



Trudności w diagnostyce ACTH-zależnego zespołu Cushinga u chorej po lewostronnej adrenalectomii i leczonej glikokortykosteroidami

Difficulties in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome in a patient after left adrenalectomy and treated with glucocorticoids

Barbara Brzezińska¹, Roman Junik¹, Anna Kamińska¹, Grzegorz Zieliński²

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej Collegium Medicum, Bydgoszcz
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

²Klinika Neurochirurgii Instytutu Medycznego, Warszawa

Streszczenie

Zespół Cushinga (CS, *Cushing syndrome*) będący wynikiem przewlekłego podwyższonego stężenia glikokortykosteroidów w organizmie ma najczęściej podłoże jatrogenne. Większość przypadków zespołu Cushinga uwarunkowanego czynnikami endogennymi jest związana z obecnością gruczolaka przysadki produkującego kortykotropinę. Problem w rozpoznaniu i leczeniu opisywanej choroby związany jest głównie z ustaleniem źródła nadmiernej sekrecji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), zwłaszcza gdy rezonans magnetyczny nie uwidacznia gruczolaka przysadki.

W pracy opisano przypadek pacjentki z narastającymi objawami hiperkortyzolemii i trudnym do ustalenia źródłem choroby. Stosowane okresowo z powodu współistniejących schorzeń glikokortykosteroidy pogłębiały trudności diagnostyczne i opóźniły ostateczne rozpoznanie i leczenie. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (6): 484–487)

Słowa kluczowe: zespół Cushinga, diagnostyka, leczenie

Abstract

Cushing's syndrome (CS), that is a consequence of chronic excess of corticosteroides, is most frequently of iatrogenic origin. Corticotropin secreting pituitary adenomas are responsible for most cases of endogenous Cushing's syndrome. Difficulties in the diagnosis and treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome concern with localization of the source of pathological ACTH secretion, particularly when magnetic resonance imaging is unable to identify the pituitary microadenoma.

In this paper we present the case of a patient with symptoms of Cushing's syndrome and describe problems with localization of the source of hypercortisolemia. The diagnostic process was additionally complicated by the treatment with corticosteroids, occasionally applied due to concomitant diseases. This delayed the right diagnosis and treatment. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (6): 484–487)

Key words: Cushing's syndrome, diagnosis, treatment

Wstęp

Precyzyjne i wczesne rozpoznanie przyczyny zespołu Cushinga (CS, *Cushing syndrome*) jest warunkiem koniecznym prawidłowego leczenia pacjentów. Pamiętając o tym, że choroba najczęściej ma podłoże jatrogenne, zastosowane leczenie glikokortykosteroidami z powodu współistniejących schorzeń może znacznie utrudnić diagnostykę jej endogennych przyczyn [1–3].

Opis przypadku

W 2005 roku u 32-letniej pacjentki stwierdzono w badaniu klinicznym wykładniki CS. Przeprowadzony wywiad lekarski wskazywał na przebyty w 2002 roku zabieg neurochirurgiczny stabilizacji kręgosłupa w odcinku Th11-L1 w związku ze złamaniem kompresyjnym Th12 po urazie w czasie pracy. Po operacji pacjentka otrzymywała przez 9 miesięcy Encorton, gdyż obser-



Dr n. med. Barbara Brzezińska, Klinika Endokrynologii i Diabetologii, ul. M. Skłodowskiej Curie 9, 85-090 Bydgoszcz,
tel.: 052 585 40 20, faks: 052 585 40 43, e-mail: piootr5@wp.pl

