

УДК 616.433/616-006.55+616.071.2/616.072

DOI: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130569

Кириллюк М.Л., Дашук Т.И., Кириллюк Н.В.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

Гипофизарный синдром Кушинга. Анализ впервые выявленных случаев

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(2):211-215. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130569

Резюме. Представлено описание четырех случаев впервые выявленного гипофизарного синдрома Кушинга (ГСК). Особенности первого случая ГСК являются манифестация заболевания в виде двух спонтанных переломов костей стопы, отсутствие классических стрий на туловище и бедрах, гипокалиемии при нормогликемии, сохраненном циркадном ритме секреции кортизола. Во втором случае ГСК — первая, по-видимому, манифестация заболевания в виде компрессионного перелома позвоночника на фоне нормогликемии, сохраненного циркадного ритма секреции кортизола, выраженной гиперандрогении надпочечникового генеза, вторичного гиперпаратиреоза и витамин-D₃-дефицитного состояния, отсутствия эозинофилов в периферической крови. В третьем случае ГСК — раннее начало (по-видимому, в 16 лет), отсутствие компрессионных переломов в анамнезе, клинически значимые нарушения менструального цикла, гипокалиемия, нарушения минерального и углеводного обмена. В четвертом случае ГСК — сахарный диабет, отсутствие переломов в анамнезе и классических стрий на коже туловища и бедер.

Ключевые слова: гипофизарный синдром Кушинга

Введение

Диагностика гипофизарного синдрома Кушинга (ГСК) лишь на первый взгляд не представляет трудностей. Среди практикующих врачей бытует мнение, что при наличии классического симптома хронической гиперкортизолемии в виде багровых стрий на коже конечностей и туловища можно своевременно и быстро поставить диагноз ГСК.

Однако часто под ГСК врачи общей практики подразумевают пубертатный диспитуитаризм, который также сопровождается классическими симптомами ГСК. Мы представляем анализ четырех впервые выявленных и подтвержденных случаев ГСК.

Случай 1. В эндокринологическое отделение Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (УНПЦЭХ, ТЭОиТ) в феврале 2017 года поступила пациентка А., 37 лет, с жалобами на головную боль, резкую утомляемость, одышку при физической нагрузке,

повышение артериального давления (АД), увеличение массы тела на 10 кг за последние несколько лет, похудение рук и ног, периодический зуд кожи, потемнение цвета лица, нарушение менструального цикла (по типу олиго- и опсоменореи), выпадение волос на голове, избыточный рост волос на лице и внутренней поверхности бедер, боль в голеностопных суставах, судороги в нижних конечностях перед сном. *Anamnesis morbi:* увеличение массы тела началось 3 года назад, позже появилось изменение цвета лица. В ноябре 2013 года произошел спонтанный (при ходьбе) перелом плюсневых костей справа, а в июне 2014 года — спонтанный перелом плюсневых костей слева. Лечение: иммобилизация, препараты кальция с витамином D₃. *Объективные данные.* При осмотре состояние больной средней степени тяжести. Отмечаются депрессия, молчаливость. Больная гиперстенического телосложения, ИМТ — 28,1 кг/м², окружность живота — 118 см, окружность бедер — 111 см. Кожные покровы по-

вышенной сухости, местами красно-синюшного цвета (особенно лицо), с подчеркнутостью сосудов и с очагами гиперпигментации (рис. 1), в области подмышечных впадин отмечаются легко-розовые тонкие стрии и шелушение. На лице — усиленный рост пушковых волос. Единичные акне. Отложение жира преимущественно на животе и спине в виде «горба буйвола» (рис. 2). Язык обложен белым налетом. АД — 152/112 мм рт.ст. Пульс — 88 в мин, границы сердца не смещены. Тоны сердца приглушенные, акцент второго тона над аортой. Живот слегка вздутый. Печень увеличена — +2 см. Периферических отеков нет. Стул учащенный, до 2–3 раз в сутки, мочеиспускание свободное. *Основные результаты обследования.* УЗИ: печень увеличена на 2 см за счет обеих долей. Ткань гиперэхогенна за счет жировой инфильтрации ткани. МРТ: картина кистовидного объемного образования аденогипофиза с инфраретролатероселлярным ростом (рис. 3). Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с пероральным контрастом: признаки выраженных гиперпластических процессов в обоих надпочечниках, гепатомегалия. Денситометрия (DXA): минеральная плотность костной ткани общая — 1,253 г/см² (норма), L1–L4 — 1,223 г/см²



