

Długoletnie przeżycie pacjenta po obustronnej adrenalectomii z powodu zespołu Cushinga w przebiegu rozrostu makroguzkowego nadnerczy

Long-term survival in patient after bilateral adrenalectomy due to macronodular adrenocortical hyperplasia caused Cushing's ACTH-independent syndrome

Katarzyna Dębicka, Paweł Lewek, Michał Matyjaszczyk

I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

64-letnia pacjentka zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z objawami okresowych zwyżek ciśnienia tętniczego, nietolerancji wysiłku fizycznego, skłonność do zasinień oraz obrzękiem limfatycznym kończyny dolnej lewej. W wywiadzie długoletni nikotynizm oraz niewydolność krążenia wg skali NYHA II/III. W trakcie diagnostyki uwidoczniła zmianę guzkową w płucu lewym (niepełna dokumentacja dalszego leczenia pulmonologicznego) oraz przypadkowo zaobserwowano guzkowy rozrost obu nadnerczy. Po głębszej diagnostyce endokrynologicznej postawiono rozpoznanie rozrostu makroguzkowego kory nadnerczy. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Przeprowadzono obustronną adrenalectomię laparoskopową (2008 r., 2011 r.) oraz wdrożono hormonalne leczenie suplementacyjne. Aktualnie pacjentka pozostaje pod opieką poradni endokrynologicznej, pulmonologicznej oraz lekarza medycyny rodzinnej. Kompleksowa opieka medyczna zapewnia dobre wyrównanie gospodarki hormonalnej w opisywanym przypadku. *Geriatrics 2015; 9: 61-64.*

Słowa kluczowe: rozrost makroguzkowy nadnerczy, ACHT - niezależny zespół Cushinga, obustronna adrenalectomia, ketokonazol

Abstract

This case presents a 64-year-old patient who was admitted to the primary care physician due to symptoms of periodic increases of blood pressure, exercise intolerance, prone to bruising and swelling of the left lower limb lymphoedema. In an interview with longtime cigarette smoking and heart failure by NYHA class II / III. A nodular change in the left lung was revealed (incomplete documentation for further pulmonological treatment) and accidentally nodular hyperplasia was observed in both adrenal glands. In subsequent endocrine studies the bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia was diagnosed. The patient was qualified for surgery. Laparoscopic adrenalectomy was performed on both sides (2008, 2011) and hormone replacement therapy was implemented. Currently the patient is under the care of endocrine, pulmonary clinic and family medicine physician. Comprehensive medical care provides a good alignment endocrine in the case described. *Geriatrics 2015; 9: 61-64.*

Keywords: macronodular adrenocortical hyperplasia, ACTH-independent Cushing's syndrome, bilateral adrenalectomy, ketoconazole

Opis przypadku

64-letnia pacjentka zgłosiła się przed 8 laty do lekarza medycyny rodzinnej z objawami obrzęku limfatycznego kończyny dolnej lewej, okresowych zwyżek

ciśnienia tętniczego, stopniowego przyrostu masy ciała (ok. 15 kg) od ok. 3 lat, nietolerancji wysiłku fizycznego, skłonność do zasinień, z wywiadem długoletniego nikotynizmu oraz niewydolnością krążenia wg skali

