

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 63–71.

Ektopinio adrenokortikotropinio hormono sindromo diagnostikos sunkumai ir gydymo galimybės: klinikiniai atvejai ir literatūros apžvalga

Agnė Petrėnaitė^{1,2}
Gintarė Naskauskienė^{1,2}
Vigantas Dunauskas^{1,2}
Žydrūnė Visockienė^{1,2}
Diana Akulova¹

Santrauka

Įvadas. Ektopinis adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sindromas – tai reta endokrininė liga, kuriai būdingas AKTH gaminantis navikas, esantis ne hipofizėje. Dėl neadekvačiai didelės ektopinės AKTH sekrecijos išsivysto lėtinis hiperkortizolizmas – Kušingo sindromas, susijęs su įvairiomis komplikacijomis, didinančiomis mirtingumą. Pirmiausia pasirenkamas gydymas yra AKTH gaminančio naviko šalinimas, todėl esminė užduotis yra ektopinės AKTH sekrecijos šaltinio nustatymas. Nenustačius AKTH sekrecijos židinio, hiperkortizolemijos kontrolei skiriami medikamentai, slopinantys kortizolio sintezę ir sekreciją antinksčiuose, bei somatostatino analogai.

Klinikinių atvejų pristatymas. Pristatomi du išskirtiniai atvejai, kai pacientams, atlikus visus įmanomus tyrimus, nebuvo nustatytas ektopinės AKTH sekrecijos židinis. Pirmasis pacientas 10 mėnesių buvo gydytas etomidatu, nes dėl sunkios būklės reikėjo greitai suvaldyti hiperkortizolemiją, o kiti medikamentiniai gydymo būdai buvo neveiksmingi arba neprieinami. Praėjus dvejiems metams dėl ligos progresavimo skirta paliatyvi chemoterapija bei oktreotidas. Liga stabilizuota, iki šiol pacientas gydomas metiraponu. Antrajam pacientui Kušingo sindromas nustatytas, kai buvo gydomas nuo sepsio reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje. Ektopinė AKTH sekrecijos kilmė patvirtinta atlikus tyrimus. Hiperkortizolemijos kontrolė palaikyta metiraponu, tačiau jau iki ligos buvusi piktybinė hipertenzija ir didelio laipsnio proteinurija lėmė inkstų funkcijos blogėjimą. Ištikus paskutiniam sepsio epizodui, išsivystė sepsinis šokas, dauginis organų funkcijos nepakankamumas, pradėta hemodializė. Buvusi aukšta AKTH koncentracija sumažėjo iki normos, ir tai lėmė antinksčių funkcijos nepakankamumą. Skirta pakaitinė terapija hidroksikortizonu, kuri tęsiama iki šiol.

Išvados. Nepaisant pažangių diagnostinių tyrimų ektopinis AKTH sekretuojantis židinis ne visada aptinkamas, todėl negalima pritaikyti radikalaus chirurginio gydymo. Aprašytuose atvejuose apžvelgiamos diagnostikos galimybės, konservatyvaus gydymo taktika ir ligos baigtys.

Reikšminiai žodžiai: ektopinis adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sindromas, ektopinis AKTH sekretuojantis navikas, nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas, hiperkortizolemija, metiraponas, etomidatas.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinika
Vilnius University Hospital
Santaros klinika
El. paštas: apetreinaite@gmail.com

IVADAS

Ektopinį AKTH sindromą pirmą kartą aprašė Brownas 1928 metais ir šį sindromą pavadino poliglanduliniu barzdotos moters sindromu (angl. *pluri-glandular syndrome of the bearded woman*). Vėliau ligą aprašė ir Leyton ir bendraautorai, apibūdindami pacientą, sergantį užkrūčio liaukos vėžiu ir ektopine AKTH sekrecija [1, 2].

Ektopinis adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sindromas – tai reta endokrininė liga, kuriai būdingas AKTH gaminantis navikas, esantis ne hipofizėje [3]. Neadekvačiai padidėjusi AKTH sekrecija skatina per didelio kortizolio kiekio išsiskyrimą antinksčiuose. Išsivysto lėtinis hiperkortizolizmas – Kušingo sindromas, susijęs su įvairiomis komplikacijomis, didinančiomis mirtingumą [4]. Epidemiologiniais duomenimis, Kušingo sindromo paplitimas yra maždaug 2–3 atvejai milijonui gyventojų per metus [5]. Ektopinis AKTH sindromas sudaro 7–15 % Kušingo sindromo atvejų. Dažniausiai nustatomos ektopinio AKTH sindromo priežastys yra smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (45 %), užkrūčio liaukos (15 %), bronchų (15 %) ir kasos neuroendokrininiai navikai (10 %) [3].

Klasikiniai Kušingo sindromo klinikiniai požymiai – tai raudonai violetinės strijos, proksimalinių raumenų silpnumas, lengvai atsirandančios mėlynės odoje, osteoporozė bei staigus svorio padidėjimas be aiškos priežasties [6–8]. Ektopinio AKTH sindromo atveju klasikinius Kušingo sindromo požymius dažnai slepia piktybinė liga – vietoj Kušingo tipo nutukimo gali būti ryški anoreksija, svorio kritimas. Ektopiniam AKTH sindromui būdingi išskirtiniai požymiai: ypač aukšta kortizolio ir AKTH koncentracija kraujyje, greitai progresuojanti ligos eiga, ryškūs hiperaldosteronizmo požymiai – vaistams atspari hipertenzija ir sunkiai koreguojama hipokalemija, odos hiperpigmentacija.

Ektopinio AKTH sindromo pirmiausia pasirenkamas gydymas yra viso naviko rezekcija, todėl esminė diagnostikos užduotis – nustatyti ektopinės AKTH sekrecijos šaltinį. Beieškant židinio ligos diagnostika tampa tikru iššūkiu: reikia atlikti daug brangių tyrimų, pradedant galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT), pilvo ir krūtinės ląstos kompiuterine tomografija (KT), baigiant scintigrafija su somatostatinu analogais, pozitronų emisijos tomografija (PET) su ⁶⁸Ga-DOTATOC. Kai AKTH sekrecijos priežastis lieka

nenustatyta, hiperkortizolemijos kontrolei skiriami vaistai, slopinantys kortizolio sekreciją antinksčiuose: metiraponas, ketokonazolis, mitotanas, etomidatas [9], bei somatostatino analogas oktreotidas. Jei kiti metodai yra neveiksmingi, galimas chirurginis gydymas – abipusė adrenaektomija, tačiau po jos neišvengiamai išsivysto pooperacinis antinksčių nepakankamumas [10].

Negydomas Kušingo sindromas yra susijęs su labai bloga prognoze: 5 metų išgyvenamumas tėra 50 % [11]. Vidutinė išgyvenamumo trukmė yra 24 mėnesiai [12]. Pagrindinės mirties priežastys – bakterinė infekcija (46 %) ir širdies nepakankamumas (30 %) [13]. Ektopinis AKTH sindromas yra grėsminga gyvybei liga. Siekiant išvengti komplikacijų, svarbiausia yra tiksliai nustatyti AKTH išskiriantį židinį ir laiku paskirti tinkamiausią gydymą. Deja, netgi pasitelkus šiuolaikinius modernius tyrimus AKTH išskiriančio naviko paieškos yra labai sudėtingos ir gali prireikti ne vienerių metų, kol pavyksta rasti pirminį židinį, o vėlyva diagnostika padidina mirtingumo riziką [14, 15]. Net 12,5 % pacientų, nepaisant pakartotinių klinikinių ir vaizdinių tyrimų bei ilgalaikio stebėjimo, ektopinės AKTH sekrecijos šaltinio nerandama [16].

