

Katarzyna Doleżał-Ottarzewska<sup>1</sup>, Małgorzata Kumorowicz-Kopiec<sup>1</sup>, Piotr Kruczek<sup>2</sup>,  
Jacek Józef Pietrzyk<sup>2</sup>, Przemysław Tomasiak<sup>3</sup>, Jerzy Starzyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>3</sup>Zakład Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Hiperkortyzolemia u dzieci – trudny, wielodyscyplinarny problem diagnostyczny i leczniczy

Hypercortisolism in children – a difficult, interdisciplinary diagnostic and therapeutic problem

## STRESZCZENIE

WSTĘP. Endogenny zespół Cushinga (CS) występuje rzadko u dzieci i młodzieży, a różnorodny obraz kliniczny utrudnia jego rozpoznanie i leczenie.

MATERIAŁ I METODY. Analizie poddano 10 chorych z endogennym CS w wieku od 1 miesiąca do 16 lat, leczonych w klinice w okresie ostatnich 25 lat — 4 raki kory nadnerczy (AC), 2 gruczolaki, 3 mikrogruczolaki przysadki (choroba Cushinga [CD]), 1 mikroguzkowy rozrost nadnerczy (PPNAD) — w celu wykazania typowych dla różnych postaci CS problemów diagnostyczno-leczniczych. Przedstawiono je na przykładzie 6-miesięcznego chorego z AC, 7-letniej chorej z PPNAD oraz 16-letniej chorej z CD.

WYNIKI. Wspólną cechą była otyłość o typie cushingoidalnym, nadciśnienie tętnicze, różnego stopnia androgenizacja oraz kolejno: zahamowanie wzrastania, przedwczesne dojrzewanie (AC, PPNAD) lub wtórny brak miesiączki (CD), *plethora* (AC) oraz rozstęp skóry (CD). W całej grupie 10 chorych rodzaj i nasilenie objawów zależały od wartości stężeń hormonów, czasu trwania oraz postaci CS. U wszystkich stwierdzono zaburzenie rytmu kortyzolemii, i kolejno: hiperkortyzolemię wraz ze zwiększonym wy-

dalaniem kortyzolu z moczem (AC), zwiększone wydalanie kortyzolu (CD, PPNAD) o typie cyklicznym w PPNAD. Zmiany organiczne uwidoczniło się za pomocą badań CT i MRI w AC, a nie uwidoczniło się w PPNAD i CD. Pomocny był test z CRH w rozpoznaniu CD oraz profil steroidowy GC-MS w przypadku PPNAD. W wyrównywaniu nadciśnienia chorej na AC (200/140 mm Hg) wymagał zahamowania syntezy mineralokortykoidów i kortyzolu (ketokonazol, mitotan). Po leczeniu operacyjnym, po którym u wszystkich ustąpiły objawy CS, włączono substytucję hydrokortyzonem (u chorej z PPNAD, u której wykonano jednostronną adrenalectomię dopiero po przełamie nadnerczowym). W przypadku chorego na AC, u którego stosowano mitotan przez 7 miesięcy po operacji, wznowę w badaniach MRI i GC-MS stwierdzono po 4 latach.

WNIOSKI. Hiperkortyzolemia u dzieci może stanowić zagrożenie życia, a ustalenie jej przyczyn oraz sposobu leczenia wymaga indywidualnego postępowania.

**Słowa kluczowe:** hiperkortyzolemia, rak kory nadnerczy, PPNAD, gruczolak przysadki

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 2, 51–59

## ABSTRACT

INTRODUCTION. Endogenous Cushing's syndrome (CS) is rare in children and adolescents and its diversified clinical presentation hinders diagnosis and treatment.

MATERIAL AND METHODS. The analysis included 10 patients aged 1 month to 16 years of life with endogenous CS, who were treated at the Department within the past 30 years: 4 adrenal carcinomas

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jerzy Starzyk  
Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii  
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków  
tel.: (0 12) 658 12 77, faks: (0 12) 658 10 05  
e-mail: endodim@cm-uj.krakow.pl  
Copyright © 2009 Via Medica  
Nadesłano: 25.01.2009 Przyjęto do druku: 05.02.2009

(AC), 2 adenomas, 3 pituitary microadenomas (Cushing's disease [CD]), 1 primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD), to demonstrate diagnostic and therapeutic problems typical of various CS forms. The problems were exemplified by a 6-month old boy with AC, a 7-year old girl with PPNAD and a 16-year old girl with CD. RESULTS. Common properties included cushingoid obesity, hypertension, a variable degree of androgenization and delay in growth velocity, precocious puberty (AC, PPNAD) or secondary amenorrhea (CD), plethora (AC) and striae (CD). In all 10 analyzed patients, the presence and intensity of clinical signs of CS depended on age, intensity of hormonal abnormalities, duration of disease and its form. All the patients demonstrated abnormal 24 hour rhythm of cortisolemia and in AC hypercortisolism with increased urinary cortisol excretion, increased cortisol excretion (CD, PPNAD), which was cyclic in character in PPNAD. Organic lesions were visualized by CT and MRI in AC, but not seen in PPNAD and CD. In diagnosing CD, CRH test was helpful; while diagnosing PPNAD was facilitated by steroid profiling by GC-MS. Controlling hypertension in a patient with AC (200/140 mm Hg) required inhibition of mineralocorticoids and cortisol synthesis (ketoconazole, mitotane). Following surgical treatment, all the patients showed resolution of Cushing's symptoms. Hydrocortisone substitution was introduced in all the patients (in a PPNAD girl subjected to a unilateral adrenalectomy, after an adrenal crisis). An AC patient administered mitotane for 7 months postoperatively, showed carcinoma recurrence after 4 years in MRI and GC-MS examinations.