NYHA II/III. Wywiad onkologiczny był negatywny. W chwili badania pacjentka w stanie ogólnym dobrym. Wykonane badanie rentgenowskie uwidoczniło drobnooplamiste cienie w polu płucnym dolnym prawym wymagające pogłębienia diagnostyki. Przeprowadzono w tym celu badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, w którym stwierdzono w seg. 9 lewego płuca guzek śr. 9 mm, prawe płuco pozostawało bez zmian ogniskowych. Chora negowała dolegliwości ze strony układu oddechowego. Przypadkowo, w badaniu tym uwidoczniło guzowato zmienione oba nadnercza (zmiany śr. 30 mm). Rozpoznano *Tumor pulmonis sinister* – bez potwierdzenia histopatologicznego. Wykonano dodatkowo oznaczenie D-dimerów i fibrynogenu, których wartości znacznie przekraczały normę (brak danych liczbowych). Wykluczono chorobę zakrzepowo-zatorową. Po konsultacji torakochirurgicznej i onkologicznej pacjentkę zakwalifikowano do diagnostyki endokrynologicznej. Po wykonaniu testu diagnostycznego przy użyciu 1 mg i 8 mg dexhamethasonu, nie uzyskano znamiennego spadku stężenia kortyzolu w surowicy (17 ug/dl i 21 ug/dl), przy wyjściowej wartości tego hormonu 17,9 ug/dl. Dodatkowo stwierdzono również podwyższone stężenie kortyzolu w profilu dobowym, ze szczególnie wysokimi wartościami w godzinach wieczornych i nad ranem (3.00-14,4 ug/dl). Po oznaczeniu stężenia ACTH w surowicy wykazano supresję < 5 pg/ml (max do 46), co sugerowało zespół Cushinga ACTH-niezależny. Pacjentkę poddano leczeniu nadczynności nadnerczy z powodu rozrostu wieloguzkowego inhibitorem steroidogenezy - ketokonazolem w celu przygotowania do zabiegu operacyjnego usunięcia guzków nadnerczy. W trakcie diagnostyki ultrasonograficznej i tomograficznej jamy brzusznej stwierdzono ponadto wodonerczowe poszerzenie UKM po stronie lewej, sięgające do poziomu dolnej krawędzi lewego stawu krzyżowo-biodrowego z cieniodajnym złogiem w świetle moczowodu. Pacjentkę poddano ureterolithotomii lewostronnej (30.08.2007 r.) z zadowalającym efektem zabiegu. Po przygotowaniu farmakologicznym (terapia ketokonazolem) 09.06.2008 r. chora przeszła zabieg adrenalektomii prawostronnej, wykonany metodą laparoskopową. W tym samym roku pacjentka przeszła alloplastykę stawu biodrowego prawego z zastosowaniem endoprotezy Taperloc po złamaniu szyjki prawej kości udowej. Z powodu utrzymujących się objawów fizykalnych i laboratoryjnych nadczynności kory nadnerczy w 2011 r. postanowiono utrzymać leczenie

ketokonazolem (nie zaobserwowano cech objawów ubocznych terapii). Zalecono lewostronną adrenalektomię (2011 r.), po której wystąpiła pooperacyjna niedoczynność kory nadnerczy. Niewystarczająca okazała się suplementacja wyłącznie preparatem Hydrocortison (20 mg - 8.00, 10 mg - 6.00). W związku z ambulatoryjnie obserwowaną u pacjentki hiperkaliemią (6,25 mmol/l), adynamią mięśniową, nudnościami oraz hipotonią ortostatyczną, w celu pełnego skorygowania stanu hormonalnego postanowiono włączyć preparat Cortineff (1/2 tabletki - 0,1 ug dwa razy w tygodniu). W 2012 r. pacjentka była ponownie hospitalizowana z powodu ogólnego osłabienia, hipotonii, wymiotów, nudności z towarzyszącą gorączką do 40°C. Obraz przełomu nadnerczowego został wywołany infekcją w drogach moczowych wyleczoną w warunkach szpitalnych (zastosowano antybiotykoterapię, płynoterapię i odpowiednio dobrano leczenie hormonalne). W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniło nowy złoż w dolnym biegunie nerki lewej z nieznacznym poszerzeniem ukm. Wdrożono leczenie kamicy nerki lewej metodami: ESWL (litotrypsja zewnątrzustrojowa falą uderzeniową) oraz URS (litotrypsja ureteroendoskopowa) z zadowalającym efektem.

Dyskusja

Rozrost makroguzkowy nadnerczy (corticotropin ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia AIMAH) to rzadka postać pierwotnego zespołu Cushinga ACTH- niezależnego, której przyczyną jest występowanie ekotopowych receptorów w korze nadnerczy. Reagują one na nietypowe bodźce stymulujące, takie jak wydzielanie GIP- glukozeozależnego peptydu insulino tropowego. Jego wydzielanie w przewodzie pokarmowym jest stymulowane poposiłkowo. Ale nie tylko on pobudza ekotopowe receptory kory nadnerczy. Odpowiedzialne są za to m.in. katecholaminy, wazopresyna, TSH, LH, hCG, FSH, duże stężenie estrogenów, PRL [1-3]. Badania dowodzą również odmiennej ekspresji enzymów uczestniczących w seriodogenezie, takich jak 3 beta HSD i P450c17, obserwowanej wyłącznie u pacjentów z AIMAH [4]. Obraz choroby, na który składają się objawy podmiotowe, przedmiotowe, wyniki badań laboratoryjnych hormonalnych i biochemicznych, przypomina autonomicznego guza nadnerczy. U pacjentów zaobserwować można m.in.: zmianę rysów twarzy, sylwetki ciała, osłabienie mięśni i złą tolerancja wysiłku fizycznego, podatność skóry na urazy, skłonność do siniaczenia, poliiurię, polidyp-

