

УДК: 616.895.87

Протченко Д.В.

*Студент 5 курс, педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Шумский И.В.,

*Студент 5 курс, Международный факультет,
специалитет “Педиатрия”*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Россия, г. Москва

Конаныхин В.А.,

*Студент 5 курс, педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Тюркина Ю.А.,

*Студент 5 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

АКТГ-НЕЗАВИСМЫЙ СИНДРОМ КУШИНГА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ОДНОСТОРОННЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

Аннотация: В статье представлены случаи двух пациентов, у которых синдром Кушинга был вызван односторонней гиперплазией надпочечников. У обоих наблюдались признаки клинического гиперкортицизма, а также метаболические, сердечно-сосудистые и остеопоротические осложнения. Односторонняя гиперплазия надпочечников - очень редкая этиология АКТГ-

независимого синдрома Кушинга, часто ошибочно принимаемая за аденому при КТ, и только патологическое исследование может подтвердить диагноз.

Ключевые слова: Кортизол, АКТГ-независимый синдром Кушинга, синдром Иценко-Кушинга, макронодулярная гиперплазия, аденома надпочечника.

Abstract: We discuss the case of two patients who present Cushing syndrome due to unilateral adrenal hyperplasia. They presented the signs of clinical hypercorticism as well as metabolic, cardiovascular and osteoporotic complications. Unilateral adrenal hyperplasia is a very rare etiology of ACTH-independent Cushing syndrome, often mistaken for adenoma on CT and only pathological examination can confirm the diagnosis.

Keywords: Cortisol, adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing syndrome, Icenso-Cushing syndrome, macronodular hyperplasia, adrenal adenoma.

1. Введение

Синдром Кушинга описывает хроническую супрафизиологическую секрецию кортизола. Примерно в 15-20 % случаев синдрома Кушинга имеет место первичная надпочечниковая этиология. Кортизол секретируется односторонней аденомой или карциномой, или, реже, макронодулярной или макронодулярной гиперплазией [1,2]. Макронодулярная гиперплазия является исключительной причиной синдрома Кушинга; мы рассматриваем два случая, при которых макронодулярная гиперплазия КТ была ошибочно принята за аденомы надпочечников, пока анатомопатологическое исследование не подтвердило диагноз.

2. Клинические случаи

Первый клинический случай описывает 60-летнюю пациентку, у которой в течение последнего года отмечалась прибавка в весе на 15 кг, преимущественно лицевого и торакоабдоминального характера, синдром

полиурии-полидипсии и боли в правом бедре. Она была госпитализирована для диагностики и лечения. Физикальное обследование при поступлении показало: рост 150 см; вес 72 кг; талия 120 см; артериальное давление 170/90 мм рт. ст.; уровень глюкозы в капиллярной крови 2,19 г/л, типичная клиническая картина гиперкортицизма с наличием болезненности в бедре при движении без ограничения движений. Лабораторные исследования уровня гормонов выявил повышение уровня свободного кортизола в моче до 4 раз выше нормы, адренкортикотропный гормон (АКТГ) в плазме крови находился на нижней границе нормы - 14 мкг/мл (10-60). КТ надпочечников выявила четко очерченное образование в правом надпочечнике размером 46 x 33 мм, неоднородно принимающее контрастный препарат, левый надпочечник был нормальным, негипертрофированным.

В качестве осложнений гиперкортицизма у пациентки были диабет, дислипидемия, гиперурикемия, повышенное артериальное давление, диффузная деминерализация костей, осложненная асептическим некрозом головки правой бедренной кости, диагностированным на стандартной рентгенографии бедра и таза, в связи с чем она была выписана и получала бисфосфонаты для лечения остеопороза. После постановки диагноза АКТГ-независимого синдрома Кушинга была проведена лапароскопия с адреналэктомией правого надпочечника, послеоперационные последствия включали в себя возникновение острой надпочечниковой недостаточности на третий день после операции, которая рассматривалась как признак ремиссии, пациентка получала заместительную терапию.