Publikacijoje aprašomi du išskirtiniai ektopinio AKTH sindromo be pirminio židinio klinikiniai atvejai bei apžvelgiamos priežastys, diagnostikos sunkumai ir gydymo ypatumai.

PIRMASIS KLINIKINIS ATVEJIS

Dvidešimt penkerių metų vyras 2014 m. spalio 13 d. hospitalizuotas į Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų (VULSK) reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių (RITS) dėl progresuojančio raumenų silpnumo, sunkumo vaikščioti, svorio mažėjimo (10 kg per 2 mėn.), epizodinio galvos skausmo, diskomforto krūtinėje. Iš anamnezės žinoma, kad prieš kelis mėnesius jam buvo diagnozuotas 1 tipo cukrinis diabetas, paskirta insulino terapija.

1 lentelė. Hormoninių tyrimų dinamika
Table 1. Dynamic of hormonal tests

Hormonas	Pradiniai tyrimai	Kontroliniai tyrimai po 2 mėn.	Norma
TTH (mU/l)	0,056	1,979	0,4–4,0
LT4 (pmol/l)	8,54	17,42	9,0–19,0
LT3 (pmol/l)	2,03		2,63–5,7
FSH (U/l)	<0,1	2,7	0,95–11,95
Testosteronas (nmol/l)	8,25		5,76–30,43

Atvykusio paciento bendra būklė buvo sunki, pacientas buvo neramus. Apžiūros duomenys: mėnuliškas veidas, veido pilnakraujystė, aknė, odos hiperpigmentacija, kelios melsvo raudonumo strijos kairiojo peties srityje, ryški apatinių galūnių proksimalinių ir distalinių raumenų atrofija. AKS buvo 140/90 mmHg, ŠSD – 110 k/min. EKG – sinusinis ritmas, tachikardija, pavienės ekstrasistolės. SpO₂ – 100 %, kvėpuojant deguonį 5 l/min per nosies kaniules. Poliurija – diurezė 5000–7000 ml per parą neskiriant diuretikų.

Atlikus tyrimus nustatytas labai padidėjęs kortizolio kiekis ryte – 1120 nmol/l (norma 101–536 nmol/l), labai padidėjusi AKTH koncentracija >1250 ng/l (norma <46 ng/l) bei padidėjęs kortizolio kiekis paros šlapime – 14 726 nmol/24 val. Pacientui diagnozuotas nuo AKTH priklausomas Kušingo sindromas. Siekiant diferencijuoti AKTH sekretuojančią hipofizės adenomą ir ektopinį AKTH sindromą, atliktas intraveninis 8 mg deksametazono supresijos testas (DST): prieš infuziją kortizolio kiekis 2145 nmol/l, kitą rytą – 2596 nmol/l, t. y. supresijos testas neigiamas. Atlikus peroralinį 2 dienų 8 mg per dieną DST, kortizolio supresijos negauta. Atlikus kitus laboratorinius tyrimus nustatyta sunki hipokalemija (K – 2,4 mmol/l; norma 3,8–5,3 mmol/l); vidutinė alkalozė (šarmų ir rūgščių balansas: pH 7,662 (norma 7,35–7,45); pCO₂ – 35,6 mmHg (norma 35–48 mmHg); HCO₃ – 41,8 mmol/l (norma 24–28 mmol/l); hiperglikemija – 11,2 mmol/l.

Taip pat diagnozuota antrinė hipotirozė, antrinis hipogonadotropinis hipogonadizmas, atsiradęs dėl labai aukštos kortizolio koncentracijos slopinamojo poveikio tropinių hormonų gamybai. Po dviejų mėnesių koregavus kortizolio koncentraciją, skydliaukės ir lytinių liaukų funkcija atsitaikė (1 lentelė). Nuo pat ligos pradžios buvo aukšta chromogranino A koncentracija – 269,85 ng/ml (norma <100 ng/ml), per dvejus metus stebint padidėjo iki 2249,7 ng/ml.

Atlikti instrumentiniai tyrimai – hipofizės srities MRT, krūtinės ląstos

ir pilvo KT, ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija, bronchoskopija, scintigrafija su somatostatino analogais, PET su 18-fluorodeoksigliukoze, PET su 68Ga-DOTACOC, selektyvi apatinio uolinio ančio (*sinus petrosus inferior*) kateterizacija, enteroskopija – neleido aptikti ektopinės AKTH sekrecijos šaltinio. Vėliau buvo atlikti kontroliniai tyrimai: per 16 mėn. laikotarpį 3 kartus atlikta kolonoskopija, 2 kartus – pilvo KT ir hipofizės MRT, tačiau pataloginių darinių nerasta.

Dėl hiperkortizolemijos sukkelto kritinio skysčių ir elektrolitų balanso sutrikimo 5-ąją hospitalizacijos parą gydymui buvo paskirta intraveninė etomidato infuzija (dozė palaipsniui didinta nuo 20 mg iki 60 mg per parą). Hipokalemijos korekcijai skirtos didelės kalio preparatų dozės: sol. KCl 10 % – iki 180 ml per parą, tab. KCl 750 mg iki 8 tab. per parą. Dėl antrinio necukrinio diabeto paskirtas desmopresinas. Taip pat pacientas gydytas antihipertenziniais vaistais, insulino terapija. Pradėjus gydymą etomidatu, kortizolio koncentracija labai sumažėjo ir būklė stabilizavosi: sumažėjo kalio preparatų poreikis, atkurtas skysčių ir elektrolitų balansas, išnyko insulino terapijos, antihipertenzinių vaistų ir desmopresino poreikis.

Stabilizavus paciento būklę buvo išbandyti kiti hiperkortizolemijos gydymo metodai: ketokonazolis sukėlė kepenų pažeidimą, oktreotidas buvo neefektyvus, metiraponas tuo metu buvo neprieinamas. Taigi buvo tęstas gydymas etomidatu. Apsvarstyta ir adrenalektomijos galimybė, tačiau pacientas operacinio gydymo atsisakė. Pacientas 10 mėnesių buvo gydytas etomidatu pagal gyvybines indikacijas. Vėliau, kai metiraponas tapo pri-

einamas, gydymas koreguotas skiriam 1000 mg metirapono per parą.

