej ją operacji.

Dwa dni później chora zaczęła wypowiadać urojenia dotyczące śmiertelnej choroby, na którą miała być chora: twierdziła, że ma AIDS, raka i że wkrótce umrze. Wypowiadała też urojenia prześladowcze i ksobne: twierdziła, że jest obserwowana, że ktoś ją śledzi. Dzień przed przyjęciem do kliniki stała się podejrzliwa wobec rodziców, następnie oskarżyła ich o to, że chcą ją uśmiercić, że fałszują wyniki badań lekarskich, aby przekonać ją, że jest zdrowa. Twierdziła, że rodzice i lekarze podtruwają ją Pavulonem. Uciekła z domu. Będąc na ulicy wzywała pomocy, krzycząc, że zaraz umrze. Domagała się księdza, który jedyny mógł ją jeszcze ocalić. Twierdziła, że objawił jej się Bóg, że otrzymuje od niego znaki. Była jednocześnie przekonana, że jest nieśmiertelna i próbowała to udowodnić zaciskając na szyi ręce, próbując udusić się kablem telefonu, węzłem przysznica.

Na początku czerwca przywieziona przez pogotowie ratunkowe do Izby Przyjęć Katedry Psychiatrii AM w Poznaniu. Badanie stanu psychicznego wykazało: prawidłowo zorientowana auto- i allopsychicznie, świadomość jasna; kontakt trudny, chwilami ograniczony do treści psychotycznych; tok myślenia rozkojarzony, płaczliwa, reakcje emocjonalne adekwatne do wypowiadanych treści, nastrój umiarkowanie obniżony, napęd nieznacznie zahamowany. Twierdziła, że od jej leczenia zależy, czy nastąpi koniec świata. Słyszała głos Boga. Czuła się prześladowana. Potwierdzała zamiary samobójcze. W badaniu fizykalnym stwierdzano cechy zespołu Cushinga: otyłość tułowiową, bawoli kark, hirsutyzm, twarz księżycowatą, tłustą cerę, różowe rozstępy na skórze brzucha, tachykardię 120/min, osłabienie mięśni. Postawiono rozpoznanie wstępne: zespół paranoidalny w przebiegu zespołu Cushinga.

Urojenia prześladowcze dotyczące uśmiercania pacjentów Pavulonem zostały rozszerzone na personel Kliniki, co nasilało niepokój pacjentki i prowadziło do licznych prób ucieczki z oddziału. Była przekonana, że jest monitorowana za pomocą systemu kamer umieszczonych w każdym pomieszczeniu. W fazie szczytowego nasilenia objawów psychotycznych błagała o przewiezienie jej do Holandii, aby możliwe było przeprowadzenie eutanazji. Całkowicie o władnięta urojeniami twierdziła, że nigdy nie umrze, że czeka ją tylko niekończące się cierpienie. Jej ciało miało zostać poćwiartowane i rozszarpane, a ona mimo to miała nadal żyć i cierpieć.

Początkowo chora otrzymywała haloperidol w dawkach  $3 \times 3$  mg, zwiększony następnie do 4–4–8 mg, lorazepam  $3 \times 2,5$  mg, w razie znacznego pobudzenia diazepam, 10 mg i.m. Zgodnie z zaleceniem endokrynologa włączono leczenie preparatami obniżającymi poziom kortyzolu (zbadany jeszcze przed przyjęciem do Kliniki wynosił 638 mmol/l, przy normie do 165 mmol/l): aminoglutetymid  $2 \times 125$  mg, po tygodniu  $2 \times 250$  mg, oraz ketokonazol  $2 \times 200$  mg. Chora otrzymywała również preparat potasu i metoprolol  $2 \times 50$  mg. Z powodu braku poprawy po haloperidolu po 3 tygodniach zmieniono neuroleptyk na flufenazynę w dawce początkowej 3 mg/die. Reakcja dysforyczna na lek, polidypsja, a następnie objawy zatrucia wodnego (hiponatremia, zaburzenia orientacji w czasie, leniwa reakcja źrenic na światło) były przyczyną szybkiej zmiany neuroleptyku na klozapinę. Lek podawano w dawkach wzrastających stopniowo do 75–75–250 mg. Już po paru dniach zauważalna była poprawa stanu psychicznego: chora stała się spokojniejsza, nie wymagała unieruchomienia, co wcześniej miało miejsce parokrotnie, zaczęła przejawiać częściowy krytycyzm wobec objawów choroby, nie przejawiała autoagresji. Pozwoliło to na przekazanie chorej na oddział endokrynologiczny po 18 dniach od rozpoczęcia terapii klozapiną.