Гистологическое исследование с дополнительным иммуногистохимическим исследованием выявило правый надпочечник размером 50 x 40 x 25 мм, узелки размером от 0,5 до 1,5 см, с узелками желтого цвета. Микроскопическое исследование выявило гиперплазию паренхимы надпочечников с увеличением количества спонгиоцитов, дополнительное

иммуногистохимическое исследование показало экспрессию цитокератина и хромогранина А в пользу гиперплазии.

Ремиссия клинически определялась исчезновением клинических признаков гиперкортицизма; вес пациентки снизился с 72 до 56 кг; уровень глюкозы в крови натощак составил 1,10 г/л, а постпрандиальный уровень глюкозы - 1,30 г/л. С другой стороны, сохранялась артериальная гипертензия, хотя и менее выраженная, с давлением 150/80 мм рт. ст. Гликозилированный гемоглобин составлял 7 %, уровень кальция/фосфора в плазме и моче, а также липидный профиль были в норме. Уровень кортизола в восемь утра составлял 38,22 мкг/л (62-194), была продолжена заместительная терапия гидрокортизоном.

Второй клинический случай описывает 48-летнюю пациентку, у которой с 2009 года отмечалось увеличение веса, преимущественно на лице и в торакоабдоминальной области, а также эритроз лица и боли в суставах, была госпитализирована. Физикальное обследование при поступлении показало: рост 145 см, вес 82 кг, артериальное давление 180/85 мм рт. ст., глюкоза в капиллярной крови 0,91 г/л, типичная клиническая картина гиперкортицизма с наличием боли при пальпации груднопоясничного отдела позвоночника. Гормональный анализ выявил повышенный в два раза от нормы уровень УФК - 520 мкг/24 ч, АКТГ в плазме - 18 мкг/мл (10-60). КТ надпочечников показала, что правый надпочечник содержит узелок, который увеличивается вскоре после введения контрастного вещества и имеет размер около 28 мм, левый надпочечник имеет нормальную негипертрофическую морфологию. Высокое артериальное давление, гипертрофия левого желудочка, выявленная на эхокардиографии, и депрессия - все это осложнения гиперкортицизма, которые были обнаружены у пациентки.

После установления диагноза "синдром Кушинга" была выполнена лапароскопическая адреналэктомия правого надпочечника. При гистологическом исследовании был обнаружен правый надпочечник размером 45 x 30 мм. В многочисленных образцах паренхима надпочечника окружена тонкой, иногда умеренно толстой фиброзной оболочкой. При микроскопическом исследовании выявлена гиперплазия паренхимы надпочечников с вовлечением клеток медуллы и коры с преобладанием спонгиоцитов.

Через пять лет после операции клиническая картина характеризовалась регрессом признаков синдрома Кушинга и сохранением небольшого эритроза лица, вес снизился с 82 до 64 килограммов, хотя у пациентки сохранялось высокое артериальное давление, но оно было менее выраженным, измерялось на уровне 160/90 мм рт. ст. Плазменная и мочевая фосфокальциевая панель, а также липидная панель были в норме, УФК - 197 ммоль/24 ч (40-200), уровень кортизола в 8 утра также был в норме - 132,70 нг/л.

3. Обсуждение

АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный макронодулярной гиперплазией надпочечников, впервые был описан в 1964 году, было опубликовано несколько серий случаев двусторонней гиперплазии надпочечников (макро- или макронодулярной), в то время как односторонняя узловатая гиперплазия надпочечников является более редкой причиной АКТГ-независимого синдрома Кушинга, и по этому поводу было опубликовано мало исследований [1-6]. С эпидемиологической точки зрения, АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный односторонней макронодулярной гиперплазией надпочечников, проявляется в крайних возрастных группах, в основном между 50 и 60 годами [7], двум пациентам было 60 и 48 лет. Чаще всего это спорадические случаи; до сих пор не сообщалось о подобных случаях в семейном анамнезе. Клинически большинство пациентов на момент

постановки диагноза имеют типичные признаки синдрома Кушинга. Биологический уровень АКТГ обычно очень низкий; у первого пациента уровень АКТГ был на нижней границе нормы, в то время как у второго пациента он был нормальным, что также было обнаружено в нескольких случаях в литературе [8-10].