Praėjus 2 metams po ektopinio AKTH sindromo diagnozės nustatymo pacientui išsivystė kaulų skausmai. Atlikta dubens srities MRT: visuose dubens kauluose, slanksteliuose pastebėti daugybiniai mišrios struktūros, kontrastinę medžiagą kaupiantys, susilieję židiniai, diferencijuotini nuo paraneoplazinio, metastazinio, metabolinio procesų. Viso kūno KT: plaučiuose matyti mazginiai tarpiskiltinių pleurų sutorėjimai, židiny kairio plaučio S9 – įtartinos metastazės. Tarpuplaučio limfadenopatija, padidėjęs kairys viršraktikaulinis limfmazgis. Antinksčiuose – hiperplazijos požymiai. Metastaziniai židiniai kauluose, dešinio VII šonkaulio gyjantis lūžis, galbūt pataloginis. Dauginiai kompresiniai slankstelių lūžimai. Atlikta kaulų scintigrafija: kauluose matomos daugybinės metastazės, vaizdas panašus į difuzinės infiltracijos su atskirais didesnio osteoblastinio aktyvumo židiniais. Kaulų čiulpų biopsija parodė neuroendokrininės karcinomos plitimą, labiausiai tikėtina plaučių neuroendokrininės kilmės karcinoma. Histologinio tyrimo išvada: gerai diferencijuoto (G2) neuroendokrininio naviko (NET) metastazė (AKTH+). Suformuluota diagnozė: AKTH sekretuojanti neuroendokrininė karcinoma be pirminio židinio, cTxNxM1, IV stadija. Metastazės kauluose, tarpuplaučio limfmazgiuose, plaučiuose, viršraktikauliniame limfmazgyje.

Esant ligos išplitimui ir progresavimui onkologų ir chemoterapeutų konsiliume nuspręsta pacientui skirti paliatyvią chemoterapiją 5-fluoruracilų/dakarbazinu schema iki 6 ciklų bei gydymą oktreotidu karcinoidinio sin-

dromo kontrolei. Nuo 2016 m. lapkričio iki 2017 m. kovo ligoniui skirti 6 chemoterapijos ciklai, gydymą toleravo patenkinamai. Iki šiol leidžiamas oktreotidas 20 mg 1 kartą per mėnesį, tęsiamas hiperkortizolemijos gydymas metiraponu. Šiuo metu liga stabilizuota.

ANTRASIS KLINIKINIS ATVEJIS

Ligonis, 35 metų amžiaus vyras, 2008 m. staiga per 3 mėn. priaugo 15 kg kūno svorio. 2009 m. išryškėjo raudonai violetinės plačios strijos ir nustatyta arterinė hipertenzija (išmatuotas aukščiausias arterinis kraujo spaudimas – 220/140 mmHg). 2014 m. atlikus gliukozės tolerancijos mėginį diagnozuotas 2 tipo cukrinis diabetas ir paskirtas gydymas metforminu 850 mg per parą. Pacientas pradėtas tirti dėl hiperkortizolizmo, atliekant bazinio kortizolio tyrimą: nustatytas jo kiekis – 24,19 nmol/l (norma iki 22,4 nmol/l). 2014 m. lapkričio 13 d. iš Šiaulių ligoninės pervežtas į VUL SK RITS dėl smarkiai blogėjančios būklės, kvėpavimo nepakankamumo, *Legionella* sukeltos pneumonijos, sepsio, komplikuoto sepsiniu šoku, dauginės organų disfunkcijos sindromo.

Po 1,5 mėn. gydymo RITS būklė stabilizavus, ligonis perkeltas į Vidaus ligų diagnostikos skyrių, kuriame konsultuotas endokrinologo ir vėl pradėtas tirti dėl hiperkortizolizmo. Atliktas bazinio kortizolio tyrimas – 501 nmol/l; AKTH – 56,7 ng/l (norma <46 ng/l); kortizolio paros ritmas: kortizolis 8 val. – 565 nmol/l, 12 val. – 519 nmol/l, 22 val. – 429 nmol/l. Dėl įtariamo darinio hipofizėje atlikta galvos smegenų MRT. Hipofizėje patolo-

2 lentelė. Biocheminių tyrimų dinamika
Table 2. Dynamic of biochemical tests

Tyrimas / Data	2015-09	2015-12	2016-04	2016-12	2017-10	2017-12	2018-01	Norma
Kortizolis (nmol/l)	488	383	205	568	373	448	24	Ryte 101–536 Po pietų 79–478
AKTH (ng/l)	103	100	107	106	132	–	19,6	<46
Kalis (mmol/l)	4,9	4,4	4,8	4,6	4,1	4,95	3,8	3,8–5,3
Kreatininas (mol/l)	149	-	176	162	377	478	440	53–97
GFG (ml/min/1,73 m ²)	51	-	41	46	16	<15	<15	<60
TTH (mU/l)	0,719	-	-	0,709	0,681	–	–	0,4–4,0
LT4 (pmol/l)	8,86	-	-	9,55	9,96	–	–	9,0–19,0
PRL (mU/l)	321,2	-	-	-	350,4	–	–	72,6–407,4
Testosteronas (nmol/l)	2,48	-	-	2,73	5,08	–	–	8,33–30,10
FSH (U/l)	3,2	-	-	4,2	5,8	–	–	0,95–11,95
LH (U/l)	2,01	-	-	3,01	5,97	–	–	0,57–12,07

Sutrumpinimai: AKTH – adrenokortikotropinis hormonas; TTH – tireotropinis hormonas; LT4 – laisvas tiroksinas; ATPO – antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę; FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas; LH – liuteinizuojantis hormonas; PRL – prolaktinas; GFG – glomerulų filtracijos greitis.

ginių darinių nerasta. Numatyta atlikti 8 mg deksametazono supresijos mėginį, tačiau dėl staiga pablogėjusios būklės, progresuojančio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo ligonis perkeltas į RITS. Po 10 dienų gydymo RITS išleistas tolimesniam reabilitaciniam gydymui. Ligonis ilgai gydytas Šiaulių ligoninėje nuo kritinių būklių polineuropatijos.

Po reabilitacinio gydymo 2015 m. rugsėji pacientas hospitalizuotas į VUL SK Endokrinologijos skyrių ištirti dėl Kušingo sindromo. Biocheminiai tyrimai pateikiami 2-oje lentelėje. Atliktas mažasis 1 mg deksametazono supresijos mėginys: kortizolio kiekis kitą rytą – 451 nmol/l: gauta nepakankama kortizolio supresija. Didysis 16 mg deksametazono supresijos mėginys: kortizolis prieš mėginį 509 nmol/l kortizolis po mėginio 330 nmol/l: gauta nepakankama kortizolio supresija. Atlikti vaizdiniai tyrimai: hipofizės srities MRT, krūtinės ląstos rentgenografija, viso kūno kompiuterinė tomografija, viso kūno scintigrafija su somatostatino analogais – jokių patologinių darinių neaptikta. Kadangi vaizdiniais tyrimų metodais AKTH išskiriančio židinio nustatyti nepavyko, hiperkortizolemijos kontrolei paskirtas gydymas kortizolio sekreciją blokuojančiu vaistu – metiraponu. Dėl gydymui atsparios arterinės hipertenzijos skirtas gydymas penkių grupių antihipertenziniais vaistais.

Reguliarių tyrimų (bazinio kortizolio, kortizolio paros šlapime) normalūs rezultatai, skiriant gydymą metiraponu, leido spręsti apie efektyvų gydymą. Kartojant vaizdinius tyrimus (viso kūno KT, hipofizės MRT) 2016 m. liepos mėnesį AKTH sekretuojančio židinio nenustatyta.