Рисунок 1. Пациентка А. Кожа лица повышенной сухости, местами красно-синюшного цвета, с подчеркнутостью сосудов, усилен рост пушковых волос



Рисунок 2. Пациентка А. Отложение жира преимущественно на животе и спине в виде «горба буйвола». Кожные покровы красно-синюшного цвета. Руки тонкие

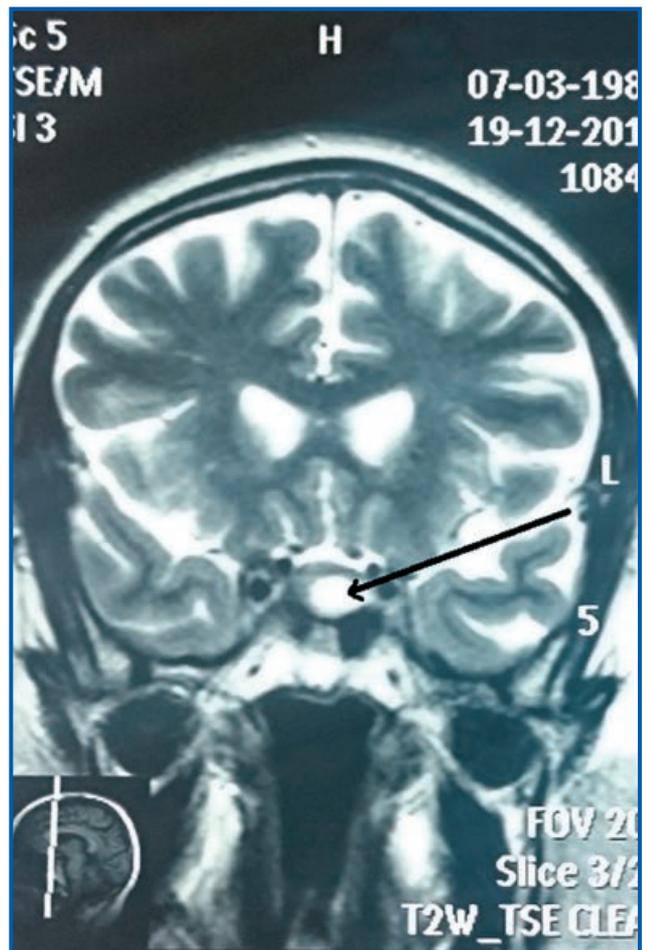


Рисунок 3. МРТ гипофиза пациентки А.: в области турецкого седла картина кистовидного объемного образования аденогипофиза с инфралагероселлярным ростом

