

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 2(88), p. 86–95.

Nuo adrenokortikotropinio hormono priklausomo Kušingo sindromo diferencinės diagnostikos ypatumai: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Greta Banuškevičienė¹
Kristina Švaikevičienė^{2,3}
Greta Kazakevičiūtė^{2,3}
Žydrūnė Visockienė^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Nuo adrenokortikotropinio hormono priklausomas Kušingo sindromas, priskiriamas retų ligų grupei (ORPHA: 99892), yra endogeninio Kušingo sindromo forma, kurią 80 % atvejų lemia adrenokortikotropinį hormoną sekretuojančios hipofizės adenomos, kitaip dar vadinamos Kušingo liga, o 20 % atvejų – ektovinė adrenokortikotropinio hormono sekrecija. Kušingo sindromas siejamas su blogesne gyvenimo kokybe, didesniu sergamumu bei mirtingumu, palyginti su bendra populiacija. Svarbu kuo anksčiau diagnozuoti šį sindromą ir jį sukėlusias priežastis, kol lėtinis kortizolio perteklius nesukelia negrįžtamų pokyčių.

Klinikinio atvejo aprašymas. Pristatomas dvidešimt trejų metų paciento klinikinis atvejis. Pacientui diagnozavus nuo adrenokortikotropinio hormono priklausomą Kušingo sindromą, sunkumų atsirado siekiant nustatyti sindromo etiologiją, kadangi atlikus didįjį deksametazono supresijos mėginį, rezultatai leido įtarti ektovinę adrenokortikotropinio hormono sekreciją, tačiau atlikus papildomą ištyrimą, ektovinio darinio nustatyti nepavyko. Negalint visiškai atmesti adrenokortikotropinį hormoną sekretuojančios hipofizės adenomos, atliktas hipofizės magnetinio rezonanso tyrimas – rastas židiny priekinėje apatinėje hipofizės dalyje, panašus į mikroadenomą. Aptarus paciento klinikinį atvejį gydytojų konsiliume ir patvirtinus hipofizės adenomą, pacientui atliktas transfenoidalinis adenomos pašalinimas, o histologinis operacinės medžiagos ištyrimas galutinai patvirtino hipofizės adenomos diagnozę.

Išvados. Nuo adrenokortikotropinio hormono priklausomo Kušingo sindromo etiologijos nustatymas kelia iššūkių, kadangi diagnostiką sunkina tokie veiksniai, kaip ciklinė ir intermituojanti adrenokortikotropinio hormono sekrecija iš jį sekretuojančių darinių, įvairuojantis diagnostinių tyrimų jautrumas ir specifiškumas bei nedideli ir dėl to sunkiai radiologiškai aptinkami adrenokortikotropinį hormoną sekretuojantys dariniai. Geriausi rezultatai pasiekiami pasitelkus diagnostinių tyrimų visumą ir bendradarbiaujant tarpdisciplininei specialistų komandai – tai padeda greičiau nustatyti tikslią diagnozę ir pritaikyti geriausią gydymą.

Reikšminiai žodžiai: nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas, hipofizės adenoma, Kušingo liga.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas:
greta.banuskeviciene@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika
Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Endokrinologijos centras

Centre of Endocrinology, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

ĮVADAS

Kušingo sindromas – tai reta būklė, išsivystanti dėl lėtinio gliukokortikoidų pertekliaus kraujyje. Kušingo sindromą gali lemti daugybė priežasčių. Viena dažniausių – jatrogeninė dėl egzogeninio gliukokortikoidų vartojimo. Tai lemia šių hormonų platus vartojimas įvairioms reumatologinėms, alerginėms, uždegiminėms ir kitoms ligoms gydyti. Skirtingų tyrimų duomenimis, gliukokortikoidų farmakologinio vartojimo paplitimas bendroje populiacijoje svyruoja nuo 0,5 % iki 17 % [1]. Kita Kušingo sindromo priežasčių grupė – endogeninės kilmės gliukokortikoidų perteklius žmogaus organizme, pasitaikantis rečiau – 2–3 atvejai 100 000 gyventojų [2]. Pagal hiperkortizolizmą išsivystymo mechanizmą endogeninis Kušingo sindromas skirstomas į dvi pagrindines formas. Pirmoji – nuo adrenokortikotropinio hormono (AKTH) priklausoma, sudaranti 80 % endogeninio Kušingo sindromo atvejų. Nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas yra priskiriamas retų ligų grupei (ORPHA: 99892). Jo atveju organizme susidaro AKTH perteklius, lemiantis kortizolio hipersekreciją antinksčiuose. Dažniausia priežastis – AKTH sekretuojanti hipofizės adenoma, dar kitaip vadinama Kušingo liga. Kušingo liga taip pat priskiriama retoms ligoms (ORPHA: 96253), jos paplitimas siekia 1–9 atvejus 100 000 gyventojų [2, 3]. Maždaug 20 % AKTH sekretuojančių darinių yra ektopiniai. Dažniausiai tai neuroendokrininiai navikai, aptinkami plaučiuose, rečiau skydliaukėje, užkrūčio liaukoje ar kasoje. Antroji endogeninio Kušingo sindromo forma yra nuo AKTH nepriklausoma ir ją lemia autonominė kortizolio hipersekrecija, atsirandanti dėl pirminės antinksčių patologijos. Tai gali būti mazginė antinksčių hiperplazija, antinksčių žievės karcinomos ar adenomos, McCune–Albright sindromas. Kortizolio kiekis gali padidėti esant ir kitoms būklėms bei ligoms – depresijai, alkoholizmui, nėštumui, stresui ir kt. Tai vadinama tariamu Kušingo sindromu, kurio klinikiniai požymiai pasireiškia tik odoje ir raumenyse, kitos sistemos būna paveiktos retai [4].

Kušingo sindromas, nepriklausomai nuo jį sukėlusios priežasties, dėl gliukokortikoidų sisteminio poveikio gali paveikti daugelį organų sistemų: širdies ir kraujagyslių, endokrininę, kaulų ir raumenų bei neuropsichinę, taip pat odą, medžiagų apykaitos procesus. Būdingiausi hiperkortizolizmo simptomai ir požymiai: svorio didėji-

mas, riebalų persiskirstymas į veido, kaklo ir pilvo sritis, veido odos paraudimas, violetinės ar rausvos strijos, gonadų disfunkcija, gliukozės tolerancijos sutrikimas, arterinė hipertenzija, osteopenija, hiperlipidemija ir kiti [5]. Tačiau simptomų ir požymių raiška nėra vienoda. Priklausomai nuo gliukokortikoidų pertekliaus intensyvumo ir trukmės, sindromas gali pasireikšti įvairiai – nuo subklinikinės formos iki kliniškai ryškaus Kušingo sindromo. Deja, Kušingo sindromas siejamas su blogesne gyvenimo kokybe, didesniu sergamumu bei mirtinumu, palyginti su bendra populiacija, dažniausia dėl išsivystančių koagulopatijos komplikacijų (miokardo infarkto, galvos smegenų insulto, plaučių arterijos tromboembolijos), infekcijų bei dėl arterinės hipertenzijos ir cukrinio diabeto padarinių [1, 2]. Todėl svarbu šį sindromą diagnozuoti kuo anksčiau bei pritaikyti tinkamą gydymą, kol lėtinis kortizolio perteklius nesukelia negrįžtamų pokyčių [6].