2016 m. gruodžio mėn. hospitalizacijos metu atliktuose tyrimuose nustatytas vidutiniškai padidėjęs kortizolio kiekis (558 nmol/l), nes pacientas dvi savaites nevartojo metiraponu. Išlieka medikamentams atspari hipertenzija, palaipsniui blogėja inkstų funkcija. Atlikus kitus hormoninius tyrimus nustatyta antrinė hipotirozė, antrinis hipogonadizmas, paskirta pakaitinė terapija levotiroksinu ir testosteronu. Didelis kortizolio kiekis tikėtina slopina FSH, LH ir TTH gamybą hipofizėje. Papildomai atlikti endoskopiniai tyrimai (kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija, bronchoskopija) AKTH sekretuojančio židinio nepadėjo nustatyti.

2017 m. spalį tęsiant gydymą bazinis kortizolis, kortizolis paros šlapime – normos ribose, tačiau išliko padidėjęs AKTH (132 ng/l), kiti hormoniniai tyrimai – normalūs. Atlikta scin-

3 lentelė. Dažniausia navikų lokalizacija

Table 3. Typical localisation of tumors (% prevalence)

Naviko lokalizacija	Dažnis %
Smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma	45
Užkrūčio liaukos karcinoma	15
Bronchų karcinoma	15
Kasos neuroendokrininiai navikai	10

tigrafija su somatostatino analogais, kontrolinis viso kūno KT – patologinio židinio nerasta. Taigi gydymas metiraponu buvo efektyvus, tačiau išliko vaistams atspari arterinė hipertenzija, proteinurija ir labai blogėjanti inkstų funkcija (GFG – 16 ml/min/1,73 m²). Aptarus konsiliu su pulmonologais, nefrologais, kardiologais, nutarta tęsti ambulatorinį gydymą metiraponu, nes pacientas atsisakė adrenalektomijos.

Pakartotinai į VUL SK RITS pacientas pateko 2017 m. gruodžio pradžioje dėl labai sunkios būklės, ūmaus inkstų nepakankamumo, dusulio, nekoreguojamos hipertenzijos, sepsio. Taikyta intensyvi terapija, hemodializės, antibiotikų terapija. Kortizolio kiekis keletą dienų kontroliuotas etomidatu, vėliau – metiraponu. Kartojant tyrimus pastebėtas kortizolio kiekio mažėjimas, dėl to sumažintas, o vėliau ir visai nutrauktas metiraponu vartojimas. AKTH tyrimas parodė labai sumažėjusią jo koncentraciją, dėl to išsivystė antrinis antinksčių funkcijos nepakankamumas. Paskirta pakaitinė terapija hidro kortizono infuzijomis. Ligonio būklė išlieka sunki, pakartotuose vaizdiniuose tyrimuose ektoipinio AKTH židinio, antinksčių destruktijos požymių nenustatyta.

LITERATŪROS APŽVALGA

Ektoipinio AKTH sindromo epidemiologija

Kušingo sindromas dėl ektoipinės AKTH sekrecijos yra reta endokrininė liga, įtraukta į retųjų ligų sąrašą. Kušingo sindromo paplitimas yra maždaug 2–3 atvejai iš milijono per metus [5]. Ektoipinis AKTH sindromas pasireiškia 5–10 % visų nuo AKTH priklausomo hiperkortizolizmo atvejų [17, 18]. Skirtingai nei Kušingo liga, kuria dažniau serga moterys (75–80 % visų atvejų), ektoipinis AKTH sindromas dažnesnis vyrų populiacijoje. Ektoipinis AKTH sindromas paprastai pasireiškia 45–50 metų amžiaus asmenims, o Kušingo ligos pasireiškimo vidutinis amžius – 30–40 metų [3].

Ektoipinio AKTH etiopatogeneze

Ektoipinė AKTH sekrecija yra viena iš Kušingo sindromo priežasčių ir sudaro apie 10–15 % [19]. Dažniausios ektoipinio AKTH navikų lokalizacijos pateikiamos 3-oje lentelėje [3].

Navikinis procesas gali vystytis daugelyje organizmo audinių, tačiau jo formavimasis ir klinikinis pasireiškimas priklauso nuo ektoipinio AKTH išskiriančio pirminio židinio. Dažniausiai pasireiškiantis neoplazinis procesas – smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma, paplitimas siekia 45 %. Diagnozavus šį pirminį naviką, prognozė yra blogesnė dėl padidėjusių infekcijų dažnio, dažniau pasitaikančios trombinės embolijos [20, 21].

Lėtinė AKTH hipersekrecija sukelia abiejų antinksčių žievės hiperplaziją. Yra žinomi du hiperplazijos tipai: paprastoji ir abipusė mazginė [22]:

1. Paprastoji antinksčių žievės hiperplazija. Normalus antinksčių svoris yra 8–10 g. Dėl lėtinio hiperkortizolizmo antinksčiai padidėja iki 12–24 g. Histologiškai ištyrus hiperplazinius antinksčius nustatyta, kad vienodai pasireiškia tiek kompaktinių *zona reticularis* ląstelių, tiek šviesiųjų *zona fasciculata* ląstelių hiperplazija, todėl padidėja antinksčių žievės storis. Kai AKTH kiekis yra labai didelis, antinksčių masė padidėja iki 50 g ar net daugiau. Ektoipiniam AKTH sindromui būdingi mikroskopiniai pokyčiai: ryški *zona reticularis* hiperplazija; kompaktinės *zona reticularis* ląstelių išplita į *zona fasciculata* ir *zona glomerulosa*; šviesiųjų *zona fasciculata* ląstelių skaičius būna labai sumažėjęs.

2. Abipusė mazginė antinksčių žievės hiperplazija. Ilgalaike AKTH hipersekrecija (tiek hipofizės kilmės, tiek ektoipinė) gali paskatinti mazgų formavimąsi antinksčiuose. Tokie židiniai mazgai dažnai klaidingai laikomi antinksčių navikais ir antinkstis be reikalo išoperuojamas. Tam tikrais atvejais susiformavę mazgai per kurį laiką gali tapti autonomniais ar pusiau autonomniais. Pasirinkus tinkamą ektoipinio AKTH sindromo gydymo taktiką – pašalinus AKTH iš-

skiriantį naviką, antinksčiuose susidarydę mazgai palaipsniui regresuoja, kartu išnyksta hiperkortizolizmas, išskyrus tuos atvejus, kai būna išsivystę autonominiai mazgai.

Klinikiniai simptomai ir požymiai

Dėl didelės ektopinės AKTH sekrecijos išsivysto lėtinis hiperkortizolizmas – Kušingo sindromas [23]. Kušingo sindromu vadinamas kompleksas simptomų, kuriuos sukelia ilgą laiką padidėjusi kortizolio koncentracija kraujyje. Klinikinių požymių pasireiškimo dažnis pateikiamas 4-oje lentelėje. Hiperkortizolizmui būdingi šie klinikiniai simptomai ir požymiai [11, 13, 22]:

1. Svorio didėjimas – dažniausias klinikinis hiperkortizolizmo pasireiškimas. Paprastai tai būna pradinis Kušingo sindromo požymis. Būdingas centrinio tipo nutukimas, kai riebalai kaupiasi veido, kaklo, liemens, pilvo srityse. Galūnės atrodo santykinai lieknos. Dėl riebalų kaupimosi veido srityje atsiranda vadinamasis mėnulio veidas (75 % atvejų), dažnai lydimas veido pilnakraujystės, arba kitaip – pletoros. Dėl riebalų sankaupų sprando srityje išryškėja „buivolo kupura“.