(норма), LF — 0,968 г/см² (норма), RF — 0,924 г/см² (норма). *Окулист*: глубокие среды прозрачны, диск зрительного нерва бледно-розовый, четкий, сосуды сужены. *Дерматолог*: диффузные изменения кожи. *Невропатолог*: цереброастенический синдром. Вестибулопатия. Цервикоторакалгия. Кифоз, сколиоз позвоночника. Начальная периферическая сенсорная полинейропатия. *Кардиолог*: артериальная гипертензия, I ст., стадия II (гипертрофия миокарда левого желудочка), риск высокий, сердечная недостаточность I ст. с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Нейрохирург*: болезнь Иценко — Кушинга, инвазивная аденома гипофиза. Рекомендовано оперативное эндоскопическое трансназальное удаление опухоли. *Общий анализ крови*: лейкоц. — 7,7 Г/л, нейтр. — 75 %, мон. — 9,0 %, лимф. — 17,1 %, эоз. — 1,3 %, баз. — 0,9 %. Скорость оседания эритроцитов — 22 мм/ч. Глюкоза венозной крови — 5,59 ммоль/л, натрий — 138 ммоль/л, калий — 4,66 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,18 ммоль/л, кальций общий — 2,54 ммоль/л (норма — 2,15–2,5), коэффициент атерогенности — 5,53 (норма — до 3,0). *Гормональное обследование*: кортизол крови — 27,16 мкг/дл (6,2–19,4) от 25.01.2017, 38,1 мкг/дл от 08.12.2016, после ночной дексаметазоновой пробы — 19,8 мкг/дл; кортизол слюны — 3,4 нг/мл (0,2–4,4) от 23.12.2016, свободный кортизол в суточной моче — 719,7 мкг/24 ч (50–190); адренокортикотропный гормон (АКТГ) — 70,924 пг/мл (7–63) от 25.01.2017, 33 пг/мл (6–58) от 09.02.2017, после дексаметазоновой пробы (1 мг на ночь) — 28 пг/мл; пролактин — 26,5 нг/мл (1,8–20,3); тиреотропный гормон (ТТГ) — 1,81 мкМЕ/мл (0,27–4,2) от 08.12.2016. *Рекомендации*: оперативное лечение у нейрохирурга.

Случай 2. В поликлиническое отделение УНПЦЭХ ТЭОиТ в октябре 2017 года обратилась пациентка Б., 49 лет, с жалобами на значительную слабость и утомляемость, периодические отеки конечностей (правая кисть, левая голень), округлость лица, похудение конечностей, повышение АД, нарушение менструального цикла (аменорея), увеличение массы тела, красные полосы на коже живота. В анамнезе — компрессионный перелом позвонка в грудном отделе позвоночника (2011 год). *Основные результаты амбулаторного обследования*: общий анализ крови: нейтр. — 11,39 Г/л, мон. — 5,8 %, лимф. — 7,3 %, эоз. — 0 %, баз. — 0,3 %. Глюкоза (венозная кровь) натощак — 4,5 ммоль/л, средний уровень глюкозы — 5,6 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 5,6 % (норма); натрий — 144 ммоль/л; калий — 3,48; 4,05 ммоль/л; кальций ионизированный — 1,25 ммоль/л (1,09–1,35); 1,10 ммоль/л (1,13–1,32); фосфор крови — 1,1 ммоль/л (0,78–1,65); 0,55 ммоль/л (0,81–1,45); витамин D₃ общий (25(ОН)D) — 6,2 нг/мл. *Гормональное обследование*: АКТГ — 67,0 пг/мл (5–46), 126,0 пг/мл (6–58), 124,0 пг/мл (5–46); свободный кортизол в суточной моче — 1452,7 мкг/24 ч (58–403); кортизол венозной крови (7:00–10:00) — 48,3 (5–25), 74,65 мкг/дл (6,2–19,4); кортизол слюны — 29,91, > 30 нг/мл (0,2–4,4);

ТТГ — 1,145 (0,4–4,0), 0,75 мкМЕ/мл (0,35–4,94); ДГЭАС — 633,0; > 1000 мкг/дл (35–430); паратгормон — 339,1 пг/мл (15–65) от 08.10.2017. МРТ с контрастированием: в задней половине гипофиза, больше слева у дна турецкого седла, признаки микроаденомы (0,7 × 0,9 × 0,36 см). Пациентка направлена к нейрохирургу. *Рекомендации*: кетоконазол 200–1000 мг/сут внутрь и/или пасиреотид подкожно (600–900 мкг 2 раза в день) под контролем кортизола крови и суточной экскреции его с мочой до операции.

