



Болезнь Кушинга. E24.0

Клинический случай №12



Пациентка В. 29 лет была госпитализирована в больницу de Santa Maria.

Жалобы:

- головные боли,
- прибавка в весе на 8 кг,
- растяжки на теле,
- слабость.

Анамнез заболевания.

- В течение 1 года пациентку беспокоят мигреноподобные головные боли, с периодичностью примерно раз в месяц вне менструального периода.
- Прибавке в весе около 8 кг с 20 лет, возможно, связанная с пристрастием к углеводам в периоды стресса на работе.
- Растяжки на бедрах, тонкие, белые и объясняемыми увеличением веса.
- Пациентка решительно настаивала на том, что она всегда очень уставшая и что форма ее тела изменилась.



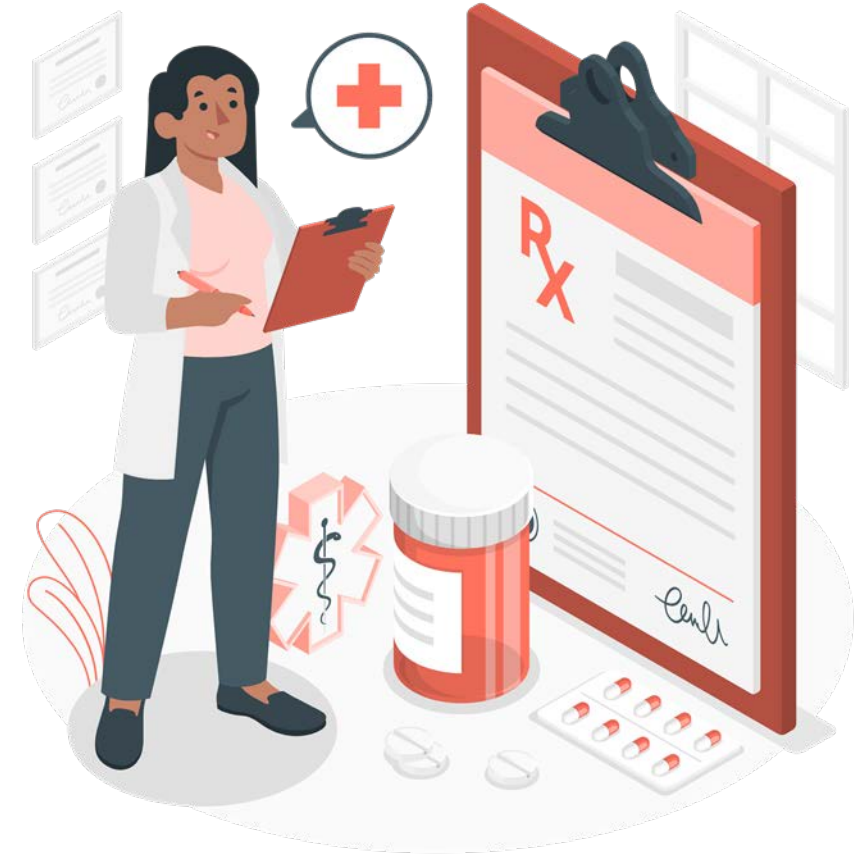
Анамнез заболевания.

- У пациентки не было ни сахарного диабета, ни таких симптомов, как повышенная жажда и частое мочеиспускание. Артериальное давление было нормальным без каких-либо лекарств или сердечно-сосудистых симптомов.
- Менструальные циклы были регулярными при приеме противозачаточных таблеток, прерванных за 2 месяца до этого, без жалоб на гирсутизм или угревую сыпь. Предыдущих попыток беременности не было.
- Явных дефектов зрения не было, других неврологических жалоб не было. Гиперметропия была устранена несколько лет назад офтальмологической хирургией. Других заболеваний и жалоб не зарегистрировано.