На компьютерных томограммах односторонняя гиперплазия надпочечников выглядит как масса плотной ткани и часто ошибочно принимается за аденому надпочечника [11-13]. Адреналэктомия обычно выполняется с помощью лапароскопии [14,15]. Диагноз подтверждается после операции при патологоанатомическом исследовании [16-18], которое показывает узелки в ткани надпочечника желто-бурого цвета на макроскопическом уровне, а также наличие компактных и губчатых клеток на микроскопическом уровне [19], что свидетельствует в пользу макронодулярной гиперплазии, которую не следует путать с двусторонней макронодулярной гиперплазией. Тем не менее, необходимо начать тщательный гормональный и рентгенологический мониторинг оставшегося надпочечника в течение длительного периода после операции [20].

4. Заключение

Односторонняя надпочечниковая гиперплазия - редкая этиология АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Пациенты с односторонней гиперплазией надпочечников имеют типичные клинические проявления синдрома Кушинга, такие как набор веса, повышенное артериальное давление, гипергликемия, клинические проявления остеопороза. Чаще это пациенты в возрасте 50-60 лет, не имеющих семейного анамнеза по данному состоянию. Односторонняя гиперплазия надпочечников часто ошибочно принимается за аденому при КТ, при этом только патологическое исследование может подтвердить диагноз. После оперативного лечения наблюдается регресс клинических проявлений синдрома Кушинга, однако могут быть остаточные явления. Так же требуется

рентгенологический мониторинг и контроль функции оставшегося надпочечника после оперативного вмешательства и получение заместительной терапии при необходимости.

Библиографический список:

1. Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing's syndrome. *BMJ*. 2013 Mar 27;346:f945.
2. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:497–505.
3. 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(5):1526–40.
4. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;23(2):245–59.
5. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, Reznik RH, Wass JA. Adrenocorticotrophin-independent unilateral macronodular adrenal hyperplasia occurring with myelolipoma: an unusual cause of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Dec;41(6):827–30.
6. Denegri A, Artom N, Moretti S, Bianchi F, Ottonello L, Pende A, et al. A long-standing subtle Cushing's syndrome induced by a unilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Anesth Clin Res*. 2015;6:1.
7. Stratakis CA, Kirschner LS. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. *Horm Metab Res*. 1998 Jun-Jul;30(6-7):456–63.
8. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major

metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):669–77.

9. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Feb;80(2):261–9.

10. Ishiura Y, Takazakura E, Ojima M. A case of unilateral primary adrenal nodular hyperplasia with elevated plasma adrenocorticotropin (ACTH) *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994 Nov 20;70(9):1007–16.

11. Alaya W, Bouchahda H, Fradi A, Zantour B, Sfar MH. Macro-adrenal adenoma masking micronodular adrenal hyperplasia in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome and refractory hypokalaemia. *Pan African Medical Journal*. 2017;26:230.

12. Abs R, Nobels F, Verhelst J, Chanson P, Mahler C, Corthouts B, et al. Hyperfunctioning unilateral adrenal macronodule in three patients with Cushing's disease: hormonal and imaging characterization. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129(4):284–290.

13. Verma A, Mohan S, Gupta A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: imaging findings of a rare condition—a case report. *Abdom Imaging*. 2008;33(2):225–9.

14. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 2005 Dec;118(12):1340–6.

15. Chiodini I. Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1223–36.

16. Agboola-Abu CF, Garba MR, Elesha SO, Obiora AA, Kuku SF. Unilateral macronodular adrenal hyperplasia as an unusual cause of Cushing's syndrome—a case study. *West Afr J Med*. 1999;18(2):124–129.

17. Borretta G, Terzolo M, Cesario F, Meineri I, Pia A, Angeli A. Coexistence of unilateral adrenal macronodule and Cushing's disease: report of two cases. *J Endocrinol Invest*. 1996 Feb;19(2):131–5.

18. Otsuka F, Ogura T, Nakao K, Hayakawa N, Mimura Y, Yamauchi T, et al. Cushing's syndrome due to unilateral adrenocortical hyperplasia. *Intern Med.* 1998;37(4):385–90.

19. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondini I, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery.* 2012;152(6):991–997.

20. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):R139–52.