Diagnozuoti Kušingo sindromą netrai būna sudėtinga, kadangi didžioji dalis pasireiškiančių simptomų ar požymių yra nespecifiniai, būdingi ir kitoms patologijoms, pavyzdžiui, nutukimas, arterinė hipertenzija, gliukozės toleravimo sutrikimas, kurie gali išsivystyti ir nesant pogumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašies sutrikimų, arba pasireiškiantys požymiai gali būti silpni. Nors yra nemažai atrankos ir diagnostinių tyrimų, tačiau Kušingo sindromo etiologijos nustatymas kelia iššūkių, kadangi nė vienas diagnostikos metodas nėra pakankamai jautrus ir specifiškas. Taigi pagrindinis šios literatūros apžvalgos tikslas yra įvertinti ir apžvelgti naujausią literatūrą, susijusią su Kušingo sindromu, daugiausia dėmesio skiriant sindromo etiologijos diferencinei diagnostikai ir ją sunkinantiems veiksniams. Problemos aktualumui pagrįsti pateikiame klinikinėje praktikoje pasitaikiusį atvejį.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientas, 23-ųjų metų vyras, skundėsi prieš 4–5 mėnesius atsiradusiomis ryškiomis strijomis pilvo, juosmens, šlaunų, pažastų, žasto srityse, staigiu kūno svorio padidėjimu. Taip pat bendru silpnumu, kojų silpnumu, sunkumu lipti laiptais, atsikelti iš sėdimos padėties, padidėjusiu prakaitavimu, dažnu šlapinimusi bei epizodiniais arterinio kraujo spaudimo (AKS) pakilimais. Dėl šių nusiskundimų kreipėsi į šeimos gydytoją, kuris pacientui diag-

nozavo nutukimą ir rekomendavo mažinti svorį: didinti fizinį aktyvumą, laikytis hipokalinės dietos, bei nušuntę pacientą dietologo konsultacijos.

Tačiau būklei negerėjant pacientas nusprendė kreiptis į endokrinologą. Endokrinologo konsultacijos metu pastebėtos raudonai violetinės strijos, ypač ryškios pečių lanko, pažastų, žasto srityse, pilvo šonuose, vidiniuose šlaunų paviršiuose, pakinklių srityje. Taip pat įvertinus, jog per pastaruosius pusę metų paciento kūno svoris padidėjo apie 10 kilogramų, atsirado dažnas šlapinimasis ir padidėjęs arterinis kraujo spaudimas, proksimalinių galūnių silpnumas – įtartas Kušingo sindromas. Atlikus laboratorinius tyrimus nustatyta labai padidėjusi popietinio kortizolio koncentracija 551,7 nmol/l (norma rytinio kortizolio 133–537 nmol/l, popiečio 68,2–327 nmol/l). Taip pat tirti elektrolitai – kalis, natris, jų koncentracijos atitiko normos ribas.

Kadangi pacientas jautė didelį bendrą silpnumą, siekiant atmesti skydliaukės patologiją atlikti hormonų tyrimai: tirotropinio hormono (TTH) rasta 1,21 mU/l ir jis atitiko normos ribas (norma 0,35–5,5 mU/l), laisvojo tiroksino (LT4) – 10,03 pmol/l, t. y. jo kiekis sumažėjęs (norma 11,45–22,65 pmol/l). Remiantis šiais tyrimais nustatyta centrinės kilmės hipotirozė.

Dėl nustatytos padidėjusios kortizolio koncentracijos bei objektyvios apžiūros metu pastebėtų hiperkortizolizmo požymių įtartas Kušingo sindromas, jam patvirtinti atliktas mažasis 1 mg deksametazono supresijos mėginys, kuriuo kortizolio supresijos negauta (kortizolis po supresijos 579,3 nmol/l, norma <50 nmol/l). Gavus pataloginį mažąjį deksametazono supresijos mėginį, Kušingo sindromo įtarimas dar labiau sustiprėjo, todėl detaliau ištirti, diagnozei patvirtinti bei Kušingo sindromo priežastčiai nustatyti pacientas buvo paguldytas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Endokrinologijos skyrių.

Atlikus paciento apžiūrą skyriuje, pastebėta plona, sausa kūno oda, kraujosruvos rankų srityse, kojų oda – marmuriška, gleivinės drėgnos, rausvos. Pilvo, juosmens, šlaunų, pažastų, žasto srityse matomos ryškios violetinės strijos (1 pav.). Centrinio tipo riebalų persiskirstymas: riebalinio audinio perteklius pilvo srityje, santykinai suplonėjusios galūnės, besiformuojanti „buivolo kupra“ (riebalų sankaupa sprando srityje), „mėnulio veidas“ (apvalėjantis veidas dėl perteklinio rieba-



1 pav. Paciento objektyvi apžiūra.

Nuotraukos kairėje – pacientas pirmos apžiūros metu, dešinėje – pacientas praėjus dvejiems metams po gydymo

Fig. 1. Objective examination of the patient.

In the photos on the left, the patient at the first examination. In the photos on the right – the patient two years after treatment.

lų kaupimosi veido srityje). Taip pat pastebėtas nežymus rankų ramybės, intencinis tremoras. Auskultuojant išklaudyta ritmiška širdies veikla, tačiau išmatuotas padidėjęs AKS 180/112 mmHg. Plaučiuose alsavimas

abipus vezikulinis, be karkalų. Palpuojant pilvas minkštas, neskausmingas. Periferinių edemų nebuvo.

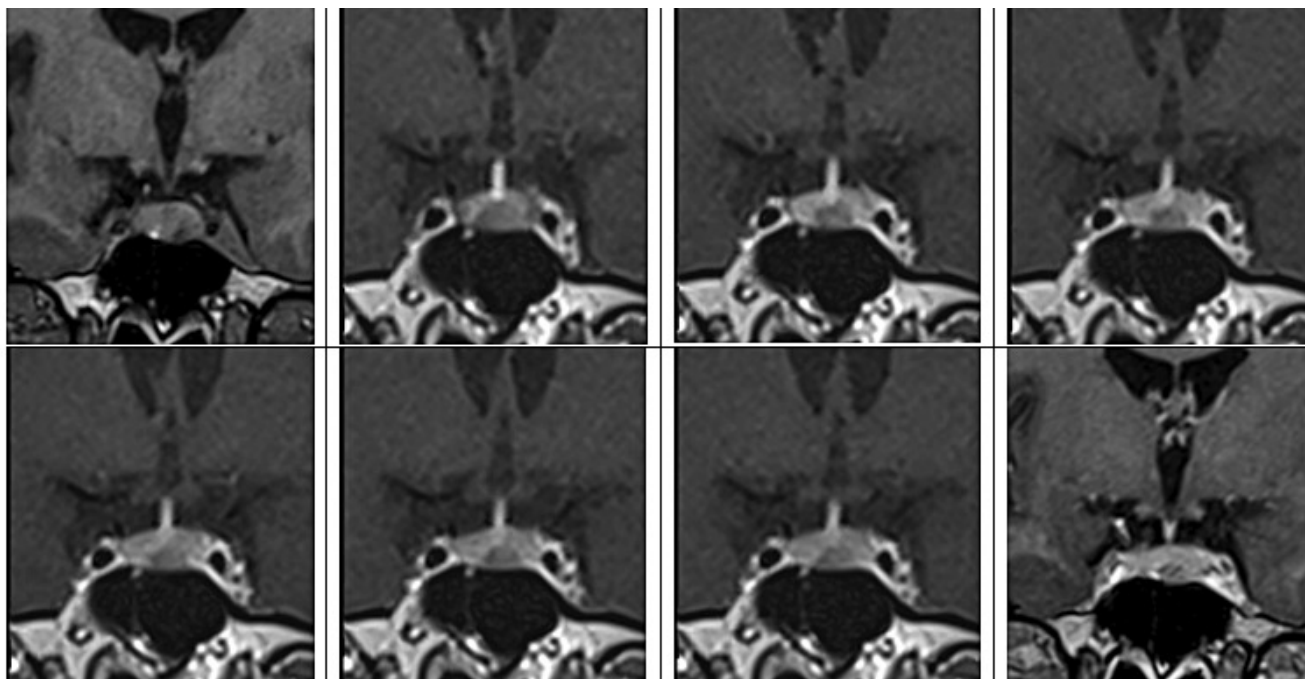
Iš gyvenimo anamnezės sužinota, kad prieš dvejus metus pacientui buvo diagnozuota difuzinė struma be funk-

cijos sutrikimo (eutirozė). AKS epizodiškai padidėja iki 170/110 mmHg jau septynerius metus. Pacientas rūkė apie 4–5 metus po 5 cigaretes per dieną, tačiau paskutiniu metu šio žalingo įpročio atsisakė. Taip pat įvertinta šeimos anamnezė – močiutė serga cukriniu diabetu, tėtis – pirmine arterine hipertenzija. Pacientas gliukokortikoidų vartojimą neigė, todėl egzogeninė Kušingo sindromo priežastis atmesta.