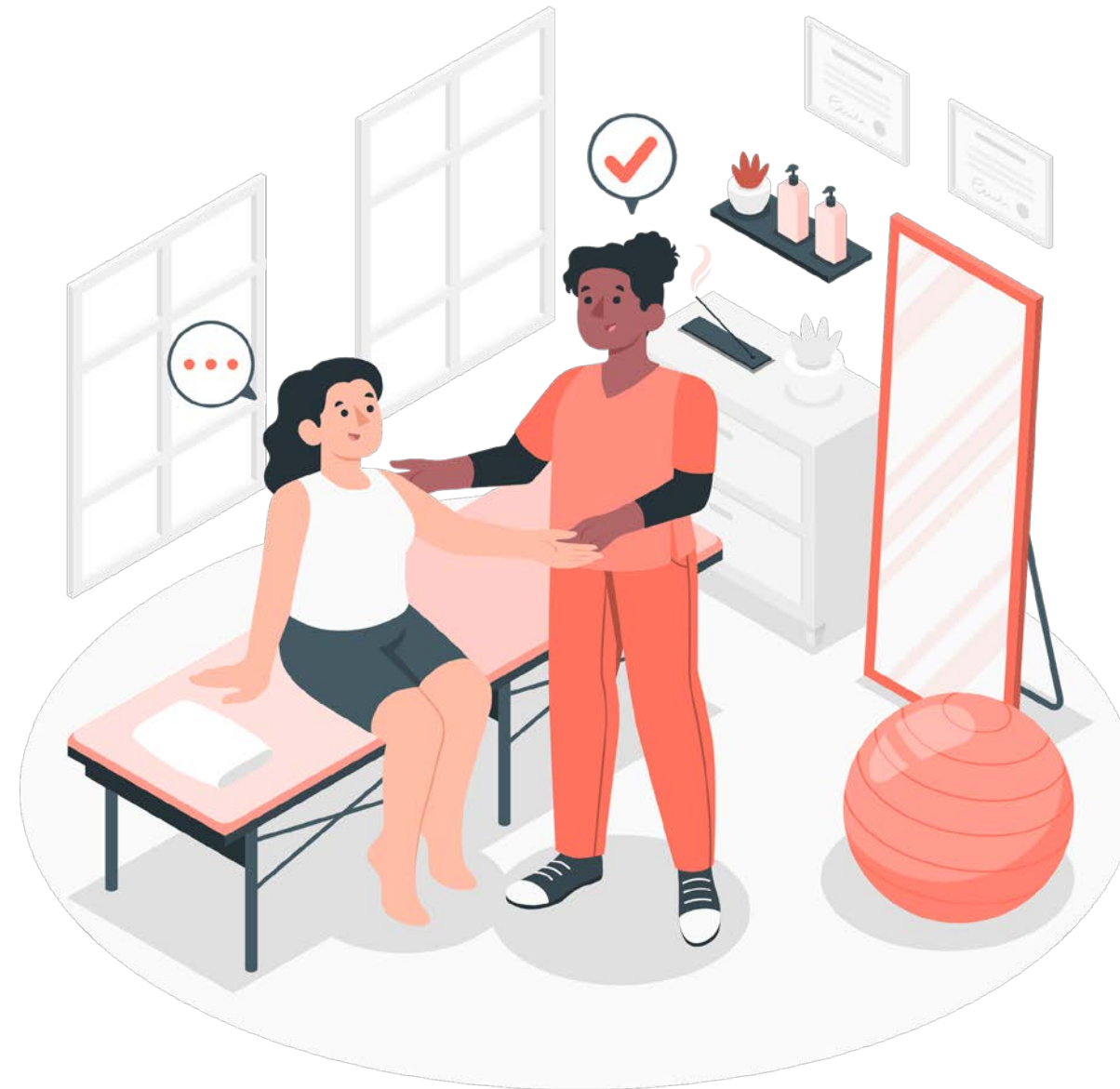
Анамнез жизни.

- Жительница Кавказа.
- Не замужем.
- Работает практикующей медсестрой в государственной центральной больнице в Лиссабоне.
- Отрицает курение, употребляет алкоголь редко (этанол < 40 г в неделю) и не принимает никакие лекарства.
- Ее отец, 57 лет, был здоров, за исключением высокого АД.
- У матери, 56 лет, ранее диагностировали карциному молочной железы и неходжкинскую лимфому, оба заболевания излечены.
- Старший брат в возрасте 35 лет был здоров.