CONCLUSIONS. Hypercortisolism in children may be life threatening and determination of its causes and treatment modality requires an individualized approach.

**Key words:** hypercortisolism, adrenal carcinoma, PPNAD, pituitary adenoma

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 2, 51–59

## Wstęp

Hiperkortyzolemia stanowi przyczynę objawów klinicznych określanych mianem zespołu Cushinga (CS, *Cushing's syndrome*). Endogenne CS obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia [1, 2]. Klasyfikacja endogenne CS obejmuje ACTH-zależne oraz ACTH-niezależne przyczyny nadczynności nadnerczy. U dorosłych oraz u dzieci powyżej 7. roku życia za większość przypadków endogenne CS odpowiada ACTH-zależna, wtórna nadczynność nadnerczy spowodowana w 90% mikrogruczolakami przysadki, a w pozostałych przypadkach makrogruczolakami lub przerostem przysadki, natomiast w wyjątkowych przypadkach ektopicznym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Znacznie rzadziej w tym wieku CS jest wynikiem ACTH-niezależnej, pierwotnej nadczynności nadnerczy związanej z nad-

miernym autonomicznym wydzielaniem kortyzolu przez jedno lub oba nadnercza [3–5]. W okresie niemowlęcym oraz w pierwszych latach życia główną przyczyną nadczynności nadnerczy, sięgającą 80% przypadków, jest guz kory nadnerczy — częściej rak niż gruczolak [2]. Obustronna nadczynność nadnerczy odpowiada za około 15% wszystkich przypadków endogenne CS u dzieci i młodzieży i jest wywołana przez pierwotną pigmentową guzkową chorobę nadnerczy (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*) lub ACTH-niezależny makrogruczokowy przerost nadnerczy (AIMAH, *ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia*), a także wyjątkowo przez obustronne gruczolaki lub raki kory nadnerczy (AC, *adrenal carcinomas*) [3]. Objawy kliniczne wszystkich postaci hiperkortyzolemii mogą okresowo nasilać się i ustępować w zależności od ilości wydzielanych hormonów. Typowe dla osób dorosłych objawy, takie jak centralna otyłość, twarz typu „księżyc w pełni”, „bawoli” kark oraz osłabienie siły mięśniowej czy sino-czerwone rozstępy, mają związek z długotrwałą hiperkortyzolemią i nie zawsze są obecne u dzieci. W tej grupie wiekowej zahamowanie wzrastania oraz przyrost masy ciała, często z równomiernym rozkładem tkanki tłuszczowej, stanowią pierwsze, istotne diagnostycznie objawy CS [2, 6]. Rozstępy skórne, zaczerwienienie skóry policzków (*plethora*), skłonność do wybroczyn, osłabienie siły mięśniowej, bóle kręgosłupa związane ze współistniejącą osteoporozą oraz nadciśnienie tętnicze pojawiają się w miarę trwania hiperkortyzolemii. Mogą występować, zwłaszcza w AC, objawy zależne od nadmiaru androgenów nadnerczowych, takie jak: trądzik, łojotok, nadmierne owłosienie skóry, w tym owłosienie w okolicach płciowych [2, 7, 8]. Rozpoznanie CS dokonuje się na podstawie stwierdzenia typowych objawów klinicznych, wykazania hiperkortyzolemii za pomocą oznaczeń laboratoryjnych oraz wykazania za pomocą badań obrazowych zmian organicznych nadnerczy lub przysadki. Wszystkie postaci endogenne CS są wskazaniem do leczenia operacyjnego, to jest: usunięcia gruczolaka przysadki lub guza nadnercza, a także obustronnej adrenalectomii w przypadku PPNAD. Ze względu na różnorodność postaci klinicznych CS, niekiedy cykliczny przebieg hiperkortyzolemii, oraz trudności z ustaleniem lokalizacji zmian organicznych w badaniach obrazowych, CS u dzieci może stwarzać problemy z ustaleniem rozpoznania, podjęciem decyzji odnośnie zakresu zabiegu operacyjnego, czasu jego przeprowadzenia oraz włączenia lub nie leczenia hamującego steroidogenezę.

Celem pracy było przedstawienie problemów diagnostycznych i leczniczych oraz sposobów ich rozwiązania w różnych etiologicznie rzadkich postaciach endogenne CS u dzieci i młodzieży.

## Materiał i metody

Spośród wszystkich 10 chorych z endogennym CS, w wieku od miesiąca do 16 lat, którzy byli leczeni w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w okresie ostatnich 30 lat: a) 6 chorych (3 chłopców i 3 dziewczynki) z guzem kory nadnerczy wydzielających autonomicznie kortyzol (4 raki, 2 gruczolaki); b) 3 chorych z mikrogruczolakami przedniego płata przysadki wydzielającymi ACTH (2 dziewczynki i 1 chłopiec); c) 1 przypadek dziewczynki z PPNAD, wybrano po jednym przypadku dla każdej z postaci CS (3 chorych w wieku od 6 miesięcy do 16 lat, 2 dziewczynki i 1 chłopiec), u których nietypowy był albo obraz kliniczny, albo zastosowane metody leczenia.