Stacionare Kušingo sindromui patvirtinti ir etiologijai patikslinti atliktas papildomas paciento ištirimas. Tirtas cirkadinis kortizolio ritmas: 6 val. ryto kortizolio kiekis buvo 558 nmol/l (ryte norma 133–537 nmol/l), 23 val. vakare 442 nmol/l (vakare norma iki 100 nmol/l) – nustatytas sutrikęs cirkadinis ritmas. Taip pat atliktas kortizolio kiekio paros šlapime tyrimas – 1558 nmol/24 val. (norma 11,8–485,6 nmol/24 val.) – kortizolio ekskrecija paros šlapime daugiau nei 3 kartus viršijo normą, todėl rezultatas vertintas kaip patologinis. Tiek sutrikęs kortizolio cirkadinis ritmas, tiek padidėjusi kortizolio koncentracija paros šlapime bei gauta nepakankama supresija po mažojo deksametazono supresijos mėginio patvirtino Kušingo sindromo diagnozę. Toliau ėjo antrasis tyrimų etapas – etiologijos išsiaiškinimas. Siekiant diferencijuoti, ar hiperkortizolizmas yra nuo AKTH (adrenokortikotropinio hormono) priklausomas ar ne, tirta AKTH koncentracija. Ji buvo padidėjusi – 66,6 ng/l (norma <46 ng/l), todėl Kušingo sindromas vertintas kaip nuo AKTH priklausomas.

Siekiant diferencijuoti nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą tarp AKTH sekretuojančios hipofizės adenomos ir ektopinės AKTH sekrecijos, atliktas didysis 16 mg deksametazono supresijos mėginys. Prieš mėginį tirtas bazinis kortizolio kiekis ryte, tuomet dvi paras skirtingai po 2 mg deksametazono kas 6 valandas ir po 48 valandų nuo mėginio pradžios, ryte (8 valandą) ištirta kortizolio koncentracija kraujyje. Kortizolis prieš mėginį buvo 486 nmol/l, po mėginio – 314 nmol/l – kortizolio lygis nuo bazinio sumažėjo tik 35 %. AKTH sekretuojantys hipofizės adenomai po didžiojo deksametazono mėginio būdinga >50 % supresija nuo bazinio lygio, jei supresija <50 % – įtariama ektopinė AKTH sekrecija, kuriai nėra būdingas neigiamojo grįžtamojo ryšio slopinimas.

Tirtos ir kitos hipofizės-organų tinkinių ašys, nustatytas sumažėjęs testosterono (TTE) kiekis – 5,95 nmol/l (norma 8,33–30,19 nmol/l), liuteini-



2 pav. Hipofizės dinaminis kontrastavimas

Fig. 2. Dynamic contrast-enhanced MRI of the pituitary gland

zuojantis hormonas (LH) 1,13 U/l (norma 0,57–12,07 U/l) ir folikulus stimuliuojantis hormonas (FSH) 4,5 U/l (norma 0,95–11,95 U/l) – normos ribose. Esant supresuotam TTE, LH išliekant ties apatine normos riba, vertinta, kad daugiausia yra duomenų už centrinės kilmės hipogonadotropinį hipogonadizmą. Gydytas testosteronu neskirtas, kadangi nebaigtas paciento ištyrimas dėl įtariamo ektopinio AKTH sekretuojančio darinio. Taip pat nustatyta padidėjusi gliukemija nevalgius, gliukozės koncentracija serume – 7,17 mmol/l (norma 4,2–6,1 mmol/l). Lytinių liaukų ir skydliaukės ašies „išskritimas“, gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas vertinti kaip antriniai, tikėtina, dėl kortizolio hipersekrecijos, todėl specifinis gydymas neskirtas.

Ieškant ektopinio AKTH sekretuojančio darinio pacientui buvo atlikta pilvo ir krūtinės kompiuterinė tomografija (KT) – nerasta jokių pataloginių darinų. Taip pat atlikti endoskopiniai tyrimai: fibrokolonoskopija (FKS) – be pataloginių pokyčių, videoezofagogastroduodenoskopija (VEGDS) – nustatyta hiatinė išvarža, gastroezofaginio reflukso liga (GERL), gautas teigiamas *Helicobacter Pylori* testas – atlikta eradikacija antibiotikais. Neuroendokrininiam navikui atmesti ištirta chromogranino A koncentracija: 9,25 ng/ml (norma iki 100 ng/ml) – nepadidėjusi. Kiti atlikti laboratoriniai tyrimai – inkstų funkcijos rodikliai, elektrolitai, prolaktino, į insuliną panašus augimo hormono-1 koncentracijos – atitiko normos ribas. Nustatytas normalus kalio kiekis 4,04 mmol/l

(norma 3,5–5,1 mmol/l) taip pat leido įtarti, kad AKTH sekretuojantis darinys nėra ektopinis, kadangi ektopiniams AKTH dariniams paprastai būdinga hipokalemija.

Negalint visiškai atmesti AKTH sekretuojančios hipofizės adenomos, atlikta ir hipofizės magnetinio rezonanso tomografija (MRT). MRT vaizduose buvo matomas nežymus hipofizės padidėjimas (hipofizės aukštis – CC matmuo – apie 8 mm) ir silpniau kontrastinę medžiagą kaupiantis iki 6×5×4 mm dydžio židiny priekinėje apatinėje hipofizės dalyje, vidurio linijoje – panašus į mikroadenomą (2 pav.). Kitų papildomų pataloginių pokyčių galvos smegenyse nepastebėta.

Dėl aptiktos mikroadenomos hipofizėje Kušingo ligai diferencijuoti nuo

Lentelė. Biocheminių tyrimų dinamika
Table. Dynamic of biochemical tests

Tyrimas/ Mat.vnt.	Norma	Ligos pradžioje	4 dienos po op.	1 mėn. po op.	3 mėn. po op.	6 mėn. po op.	1 metai po op.
COR rytinis nmol/l	Rytinis 133–537	551,7	13	0	17	97	552,4
AKTH ng/l	<46	66,6	–	<5	7,51	11,1	22,8
TTH mU/l	0,35–5,5	1,21	1,143	1,905	–	1,311	2,52
LT4 pmol/l	9,01–19,05	10,03*	13,19	10,54	–	10,72	10,85
FSH U/l	0,95–11,95**	4,5	–	2,9	–	–	–
LH U/l	0,57–12,07**	1,13	–	5,03	–	–	–
TTE nmol/l	21–49 m. 8,33–30,19**	5,95	2,03	19,95	–	–	17,32

COR – kortizolis, AKTH – adrenokortikotropinis hormonas, TTH – tiotropinis hormonas, LT4 – laisvas tiroksinas, LH – liuteinizuojantis hormonas, FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas, TTE – testosteronas, Mat. vnt. – matavimo vienetai, mėn. – mėnėsis, po op. – po operacijos

*Pacientui nustatyta hipotirozė, kadangi LT4 tyrimas buvo atliktas kitoje laboratorijoje ir vertintas pagal kitas ribines vertes (11,45–22,65 pmol/l).