Случай 3. В поликлинику УНПЦЭХ ТЭОиТ в июле 2014 года обратилась пациентка Ч., 18 лет, с жалобами на повышение АД до 170/135 мм рт.ст., увеличение массы тела на более чем 10 кг, избыточный рост волос на лице, туловище, покраснение лица, красные полосы на передней и боковой поверхности живота. Жалобы появились 2 года назад. *Основные результаты обследования*: натрий — 144 ммоль/л; калий — 3,48, 4,3 ммоль/л; кальций общий — 2,42 ммоль/л (2,18–2,60). *Гормональное обследование (2017 год)*: АКТГ — 70,0 пг/мл (6–58); свободный кортизол в суточной моче — 894,0 мкг/24 час (28,5–213,7); кортизол венозной крови (7:00–9:00) — 25,4 мкг/дл (4,3–22,4); пролактин — 12,0 нг/мл (2,8–29,2), мономерный пролактин — 11,4 нг/мл (2,8–20,4); суточная экскреция 17-оксикортикостероидов (сумм.) — 25,24 мкмоль/сут (6–21), 17-кетостероидов (сумм.) — 42,87 мкмоль/сут (17–62), 11-оксикетостероидов — 1 мкмоль/сут (0,18–0,83), адреналин — 24,82 нмоль/сут (11–76), ванилилминдальная кислота — 34,7 мкмоль/сут (8–50). МРТ гипофиза с контрастированием: парамедианно справа изогипоинтенсивный очаг с нечеткими контурами размером 2 × 4 мм, накопление контраста в ткани гипофиза неравномерное. УЗИ и КТ надпочечников (с контрастом) без патологических изменений. *Рекомендации*: кетоконазол 600 мг/сут внутрь до оперативного нейрохирургического вмешательства.

Случай 4. В поликлиническое отделение УНПЦЭХ ТЭОиТ в сентябре 2015 года обратилась пациентка Б., 36 лет, с жалобами на повышение АД, увеличение массы тела (индекс массы тела — 32,5 кг/м²), нарушение менструального цикла (по типу олиго- и опсоменореи), высыпания на коже, диффузное выпадение волос на голове, слабость, приливы, чувство жара, гипергликемию (до 7,8 ммоль/л). *Основные результаты обследования*: глюкоза (венозная кровь натощак) — 8,59 ммоль/л, инсулин иммунореактивный — 20 мкЕд/мл (2,6–24,9), индекс НОМА — 7,63 (до 3,0), гликированный гемоглобин — 6,52 % (4,8–5,9). Коэффициент атерогенности — 3,54. *Гормональное обследование*: АКТГ — 60,8 пг/мл (7,0–63,0); кортизол сыворотки крови (7:00–10:00) — 23,93 мкг/дл (6,2–19,4); свободный кортизол в суточной моче — 240,49, 263,7 мкг/24 ч (50–190); укороченный дексаметазоновый тест (8 мг/сут): кортизол сыворотки крови — 1,63 мкг/дл, свободный кортизол в суточной моче — 94,61 мкг/24 ч. По данным МРТ в левой половине аденогипофиза визуализируется участок округлой формы (гипоин-

тенсивный) размером 4 мм. Надпочечники не изменены. *Рекомендации:* денситометрия, кетоконазол 600–1200 мг/сут внутрь до оперативного нейрохирургического вмешательства. С декабря 2015 года по январь 2017 года больная прошла курс традиционной паллиативной лучевой терапии (42 Гр, ЛУ Clinac 2100), через две недели после этого уровень АКТГ уменьшился до 13,3 пг/мл (норма — до 46). Пациентка продолжает прием кетоконазола внутрь в дозе 600 мг/сут. *Рекомендации:* консультация нейрохирурга, МРТ гипофиза и суточная экскреция кортизола с мочой в динамике.

Обсуждение

В представленных случаях всем женщинам был установлен диагноз: кортикотропиномы (микроаденомы, кистаденомы) гипофиза (ГСК) средней либо среднетяжелой степени тяжести с осложнениями в виде артериальной гипертензии, гормонально-метаболического ожирения, сахарного диабета, алопеции, гирсутного синдрома, остеопороза или дисменореи.

В первом случае диагноз ГСК подтвержден как клиническими признаками, так и данными МРТ (микроаденома), МСКТ (гиперплазия обоих надпочечников), лабораторными данными (прежде всего увеличение суточной экскреции кортизола с мочой и повышение уровня АКТГ крови, отсутствие супрессии АКТГ после малой дексаметазоновой пробы). Особенностью случая является манифестация заболевания в виде двух спонтанных переломов костей стопы, несмотря на последующие нормальные показатели DXA, отсутствие классических стрий на туловище и бедрах, гипокалиемии на фоне нормогликемии, сохраненного циркадного ритма секреции кортизола. Результаты оперативного вмешательства или другого метода лечения неизвестны.