2. Odos pokyčiai. Dėl epidermio ir po juo esančio jungiamojo audinio atrofijos suplonėja oda, išryškėja veido pilnakraujystė. Apie 40 % visų atvejų lengvai atsiranda mėlynės, net patyrus minimalią traumą. Strijos pasireiškia pusei pacientų, tačiau ypač retai aptinkamos vyresniems nei 40 metų pacientams. Būdingos tipiškos raudonai violetinės strijos, daug platesnės (neretai 0,5–2 cm) negu šviesios strijos, atsiradusios dėl nėštumo ir greito svorio padidėjimo. Strijų lokalizacija – pilvo, krūtų, klubų, šlaunų, pažastų sritys. Aknė išsivysto dėl hiperandrogenizmo – susidaro pustulės, bei dėl gliukokortikoidų pertekliaus pasireiškia papulinis odos bėrimas. Odos hiperpigmentacija labai būdinga ektopiniam AKTH sindromui, tačiau retai pasireiškia esant Kušingo ligai ar antinksčių navikams.

3. Hirsutizmas. Jis išsivysto 80 % pacienčių dėl antinksčių androgenų hipersekrecijos. Būdingas padidėjęs plaukuotumas veido, pilvo, krūtų, krūtinės, viršutinėje šlaunų srityse.

4. Hipertenzija. Ji pasireiškia 75 % atvejų. Kortizolis, veikdamas mineralokortikoidų receptorių endotelio ląstelėse ir inkstuose, skatina hipertenzijos vystymąsi. Nustatytas ryšys tarp kortizolio kiekio padidėjimo ir kraujo spūdzio padidėjimo bei glomerulų fil-

4 lentelė. Klinikinių požymių pasireiškimo dažnis

Table 4. Clinical features of Cushing's syndrome (% prevalence)

	Klinikinis požymis	Pasireiškimo dažnis, %
Bendri požymiai	Nutukimas	90
	Hipertenzija	85
Odos pokyčiai	Pletora	70
	Hirsutizmas	75
	Strijos	50
	Aknė	35
	Mėlynės	35
Skeleto ir raumenų sistema	Osteopenija	80
	Raumenų silpnumas	65
Nervų ir psichikos sutrikimai	Emocinis labilumas	85
	Euforija	
	Depresija	
	Psichozė	
Lytinių liaukų disfunkcija	Menstruacijų sutrikimai	70
	Impotencija, sumažėjęs libido	85
Metaboliniai sutrikimai	Gliukozės netoleravimas	75
	Diabetas	20
	Hiperlipidemija	70
	Poliurija	30
	Inkstų akmenys	15

tracijos greičio (GFG) sumažėjimo [23]. Lėtinė hiperkortizolemija, sukel-dama hipertenziją, proteinuriją, turi didelę įtaką inkstų funkcijos blogėjimui [24]. Negydoma ši būklė palaipsniui gali sukelti terminalinį inkstų nepakankamumą.

5. Lytinių liaukų disfunkcija. Moterims išsivysto dėl hiperandrogenizmo, o vyrams – dėl hiperkortizolizmo. Amenorėja būdinga 75 % vaisingo amžiaus moterų, dažniausiai susijusi su nevaisingumu. Sumažėjęs libido dažnai pasitaiko vyrams.

6. Centrinės nervų sistemos ir psichologiniai sutrikimai. Dažnai pasireiškia lengvais simptomais – emociniu labilumu, padidėjusiu irzlumu, tačiau gali būti ir sunkesnių psichikos sutrikimų – nerimas, depresija, sutrikusi dėmesio koncentracija, pablogėjusi atmintis, euforija, miego sutrikimai. Sunkūs psichikos sutrikimai (sunki depresija, psichozė, delyras ar haliucinacijos, paranoja) pasireiškia retai, tačiau būdingi esant labai didelei kortizolio koncentracijai (ektopinio AKTH atveju).

7. Raumenų silpnumas, ypač apatinių galūnių proksimalinių raumenų, pasitaiko apie 60 % atvejų. Hiperkortizolizmas susijęs su mažėjančia raumenų mase ir mažu bendro baltymo kiekiu.

8. Osteoporozė. Dėl neigiamo gliukokortikoidų poveikio skeletui pacientams išsivysto ryški osteopenija ir osteoporozė. Be jokios paaiškinamos priežasties lūžta kaulai, ypač pėdų, šonkaulių, stuburo slankstelių. Patologiniai kompresiniai slankstelių lūžiai radiologiškai nustatomi 15–20 % pacientų.

9. Inkstų akmenligė – dėl gliukokortikoidų sukeltos hiperkalciurijos susidarantys inkstų akmenys nustatomi 15 % pacientų.

10. Troškulys ir poliurija: antrinis cukrinis diabetas. Poliurija išsivysto dėl gliukokortikoidų slopinamos anti-diurezinio hormono sekrecijos bei tiesioginio kortizolio poveikio vandens išskyrimui inkstuose.

11. Nusilpusi imuninės sistemos funkcija: padidėja rizika susirgti oportunistinėmis infekcijomis, pabloginančiomis ligos prognozę ir išgyvenamumą [25–27]. Nustatyta kortizolio kiekio ir imunosupresijos laipsnio priklausomybė: kuo didesnė kortizolio koncentracija, tuo didesnė oportunistinių infekcijų tikimybė ir didesnis mirtingumas [28].

12. Cukrinis diabetas. Pasireiškia 10–15 % pacientų. Būdinga antrinė hiperinsulinemija ir nustatomi patologiniai gliukozės tolerancijos mėginiai.

13. Hipokalemija ir metabolinė alkalozė – dažniausiai nustatomi šarmų ir rūgščių pusiausvyros ir elektrolitų sutrikimai dėl gliukokortikoidų pertekliaus [29]. Padidėjęs kortizolio kiekis skatina antrojo tipo 11- β -hidroksisteroido dehidrogenazės aktyvumą. Šis fermentas inaktyvuoja kortizolio virtimą į kortizoną inkstų kanalėliuose. Per didelis kortizolio kiekis prisijungia prie mineralokortikoidinių receptorių – dėl mineralokortikoidinio kortizolio poveikio išsivysto hiperaldosteronizmas, kuriam būdinga hipokalemija ir hipertenzija.