**Nurodytos vyrų norminės tyrimų vertės.

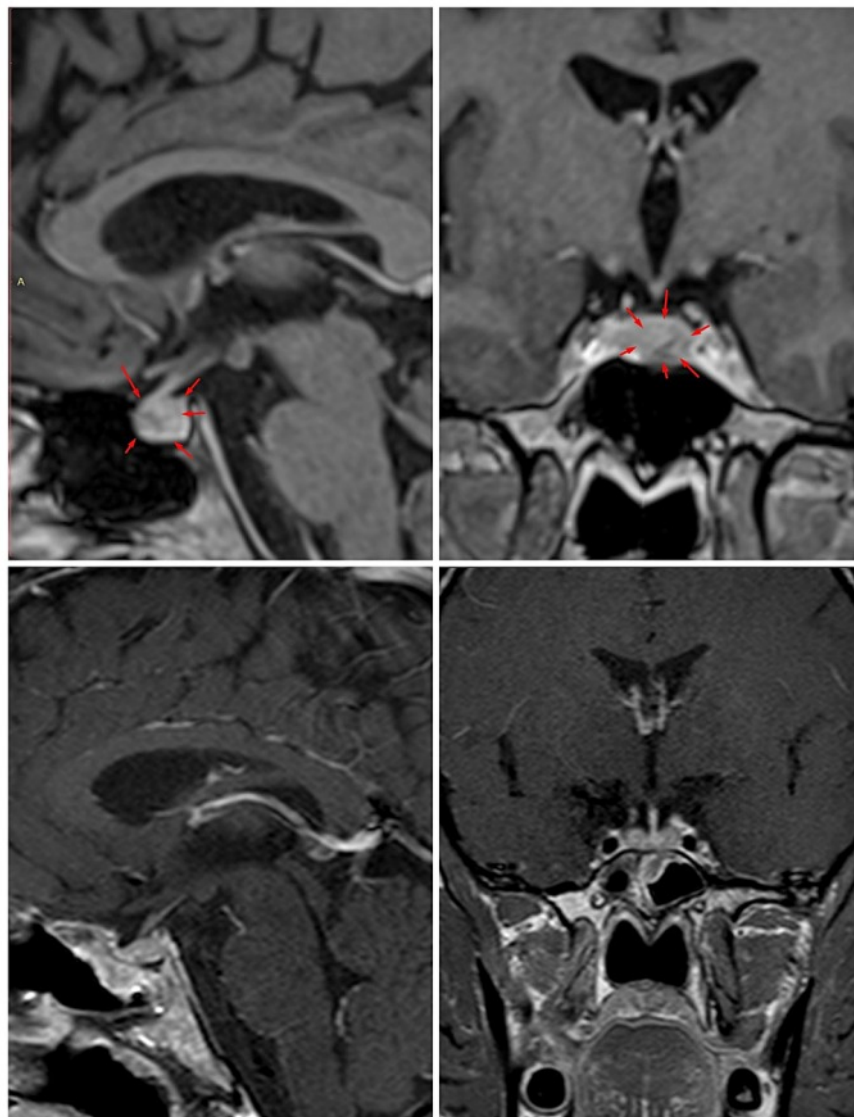
ektopinės AKTH sekrecijos atliktas apatinio uolinio ančio kateterizacijos mėginys su desmopresinu. Tai tiesioginis būdas įrodyti AKTH hipersekreciją hipofizėje, nustatant centrinių-periferinį AKTH gradientą kraujyje, atitekančiame iš įtariamo hipofizės naviko. Tačiau dėl paciento hipofizės kraujotakos ypatumų nepavyko tinkamai atlikti procedūros, per uolinius ančius veninis kraujas drenavosi labai menkai – gautas nepakankamas periferinis santykis.

Paciento klinikinis atvejis buvo aptartas tarpdisciplininame konsiliume su gydytojais radiologais, neurochirurgais, endokrinologais, peržiūrėti hipofizės MRT vaizdai – patvirtintas darinys hipofizėje ir Kušingo ligos diagnozė. Kadangi Kušingo ligos pirmojo pasirinkimo gydymas – chirurginis, aptarus šio gydymo galimybes bei pacientui sutikus, atliktas endoskopinis transfenoidalinis hipofizės naviko pašalinimas. Histologinio tyrimo išvada – hipofizės adenoma (gausaus grūdėtumo su AKTH ir transkripcijos Pit-1 raiška).

Po operacijos paciento būklė buvo periodiškai stebima endokrinologų. Praėjus 4 dienoms po operacijos, buvo atlikti laboratoriniai tyrimai ir nustatytas antinksčių funkcijos nepakankamumas, paskirta pakaitinė hormonų terapija hidrokortizonu. Kartojant hormonų tyrimus pastebėta teigiama testosterono koncentracijos, taip pat LH, FSH, LT4 dinamika (lentelė). Praėjus 3 mėnesiams po operacijos buvo atliktas kontrolinis hipofizės MRT tyrimas – nustatyta normalaus dydžio hipofizė be naviko požymių (3 pav.). Kai pacientas atvyko praėjus pusei metų po operacijos, jo būklė buvo pagerėjusi. Per paskutinius pusę metų pacientas neteko 18 kg, pagerėjo odos būklė – oda rausva, sausa, strijos pilvo, juosmens, šlaunų, pažastų, žasto srityse išblyškusios (1 pav.), širdies veikla ritmiška, išmatuotas normalus AKS – 130/85 mmHg. Praėjus metams po operacijos, atlikti kontroliniai hormonų tyrimai – jie atitiko normos ribas (lentelė). Kadangi paciento antinksčių funkcija atsistatė, hidrokortizono vartojimas buvo nutrauktas.

DISKUSIJA

Aprašytu klinikinio atveju pacientui buvo diagnozuotas Kušingo sindromas. Tai patvirtino tiek ryškūs klinikiniai simptomai (raudonai violetinės strijos pečių lanko, pažastų, žasto srityse, pilvo šonuose, vidiniuose šlaunų paviršiuose ir pakinklių srityse, stai-



3 pav. Hipofizės MRT, T1 seka. Hipofizės adenomos dydžio dinamika.

Viršuje – hipofizės MRT vaizdai prieš operaciją, apačioje – po transfenoidalinio adenomos pašalinimo praėjus 3 mėnesiams

Fig. 3. Pituitary MRI, T1 sequence. Dynamics of pituitary adenoma size.

The photos above show MRI images of the pituitary gland before surgery. In the photos below, 3 months after transphenoidal adenoma removal

gus kūno svorio prieaugis, dažnas šlapinimasis, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas, proksimalinių galūnių silpnumas, tiek atlikti atrankiniai tyrimai (1 mg deksametazono supresijos mėginys, kortizolio cirkadinio ritmo tyrimas ir laisvo kortizolio kiekio paros šlapime nustatymas). Nustačius padidėjusią AKTH koncentraciją kraujo plazmoje, buvo patvirtintas nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas. Tačiau sunkumų atsirado siekiant nustatyti sindromo etiologiją. Pirmiausia buvo atliktas didysis deksametazono supresijos mėginys, nurodęs ektopinę AKTH sekreciją. Kadangi pakankama kortizolio supresija nebuvo pasiekta, siekiant nustatyti AKTH sekretuojančio darinio lokalizaciją buvo atlikti pilvo ir krūtinės KT tyrimai, endoskopiniai FKS ir VEGDS

tyrimai – visų tyrimų rezultatai gauti be esminių pataloginių pokyčių. Kad būtų galima atmesti neuroendokrininį naviką, ištirta chromogranino A koncentracija – nustatytas nepadidėjęs kiekis. Negalint atmesti AKTH sekretuojančios hipofizės adenomos, atliktas hipofizės MRT tyrimas – priekinėje apatinėje hipofizės dalyje rastas židiny (iki 6×5×4 mm), panašus į mikroadenomą. Siekiant tiesiogiai įrodyti AKTH sekretuojančią hipofizės adenomą, buvo atliktas apatinio uolinio ančio mėginys. Tačiau dėl paciento hipofizės kraujotakos ypatumų gautas nepakankamas periferinis santykis – procedūros atlikti nepavyko. Paciento klinikinis atvejis buvo aptartas gydytojų konsiliume – patvirtintas darinys hipofizėje ir jis buvo pašalintas transfenoidalinės operacijos būdu, o histolo-

ginis operacinės medžiagos tyrimas galutinai patvirtino hipofizės adenomos diagnozę.