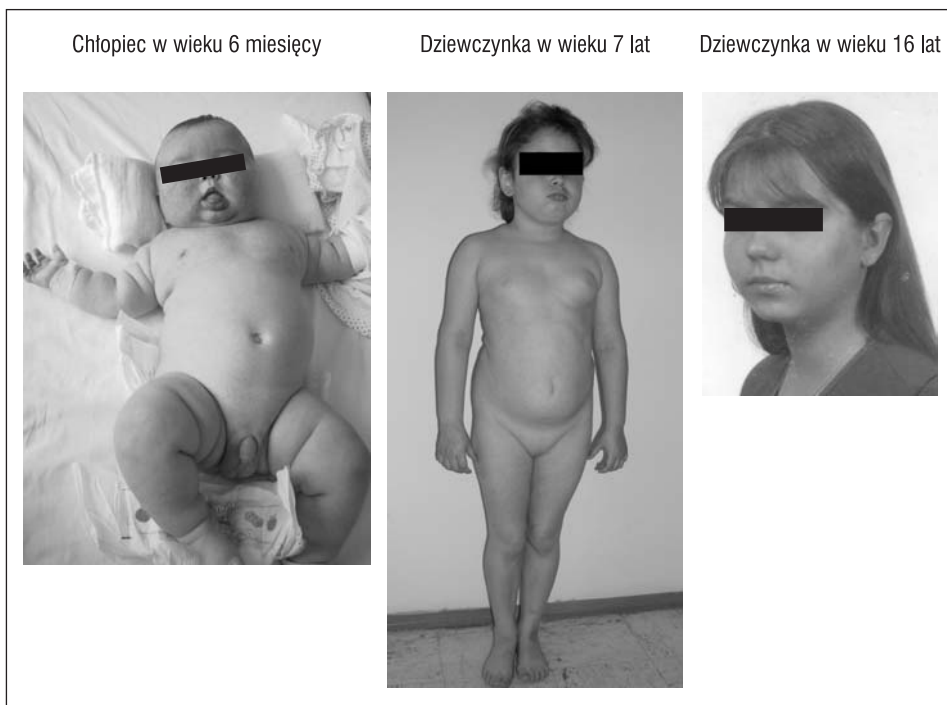
U wszystkich chorych wykonano badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, pomiar długości ciała (przy zastosowaniu liberometru) lub wysokości ciała (pomiar stadiometrem) oraz masy ciała (waga lekarska), a także pomiar ciśnienia tętniczego (sfigmomanometr). W surowicy krwi oznaczono w warunkach spoczynkowych stężenia: kortyzolu o godzinie 8.00 oraz 20.00 (skrócony profil kortyzolemii), ACTH, aldosteronu (ALD, *aldosterone*), 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP), a w przypadkach z objawami przedwczesnego dojrzewania ponadto stężenie gonadotropin: luteotropiny (LH, *luteinizing hormone*) oraz folikuliny (FSH, *follicle-stimulating hormone*), testosteronu, estradiolu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w fazie folikularnej. W każdym przypadku wykonano standardowy krótki test hamowania stężenia kortyzolu w surowicy krwi po podaniu 1 mg deksametazonu (DXM) doustnie, a gdy nie obserwowano hamowania, także długi 4-dniowy test hamowania zarówno stężenia, jak i wydalania kortyzolu w moczu po 8 mg DXM. Oznaczono stężenie ACTH po stymulacji hormonem podwzgórza uwalniającym ACTH (CRH, w dawce 0,1 ug/kg) w przypadku podejrzenia ACTH-zależnego CS oraz oznaczenie gonadotropin w przypadkach izoseksualnego przedwczesnego dojrzewania o nieustalonej etiologii. U wszystkich chorych oznaczono kilkakrotnie dobowe wydalanie z moczem kortyzolu oraz 17 ketosteroidów (17 KS), a w przypadkach niezgodności objawów klinicznych (hiperkortyzolemii, androgenemii lub estrogenemii) ze stężeniami w surowicy krwi odpowiednio glikokortykoidów, androgenów oraz estradiolu wykonano oznaczenie profilu steroidowego w moczu dobowym metodą spektrometryczną w chromatografii gazowej (GC-MS, *gas chromatography-mass spectrometry*). U wszystkich wykonano badanie ultrasonograficzne (USG, *ultrasonography*), tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub re-

zonansu elektromagnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nadnerczy, a w przypadkach pierwotnej nadczynności nadnerczy bez zmian organicznych w tych badaniach wykonano ponadto scyntygrafię nadnerczy przy użyciu 6  $\beta$ -jodometylnorcholesterolu znakowanego  $^{131}\text{I}$ . Przy kilkuletnim przebiegu CS wykonywano densytometrię kośćca metodą absorbcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DEXA).