Физикальный осмотр.

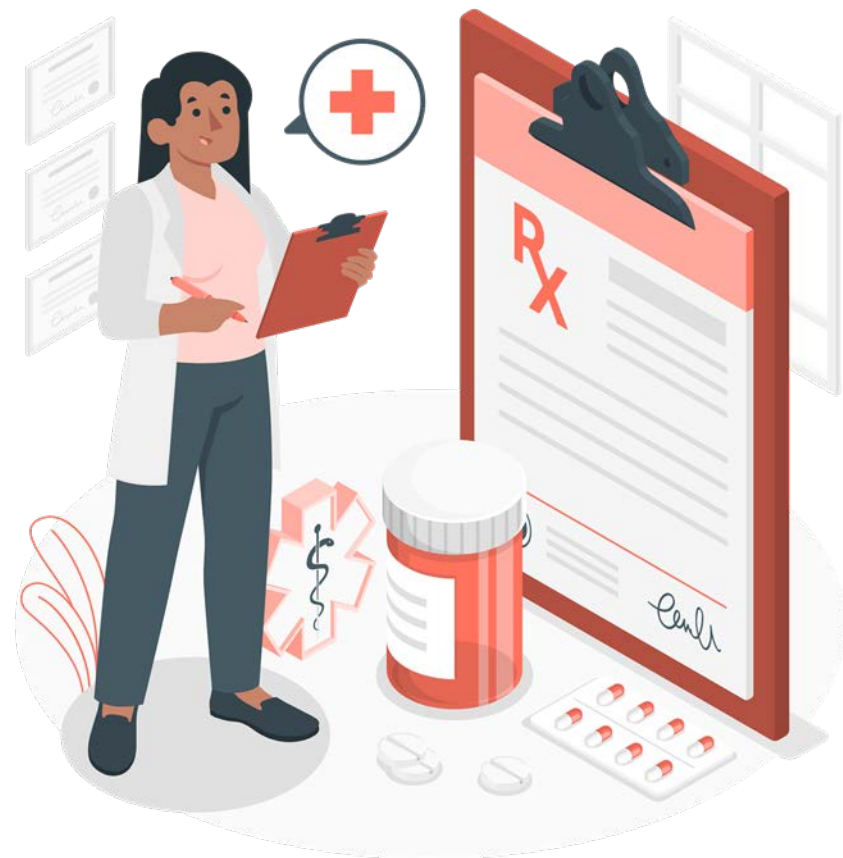
- Состояние удовлетворительное.
- Температура в 36С.
- Рост 174 см, вес 69 кг, ИМТ=22,8 кг/м².
- Алопеции, гирсутизма или акне нет.
- ЧДД = 16 в мин., дыхание везикулярное, хрипов нет.
- АД 130/75 мм рт. ст. в положении лежа на правой руке, ЧСС 80/мин, ЧДД 16 в мин.
- При осмотре живота болезненности не выявлено, пальпируемых образований нет, кишечные шумы в норме; стрий на животе не было.
- Неврологическое обследование в норме. Пациентка тревожная.



Лабораторные исследования.