Ektopiniam AKTH sindromui būdinga ypač aukšta kortizolio koncentracija kraujyje bei didelė jo sekrecija su šlapimu. Tačiau esant šiai patologi-

jai padidėja ne tik kortizolio, bet ir antinksčių androgenų bei deoksikortikosterono sekrecija. Siekiant atskirti ektočinį AKTH sindromą nuo kitų Kušingo sindromą lemiančių priežasčių, gali padėti šie išskirtiniai požymiai [22]:

- Ektočiniam AKTH sindromui būdinga daug greitesnė ligos eiga – staigus hiperkortizolizmo išsivystymas, o kitų priežasčių sukulto Kušingo sindromo atveju hiperkortizolemijos požymiai išsivysto lėčiau, todėl anksčiau stadijų liga yra sunkiai diagnozuojama – būdinga penkerių metų ikiklinikinė fazė, kurios metu atliekant kraujo tyrimus nustatomi tik biocheminiai pokyčiai – patologinė hiperkortizolemija be klinikinių simptomų [5];

- Daug aukštesni kortizolio, antinksčių androgenų, deoksikortikosterono lygiai kraujyje;

- Du ryškūs hiperaldosteronizmo požymiai, pasireiškiantys dėl mineralokortikoidinio kortizolio poveikio: vaisiams atspari hipertenzija bei sunkiai koreguojama hipokalemija;

- Padidėjusi odos pigmentacija.

Kušingo sindromo diferencinė diagnostika

Pagal 2008 m. Endokrinologijos asociacijos Kušingo sindromo diagnostikos gaires, rekomenduojama dėl hiperkortizolizmo tirti šias pacientų grupes [4, 30]:

- 1) jaunos pacientus, kuriems nustatoma hipertenzija ar osteoporozė;

- 2) pacientus, kuriems pasireiškia daugybiniai progresuojantys Kušingo sindromo klinikiniai požymiai;

- 3) bet kurio amžiaus pacientus, kuriems nenustatoma kita vaistams atsparios hipertenzijos ar osteoporozės išsivystymo priežastis;

- 4) pacientai, kuriems diagnozuota antinksčių incidentaloma.

Prieš tiriant pacientą dėl hiperkortizolizmo, būtina atmesti egzogeninių gliukokortikoidų vartojimą.

Pradinis ištyrimas

- 1) Mažasis deksametazono supresijos mėginys (1 mg deksametazono testas) – tai standartinis atrankos mėginys, padedantis diferencijuoti bet kurios priežasties Kušingo sindromu sergančius pacientus nuo juo nesergančių. Testas yra teigiamas, jei nustatoma kortizolio koncentracija kitą rytą po mėginio viršija 50 nmol/l.

- 2) Kortizolio kiekis paros šlapime – tyrimas, atspindintis serumo laisvojo kortizolio koncentraciją (kortizolio, nesusijungusio su serumo baltymais).

Vertinamas kaip patologinis, jei kortizolio ekskrecija paros šlapime daugiau nei tris kartus viršija normą, nustatytą laboratorijoje.

Jeigu du mėginiai yra patologiniai, patvirtinama Kušingo sindromo diagnozė. Kitas diagnostikos žingsnis – nustatyti Kušingo sindromo priežastį. Ištiriama AKTH koncentracija plazmoje. Jei nustatoma žema AKTH koncentracija (<5 pg/ml [1,1 pmol/l]), Kušingo sindromas yra nuo AKTH nepriklausomas, jei AKTH koncentracija viršija 20 pg/ml [4,4 pmol/l], – nuo AKTH priklausomas. Jei tarpinė AKTH koncentracija (5–20 pg/ml [1,1–4,4 pmol/l]) – Kušingo sindromo priežastis nėra patvirtinama, tačiau labiau tikėtina, kad kortizolio hipersekrecija yra nuo AKTH priklausoma.

Nustačius nuo AKTH priklausomą Kušingo sindromą, tolesnis žingsnis – rasti AKTH hipersekrecijos šaltinį. Daugumai pacientų diagnozuojama AKTH sekretuojanti hipofizės adenoma, kitaip vadinama Kušingo liga. Nustačius AKTH sekretuojančio šaltinio hipofizėje, diagnozuojamas ektočinis AKTH sindromas. Esant klasikinei ektočinio AKTH sindromo formai, AKTH koncentracijos ir kortizolio ekskrecijos šlapime lygis yra daug aukštesnis. Diferencijuojant Kušingo ligą nuo ektočinio AKTH sindromo atliekami tyrimai:

- 1) Didysis 8 mg deksametazono supresijos mėginys (peroralinis). Daugumai pacientų, sergančių Kušingo liga, 8 val. ryte po mėginio kortizolio koncentracija yra mažesnė nei 5 mg/dl [140 nmol/l]; nesant patologijos kortizolis paprastai neaptinkamas. Alternatyvus vertinimas: kortizolio supresija 50 % pradinio kortizolio kiekio būdinga Kušingo ligai. Intraveninis 8 mg deksametazono supresijos testas: nustatoma Kušingo liga, jei kortizolio kiekis sumažėja >50 % pradinio kortizolio kiekio; ektočinis AKTH sindromas, jei kortizolio kiekis sumažėja <50 %.

- 2) Kortikotropiną atpalaiduojančio hormono (KAH) testas. AKTH padidėjimas bent 35 % praėjus 15 min. ir 30 min. po stimuliacijos KAH būdingas AKTH sekretuojančiai hipofizės adenomai.

- 3) Uolinio ančio kateterizacija – tai tiesioginis būdas įrodyti AKTH hipersekreciją hipofizėje, nustatant centrinę-periferinę AKTH gradientą kraujyje, atitekančiame iš naviko. AKTH sekretuojanti hipofizės adenoma patvirtinama šiais kriterijais [31]: prieš stimuliaciją KAH uolinio ančio AKTH/periferinio AKTH santykis 2 arba po stimuliacijos KAH šis santykis

3. Neatitikus šių kriterijų atmetama AKTH išskirianti hipofizės adenoma.

Patvirtinus AKTH sekretuojantį naviką biocheminių tyrimų rezultatais, tolesnis žingsnis – vaizdiniais tyrimais rasti pirminį židinį ir jį pašalinti [32, 33]. Jei atlikus mėginius įtariama AKTH sekretuojanti hipofizės adenoma, atliekama hipofizės srities MRT. Beieškant ektočinės AKTH sekrecijos šaltinio atliekami vaizdiniai tyrimai:

- 1) krūtinės ląstos/pilvo/viso kūno kompiuterinė tomografija;

- 2) scintigrafija su somatostatino receptorių analogais – oktreotidu;

- 3) pozitronų emisijos tomografija su 18-fluorodeoksigliukoze (18-FDG PET);

- 4) PET su galiu-oktreotidu (68Ga-DOTANOC, 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTATATE).

Gali būti naudingi ir endoskopiniai tyrimai (ezofagogastroduodenoskopija, enteroskopija, kolonoskopija, bronchoskopija).

Ektočinio AKTH sindromo gydymo galimybės

Pagrindinis gydymo metodas – nustatyti AKTH sekretuojantį naviką ir atlikti jo rezekciją [34, 35]. Kai navikas nėra nustatomas vaizdiniais tyrimų metodais, hiperkortizolemijos kontrolei skiriamas kortizolio sekreciją antinksčiuose slopinantis medikamentinis gydymas metiraponu, ketokonazoliu, mitotanu, etomidatu [9], bei somatostatino analogais – oktreotidu. Vaisiai, mažinantys kortizolio koncentraciją kraujyje, pateikiami 5 lentelėje [36].