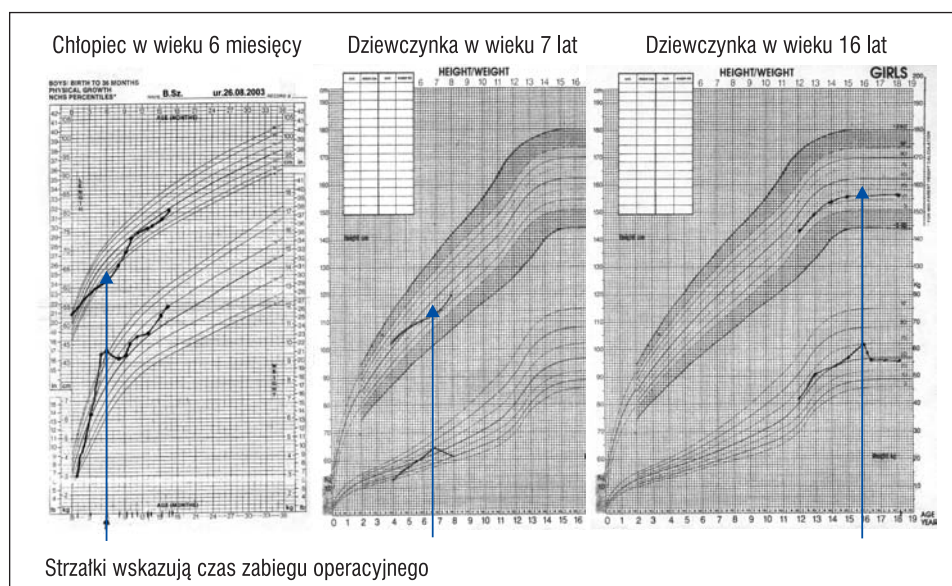
## Wyniki

### Objawy kliniczne

U wszystkich 10 chorych przyczyną hospitalizacji była narastająca nadwaga lub otyłość z cushingoidalnym rozkładem tkanki tłuszczowej, a ponadto, jak było to widoczne u trzech najtrudniejszych pod względem diagnostycznym i leczniczym chorych (ryc. 1): 1) objawy przedwczesnego izoseksualnego dojrzewania u 6-miesięcznego chłopca, 2) zahamowanie wzrastania oraz przedwczesne izoseksualne dojrzewanie pod postacią izolowanego powiększenia gruczołów piersiowych u 7-letniej dziewczynki oraz 3) zaburzenia miesiączkowania, a następnie wtórny brak miesiączki i hirsutyzm przy niewielkiej nadwadze u 16-letniej dziewczynki, sugerujący rozpoznanie zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) lub późno ujawniającą się postać wrodzonego przerostu nadnerczy. Otyłość gwałtownie narastała u 6-miesięcznego chłopca, w mniejszym stopniu u 16-letniej oraz u 7-letniej dziewczynki. Zahamowanie szybkości wzrastania wystąpiło przed hospitalizacją u dwójki młodszych, rosnących jeszcze dzieci, odpowiednio w okresie 2 miesięcy u chłopca oraz w okresie 2 lat u dziewczynki (ryc. 2). Jak przedstawiono w tabeli 1 nadciśnienie tętnicze obserwowano u wszystkich dzieci, u chłopca w stopniu zagrażającym życiu (200/140 mm Hg). Przerost lewej komory serca stwierdzono u dwójki młodszych dzieci. Uważane za typowe dla CS rozstępy oraz *plethora* występowały rozdzielnie i nie u wszystkich pacjentów: u chłopca tylko *plethora*, a u starszej dziewczynki tylko rozstępy. Androgenizacja występowała u najmłodszego pacjenta i starszej dziewczynki, u której stwierdzono także znacznie obniżoną gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) w odcinku L2–L4. U młodszej dziewczynki, u której wystąpiły cechy estrogenizacji pod postacią powiększenia gruczołów piersiowych w stopniu 2. według skali Tannera (Th 2), wiek kostny był nieprzypieszony i wynosił 6 lat. Gęstość mineralna kości w badaniu DEXA okolicy lędźwiowej (L2–L4) była tylko nieznacznie obniżona.



Rycina 1. Nadczynność nadnerczy — cechy cushingoidalne



Strzałki wskazują czas zabiegu operacyjnego

Rycina 2. Nadczynność nadnerczy — siatki centylowe dla wzrostu i masy ciała

### Wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych

Podwyższone wartości rannego kortyzolu w surowicy krwi potwierdziły hiperkortyzolemię jedynie u 6-miesięcznego chłopca. U dwóch pozostałych chorych były prawidłowe. Podwyższone wydalanie kortyzolu w moczu potwierdziło hiperkortyzolemię u niemowlęcia i najstarszej dziewczynki, a u 7-letniej pacjentki wy-

dalanie kortyzolu było naprzemiennie prawidłowe (2-krotnie) lub podwyższone (4-krotnie). W 8-tygodniowym okresie obserwacji stałą cechą u wszystkich chorych było natomiast zaburzenie dobowego rytmu kortyzolemii (tab. 2). Androgenemię potwierdzono w surowicy krwi u najmłodszego pacjenta, a u obu dziewczynek nie była obecna w surowicy krwi. U tych 2 pacjentek,

Tabela 1. Nadczynność nadnerczy — objawy

Cecha	Chłopiec w wieku 6 miesięcy	Dziewczynka w wieku 7 lat	Dziewczynka w wieku 16 lat
Otyłość [% nadmiaru masy ciała]	50	27	26
Nadciśnienie tętnicze [mm Hg]	+++ 200/140	++ 130/90	+ 130/90
Przerost LV w echo serca	+	+	–
Rozstępy	–	+	+++
Plethora	+++	–	–
Androgenizacja	+++ (trądzik, owłosienie tonowe)	–	++ (hirsutyzm, oligo/amenorrhea)
Przedwczesne dojrzewanie	+++ powiększenie moszny, długość prącia 4 cm, owłosienie tonowe P2	+ powiększenie gruczołów piersiowych Th 2	– dojrzewanie zakończone
Osteoporoza	Nie badano	BMD (L2–L4) Z-score (–) 0,7	BMD (L2–L4) Z-score (–) 3,6

BMD (bone mineral density) z-score — gęstość mineralna kości w odniesieniu do normy dla wieku kostnego; LV (left ventricular) — lewa komora serca; P — *pubarche*; Th — *thelarche*; L2–L4 — kręgi lędźwiowe L2–L4

+ objaw o słabym nasileniu; ++ objaw o średnim stopniu nasilenia; +++ objaw o znacznym nasileniu; – brak objawu

prezentujących jedynie dyskretne cechy androgenizacji, wykazano podwyższone wydalanie androgenów w profilu steroidowym moczu, oznaczone metodą GC-MS (tab. 3).