Nuo AKTH priklausomo Kušingo sindromo etiologijos diferenciacijos ypatumai

Diferencijuoti nuo AKTH priklausomą ir nuo AKTH nepriklausomą Kušingo sindromą dažniausiai nesudėtinga. Daugiau sunkumų iškyla diagnozavus nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą ieškant jį sukėlusios priežasties – diferencijant Kušingo ligą (hipofizės adenomą) nuo hiperkortizolizmo, sukkelto ektočinės AKTH sekrecijos (ne hipofizėje). Tai lemia ciklinė ir intermituojanti AKTH sekrecija, varijuojantis biocheminių diagnostinių tyrimų jautrumas ir specifiskumas bei dažnai pasitaikantys nedideli AKTH sekretuojančių darinių matmenys, kuriuos sunkiau aptikti radiologiniais tyrimais [7]. Darinio lokalizaciją gali padėti įtarti ir tokie nespecifiniai, ektočiniam AKTH sekretuojančiam dariniui būdingi požymiai, kaip vyresnis paciento amžius, vyriškoji lytis, staiga atsiradę klinikiniai simptomai, hipokalemija, padidėjusi chromogranino A koncentracija, sunkiai medikamentais kontroliuojama arterinė hipertenzija, didelės AKTH ir kortizolio koncentracijos kraujyje bei šlapime. Tačiau neretai ektočinio darinio klinika nėra tokia akivaizdi, todėl visuomet būtina pasitelkti papildomus diagnostinius tyrimus.

AKTH sekretuojančių židinių lokalizacijai nustatyti atliekamus tyrimus galima išskirti į tris grupes: neinvazinius biocheminius tyrimus, invazinius tyrimus ir vaizdinius. Galimi neinvaziniai biocheminiai tyrimai – didelių dozių deksametazono supresijos mėginys ir kortikoliberino (CRH) atpalaiduojantis mėginys.

Didelių dozių deksametazono supresijos mėginiai

Dažniausiai naudojamos šios didelių dozių deksametazono supresijos mėginio atlikimo metodikos: 8 mg naktinis mėginys, kai vakare skiriama išgerti vienkartinė 8 mg deksametazono dozė ir tiriama hormonų koncentracijos (kortizolio, AKTH ir, jei reikia, deksametazono) ryte prieš mėginį ir po jo. Kita metodika – 2 dienų, didelių dozių 16 mg deksametazono mėginys (24 valandas iki deksametazono skyrimo pradedama rinkti paciento paros šlapimą, tuomet 2 dienas kas 6 valandas skiriama 2 mg deksametazono *per os*, iš viso 16 mg, šlapimo rinkimas tęsiasi per šias dvi dienas, minėtų hor-

monų koncentracijos tiriama prieš deksametazono skyrimą ir po 6 valandų nuo paskutinės deksametazono dozės, o surinktame šlapime – kortizolio ir kreatinino kiekiai).

Rezultatai interpretuojami pagal kortizolio supresijos dydį nuo bazinio kortizolio lygio po 8 mg arba 16 mg deksametazono skyrimo. Esant hipofizės adenomai, iš dalies išlieka neigiamas grįžtamasis ryšys: didėja AKTH sekrecija reaguojant į gliukokortikoidų perteklių, todėl po mėginio gaunama daugiau kaip 50 % kortizolio supresija nuo bazinio kiekio, o ektočinės AKTH sekrecijos atveju kortizolio supresija negaunama dėl atsparumo neigiamam grįžtamajam ryšiui (išskyrus retus gerybinių neuroendokrininių navikų atvejus, kai gaunama ryški supresija, panaši kaip ir hipofizės adenomų atveju) [8, 9].

Šių metodų jautrumas ir specifiskumas diferencijuojant AKTH sekretuojančius darinius skiriasi. Naktinio 8 mg deksametazono supresijos mėginio jautrumas varijuoja nuo 56 % iki 92 %, specifiskumas – nuo 57 % iki 100 %, o dviejų dienų, 16 mg deksametazono supresijos mėginio jautrumas – nuo 81 % iki 88 %, specifiskumas – nuo 31 % iki 57 %, skirtingų literatūros šaltinių duomenimis [10].

Klaidingus rezultatus gali lemti ciklinė intermituojanti AKTH sekrecija per dieną ir hipofizės adenomos dydis. Klaidingai neigiami didelių dozių deksametazono supresijos mėginio rezultatai dažniau pasitaiko esant AKTH sekretuojančioms hipofizės makroadenomoms. Atliktų tyrimų duomenimis, makroadenomos pasižymi silpnesniu neigiamu grįžtamuju AKTH sekrecijos slopinimu reaguojant į padidėjusią gliukokortikoidų koncentraciją, palyginti su mikroadenomomis, o tai rodo jų autonomiškesnę AKTH sekrecijos būdą [11]. Galbūt tai lemia tam tikri pokyčiai molekuliniame lygmenyje, kadangi vertinant proliferacinį aktyvumą hipofizės adenomose, *in situ* tiriant Ki-67 – ląstelių antígeno ir proliferacijos žymens buvimą mikro- ir makroadenomose, didesnis proliferacinis aktyvumas laipsnis nustatomas būtent makroadenomose [12].

Klaidingus didelių dozių deksametazono supresijos mėginio rezultatus gali lemti ne tik AKTH sekretuojančių darinių savybės, bet ir su pacientu susiję veiksniai. Pirmiausia, tai gali nulemti ūmi liga, infekcija ar stresas po operaciniu laikotarpiu, kadangi tokiais atvejais suaktyvėja PHA ašis ir supresija deksametazonu gali būti neefektyvi. Todėl rekomenduojama mėginį atlikti praėjus šioms būklėms. Ki-

ta galima priežastis – kortikosteroidus sujungiančio baltymo transkortino padidėjimas, dažniausiai pasireiškiantis nėštumo metu arba vartojant geriamuosius kontraceptikus, sudėtyje turinčius estrogeno. Australijoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad kortikosteroidus sujungiančio baltymo kiekis išlieka padidėjęs net 2–3 mėnesius po nėštumo [13]. Nustačius arba įtariant (dėl minėtų būklių) transkortino kiekio padidėjimą, Kušingo sindromo diagnostikai rekomenduojama rinktis tyrimus, vertinančius laisvą, su baltymais nesusijusią kortizolį. Klaidingus rezultatus taip pat gali lemti pakitęs deksametazono metabolizmas organizme arba netinkamas deksametazono vartojimas mėginio metu, pacientui nesilaikant gydytojo nurodymų. Pakitusį metabolizmą gali lemti vaistų, veikiančių kepenų citochromu CYP3A4 fermentus, vartojimas (barbitūratai, fenitoinas, rifampicinas, karbamazepinas ir kt.). Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino, kad beveik pusė JAV patvirtintų vaistų sąveikauja su citochromu CYP3A4 ir gali lemti klaidingą deksametazono supresijos mėginio interpretaciją [14]. Gliukokortikoidų metabolizmo ir ekskrecijos pokyčiai būdingi ir sergant kepenų ar inkstų ligomis.