Na oddziale endokrynologii w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu stwierdzono gruczolaka przysadki o średnicy ok. 5 mm i postawiono rozpoznanie choroby Cushinga. Chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Zabieg wyłyżeczkowania gruczolaka wykonano w Klinice Neurochirurgii w Poznaniu z dojsścia przezklinowego. W badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolaka zasadochłonnego o I<sup>o</sup> wg WHO. Chora po tygodniu została przekazana na oddział endokrynologii, skąd po tygodniu została wypisana do domu z zaleceniem pobierania hydrokortyzonu w dawce 30 mg/die oraz metoprololu w dawce  $2 \times 25$  mg. Leczenie klozapiną (400 mg/dobę) przerwano po zabiegu neurochirurgicznym nagle (bez wcześniejszej konsultacji psychiatrycznej) i nie doprowadziło to do nawrotu objawów psychotycznych.

Od momentu wypisania z Kliniki Endokrynologii, czyli ponad roku, chora jest pod opieką przyklinicznej poradni psychiatrycznej. Nie stwierdza się u niej zaburzeń psychicznych. Nie przyjmuje leków psychotropowych.

## KOMENTARZ

Z punktu widzenia lekarza–praktyka istotny jest fakt, że zaburzenia psychiczne, w tym zespół paranoidalny o cechach schizofrenii czy atypowa psychoza, mogą o miesiące lub nawet lata wyprzedzać pełnoobjawowy zespół Cushinga [4, 6, 9, 10]. Zaburzenia mogą także, jak w tym przypadku, rozwinąć się nagle w ciągu 1–2 dni, po trwającym parę miesięcy okresie choroby z rozwiniętymi typowymi objawami fizykalnymi. Na uwagę zasługuje właśnie ten, co najmniej czteromiesięczny okres od

wystąpienia rozwiniętych objawów choroby somatycznej do pojawienia się objawów psychopatologicznych. Narastanie objawów psychotycznych miało dużą dynamikę, a ich treść (leczenie Pavulonem) nawiązywała do aktualnych wydarzeń w kraju. Chora wykazywała dobrą i szybką reakcję na leczenie klozapiną, natomiast brak poprawy i powikłania po stosowaniu neuroleptyków typowych (haloperidol, flufenazyna). Na kluczową rolę hiperkortyzolemii w patogenezie opisywanego zespołu paranoidalnego może wskazywać brak nawrotu objawów psychotycznych po nagłym odstawieniu klozapiny po przeprowadzonym leczeniu neurochirurgicznym. Jednoczesne stosowanie leków obniżających poziom kortyzolu mogło przyczynić się do uzyskania poprawy, aczkolwiek poziom tego hormonu znacznie przekraczał normę w momencie uzyskania remisji. Na uwagę zasługuje obciążenie dziedziczne pacjentki zarówno guzem przysadki, jak i zaburzeniami psychicznymi.

## **PIŚMIENNICTWO**

1. Kelly W. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Q J Med An Int J Med* 1996; 89: 543–51.
2. Rybakowski J. Mechanizmy patogenetyczne stresu w chorobach endogennych. *Psychiatr Pol* 1995; 2: 229–42.
3. Nelson CJ, Davis JM. DST studies in psychotic depression: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1497–503.
4. Canas Canas MT, Ruiz Sanz E, Gil-Diaz Usandizaga C, Sotelo E. Psychiatric symptoms in Cushing syndrome: a clinical case. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26: 395.
5. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with anti-glucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61: 698–711.
6. Gerson SN, Miclat R. Cushing disease presenting as a typical psychosis followed by sudden death. *Can J Psychiatry* 1985; 30: 223–4.
7. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med* 1981; 43: 3–18.
8. Cohen SI. Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 120–4.
9. Saad MF, Adams F, Mackay B, Ordonez NG, Leavens ME, Samaan NA. Occult Cushing's disease presenting with acute psychosis. *Am J Med* 1984; 76: 759–66.
10. Tadami S, Murata A, Wakabayashi T, Haku E, Numa Y, Yamanouchi Y. A case of Cushing's disease: hallucinatory paranoid state preceding physical symptoms. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1994; 96: 461–8

*Adres: Dr Marcin Górniak, Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej,  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*