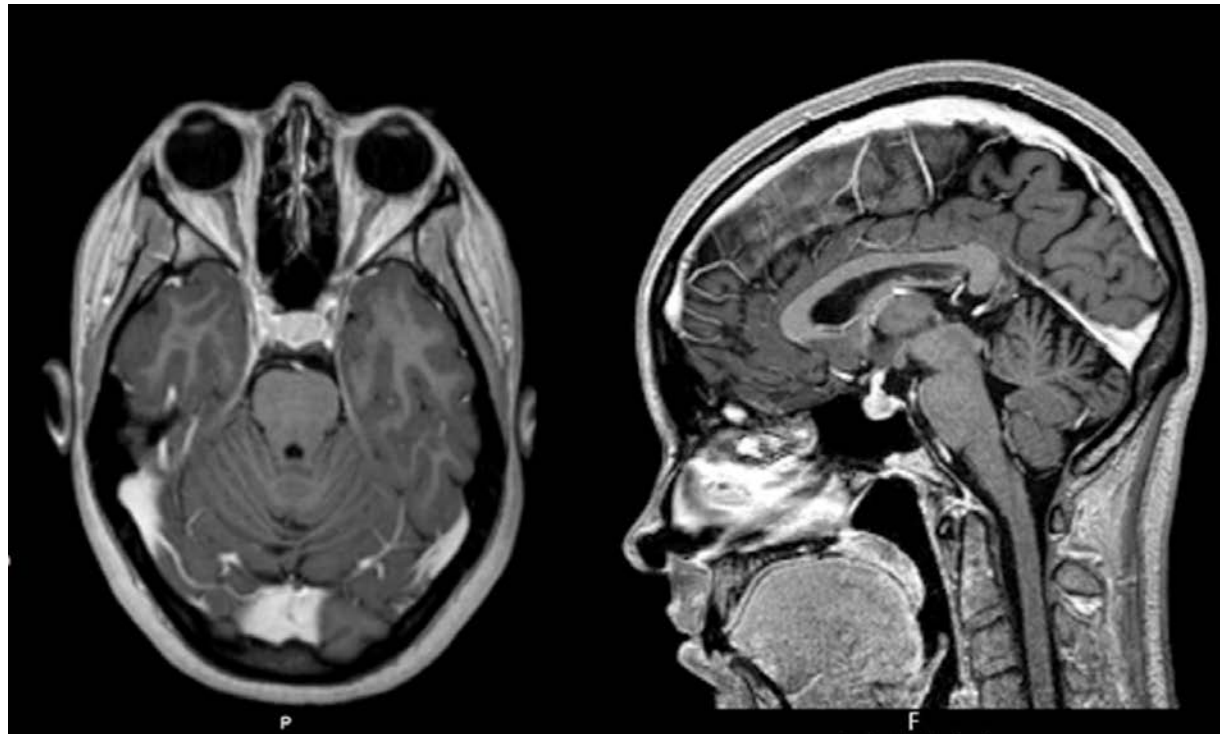
До поступления пациентка была обследована в другом учреждении:

- Полный анализ крови без гематологических или биохимических отклонений.
- Однако в 9:00 АКТГ составлял 40 пг/мл (норма: 7–63), кортизол 25 мкг/дл (норма: 10–20) и кортизол в моче за 24 часа 596 мкг (норма: < 285).
- Обнаружены нормальные значения гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1, свободного Т4, ТТГ, пролактина, ФСГ и ЛГ.
- Был проведен ночной тест с дексаметазоном (1,0 мг перорально через 24 часа) со значением кортизола в 8:00 следующего утра 29 мкг/дл.
- Амбулаторно был проведен длительный тест с низкими дозами дексаметазона (0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) со значением кортизола 39 мкг/дл в 8:00 после последней дозы.
- Длительный тест с высокими дозами дексаметазона (2 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) показал уровень кортизола 2,9 мкг/дл в 8:00 после последней дозы.



Инструментальные обследования.

- По данным МРТ головного мозга, которое было проведено до госпитализации, определялось интраселлярное образование размером 19×13 мм, достигающее до зрительных нервов, без латеральной инвазии кавернозных синусов.
- Эта масса, заполняющая весь гипофиз, была гипоинтенсивной как на T1-, так и на T2-взвешенных срезах с гомогенным поглощением контраста.
- Отмечалось расширение ножки гипофиза, нейрогипофиз четко не определялся.



Проведенные исследования в стационаре.

- Неспецифические маркеры нейроэндокринных опухолей были нормальными: хромогранин А: 1,9 (норма: < 3) и нейрон-специфическая енолаза: 21 (норма: <18).
- В частности, в отношении оси гипофиз-надпочечники были получены следующие параметры:
 - АКТГ: 48 пг/мл (норма: 7–63),
 - кортизол: 20 мкг/дл (норма: 10–20),
 - сульфат дегидроэпиандростерона (ДГЭАС): 370 мкг/дл (норма: 35 - 430);
 - 17ОНР: 2,2 нг/мл (норма: 0,2–4,7);
 - соединение S: 2,5 нг/мл (норма: < 8);
 - альдостерон: 111 пг/мл (норма: 10–180);
 - ренин: 5,3 мкЕд/мл (норма: 2–20);
 - кортизол в моче за 24 часа: 1059 мкг (норма: < 285).