U pierwszego pacjenta zahamowane stężenie ACTH (1,3 pg/ml, n: 10–46 pg/ml) wraz z obecnością guza w nadnerczu prawym w badaniu CT (ryc. 3A) wskazywały na autonomiczne wydzielanie kortyzolu przez ten guz (pierwotną, ACTH-niezależną nadczynność nadnerczy). U drugiej pacjentki, obok zahamowania ACTH w powtarzanych oznaczeniach spoczynkowych (< 1,2 pg/ml; n: 10–46 pg/ml), za rozpoznaniem pierwotnej nadczynności nadnerczy jako przyczyny CS przemawiały (mimo braku zmian organicznych w nadnerczach w badaniu CT, MRI [ryc. 3B] oraz scyntygrafii przy użyciu 6  $\beta$ -jodometylnorcholesterolu znakowanego <sup>131</sup>I) brak hamowania po 1 mg DXM oraz brak odpowiedzi ACTH po stymulacji CRH (< 1,2 pg/ml). Nie obserwowano w teście hamowania z DXM charakterystycznego dla PPNAD paradoksalnego wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy po 1 mg DXM (153 vs. 152 ng/ml) oraz po 8 mg DXM (128 vs. 152 ng/ml).

W zgodności jednak z obrazem klinicznym, w tym z cyklicznym przebiegiem CS, rozpoznano wstępnie u chorej PPNAD. U trzeciej pacjentki nie wykazano za pomocą badania MRI mikrogruczolaka przysadki wydzielającego ACTH w nieco powiększonej w wymiarze poprzecznym przysadce (15 × 9 × 10 mm) (ryc. 3C). Na jego obecność wskazywał kilkunastokrotny wzrost stężenia ACTH po stymulacji CRH (51 vs. 704 pg/ml), z typowym dla tej postaci brakiem hamowania kortyzolu po 1 mg DXM (238 vs. 155 ng/ml), a hamowaniem po 8 mg DXM (4,7 vs. 358 ng/ml).

U wszystkich trzech pacjentów zastosowano leczenie operacyjne. Było to usunięcie: nadnercza prawego u chłopca z guzem nadnerczy, nadnercza lewego u młodszej dziewczynki oraz mikrogruczolaka przysadki metodą stereotaktyczną z dojścia przez nos u nastolatki. Przed zabiegiem operacyjnym leczenia hipotensyjnego wymagali pacjenci ze znacznym nadciśnieniem (tj. 6-miesięczny chłopiec oraz 7-letnia dziewczynka), a leczenia hamującego steroidogenezę (ketokonazol, mitotan) wymagał ponadto najmłodszy pacjent, u którego skojarzone leczenie hipotensyjne było nieskuteczne (tab. 4). Za pomocą badania histopatologicznego potwierdzono kolejno u chorych: nisko zróżnicowany, hormonalnie czynny rak nadnercza prawego o rozmiarach 5,5 × 4,5 × 4 cm, PPNAD oraz zasadochłonny gruczolak przysadki produkujący ACTH.

### Wyniki leczenia

U wszystkich chorych po leczeniu operacyjnym ustąpiły objawy związane z hiperkortyzolemią. Jednak po operacji wszyscy pacjenci wymagali leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem (HC). U 6-miesięcznego chłopca leczenie HC prowadzono przez 11 miesięcy po operacji, w stopniowo zmniejszanej dawce (od 70 do 10 mg/m<sup>2</sup>/d.). U obu dziewczynek stosowano leczenie HC odpowiednio w dawce 14 mg/m<sup>2</sup> u młodszej i 23 mg/m<sup>2</sup> u starszej pacjentki. Najmłodszy pacjent z rozpoznaniem rakiem nadnercza prawego otrzymywał ponadto mitotan w stopniowo zmniejszanej dawce (od 3 do 1 g/d.) przez 7 miesięcy po zabiegu. U tego chorego po 4 latach od momentu zakończenia leczenia mitotaniem wystąpiła wznowa miejscowa oraz przerzut w płucach raka nad-

**Tabela 2. Nadczynność nadnerczy — potwierdzenie hiperkortyzolemii**

Wyniki badań	Chłopiec w wieku 6 miesięcy	Dziewczynka w wieku 7 lat	Dziewczynka w wieku 16 lat	n
Kortyzol w surowicy rano [ng/ml]	↑289–600	196	↑/N 254	50–230
Kortyzol w surowicy wieczorem [ng/ml]	↑357	↑183	↑223	< 50% wartości ranej
Rytm wydzielania kortyzolu	Zaburzony	Zaburzony	Zaburzony	< 50% wartości ranej
Kortyzol w moczu [mcg/12 h]	↑ > 40	↑ 152, 184, 200, 53 (w 4 oznaczeniach) 38, 17 (w 2 oznaczeniach)	↑359	< 0,5 niemowlęta < 50 dzieci < 100 dorośli
GC-MS: wydalanie metabolitów kortyzolu oraz testosteronu w dobowej zbiorce moczu	nb	↑	↑	

GC-MS (*gas chromatography-mas spectrometry*) — profil steroidowy oznaczony spektrometrią masową w chromatografii gazowej; nb — nie badano; n — norma; ↑ — wartość przekraczająca górny zakres normy