Deksametazono supresijos mėginio tikslumui didelę įtaką gali turėti ir genetinės priežastys. Kortikotropinių adenomų ląstelėms būdingas atsparumas gliukokortikoidams. Šio atsparumo išsivystymo mechanizmas nėra žinomas, bet manoma, kad tai gali priklausyti nuo gliukokortikoidų receptorių polimorfizmo, nenormalios fermentų, dalyvaujančių kortizolio apykaitoje, sekrecijos ir kitų genetinių priežasčių [15]. Genetiškai nulemti gliukokortikoidų receptorių pokyčiai sąlygoja pakitusį jų afinitetą gliukokortikoidams ir taip gali lemti klaidingus deksametazono supresijos mėginio rezultatus. Pavyzdžiui, *N363S*, *GR9b* ar *BclI* genų polimorfizmai siejami su geresniu gliukokortikoidų receptorių afinitetu gliukokortikoidams, todėl veikiami deksametazono endogeniniai gliukokortikoidai bus supresuoti, o *R22/23EK* ir *A3669G* genų polimorfizmai lemia gliukokortikoidų receptorių atsparumą gliukokortikoidams [16, 17].

Didelių dozių deksametazono supresijos mėginiai vertinami prieštaringai dėl pasitaikančių įvairių rezultatų variacijų. Davidas C. Aronas su kolegomis JAV atliko tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti didelių dozių (8 mg) deksametazono supresijos mė-

ginio efektyvumą klinikinėje praktikoje diferencijuojant nuo AKTH priklausomo Kušingo sindromo etiologiją. Pirmiausia 112 tiriamųjų apatinio uolinio ančio mėginio buvo patvirtinamas nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas, tuomet atliekamas didelių dozių deksametazono supresijos mėginys ir hipofizės MRT. Tyrimo rezultatai parodė, kad didelių dozių deksametazono supresijos mėginys yra ne tik nepakankamai tikslus nuo AKTH priklausomo Kušingo sindromo priežastčiai diferencijuoti, bet ir neįprastai papildomos vertės klinikinėje praktikoje [18], kadangi bent 20–30 % kotrikotropinių hipofizės adenomų atveju, atlikus minėtą mėginį, kortizolio supresija >50 % bazinio kiekio negaunama, ir atvirkščiai, 20–30 % ektopinių AKTH sekretuojančių židinių atveju kortizolio supresija gaunama. Tuomet diagnostinis didelių dozių deksametazono supresijos mėginio tikslumas yra tik 70–80 % [18].

Didelių dozių deksametazono supresijos mėginys plačiai naudojamas Kušingo sindromo diferencinei diagnostikai. Tačiau šio mėginio rezultatų tikslumą gali paveikti daugelis veiksnių, susijusių tiek su paties mėginio atlikimu (nepakankamas šlapimo surinkimas, netinkamu paros metu surinkama kraujo plazma kortizolio kiekiui vertinti ir kiti), tiek su paciento individualiomis savybėmis (įvairių vaistų vartojimas, kepenų, inkstų ligų buvimas, kortizolio ekskrecijos svyravimai per dieną, deksametazono metabolizmo pokyčiai, genetinės priežastys ir t. t.) [19]. Todėl mėginys neturėtų būti naudojamas kaip pirmo pasirinkimo nuo AKTH priklausomo Kušingo sindromo etiologijos diferenciacijai.

CRH stimuliacinis mėginys

Jo metu atliekama intraveninė kortikoliberino injekcija ir po 45 minučių vertinami AKTH ir kortizolio kiekiai. Esant hipofizės adenomai, abiejų hormonų koncentracijos padidėja, o jei Kušingo sindromas yra antinksčių kilmės ar ektopinis AKTH sekretuojantis navikas – AKTH ir kortizolio kiekiai nepadidėja. Šis tyrimas gali būti naudojamas kartu su deksametazono supresijos mėginio – jei abu tyrimai rodo esant Kušingo ligą, lieka nedidelė klaidingos diagnozės tikimybė. Lietuvoje nėra galimybių atlikti CRH stimuliacinio mėginio, kadangi CRH netiekiamas. Todėl Kušingo sindromo etiologijos diferencinė diagnostika tampa sudėtingesnė. Vietoj CRH galima naudoti desmopresiną, kuris taip pat stimuliuoja AKTH sekreciją ir sukelia panašų atsaką kaip CRH, veikdamas neoplazines AKTH sekretuojančias laste-

les. 2016 m. Kinijoje atliktame retrospektyviajame tyrime, kuriame tirti Kušingo sindromu sergantys 85 pacientai, nustatytas desmopresino stimuliacinio mėginio jautrumas siekė 79 %, o specifiskumas – 100 % [20].

Vaizdiniai tyrimai

Nustačius nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą, dažniausiai pirmo pasirinkimo tyrimas – hipofizės MRT, kadangi 80 % visų nuo AKTH priklausomų Kušingo sindromo atvejų lemia Kušingo liga. Jei gautuose vaizduose aiškiai matoma hipofizės adenoma, diagnozuojama Kušingo liga. Tačiau dažnai hipofizės dariniai būna per maži, kad galėtų būti vizualizuojami vaizdiniais tyrimais. MRT tyrimas vizualizuoja apie 50–70 % hipofizės adenomų. Jei paprastu MRT tyrimu dariniai neaptinkami, galima atlikti galinę 3 teslų (T) MRT, kuris pasižymi geresne vaizdo kokybe ir didesne skiriamąja geba. Vizualizuojant hipofizę, 3T MRT pranašumas prieš 1,5T MRT įrodytas ne viename tyrime – histologiškai patvirtinta hipofizės adenoma atliekant 1,5T MRT buvo vizualizuojama 54 % atveju, o atliekant 3T MRT – 85 %, specifiskumas abiem atvejais siekė 75 % [21].

Ektopinių AKTH židinių paieškai optimali strategija nėra numatyta. Tačiau pirmiausia tyrimai atliekami krūtinės ląstos srityje, kadangi čia ektopiniai AKTH židiniai randami dažniausiai [22]. Gautuose vaizduose neradus patologinių židinių, toliau tiriamos labiausiai tikėtinos lokalizacijos. Tiksliausiai navikus vizualizuoja MRT ir KT tyrimai, bet pagal indikacijas galima atlikti ir pozitronų emisijos tomografiją bei oktreatido scintigrafiją. Ektopiniai dariniai taip pat gali būti per maži, kad juos būtų galima aptikti instrumentiniais tyrimais. Dėl to AKTH sekrecijos lokalizacijai diferencijuoti rekomenduojamas fiziologiniu veikimu pagrįstas invazinis apatinio uolinio ančio mėginys [23].