Проведенные исследования.

Тесты с дексаметазоном и десмопрессинном:

Table 1. Circadian Rhythm and Rapid Overnight Dexamethasone (1.0 mg PO at 24 h) Test

	9 h	19 h	24 h	8 h (post Dex)
ACTH (pg/mL)	48	36	32	17
Cortisol (µg/dL)	20	14	14	9

ACTH: adrenocorticotrophic hormone; PO: orally; Dex: dexamethasone.

Table 2. Prolonged Low (Dexamethasone 0.5 mg 6/6 h for 48 h) and High (Dexamethasone 2 mg 6/6 h for 48 h) Tests

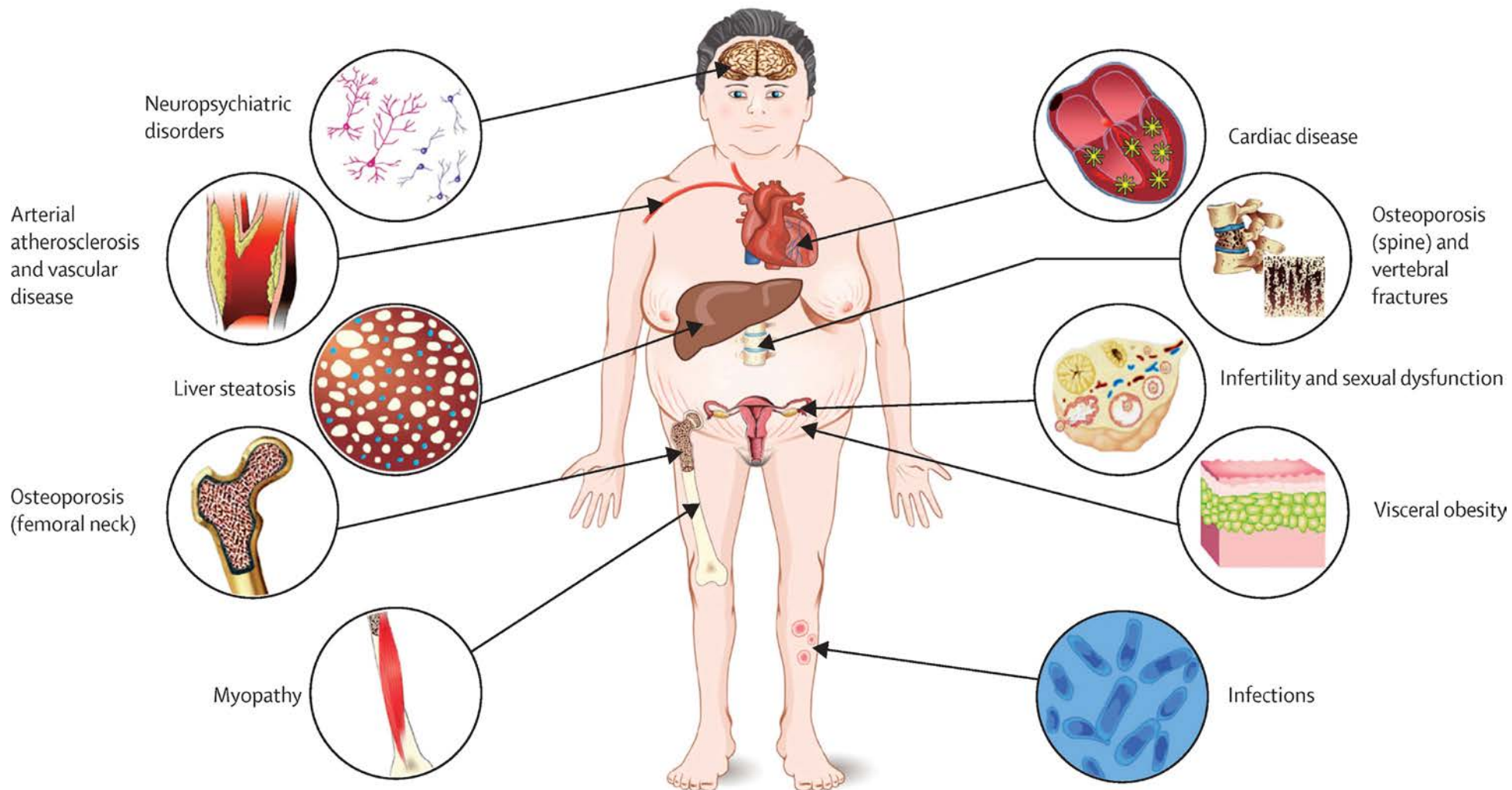
	24 h	48 h	72 h	96 h
ACTH (pg/mL)	34	46	8	12
Cortisol (µg/dL)	8	15	0.7	0.7