Metiraponas yra stiprus trumpo poveikio kortizolio sintezės inhibitorius, paskutiniame kortizolio gamybos etape blokuojantis kortizolio susidarymą iš 11-deoksikortizolio. Įprastinė dozė yra 250 mg tris kartus per parą. Vertinant pagal klinikinį poveikį – kortizolio koncentraciją 2 val. po metirapono suvartojimo, dozė gali būti didinama iki 6000 mg per parą. Vaisto veikimo pradžia yra greita: kortizolio kiekis sumažinamas per dvi valandas nuo vartojimo pradžios [37]. Metiraponas padeda kontroliuoti hiperkortizolemiją 45–75 % pacientų [37–39]. Nepageidaujami poveikiai, pasireiškiantys dėl ilgalaikio vartojimo: pykinimas, anoreksija, pilvo skausmas, aknė, hirsutizmas, hipotenzija, sedacija, antinksčių funkcijos nepakankamumas [40]. Dėl androgeninio poveikio metiraponas nėra pirmos eilės vaistas moterų ilgalaikiam gydymui. Didžiausia problema vartojant metiraponą yra hipoadrenalizmo išsivystymo rizika. Dėl deoksikortikosterono mineralokortikoidinio poveikio galimas drus-

5 lentelė. **Medikamentinis hiperkortizolemijos gydymas**
Table 5. **Pharmacologic management of hypercortisolemia**

Klasifikacija	Vaistas	Paros dozė	Efektas	Nepageidaujamas poveikis
Vaistai, slopinantys kortizolio sekreciją	Metiraponas	Iki 6000 mg <i>per os</i>	Po 2 val.	Aknė, hirsutizmas, virškinamojo trakto reiškinių, galvos svaigimas, hipotenzija, sedacija, antinksčių funkcijos nepakankamumas
	Ketokonazolis	Iki 1200 mg <i>per os</i>	Po keletu parų	Hepatotoksiškumas, virškinamojo trakto reiškinių, odos niežulys
	Etomidatas	2,5–3 mg/val. i/v	Po 10 val.	Antinksčių funkcijos nepakankamumas
	Mitotanas	Iki 4 g <i>per os</i>	Po 6–8 sav.	Hepatotoksiškumas, virškinamojo trakto reiškinių, hipercholesterolemija, pailgėjęs kraujavimo laikas
Somatostatino analogai	Oktreotidas			Hiperglikemija, virškinamojo trakto reiškinių, QT intervalo pailgėjimas

kos susilaikymas, dėl kurio išsivysto edemos, hipokalemija, hipertenzija. Pastarieji šalutiniai poveikiai yra reti, tačiau jiems pasireiškus reikia nutraukti gydymą.

Ketokonazolis yra imidazolo darinys, dažniausiai skiriamas kaip vaistas nuo grybelių. Slopindamas cholesterolio, lytinių steroidų ir kortizolio sintezę antinksčiuose, ketokonazolis tinkamas hiperkortizolemijai gydyti [36]. Pradinė dozė yra 200 mg du kartus per parą, jei reikia, dozė gali būti didinama iki 1200 mg per parą, padalijus į keturias dalis. Priešingai nei metiraponas, ketokonazolis veikia daug lėčiau – gali prireikti keletu savaitių vaisto poveikiui įvertinti. Privatumai: mažesnė antinksčių nepakankamumo išsivystymo rizika; cholesterolio, ypač mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, kiekio sumažinimas. Dėl C17-20 liazės inhibicijos vaistas pasižymi antiandrogeninėmis savybėmis, todėl tinkamas vartoti moterims esant hirsutizmui, o skiriant metiraponą hirsutizmas gali progresuoti. Priešingai, ketokonazolį paskyrus vyrams, dėl antiandrogeninio poveikio gali pasireikšti ginekomastija ir sumažėti libido. Todėl vyrams ketokonazolis nėra pirmos eilės vaistas. Dažniausi šalutiniai poveikiai – virškinamojo trakto sutrikimai, odos bėrimas. Iki 10 % atvejų gali pasireikšti hepatotoksiškumas, dėl kurio išsivysto ūminis kepenų nepakankamumas ir padidėja mirtingumo rizika [41].

Etomidatas yra parenterinis anestetikas, blokuojantis šiuos fermentus: 17-hidroksilazę, 17-beta hidroksilazę, 17–20 liazę ir aldosterono sintazę [42]. Skiriant vaistą į veną per 5 val. kortizolio koncentracija greitai ir reikšmingai sumažėja. Maksimalus poveikis pasireiškia po 11 val. [43–46]. Etomidatą indikuojama skirti, kai reikia greitai suvaldyti hiperkortizolemijos sukeltus poveikius (esant psichozei, sunkiam sepsiui, vaistams atspariai hipertenzijai ar sunkiai koreguojamai hipokalemijai) bei nesant galimybių

vartoti geriamųjų vaistų [41, 47, 48]. Svarbiausias etomidato šalutinis poveikis yra hipoadrenalizmas [46].

Mitotanas (difenilmetano darinys) tinkamas esant antinksčių žievės karcinomai. Vaistas blokuoja įvairius kortizolio sintezėje dalyvaujančius fermentus (11-beta hidroksilazę, 18-hidroksilazę ir 3-beta hidroksisteroido dehidrogenazę), taip slopindamas kortizolio gamybą [49]. Veikimo pradžia yra lėta, poveikis pasiekiamas per 3 mėnesius. Nepageidaujami reiškiniai yra labai dažni: virškinamojo trakto sutrikimai pasireiškia 50 % atvejų, galvos svaigimas – 30 % [50].

Oktreotidas – somatostatino analogas, sumažinantis augimo hormono ir insulino augimo faktoriaus 1 (IGF-1) kiekį, plačiai vartojamas akromegalijai gydyti. Įrodytas teigiamas poveikis gydant neuroendokrininius navikus. Yra žinomi 5 somatostatino receptorių variantai: SST1, SST2, SST3, SST4, SST5. Dažniausiai su neuroendokrininiais navikais asocijuotas variantas yra SST2. Oktreotidas pasižymi dideliu giminiškumu SST2 ir SST5 receptoriams [51]. Dėl šios farmakodinaminės savybės vaistas vartojamas ektopiniam AKTH sindromui gydyti. Oktreotido galimi nepageidaujami poveikiai: skydliaukės funkcijos sutrikimas, hiperglikemija, virškinamojo

mojo trakto reiškiniai, galvos skausmas, QT intervalo pailgėjimas EKG.

Chirurginis antinksčių šalinimas (adrenalektomija) yra paskiausiai pasirenkamas gydymo metodas, rekomenduojamas, jei visi kiti išbandyti gydymo būdai buvo neveiksmingi. Adrenalektomija indikuojama ir tuomet, kai paciento būklė yra labai bloga ir nepavyksta suvaldyti labai didelio kortizolio kiekio kitais būdais. Tačiau po adrenalektomijos neišvengiamai išsivysto poprocedūrinis antinksčių nepakankamumas [10].