wowano w badaniach obrazowych zmianę na wysokości Th10, którą interpretowano jako naciek zapalny. Po kuracji nastąpił gwałtowny wzrost masy ciała i zmiana wyglądu sylwetki. Glikokortykosteroidy (Metypred) zostały włączone ponownie w 2005 roku przez ginekologa, z relacji chorej w celu leczenia niepłodności. Lek pacjentka pobierała przez 5 miesięcy, do czasu hospitalizacji w Klinice Endokrynologii i Diabetologii w Bydgoszczy. Podczas pobytu w szpitalu odstawiono Metypred, a dalszą diagnostykę hormonalną zaplanowano na termin późniejszy. W badaniach wykonanych dwa tygodnie po odstawieniu leku stwierdzono sztywny rytm wydzielania kortyzolu: o godzinie 8.00 26,5 ug/dl (norma: 4,2–38,4), o godzinie 23.00 29,5 ug/dl; oznaczone stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) wynosiło odpowiednio 34,3 pg/ml i 31,43 pg/ml (norma: 4,7–48,8). Brak dokumentacji co do wyniku próby hamowania deksametazonem. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej uwidoczniło nadnerczu owalną zmianę o gęstości poniżej 10 jH o wymiarach 14 × 8 mm, ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu w sposób typowy dla gruczolaka. Przeprowadzone obrazowanie przysadki rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) w lutym 2006 roku nie wykazało zmian.

W maju 2006 roku po przygotowaniu inhibitorem steroidogenezy wykonano u chorej lewostronną adrenalectomię. W badaniu histopatologicznym stwierdzono przerost guzkowy. Po zabiegu objawy związane z hiperkortyzolemią się zmniejszyły. Kontrolne stężenie kortyzolu oznaczane w surowicy o godzinie 8.00 kilka miesięcy po adrenalectomii wynosiło 26,5 ug/dl (norma: 4,2–38,4). W tym okresie pacjentka otrzymywała przez kilka miesięcy itrakonazol (Orungal) z powodu infekcji grzybiczej.

W maju 2007 roku pacjentkę hospitalizowano ponownie z powodu pełnoobjawowego CS. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono sztywny rytm wydzielania kortyzolu 27,4 i 31,1 ug/dl odpowiednio o godzinach 8.00 i 23.00, zwiększenie wydalania kortyzolu w dobowej zbiorce moczu — 813 ug/dobę (norma: 32–243) i wzrost stężenia ACTH — 138,7 pg/ml o godzinie 8.00 (norma: 4,7–48,8) i 115 pg/ml o godzinie 23.00. Przeprowadzono pełną próbę hamowania deksametazonem, nie uzyskując jednoznacznych wyników. Zaobserwowano spadek wartości kortyzolu w osoczu do 53,7% wartości wyjściowej i obniżenie wydalania wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu o 81,5%.

Aby ustalić przyczynę ACTH-zależnego CS, przeprowadzono wiele badań obrazowych, których wyniki dodatkowo przyczyniły się do pogłębienia trudności diagnostycznych. W kolejnym MRI przysadki nie opisano żadnych nieprawidłowości. W scyntygrafii recep-

torów somatostatynowych (SRS, *somastatin receptor scintigraphy*) uwidoczniło ognisko wychwytu znacznika powyżej prawego grzebienia biodrowego. W CT jamy brzusznej nie stwierdzono zmiany ogniskowej o tej lokalizacji, natomiast uwidoczniło przykręgosłupowo na wysokości Th10 obecność owalnej zmiany o wymiarach 22 × 11 mm, odpowiadającej opisywanemu już w 2002 roku naciekowi interpretowanemu wówczas jako zapalny. Wynik badania 2-krotnie wykonywanej (w 2002 r. i 2003 r.) biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) powyższej zmiany przemawiał za guzem łagodnym pochodzenia nerwowego. Stężenie chromograniny A w surowicy było podwyższone i wynosiło 165 j./l (norma: 2–18 j./l). W wykonanym MRI jamy brzusznej nie potwierdzono obecności masy patologicznej w tkankach miękkich przykręgosłupowych, nie uwidoczniło również żadnej zmiany w okolicy prawego grzebienia biodrowego opisywanej w SRS.

Pacjentka otrzymywała ketokonazol, trzy leki hipotensyjne, statynę, z uwagi na rozpoznaną cukrzycę wymagała diety z ograniczeniem cukrów prostych.