sję, nadmierny apetyt, bóle i zawroty głowy, chwiejność emocjonalną, skłonność do depresji, pogorszenie pamięci, rzadko stany psychotyczne; bóle kostne, skłonność do zakażeń, objawy choroby niedokrwiennej serca lub choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy (zwłaszcza u przyjmujących NSLPZ); osłabienie potencji u mężczyzn, u kobiet skąpe miesiączki albo wtórny brak miesiączki. Z objawów przedmiotowych dominuje: otyłość typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku („byczy kark”), z poduszczkami tłuszczowymi w dołkach nadobojczykowych i ze szczupłymi kończynami; twarz zaokrąglona („księżycowata”), często zaczerwieniona, z rozszerzeniem naczyń; krótka otłuszczona szyja; zanik mięśni kończyn i tułowia; czerwonosine rozstępy na skórze brzucha, bioder, sutków, ud, ścieńczenie skóry, łatwo powstające wylewy krwawe do skóry, niekiedy samoistne wybroczyny; różnie nasilone objawy hiperandrogenizmu oraz nadciśnienie tętnicze. [1,5]. Diagnostyka ma na celu sprawdzenie odpowiedzi reaktywności nadnerczy na nietypowe bodźce poprzez oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy wyjściowo i w 30, 60, 90, 120, minucie po:

- 1) śniadaniu lub doustnym obciążeniu 75 g glukozy,
- 2) pionizacji,
- 3) podaniu p.o. 10 mg metoklopramidu,
- 4) podaniu i.v. 100 ug GnRH,
- 5) podaniu i.v. 200 ug TRH.

Stwierdzenie wzrostu stężenia kortyzolu przemawia za AIMAH, gdyż fizjologicznie obserwuje się spadek tego hormonu w ciągu dnia. W postawieniu diagnozy przydatne są również badania obrazowe. W tomografii komputerowej uwidocznić można symetryczne, powiększone nadnercza o policyklicznych zarysach i gęstości odpowiadającej gruczolakom. Z kolei rezonans magnetyczny pozwala stwierdzić nadmierną zawartość lipidów w nadnerczach [1,6].

Metodą z wyboru w terapii tego schorzenia jest laparoskopowe usunięcie obu nadnerczy, co skutkuje ustąpieniem objawów zespołu Cushinga. Przed operacją stosuje się długotrwałe podawanie ketokonazolu, w celu osiągnięcia normokortyzolemii [7]. Po zabiegu pacjent wymaga dożywotniej suplementacji hormonalnej, co w długotrwałej terapii może doprowadzić do zmian naczyniowych stanowiących konsekwencję nadciśnienia tętniczego [1]. Jednakże prowadzone są badania nad zastosowaniem terapii farmakologicznej, celowanej indywidualnie na konkretny punkt uchwytu atypowych receptorów w korze nadnerczy

[3]. Wykazano bowiem supresję wartości stężenia kortyzolu po terapii octanem leuprolidu u pacjentki z AIMAH, u której wzrost wydzielania hormonów sterydowych następował po stymulacji Lh/hCG [8]. Octan leuprolidu to syntetyczny analog gonadoreliny, działający kontrolnie wobec wydzielania hormonów gonadotropowych LH i FSH, w wyniku czego dochodzi do pobudzenia syntezy hormonów steroidowych w jajnikach i w jądrach. Po zastosowaniu leku dochodzi do trwającego kilka dni wzrostu wydzielania LH i FSH, a dalej sprawia, że ma miejsce niemalże całkowite zatrzymanie syntezy i wydzielanie gonadotropin i w konsekwencji zatrzymanie czynności gruczołów płciowych i ograniczenia poziomu hormonów płciowych do wartości występujących u osób wykastrowanych [9].

Z uwagi na zbliżony obraz kliniczny, brak pełnej diagnostyki hormonalnej w postaci przeprowadzenia testów reaktywności kory nadnerczy po zastosowaniu bodźców niespecyficznych, oraz fakt, iż zmiany guzowate w obu nadnerczach w opisywanym przypadku nie były nadmiernie duże, choć liczne (śr. ok. 30 mm) warto zwrócić uwagę na jeszcze jedno potencjalnie możliwe rozpoznanie - rozrost mikroguzkowym nadnerczy typu spontanicznego.