IŠVADOS

Nepaisant atliekamų pažangių diagnostinių tyrimų ektopinis AKTH išskiriantis židinyne ne visada aptinkamas. Aptarti klinikiniai atvejai rodo, kad ektopinio AKTH sindromo diagnostika yra labai sunki ir ilgai trunkanti. Pirmiausia pasirenkamas gydymas yra ektopinės AKTH sekrecijos šaltinio radikalus pašalinimas, tačiau nustačius patologinio židinio hiperkortizolemijos kontrolei gali būti skiriami vaistai, blokuojantys kortizolio sekreciją antinksčiuose. ♦

Gauta: 2018 02 10
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

DIAGNOSTIC PROBLEMS AND TREATMENT METHODS OF ECTOPIC ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE SYNDROME: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Agnė Petrėnaitė, Gintarė Naskauskienė, Vigantas Dunauskas, Žydrūnė Visockienė, Diana Akulova

Introduction. Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) syndrome is very rare endocrine disorder caused by excess secretion of ACTH by non-pituitary tumor. Prolonged glucocorticoid excess causes Cushing's syndrome, associated with complications, increasing mortality.

First choice treatment is definitive tumor resection. Main issue in diagnosis is to find ectopic ACTH secretion source. For patients with occult or metastatic ectopic ACTH secretion adrenal steroidogenesis inhibitors are recommended as first line therapy to control hypercortisolemia.

Case presentation. We are presenting unique cases when ectopic ACTH secretion source was not found. The first patient was treated with etomidate for 10 months, because other treatment options were ineffective or unavailable. After 2 years he received palliative chemotherapy and octreotide because of disease progression. Currently disease stabilization is achieved. For the second patient Cushing syndrome was diagnosed during hospitalization due to sepsis at intensive

care unit. The origin of ectopic ACTH secretion was confirmed by diagnostic tests. Metyrapone was prescribed for hypercortisolemia correction, but resistant hypertension, proteinuria influenced the deterioration of kidney function. Last episode of sepsis was complicated by septic shock, multiple organ dysfunction syndrome. Hemodialysis was started. Very high ACTH concentration decreased and caused adrenal insufficiency, the hydrocortisone was administered for replacement therapy.

Conclusions. Despite of modern diagnostic exams ectopic ACTH secreting tumor not always may be found. Consequently definitive surgical treatment is not available. Diagnostic possibilities, pharmacologic management and clinical outcomes are reviewed in the article.

Keywords: ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) syndrome, ectopic ACTH secreting tumor, ACTH-dependent Cushing's syndrome, hypercortisolemia, metyrapone, etomidate.

LITERATŪRA

- Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women. *Lancet* 1928; 2: 1022–3.
- Leyton O, Turnbull AM, Bratton AB. Cancer of thymus. *J Pathol Bacteriol* 1931; 34: 635–60.
- Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 191–234.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913–27.
- Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population based study. *JCEM* 2001; 86: 117–23.
- Nugent CA, Warner HR, Dunn JT, Tyler FH. Probability theory in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 621–7.
- Pecori Giralaldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 251–7.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome – killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2: 646–9.
- Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2009; 14: 661–71.
- Zhou X, Hang J, Che J, Chen Z, Qiu W, Ren J, et al. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome. *Endocr J* 2005; 52: 721–6.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
- Zhou X, Hang J, Che J, Chen Z, Qiu W, Ren J, et al. Management of the ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 52–7.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605–17.
- Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waquespack SG, Jimenez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2011; 117: 4381–9.
- Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2010; 5: 56.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: Isidori features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 371–7.
- Baylin SB, Mendelsohn G. Ectopic (inappropriate) hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications. *Endocrine Reviews* 1980; 1: 45–7.
- Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 752–87.
- 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: 647–72.
- Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 197–223.
- Von Stempel C, Perks C, Corcoran J, Grayez J. Cardio-respiratory failure secondary to ectopic Cushing's syndrome as the index presentation of small-cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: pii: bcr2013009974.
- Gardner DG, Shoback D, Lo JC, Malloy MJ, Nissenson RA, Parks EJ, et al. Greenspan's basic and clinical endocrinology. 8th edition. 2007; 8: 378–89.
- Mangos GJ, Whitworth JA, Williamson PM, Kelly JJ. Glucocorticoids and the kidney. *Nephrology* 2003; 8: 267–73.
- Smets P, Meyer E, Maddens B, Daminet S. Cushing syndrome, glucocorticoids and the kidney. *Gen Comp Endocrinol* 2010; 169: 1–10.
- Shepherd F, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 21–7.
- Vilar L, Freitas Mda C, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(8): 1207–16.
- Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 329–33.
- Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J Med* 1952; 13: 597–614.
- Hwang JH, Han SS, Cho EJ, Kim Ki, Oh KW, Joo KW, et al. Ectopic ACTH syndrome and severe hypokalemia associated with suspicious pancreatic malignancy: a case report. *Korean J of Nephrol* 2010; 29: 606–10.
- Hirsh D, Tsvetov G, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Nadler V, Aboim S, et al. Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisoluria. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 41–8.
- Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(8): 1329–38.
- Newell-Price J, Grossman A. Diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 2087–8.
- Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 729–47.
- Ioannis I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955–62.

35. Cho S, Ra YJ, Lee CT, Chung JH, Sung SW, et al. Diagnosis and surgical treatment of ectopic adrenocorticotrophic hormone-producing pulmonary tumors accompanied by Cushing's syndrome. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 656–9.
36. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. *J Endocrinol* 2014; 223(2): R19–39.
37. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 169–78.
38. Van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM. Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(2): 184–90.
39. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodruguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 29: 735–42.
40. Monaghan PJ, Owen LJ, Trainer PJ, Brabant G, Keevil BG, Darby D. Comparison of serum cortisol measurement by immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients receiving the 11 -hydroxylase inhibitor metyrapone. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 441–6.
41. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 2807–31.
42. Lambert A, Mitchell R, Frost J, Ratcliffe JG, Robertson WR. Direct in vitro inhibition of adrenal steroidogenesis by etomidate. *Lancet* 1983; 2(8358): 1085–6.
43. Heyn J, Geiger C, Hinske CL, Briegel J, Weis F. Medical suppression of hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate. *Pituitary* 2012; 15(2): 117–25.
44. Schulte HM, Benker G, Reinwein D, Sippell WG, Allolio B. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(5): 1426–30.
45. Greening JE, Brain CE, Perry LA, Mushtaq I, Sales Marques J, Grossman AB, et al. Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. *Horm Res* 2005; 64(3): 140–3.
46. Drake WM, Perry LA, Hinds CJ, Lowe DG, Reznick RH, Besser GM. Emergency and prolonged use of intravenous etomidate to control hypercortisolemia in a patient with Cushing's syndrome and peritonitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10): 3542–4.
47. Soh LM, Gunganah K, Akker SA, Jones P, Khachi H, Dodzo K, et al. Etomidate in the emergency management of hypercortisolemia. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 727–8.
48. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 137–43.
49. van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4): 621–6.
50. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(4): 473–81.
51. Uwaifo GI, Koch CA, Hirshberg B, Chen CC, Hartzband P, Nieman LK, et al. Is there a therapeutic role for octreotide in patients with ectopic Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 710–17.