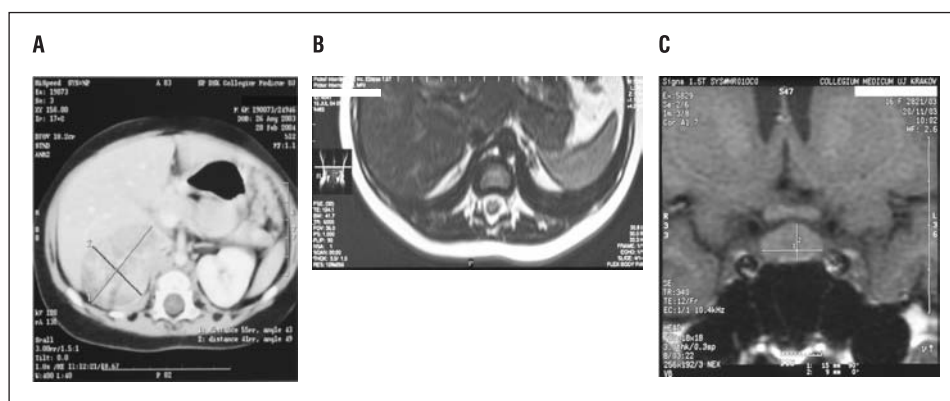
**Tabela 3. Hormony płciowe gonad i nadnerczy**

Wyniki badań	Chłopiec w wieku 6 miesięcy	Dziewczynka w wieku 7 lat	Dziewczynka w wieku 16 lat	n
Testosteron [ng/ml]	↑1,8	0,16	0,86	< 0,1 niemowlęta < 0,6 dziewczęta
DHEA-S [mcg/dl]	↑915	19	562,3	< 85 niemowlęta < 160 dzieci
17 KS w moczu z 12 godzin [mg/12 h]	↑3,13	nb	nb	< 1,0 niemowlęta
17-OHP [ng/ml]	↑14,2	0,38	0,6	< 0,9 niemowlęta < 1,0 dziewczęta f. fol.
LH [mjm./ml]	nb	0,11	3,84	< 1,0 dzieci 2,5–8,0 kobiety f. fol.
FSH [jm./ml]	nb	1,65	3,28	1,0–3,7 dzieci 1,0–18,5 kobiety f. fol.
Estradiol [pg/ml]	nb	< 8	20	< 8 dzieci 10–77 kobiety f. fol.
Aldosteron [pg/ml]	↑327	62	nb	7,5–160
GC-MS: wydalanie metabolitów kortyzolu oraz testosteronu w dobowej zbiorce moczu	nb	↑	↑	

DHEA-S — siarczan dehydroepiandroandrostendionu; f. fol. — faza follikularna cyklu; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — follikulina; GC-MS (*gas chromatography-mas spectrometry*) — profil steroidowy oznaczony spektrometrią masową w chromatografii gazowej; 17 KS — 17 ketosteroidy; LH (*luteinizing hormone*) — luteotropina; nb — nie badano; n — norma; 17-OHP — 17-hydroksyprogesteron; ↑ — wartość przekraczająca górny zakres normy

nerczy, które wykryto przy użyciu oznaczenia profilu steroidowego metodą GC-MS wraz z obrazowaniem MRI oraz PET-CT. Włączono ponownie leczenie mitotanem, a ponadto 6 cykli skojarzonej chemioterapii adriamycyną i cisplatyną. U pacjentki z PPNAD wystąpił przełom nadnerczowy w przebiegu infekcji wirusowej (ból brzucha, wymioty, odwodnienie, obniżone ciśnienie tętnicze — 80/40 mm Hg, podwyższone stężenie ACTH — 73,7 pg/ml, n: 10–46). Nawadnianiem oraz

dożylną podażą HC uzyskano normalizację stanu klinicznego oraz kortyzolemii. Ponadto przy próbie substytucji najmniejszą dawką HC (8 mg/m<sup>2</sup> pc/d.) obserwowano stale zahamowane stężenia ACTH (< 5 ng/ml) wraz ze stopniowym przyrostem masy ciała w okresie kilkuletniej obserwacji (od 0% do +16% nadwagi). Drugie nadnercze usunięto u tej chorej po 4 latach po usunięciu pierwszego nadnercza i włączono pełną substytucję HC, mineralokortykoidami (Cortineff) oraz



**Rycina 3.** Badania lokalizacyjne obrazowe. **A.** Guz nadnercza prawego w CT u 6-miesięcznego chłopca **B.** Obraz nadnercza w MRI u 7-letniej dziewczynki **C.** Okolice podwzgórzowo-prysadkowa w MRI u 16-letniej dziewczynki

**Tabela 4.** Postępowanie przedoperacyjne

Stosowane leczenie	Chłopiec w wieku 6 miesięcy	Dziewczynka w wieku 7 lat	Dziewczynka w wieku 16 lat
<b>Hipotensyjne</b>	Nifedypina Enalapril Propranolol Spironolakton Furosemid	Enalapril	Bez przygotowania farmakologicznego
<b>Hamujące steroidogenezę</b>	Ketokonazol Mitotan 500 mg 3 × 2 tabletki	–	
<b>Hydrokoryzon</b>	+		
<b>Przeciwgrzybicze</b>	Ketokonazol Nystatyna Flukonazol	–	

DHEA-S (Biosteron). Najstarsza pacjentka poza niedomogą ACTH nie wykazywała innych deficytów hormonalnych, a występujące przed zabiegiem zaburzenia miesiączkowania ustąpiły po zabiegu w okresie leczenia substytucyjnego HC.