Rozrost mikroguzkowy nadnerczy (primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia PPNAD) to rzadko spotykana choroba kory nadnerczy, dająca objawy zespołu Cushinga, występująca sporadycznie lub dziedzicznie. Dziedziczny rozrost guzowy nadnerczy znany jest także jako zespół Carneya objawiający się triadą charakterystycznych zmian patologicznych w postaci:

- mięsaka podścieliskowego żołądka,
- chrzęstniaka płuca,
- pozanadnerczowy przyzwojaka [10].

Przyczyną dziedzicznej formy tej choroby jest mutacja w genie *PRKARIA* na chromosomie 17, który koduje podjednostkę regulatorową kinazy białkowej A [11,12]. W niektórych przypadkach sporadycznej postaci we krwi stwierdza się krążące immunoglobuliny, pobudzające rozrost kory nadnerczy. Istotą choroby jest występująca nadczynność kory nadnerczy, z objawami ACTH- niezależnego zespołu Cushinga. W zespole Carneya można ponadto zaobserwować: śluzaki skóry, serca i gruczołów piersiowych, inne guzy endokrynne (gruczolaki przysadki objawiające się akromegalią, guzy jąder), jasnobrązowe plamy na skórze, przyzwojak ucha środkowego. Wyniki badań

laboratoryjnych nie różnią się od tych uzyskiwanych w przebiegu AIMAH. Diagnostyka obrazowa nie zawsze jest pomocna w postawieniu diagnozy. W obrazach CT i MRI nadnercza są symetryczne, małe lub ich wymiary nie odbiegają od norm populacyjnych. Ostateczną diagnozę stawia się zazwyczaj na podstawie badania śródoperacyjnego. Leczenie polega na obustronnej adrenalectomii, a w zespole Carneya zależy od współistniejących zmian [1].

Wnioski

Przedstawiony przypadek kliniczny zasługuje na uwagę ze względu na wieloletnie przeżycie. Pacjentka przeszła obustronną adrenalectomię (2008 r., 2011 r.) z zaleceniem suplementacji glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów preparatami: Hydrocortison 20 mg o godz. 8.00, 10 mg o godz. 16.00 oraz Cortineff 1/2 tabl. – 0,1 µg przyjmowane we wtorki i piątki, z dobrym efektem suplementacyjnym. Zalecany operacyjny sposób postępowania jest identyczny w przypadku obu typów rozrostów kory

nadnerczy, choć jednostki te posiadają inną etiologię. Z nadzieją należy oczekiwać dalszych badań w tej dziedzinie pozwalających wdrożyć nowe nieinwazyjne postępowania terapeutyczne, dzięki którym uniknąć będzie można radykalnych zabiegów u pacjentów w podeszłym wieku lub obciążonych wywiadem innych chorób, u których operacja wiąże się z podwyższonym ryzykiem. Stworzyłyby to również bardziej dogodne i kompleksowe warunki leczenia tych jednostek w warunkach ambulatoryjnych przez lekarzy medycyny rodzinnej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Dębicka
ul. Kaszyńskiego 11 m. 11; 92-222 Łódź
☎ (+48 60) 690 92 44
✉ katarzyna_debicka@op.pl

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2011. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011.
2. Bertherat J, Contesse V, Louiset E i wsp. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1302-10.
3. Lacroix A, N'Diaye N, Mircescu H i wsp. The diversity of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome allows novel pharmacological therapies. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(10):1201-9.
4. Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. *Mod Pathol* 1994;7(2):215-9.
5. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.2>.
6. Doppman JL, Nieman LK, Travis WD i wsp. CT and MR imaging of massive macronodular adrenocortical disease: a rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(5):773-9.
7. Arteaga E, Mahana D, González R i wsp. Cushing syndrome caused by macronodular adrenal hyperplasia, independent of ACTH: report of a case. *Rev Med Chil* 1989;117(12):1398-402.
8. Karapanou O, Vlassopoulou B, Tzanela M i wsp. Adrenocorticotrophic hormone independent macronodular adrenal hyperplasia due to aberrant receptor expression: is medical treatment always an option? *Endocr Pract* 2013;19(3):77-82.
9. Luprostin. Charakterystyka produktu leczniczego: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/ib/charakterystyka/2012-07-19_leuprostin_5_chpl_11.07.12_%28ib_16%29_clean.pdf
10. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review. *Medicine* 1983;62(6):159-69.
11. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD i wsp. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nature genetics* 2000;1(26):89-92.
12. Kirschner LS, Sandrini E, Monbo J i wsp. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKARIA gene in patients with the Carney complex. *Human molecular genetics* 2000;20(9):3037-46.