Podczas następnej hospitalizacji w marcu 2008 roku wykonano test stymulacyjny z kortykoliberyną (CRH, *corticotropin releasing hormone*). Stężenie wyjściowe ACTH wynosiło 104,6; po 15 minutach od podania CRH — 168,9; po 30 minutach — 79,77; po 60 minutach — 199,7 pg/ml. Stężenie kortyzolu wynosiło odpowiednio 27,0; 33,1; 40,3; 42,3 ug/dl. Test był zgodnie z uznawanymi kryteriami dodatni [1, 2], ponieważ procentowy przyrost stężenia ACTH w stosunku do wartości wyjściowej przekroczył 35% (wynosił 91%), a wzrost stężenia kortyzolu w stosunku do wartości wyjściowej przekraczał 20% (wynosił 57%).

Chorą skierowano na trzeci już MRI przysadki, który został opisany jako prawidłowy. W międzyczasie wykonano SPECT przysadki z użyciem MIBI, wykazując w badaniu ognisko wzmożonego wychwytu radioznacznika we wszystkich trzech przekrojach.

Z uwagi na dodatni wynik testu z CRH, obecność ogniska wzmożonego wychwytu radioznacznika w badaniu SPECT przysadki, mimo braku zmian w MRI pacjentkę skierowano do Kliniki Neurochirurgii Wojakowskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w celu rozważenia wskazań do eksploracji siodła tureckiego. Chora została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. Konsultujący neurochirurg uwidoczniał w badaniu MRI obecność mikrogruczolaka średnicy około 3 mm w prawym płacie przysadki (to samo badanie przez radiologów opisane zostało jako prawidłowe). Z dostępu przez prawy przewód nosowy i zatokę klinową usunięto gruczolaka. W pierwszej dobie po zabiegu stężenie kortyzolu uległo zmniejszeniu do wartości 0 ug/dl. W przebiegu pooperacyjnym nie obserwowano istotnych powikłań. Miesiąc później odstawio-

no leki hipotensyjne i nie stwierdzano cukrzycy. Kontrolne stężenie ACTH wykonane 3 tygodnie po zabiegu wynosiło 10,62 pg/ml (norma 4,7–48,8).

W chwili obecnej, 10 miesięcy później, pacjentka czuje się bardzo dobrze, schudła około 14 kg (wazy 64 kg). Nadal wymaga terapii hydrokortyzonem w aktualnej dawce 20 mg/dobę, kontrolny MRI przysadki nie wykazuje nieprawidłowości.

Dyskusja

Stosowana u pacjentki w 2002 roku wielomiesięczna terapia Encortonem w celu leczenia nacieku zapalnego sugerowała jatrogenne tło choroby. Glikokortykosteroidy powszechnie stosowane w leczeniu wielu schorzeń stanowią najczęstszą przyczynę CS. Objawy mogą wystąpić nie tylko przy podaży doustnej czy dożylniej, ale również podczas inhalacji, dostawowych iniekcji, przy stosowaniu maści i kremów [1, 2, 6].

Po odstawieniu przyjmowanych leków u chorej z narastającymi objawami hiperkortyzolemii, z prawidłowym wówczas stężeniem ACTH w surowicy, wobec stwierdzonej w CT jamy brzusznej zmiany opisywanej jako gruczolak nadnercza wykonano adrenalektomię. Według wielu autorów gruczolaki nadnercza wywołujące CS stanowią 10% wszystkich możliwych przyczyn tej choroby [2, 3]. Z kolei w CT jamy brzusznej wykonywanym ze wskazań „pozaendokrynologicznych” guzy nadnercza wykrywane są przypadkowo u około 4% chorych, a autonomiczna sekrecja kortyzolu ma miejsce w 5% (a wg niektórych nawet w 10%) przypadków incydentaloma nadnerczy [3, 7].