ACTH: adrenocorticotrophic hormone.

Table 3. CRH Test (hCRH 100 µg, IV, Bolus at Time 0)

	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
ACTH (pg/mL)	44	39	42	47	57	70	57
Cortisol (µg/dL)	32	29	28	29	31	35	33

IV: Intravenous; CRH: corticotropin-releasing hormone; ACTH: adrenocorticotrophic hormone.

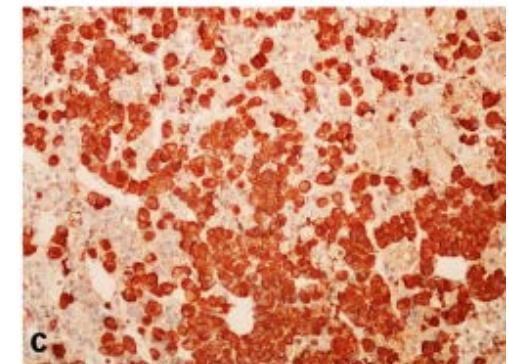
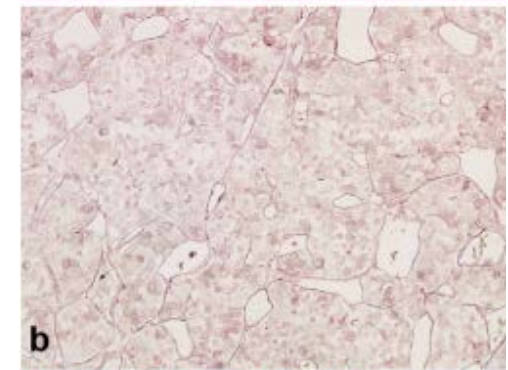
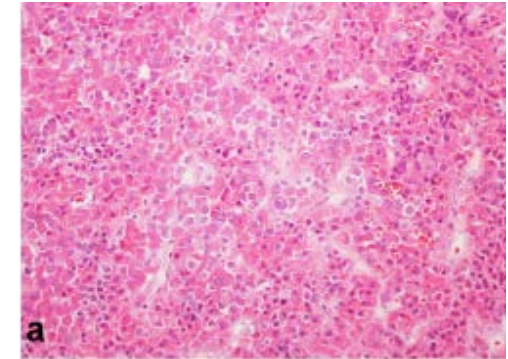


ДИАГНОЗ

Болезнь Кушинга неизвестной этиологии.

Лечение и динамика состояния:

- Через полгода сублабиальным разрезом и трансфеноидальным путем удалена аденома гипофиза. Операция прошла без осложнений.
- При патологоанатомическом исследовании (рис. 3) выявлены фрагменты аденогипофиза и нейрогипофиза, а также фрагменты с рисунком солидной аденомы, часть с эозинофильной, часть со светлой цитоплазмой; митозов не обнаружено, анизокариоз легкой и средней степени тяжести; и Ki67 был менее 3%. Некоторые клетки окрашивали на АКТГ с помощью иммуноцитохимии.
- На пятый день после операции (8:00 утра) были получены следующие значения: АКТГ 37 пг/мл и кортизол 9 мкг/дл. Через две недели после операции значения были следующими: АКТГ 48 пг/мл и кортизол 25 мкг/дл.