Apatinio uolinio ančio (*sinus petrosus inferior*) mėginys

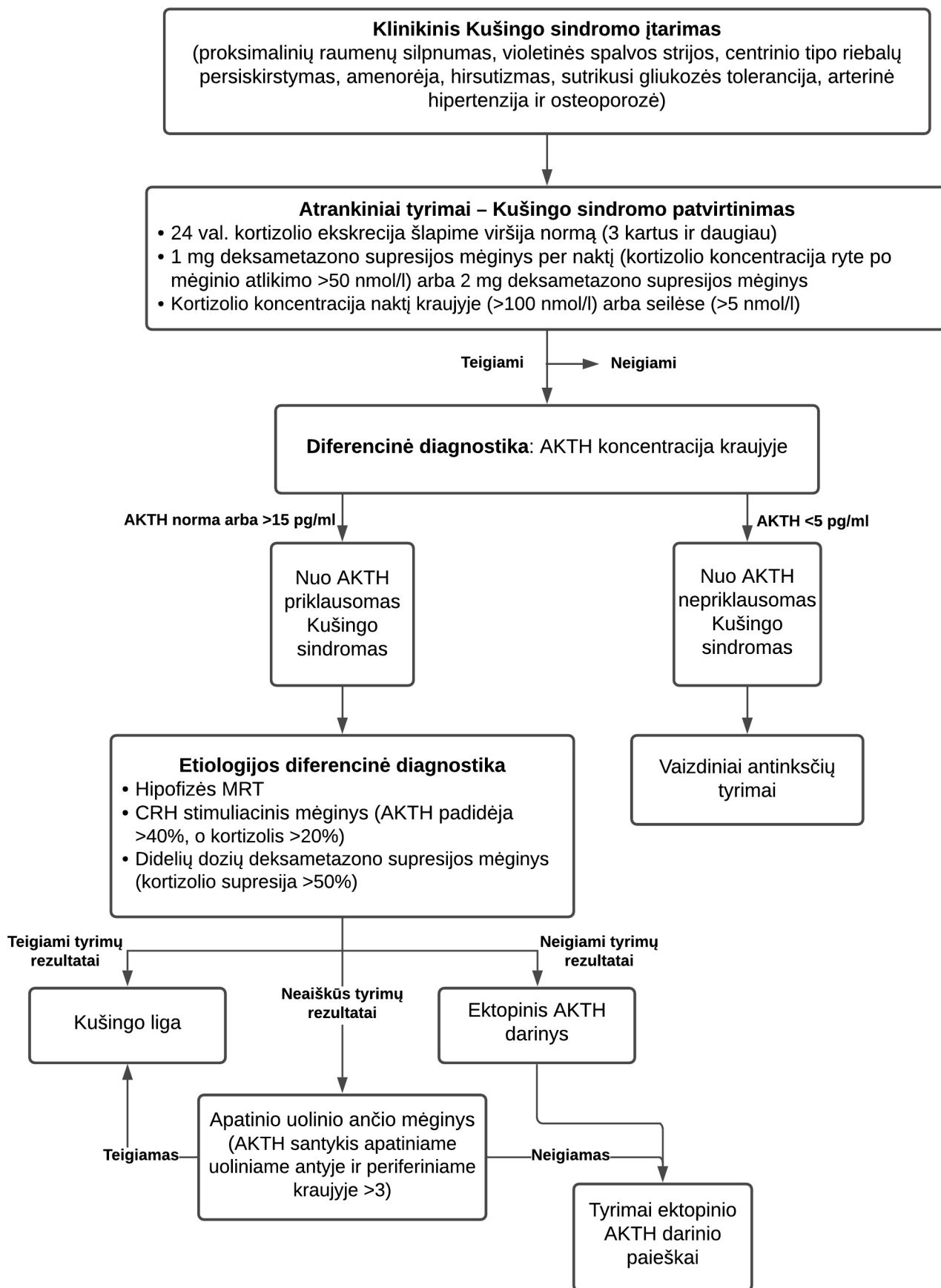
Šis tyrimas leidžia tiesiogiai įrodyti hipofizės AKTH hipersekreciją. Tyrimo metu matuojama AKTH koncentracija apatiniame uoliniame antyje ir periferiniame kraujyje (apatinėje tuščiojoje venoje) prieš suleidžiant CRH ir praėjus 10 minučių po jo suleidimo ir vertinamas AKTH kiekio gradientas. CRH mėginio metu palaiko tolygią AKTH sekreciją ir leidžia išvengti galimos pulsacinės AKTH sekrecijos. Kaip alternatyva, kai kuriose šalyse vietoje CRH naudojamas desmopresinas, kuris, kaip rodo tyrimai, pasižymi

panašiu jautrumu ir specifiskumu kaip CRH [20]. Jei priežastis hipofizinė, AKTH santykis apatiniame uoliniame antyje ir periferiniame kraujyje yra >3. Patyrusiems specialistams apatinių uolinių ančių kateterizacija sėkmingai pavyksta >90 % atvejų [24].

Mėginio pabaigoje atliekama aktyvojo ančio – apatinio uolinio ančio (*sinus cavernosus-sinus petrosus inferior*) venografija, svarbi kateterio padėčiai bei paciento venų anatomijai įvertinti. Klaidingai neigiami tyrimo rezultatai gaunami esant netaisykliniai kateterio padėčiai arba esant hipofizės venų anomalinei anatomijai ar asimetriniam jų drenavimui. Dažniausiai apatinis uolinis antys turi jungtį su vidine jungo vena. Maždaug 0,6–7 % individų neturi šios jungties, todėl šiems pacientams apatinio uolinio ančio mėginio atlikti neįmanoma [25]. Esant asimetriniam hipofizės venų drenavimui, kuris pasitaiko maždaug 40 % individų, galimi klaidingai neigiami rezultatai [26]. Galimi ir klaidingai teigiami mėginio rezultatai pacientams, kuriems yra ektopinė AKTH sekrecija ar antinksčių navikas. Manoma, kad šiems pacientams hipofizės AKTH sekrecija nėra iki galo nuslopinta [27]. Todėl rekomenduojama likus 6–8 savaitėms iki planuojamo apatinio uolinio ančio mėginio atlikimo dokumentuoti du ar daugiau kartų padidėjusį laisvo kortizolio kiekį šlapime, siekiant užtikrinti, kad normalios kortikotropinės ląstelės bus iki galo nuslopintos.

Rekomenduojama šį tyrimą atlikti visiems pacientams, nustačius nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą ir vaizdiniais tyrimais patvirtinus hipofizės adenomą, kadangi šiems pacientams net 15–40 % atvejų pasitaiko nefunkcionuojančių hipofizės mikroadenomų. Tai reiškia, kad iki 40 % pacientų, kuriems yra ektopinė AKTH sekrecija, kartu gali turėti ir nesekretuojantį hipofizės naviką. Jį atsitiktinai aptikus vaizdiniais tyrimais, ektopinė AKTH sekrecija gali likti nedidinozuota. Tokiu atveju pasirenkama netinkama gydymo taktika – transfenoidalinis hipofizės naviko šalinimas, kuris ne tik neduos klinikinio poveikio, bet ir sukels šios chirurginės procedūros komplikacijų riziką [8].

Apatinio uolinio ančio tyrimo jautrumas ir specifiskumas – 95 %, todėl jis laikomas aukso vertės standartu siekiant diferencijuoti AKTH sekretuojančio darinio lokalizaciją. Tačiau tyrimo sėkmingumas ir komplikacijų rizika priklauso nuo tyrimą atliekančio specialisto įgūdžių. Galimos šios sunkios komplikacijos, pasireiškiančios iki 1 % atvejų: smegenų kraujota-



4 pav. Kušingo sindromo etiologijos diferencinės diagnostikos algoritmas [8]
Fig. 4. Algorithm for differential diagnosis of Cushing's syndrome etiology [8]

kos sutrikimai, laikinas galvinių nervų paralyžius, hemiparezė, žvilgsnio paralyžius, plaučių tromboembolija, gliukozės venų trombozė [9, 28]. Kitos gali-

mos komplikacijos, pasireiškiančios apie 4 % atvejų, yra kirkšnies hematomos, skausmas ar diskomfortas ausyje atliekant mėginį [29].

Nors šis mėginys pasaulyje laikomas Kušingo sindromo etiologijos diferencinės diagnostikos auksiniu standartu, iki šiol Lietuvoje sukaupia ma-

žai apatinio uolinio ančio kateterizacijos mėginio atlikimo patirties, intervencijos metu nesant galimybės naudoti CRH, naudojamas desmopresinas. Deja, iki šiol atliktų mėginių gauti rezultatai suteikdavo mažai papildomos informacijos. Europoje atliekant apatinio uolinio ančio kateterizaciją gera patirtimi ir rezultatais pasižymi Porto universitetinė ligoninė Portugalijoje, Berno universitetinė ligoninė Šveicarijoje, Šv. Tomo ligoninė Anglijoje, Marselio universitetinė ligoninė Prancūzijoje ir kt. [29].