Prawidłowe stężenia ACTH obserwowane początkowo u chorej mogły sugerować ACTH-niezależny CS. Niemniej wartości tego hormonu mieszczące się jeszcze w granicach normy mogą występować u pacjentów z chorobą Cushinga, zwłaszcza gdy gruczolak przysadki epizodycznie wydziela kortykotropinę. Uważa się, że u osób z hiperkortyzolemią stężenie ACTH oznaczone w godzinach porannych poniżej 10 pg/ml wskazuje na ACTH-niezależny CS, natomiast stężenia powyżej 20 pg/ml mogą sugerować przysadkowe tło choroby [8, 9]. U pacjentki po adrenalektomii objawy związane z chorobą nieznacznie się zmniejszyły, a stężenie kortyzolu były prawidłowe. Niemniej próbki krwi do badania pobierane były w warunkach ambulatoryjnych tylko rano. W tym czasie pacjentka otrzymywała itrakonazol włączony przez dermatologa z powodu grzybicy paznokci i błon śluzowych jamy ustnej. Leki przeciwgrzybicze, takie jak pochodna imidazolu (ketokonazol) hamują steroidogenezę nadnerczową i gonadalną przez hamowanie 11 β -hydroksylazy i 18-hydroksylazy, wpływając na cytochrom P-450. Itrakonazol ma ten sam mechanizm działania co inne leki imidazolowe, silnie oddziałuje na

cytochrom P-450 i nie można wykluczyć jego ewentualnego wpływu na steroidogenezę. Co prawda stosowane w leczeniu schorzeń dermatologicznych dawki imidazolu są 3–4-krotnie mniejsze niż te, które podaje się w hiperkortyzolemii [10]. Leczenie prowadzone u chorej łagodziło objawy grzybicy (będącej wynikiem hiperkortyzolemii) i mogło potencjalnie wpływać na wyniki oznaczanych badań laboratoryjnych.

Pełen test hamowania deksametazonem nie dał jednoznacznej odpowiedzi, czy przyczyną CS jest choroba przysadki. Stwierdzono spadek stężenia kortyzolu w surowicy i moczu, ale niespełniający kryteriów pełnego hamowania [11, 12]. Zgodnie z opinią wielu autorów czułość testu hamowania 8 mg deksametazonu wynosi 60–80%, a swoistość 67% [2, 3, 11]. Mimo że w przypadku ektopowego wydzielania ACTH należy spodziewać się braku hamowania, to u niektórych chorych odpowiedź na zastosowaną dużą dawkę deksametazonu jest porównywalna do odpowiedzi pacjentów z chorobą Cushinga. Wykazano, że u około 50% pacjentów z rakowiakiem oskrzeli ektopowo wydzielającym ACTH występuje w tej próbie hamowanie wydzielania kortyzolu [3].

W omawianym przypadku chorej stwierdzono w badaniu CT obecność owalnej zmiany w okolicy przykręgosłupowej na wysokości Th10. Wykonana przed laty 2-krotnie biopsja przemawiała za guzem łagodnym pochodzenia nerwowego. W wyciągnięciu jednoznacznych wniosków nie pomógł fakt, że w SRS stwierdzono ognisko wzmożonego wychwytu powyżej prawego grzebienia biodrowego. Wyniki zebranych badań mogły sugerować obecność guza o ektopowym wydzielaniu ACTH.

W celu pogłębienia diagnostyki wykonano test stymulacyjny z kortykoliberyną. Uzyskany wynik badania przemawiał za przysadkowym źródłem hiperkortyzolemii. Opisano w literaturze przypadki zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych testów (aż do 10%) [13–16]. Niektóre guzy wykazują ekspresję dla CRH i mogą odpowiadać na kortykoliberynę [1, 3]. Uważa się, że podwyższone stężenie ACTH o 100% i kortyzolu o 50% znacznie obniżają prawdopodobieństwo obecności ektopowego wydzielania kortykotropiny [3]. Stwierdzany u chorej wzrost stężenia ACTH i kortyzolu praktycznie spełniający powyższe kryteria przybliżył do postawienia rozpoznania.