## Dyskusja

U dzieci CS występuje znacznie rzadziej niż u dorosłych, a jego przebieg i różnorodność postaci klinicznych stwarza problemy zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze. W całej grupie 10 chorych rodzaj i nasilenie objawów klinicznych wydawały się zależeć od wartości stężeń hormonów, czasu trwania oraz postaci CS. Odnosiło się to także do BMD, która była znacznie obniżona u dziewczynki z chorobą Cushinga (CD, *Cushing's disease*) o dłuższym czasie trwania i stałym charakterze hiperkortyzolemii niż u pacjentki z PPNAD

o krótszym wywiadzie chorobowym oraz cykliczną postacią hiperkortyzolemii. U trojga pacjentów w wieku 6 miesięcy, 7 oraz 16 lat rozpoznano CS o różnej etiologii. ACTH-niezależną przyczynę nadczynności nadnerczy stwierdzono u dwojga młodszych dzieci, a u starszej dziewczynki ACTH-zależny CS. ACTH-niezależna nadczynność nadnerczy była spowodowana w jednym przypadku gruczolakorakiem, a w drugim PPNAD. Ze względu na gwałtowny przebieg choroby, ciężki stan ogólny, nadciśnienie tętnicze zagrażające życiu najmłodszego pacjenta, znaczną hiperkortyzolemię z towarzyszącą androgenemią problemem było właściwe przygotowanie dziecka do zabiegu operacyjnego. Stwierdzenie u niego guza nadnercza prawego pozwoliło wraz z wykazanymi typowymi dla nadczynności hormonalnej warstwy płodowej kory nadnerczy objawami (wysokie stężenia DHEA-S, testosteronu, kortyzolu oraz ALD w surowicy krwi) na wstępne rozpoznanie AC. Wielkość guza, jego niejednorodność w

badaniu USG i CT oraz wartość współczynnika osłabienia promieniowania przed (25–30 HU) i po podaniu kontrastu (33–131 HU) w badaniu CT były zgodne z rozpoznaniem wstępnym [9]. Ze względu na trudne do opanowania za pomocą leków hipotensyjnych nadciśnienie, w którego etiologii znaczący udział miało wysokie stężenie ALD oraz kortyzolu, a także w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepów i zakażeń w okresie okołoperacyjnym, zdecydowano o włączeniu przed planowanym zabiegiem leczenia hamującego steroidogenezę (ketokonazol, mitotan). Leczenie to kontynuowano przez 7 miesięcy po operacji, tym razem w celu profilaktyki i/lub ewentualnego leczenia miejscowych i odległych ognisk raka [10, 11]. Decyzja o włączeniu leczenia mitotanem była trudna i kontrowersyjna z dwóch powodów, po pierwsze dlatego, że nie opracowano dotychczas protokołu leczenia raka kory nadnerczy u dzieci, a w chwili jego włączenia nie uwidoczniło za pomocą badań obrazowych obecności przerzutów. Według jednych autorów powinno to być podstawą do odstąpienia od stosowania mitotanu [7, 11, 12], a zdaniem drugich — właśnie wskazaniem do jego stosowania, ponieważ, jak wykazano w nielicznych badaniach, stosowanie mitotanu znacząco poprawia rokowanie [13]. Wykazana u opisywanego chorego obecność wznowy raka po 4 latach od zakończenia leczenia może wskazywać albo na konieczność dłuższego niż 7-miesięczne jego stosowanie po zabiegu, albo na nieskuteczność tego leczenia w profilaktyce wznowy AC.

U młodszej dziewczynki z ACTH-niezależną nadczynnością nadnerczy problem stanowił cykliczny charakter hiperkortyzolemii, prawidłowe stężenia kortyzolu rannego w surowicy krwi oraz brak zmian organicznych w badaniach obrazowych. Wartość diagnostyczną miały podwyższone wydalanie kortyzolu w moczu, zaburzony rytm kortyzolemii oraz nieprawidłowy profil steroidowy oznaczony metodą GC-MS. Przy takim obrazie klinicznym, prawidłowy obraz nadnerczy w CT i MRI, który wykluczył obecność guza wskazywał jednocześnie na PPNAD jako jedyną alternatywę pierwotnej nadczynności nadnerczy [3]. Metodą leczenia z wyboru jest w tym wypadku obustronna adrenalectomia [14, 15], jednak podjęcie decyzji o jej jednoczasowym wykonaniu jest trudne, dlatego w licznych przypadkach PPNAD wykonuje się jednostronną adrenalectomię i planuje usunięcie drugiego nadnercza w kolejnym etapie leczenia [16, 17]. Jednak uzyskanie poprawy klinicznej i praktycznie całkowita normalizacja zaburzeń hormonalnych mogą być przyczyną zaniechania usunięcia drugiego nadnercza. Skutkuje to brakiem rezerwy nadnerczowej w zmienionym guzku nadnerczu z ryzykiem przełomu nadnerczowego, co obserwowano u naszej chorej, lub niekontrolowa-

nej hiperkortyzolemii w okresach cyklicznego wzrostu produkcji kortyzolu z klinicznymi jej następstwami. Oznaczenie mutacji genów *PRKAR1A* oraz *PDE11A4* może być pomocne w podjęciu decyzji o jednoczasowym, obustronnym usunięciu nadnerczy. Jednak u części pacjentów z PPNAD nie wykazuje się mutacji tych genów [3].