Literatūros šaltiniuose galima rasti skirtingų nuo AKTH priklausomo Kušingo sindromo etiologijos diferencinės diagnostikos algoritmų. Remiantis 2017 m. publikacija „Kušingo sindromo diagnozė ir diferencinė diagnostika“ šiuo metu rekomenduojama tokia diferencinės diagnostikos seka: pacientui nustatius nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą, pirmiausia rekomenduojama atlikti hipofizės MRT (4 pav.) [8]. Jei nustatomas patologinis hipofizės darinys >6 mm ir sutampa neinvazinių biocheminių mėginių (didelių dozių deksametazono supresijos ir CRH stimuliacijos) gau-

nami rezultatai, rodantys hipofizinės kilmės AKTH hipersekreciją, – Kušingo ligos diagnozė neabejotina ir tolimesni tyrimai nereikalingi [30]. Apatinio uolinio ančio mėginys rekomenduojamas, jei hipofizės MRT vaizdai neaiškūs (esant pokyčiams <6 mm) ar nesutampa minėtų neinvazinių biocheminių tyrimų rezultatai. Nėra tyrimų, kurie įvertintų, kuris algoritmas geriausias, todėl diagnostikos taktika kiekvienam pacientui turėtų būti parenkama individualiai.

IŠVADOS

1. Kušingo sindromo diferencinę diagnostiką sunaikinantys veiksniai – ciklinė ir intermituojanti sekrecija iš adrenokortikotropinio hormono sekretuojančių darinų, įvairuojantis biocheminių diagnostinių tyrimų jautrumas ir specifškumas bei dažnai pasitaikantys nedideli adrenokortikotropinį hormoną sekretuojančių darinų matmenys, todėl tokius darinius sunkiau aptikti radiologiniais tyrimais.

2. Šiuo metu rekomenduojama nuo adrenokortikotropinio hormono priklausomo Kušingo sindromo diferencinės diagnostikos seka: pirmiausia reikėtų atlikti hipofizės magnetinio rezonanso tyrimą. Jei nustatomas patologinis hipofizės darinys >6 mm ir sutampa neinvazinių biocheminių mėginių (didelių dozių deksametazono supresijos ir kortikotropiną atpalaiduojančio hormono stimuliacijos) gaunami rezultatai, rodantys hipofizinės kilmės adrenokortikotropinio hormono hipersekreciją, Kušingo ligos diagnozė yra neabejotina ir tolesni tyrimai nereikalingi.
3. Apatinio uolinio ančio mėginys rekomenduojamas, jei hipofizės magnetinio rezonanso tyrimo vaizdai neaiškūs (esant pokyčiams <6 mm) ar nesutampa minėtų neinvazinių biocheminių tyrimų rezultatai.
4. Nėra tyrimų, kurie įvertintų, kuris algoritmas geriausias, todėl diagnostikos taktika kiekvienam pacientui turėtų būti parenkama individualiai. ♦

Gauta: 2021 05 11
Priimta spaudai: 2021 06 29

Summary

PECULIARITIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Greta Banuškevičienė, Kristina Švaikevičienė, Greta Kazakevičiūtė, Žydrūnė Visockienė

Background. Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome, that belongs to the group of rare diseases (ORPHA: 99892), is a form of endogenous Cushing's syndrome caused by abnormal production of adrenocorticotrophic hormone: 80% of adrenocorticotrophic hormone over-secretion cases are caused by pituitary adenoma, also known as Cushing's disease, and 20% of cases are caused by ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. Cushing's syndrome is associated with poorer quality of life, higher morbidity and mortality rates compared to the general population. It is important to diagnose this syndrome and its causes as early as possible before

chronic excess cortisol causes irreversible changes.

Materials and methods. A twenty-three-year-old clinical case of a patient is presented. Patient was diagnosed with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome, but difficulties arose in determining the etiology of the syndrome because the results of a high-dose dexamethasone suppression test suggested ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion, but after laboratory, imaging, and endoscopic examinations, the ectopic tumor could not be detected. Unable to completely rule out the adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenoma, pituitary magnetic resonance imaging was per-

formed and a small lesion was found in the anterior-lower pituitary, similar to a microadenoma. The patient's clinical case was discussed by a medical council and the pituitary adenoma was confirmed that had been removed by transphenoidal surgery. Histological examination of the surgical material finally confirmed the diagnosis of pituitary adenoma.

Conclusion. Determining the etiology of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome is challenging because of factors such as cyclic and intermittent secretion of adrenocorticotrophic hormone from secretory tumors, variable sensitivity and specificity of diagnostic tests, and often small size of the tumor making radiological detection difficult. The best results are achieved through a combination of several diagnostic tests and working in interdisciplinary team – this helps to make a correct diagnosis faster and apply the best treatment method.

Keywords: ACTH-dependent Cushing's syndrome, pituitary adenoma, Cushing's disease.

LITERATŪRA

1. Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2019; 181(3): 267–73.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 117–23.
3. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary* 2019; 22(2): 179–86.
4. Krikščūnaitė K, Mačiulytė V, Markevičiūtė N. Cushing's syndrome etiology, clinical symptoms, diagnostics and treatment. *Journal of Medical Sciences* 2020; 8(16): 296–304.
5. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi S V, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features,

- with clinical and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2017; 209(1): 19–32.
6. van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4): R143–9.
7. Bansal V, Asmar N El, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus FOC* 2015; 38(2): E4.
8. Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1451–9.
9. Obuobie K, Davies JS, Ogunko A, Scanlon MF. Venous thrombo-embolism following inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(8): 542–4.
10. Aytug S, Laws ERJ, Vance ML. Assessment of the utility of the high-dose dexamethasone suppression test in confirming the diagnosis of Cushing disease. *Endocr Pract* 2012; 18(2): 152–7.
11. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4963–9.
12. Losa M, Barzaghi RL, Mortini P, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, et al. Determination of the proliferation and apoptotic index in adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors: comparison between micro- and macroadenomas. *Am J Pathol* 2000; 156(1): 245–51.
13. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1533–40.
14. Valassi E, Swearingen B, Lee H, Nachtigall LB, Donoho DA, Klibanski A, et al. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4851–9.
15. Korbonits M, Bujalska I, Shimojo M, Nobes J, Jordan S, Grossman AB, et al. Expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes in the human pituitary: induction of the type 2 enzyme in corticotropinomas and other pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2728–33.
16. Santen RJ, Jewell CM, Yue W, Heitjan DF, Raff H, Katzen KS, et al. Glucocorticoid receptor mutations and hypersensitivity to endogenous and exogenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(10): 3630–9.
17. Manenschijn L, van den Akker ELT, Lamberts SWJ, van Rossum EFC. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 179–98.
18. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6): 1780–5.
19. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Factors affecting dexamethasone suppression test results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128(10): 667–71.
20. Zhang W, Yu Y, Tan H, Wang C, Li J, An Z, et al. Value of desmopressin stimulation test and high dose dexamethasone suppression test in the etiologic diagnosis of ACTH dependent Cushing's syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96(11): 845–9.
21. Stobo DB, Lindsay RS, Connell JM, Dunn L, Forbes KP. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(5): 673–7.
22. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19(5): 647–72.
23. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol* 2015; 593(3): 493–506.
24. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 487–92.
25. Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(8): 1329–38.
26. Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale. *Radiology* 1991; 178(1): 37–47.
27. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3): 729–47.
28. Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. *Am J Neuroradiol* 2008; 29(4): 760–5.
29. Wang H, Ba Y, Xing Q, Cai R-C. Differential diagnostic value of bilateral inferior Petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1): 143.
30. Liu Z, Zhang X, Wang Z, You H, Li M, Feng F, et al. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease by-passing bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Sci Rep* 2020; 10(1): 14694.