W MRI 2-krotnie nie uwidoczniło zmiany w przysadce, w trzecim badaniu mikrogruczolak o średnicy 3 mm został zauważony przez neurochirurga kwalifikującego chorą do zabiegu operacyjnego. Większość guzów przysadki wydzielających ACTH to mikrogruczolaki, przy czym połowa z nich ma średnicę poniżej 5 mm, a ich wykrywalność w MRI waha się w przedziale 35–60%. Trudności diagnostyczne z tym związane pogłębia fakt, że u 10% osób w wieku 20–40 lat stwierdza się zmianę w przysadce niemającą znaczenia kli-

nicznego [1, 8]. Z doświadczeń niektórych autorów wynika, że 15% pacjentów z ektopowym wydzielaniem ACTH ma stwierdzane nieprawidłowości w przysadce w badaniu MRI [1].

W pierwszej dobie po zabiegu neurochirurgicznym stężenie kortyzolu w surowicy u chorej uległo zmniejszeniu do wartości 0 mg/dl, co rokuje trwałą remisję [17].

Piśmiennictwo

- Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138: 980–991.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB i wsp. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593–5602.
- Karczewska-Kupczewska M, Myśliwiec J, Górska M. Aktualne poglądy na diagnostykę zespołu Cushinga. *Endokryinol Pol* 2006; 57: 546–560.
- Zgliczyński W, Zdunowski P, Witek P i wsp. Trudności w rozpoznaniu i leczeniu ACTH-zależnego zespołu Cushinga. *Endokryinol Pol* 2006; 57: 676–678.
- Zieliński G, Maksymowicz M, Podgórski J i wsp. Wyniki leczenia operacyjnego choroby Cushinga u pacjentów z prawidłowym wynikiem badania MR przysadki. *Endokryinol Pol* 2007; 58: 586.
- Myśliwiec J, Karczewska-Kupczewska M. Diagnostyka różnicowa otyłości i zespołu Cushinga. *Przeegl Kardiodiabet* 2007; 2/3: 154–157.
- Papierska L, Kasperlik-Zaluska A. Przypadkowo wykryte guzy (incydentaloma) nadnerczy. Kogo operować? *Post Nauk Med* 2008; 2: 126–131.
- Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga. *Pos Nauk Med* 2008; 2: 69–74.
- Gasińska T, Dec R, Wichary H i wsp. *Pol. Arch. ed.* Wewn 2007; 117: 20–26.
- Tupikowski W, Bednarek-Tupikowska G, Florczak A. Rak kory nadnerczy i sposoby jego zwalczania. *Post Hig Med Doświad.* 2004; 58: 27–36.
- Aron DC, Findling JW Tyrell JB i wsp. Glukokortykosteroidy i androgeny nadnerczowe. W: Greenspan FS, Gardner DG (red.). *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Czelej, Lublin 2004: 263–407.
- Kunert-Radek J, Ptasieńska-Wnuk D, Kuzdak K. Możliwości diagnostyczne i problemy terapeutyczne w ektopowym zespole Cushinga. *Endokryinol Pol* 2004; 55: 190–195.
- Shoback D, Funk J. Humoralna manifestacja nowotworów złośliwych. W: Greenspan FS, Gardner DG (red.). *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Czelej, Lublin 2004: 843–846.
- Newell-Price J, Morris DG, Drake WM i wsp. Optimal response criteria for human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640–1645.
- Alexandraki K, Kaltsas GA, Isidori A. The prevalence and characteristic features of cyclity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1011–1018.
- Kunert-Radek J. Guzy przysadki: powrót do podstaw, Nowy Jork 2003. *Endokryinol Pol* 2003; 54: 590–591.
- Witek P, Zgliczyński W, Zdunowski P i wsp. Czy wczesna ocena pooperacyjna pozwala przewidzieć odległe wyniki przezklinowej adenomektomii humoralnie czynnych gruczolaków przysadki? *Endokryinol Pol* 2007; 58: 577–578.