ACTH-zależna nadczynność nadnerczy rozpoznano u trzeciego dziecka (16-letniej dziewczynki), które skierowano na oddział z powodu narastającego hirsutyzmu oraz zaburzeń miesiączkowania, z podejrzeniem PCOS lub późnej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy. Za pomocą spoczynkowych oznaczeń hormonalnych nie potwierdzono rozpoznania zarówno PCOS (prawidłowe stężenia obu gonadotropin, testosteronu, DHEA-S), jak i późno ujawniającej się postaci wrodzonego przerostu nadnerczy (prawidłowe stężenie 17-OHP oraz profil steroidowy w GC-MS), ale nie wykazano także ani hiperkortyzolemii (prawidłowe stężenie kortyzolu oraz ACTH) ani androgenemii (prawidłowe stężenie testosteronu, DHEA-S). Hiperkortyzolemię jako przyczynę CS udokumentowano, wykazując zaburzony rytm kortyzolu i jego zwiększone wydalanie z moczem, jak również w badaniu GC-MS, w którym stwierdzono zwiększone wydalanie androgenów. Na rozpoznanie mikrogruczolaka przedniego płata przysadki jako przyczyny CS oraz podjęcia decyzji jego operacyjnego usunięcia pozwoliły wyniki badań hormonalnych (test stymulacji CRH oraz długi test hamowania z DXM), mimo że nie wykazano w badaniu MRI jego obecności w przednim płacie przysadki. Mikrogruczolaki te mają bowiem małe rozmiary (zwykle poniżej 3 mm średnicy) i mogą być niewykrywalne przy użyciu badania MRI [8, 18].

## Wnioski

W podsumowaniu należy podkreślić, że CS u dzieci i młodzieży może być stanem zagrożenia życia. Decydujące dla potwierdzenia hiperkortyzolemii są objawy kliniczne. Prawidłowe wyniki oznaczeń hormonalnych, zwłaszcza w surowicy krwi, oraz badań obrazowych nie wykluczają rozpoznania nadczynności nadnerczy. Często decyzję o leczeniu operacyjnym należy podjąć pomimo braku uwidocznienia zmian organicznych, dlatego istotna jest znajomość obrazu klinicznego poszczególnych postaci CS i właściwa interpretacja wyników hormonalnych i obrazowych. W ujawnianiu aktywnych biologicznie, ale niewykrywalnych klasycznymi zestawami metabolitów glikokortykoidów, androgenów i estrogenów swoją rolę odgrywa oznaczenie profilu steroidowe-



go metodą GC-MS. Jest to szczególnie ważne we wczesnych, skąpoobjawowych lub nietypowych postaciach CS. Badanie to jest także pomocne w wykrywaniu wznowy i/lub przerzutów raka kory nadnerczy, w którym odróżnicowane komórki nowotworowe mogą syntetyzować i wydzielać steroidy nieak-

tywne biologicznie. Prawidłowe postępowanie diagnostyczno-lecznicze w CS wymaga współpracy pediatry, endokrynologa, radiologa, chirurga, onkologa i patologa. Należy pamiętać o odpowiednim przygotowaniu pacjenta do zabiegu operacyjnego oraz właściwym postępowaniu pooperacyjnym.

## Piśmiennictwo

- Kasperlik-Zaluska A.: Choroby przebiegające z nadmiarem glikokortykosteroidów (zespół Cushinga). W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 1108–1113.
- Miller W.L.: The adrenal cortex and its disorders. W: Brook Ch.G.D, Clayton P.E, Brown R.S. (red.). Clinical pediatric endocrinology. Wyd. 5. Blackwell Publishing Ltd, Oxford 2005: 329–332.
- Kumorowicz-Kopiec M., Starzyk J., Doleżał-Oltarzewska K. i wsp.: Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy — prezentacja przypadku. Endokrynologia. Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008; 4: 45–51.
- Nieman L.K., Nieman L.K. Cushing's syndrome. W: DeGroot L.J., Jameson J.L.W.B. (red.). Endocrinology. Wyd. 4. Saunders Company, Philadelphia 2001; 2: 1681–1715.
- Storr H.L., Chan Li.F., Grossman A.B., Savage M.O. Paediatric Cushing's syndrome: investigation and therapeutic advances. Trends in Endocrinol. and Metab. 2007; 18: 167–175.
- Magiakou M.A., Mastorakos G., Oldfield E.H. i wsp.: Cushing's syndrome in children and adolescents. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 629–635.
- Ribeiro R.C., Michalkiewicz E.I., Figueiredo B.C. i wsp.: Adrenocortical tumors in children. Braz. J. Med. Biol. Res. 2000; 33: 1225–1234.
- Savage M.O., Besser G.M.: Cushing's disease in childhood. TEM 1996; 7: 213–216.
- Kasperlik-Zaluska A.: Choroby kory nadnerczy, badania obrazowe. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 1102–1104.
- Michalkiewicz E.I., Sandrini R., Figueiredo B.C. i wsp.: Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J. Clin. Oncol 2004; 22: 838–845.
- De Leon D.D., Lange B.J., Walterhouse D., Moshang Th.: Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 8: 4452–4456.
- Smorawińska A., Korman E.: Rak kory nadnerczy u 7-letniej dziewczynki. Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw. 1998; 4: 117–119.
- Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M.: Management of adrenocortical carcinoma. Clin. Endocrinol. 2004; 60: 273–287.
- Bertherat J. Carney complex. Orphanet Journal of Rare Disease 2006; 1, 21: 1–6.
- Groussin L., Cazabat L., Rene-Corail F., Jullian E., Bertherat J. Adrenal pathophysiology: lessons from the carney complex. Horm. Res. 2005; 64: 132–139.
- Zhu Y., Wu Y.X., Rui W. i wsp.: Primary pigmented nodular adrenocortical disease: report of 5 cases. Chin. Med. J. 2006; 119: 782–785.
- Sarlis N.J., Chrousos G.P., Doppman J.L., Carney J.A., Stratakis C.A. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with Carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 1274–1278.
- Kunert-Radek J., Zgliczyński W.: Choroby podwzgórza i przysadki. Choroba Cushinga W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 1028–1030.