Динамика состояния:

- Через 6 месяцев, не получая медикаментозного лечения, пациентка сохраняла те же жалобы, что и раньше, а менструальные циклы не возобновлялись после приостановки приема противозачаточных таблеток. Эти жалобы оказывали значимое влияние на качество жизни пациентки.
- Лабораторные исследования: АКТГ: 44 пг/мл, кортизол: 17 мкг/дл, кортизол в моче за 24 часа: 364 мкг. Кортизол после введения дексаметазона (1,0 мг) накануне вечером: 15 мкг/дл.
- Повторное МРТ не выявила каких-либо аномалий гипофиза, за исключением стойкого расширения ножки гипофиза.



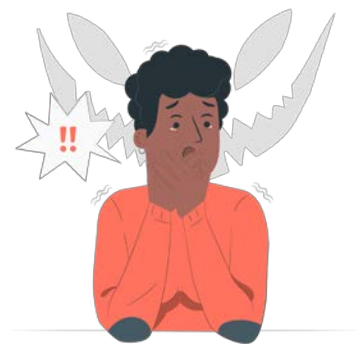
Рисунок 4. Последнее МРТ с выраженным расширением ножки гипофиза.

Обсуждение диагноза:



- Это действительно очень нетипичный случай болезни Кушинга (БК). Несмотря на настойчивость пациентки, не было никаких объективных клинических признаков гиперкортицизма, за исключением аменореи, и, возможно, эмоциональных изменений, характерных для пациентов с БК.
- Не было обнаружено центрального распределения жира, проксимальной миопатии или пурпурных широких кожных стрий, которые четко характеризуют гиперкортицизм; не было ни сахарного диабета, ни непереносимости глюкозы, ни высокого АД, ни дислипидемии, ни остеопении или остеопороза, ни переломов в анамнезе или тромботических явлений в анамнезе; не было гирсутизма или акне; дефектов полей зрения не было, а головные боли легче объяснить мигренью.
- Аналитические данные неоднократно и недвусмысленно выявляли гиперкортизолизм (см. 24-часовой кортизол в моче). Интересно, что циркадный ритм почти не менялся, так как значения в 19-20 часов примерно вдвое меньше, чем в 8-9 часов, что очень редко встречается при БК; однако полуночные значения кортизола были однозначно повышены.

Обсуждение диагноза:



- Селективное удаление аденомы гипофиза, когда это возможно, является единственным методом лечения БК, не смотря на то, что преимущества этого лечения не доказаны при легком или субклиническом течении заболевания.
- Однако операция оказалась неэффективной, что можно было оценить в раннем послеоперационном периоде. Через 6 месяцев имеются явные признаки персистенции заболевания после операции с выраженным неподдающимся подавлению гиперкортицизмом. Однако гиперкортицизм, по-видимому, уменьшился почти наполовину.
- Поэтому была предпринята попытка медикаментозной терапии. Как это часто бывает при БК, но необычно для других опухолей гипофиза, октреосканирование было отрицательным; но, несмотря на это, предпринимались попытки терапии аналогами соматостатина, но безуспешно.

Обсуждение диагноза:



- Была предпринята попытка дофаминергической терапии с помощью каберголина, что оказалось эффективным, по крайней мере, в течение некоторого времени, но далее произошел феномен ускользания. Достаточно интересно, что допаминергическая терапия, как сообщается, эффективна в основном при кортикотрофных аденомах промежуточной доли. Новые методы лечения, направленные на внутриклеточные медиаторы роста и функции кортикотрофов, еще не доступны в клинической практике.
- На данный момент у врачей нет окончательного диагноза и, что еще более важно, нет четкого варианта лечения. Пациентке было рекомендовано забеременеть, предполагая, что это произойдет спонтанно, и что БК не осложнит беременность, учитывая минимальные клинические признаки. После чего можно было бы снова рассмотреть возможность хирургического вмешательства на гипофизе.



Авторы клинического случая: Joao Martin Martinsa,
Catarina Martins Maiab, Jose Miguensc, Dolores Lopez
Presad

Journal of Endocrinology & Metabolism
Volume 12, Number 1, February 2022, pages 40-48

<https://www.jofem.org/index.php/jofem/article/view/784/284284564>