Во втором случае диагноз ГСК в условиях поликлиники был установлен на основании как клинических признаков гиперкортицизма, так и данных МРТ (микроаденома), клинико-лабораторных данных (увеличение суточной экскреции кортизола с мочой и повышение уровня АКТГ в крови). Особенностями данного случая являются первая, по-видимому, манифестация заболевания в виде компрессионного перелома позвоночника (хотя он и не характерен для ранних сроков заболевания), нормогликемия, сохраненный циркадный ритм секреции кортизола, выраженная гиперандрогения надпочечникового генеза, вторичный гиперпаратиреоз и витамин-D₃-дефицитное состояние, отсутствие эозинофилов в периферической крови. Дальнейшие результаты лечения неизвестны.

Особенностью третьего случая ГСК является раннее начало (по-видимому, в 16 лет), поэтому в данном случае было необходимо тщательно исследовать надпочечники для исключения надпочечникового синдрома Кушинга (кортикостерома, аденокортикальная карцинома). Здесь отсутство-

вали компрессионные переломы в анамнезе, клинически значимые нарушения менструального цикла, гипокалиемия, нарушения минерального и углеводного обмена. Дальнейшие результаты лечения неизвестны.

Особенность четвертого случая ГСК состоит в том, что у пациентки развился сахарный диабет, отсутствовали переломы в анамнезе и классические стрии на коже туловища и бедер. Больная по неизвестной причине предпочла операции лучевую терапию. Дальнейшие результаты лечения пока неизвестны.

В неопубликованном собственном случае лечения АКТГ-продуцирующей микроаденомы гипофиза гамма-ножом у молодого человека с небольшими (начальными) проявлениями гиперкортицизма ремиссия заболевания наступила лишь спустя 18 месяцев от сеанса гамма-терапии, и при этом пациент был вынужден принимать после лучевой терапии кетоконазол в среднетерапевтических дозировках. Также нами наблюдался мужчина с ГСК после трансназальной аденомэктомии с *prolongatio morbi*, которому была рекомендована послеоперационная лучевая и медикаментозная терапия.

При резко выраженном спектре внешних проявлений с клинической точки зрения синдром Кушинга является очевидным. Хотелось отметить, что у больных с ГСК, как правило, аденомы гипофиза не успевают увеличиваться до больших размеров из-за раннего появления характерной клинической симптоматики и относительно быстрого подтверждения диагноза с помощью МРТ и лабораторного скрининга, что предопределяет нейрохирургическое лечение в качестве основного метода терапии как у взрослых, так и у детей, на что указывают последние рекомендации Эндокринологического общества (Endocrine Society Clinical Practice Guideline) 2015 года.

Методом хирургического лечения ГСК является трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Адреналэктомия, к счастью, канула в лету в качестве метода лечения АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, представляет сейчас исторический интерес и применяется при неverified эктопических нейроэндокринных АКТГ-продуцирующих опухолях для сохранения жизни больного и быстрого нивелирования жизнеугрожающих осложнений гиперкортицизма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Narimova GD, Madaminov KhR. The characteristics of clinical, instrumental and hormonal parameters in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome before and after the treatment. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2017;3(13):162-166. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104113 (in Russian).

2. Kyryliuk ML. *Diagnostics and treatment of pituitary Cushing's syndrome. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2014;6(62):182-193. (in Russian).

3. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J. et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):914-24. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.

4. Losa M, Picozzi P, Redaelli MG, Laurenzi A, Mortini P. *Pituitary radiotherapy for Cushing's disease. Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:107-10. doi: 10.1159/000314299.

5. Nieman LK, Biller Beverly MK, et al. *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.

6. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. *The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.

Получено 15.02.2018 ■

Кирилюк М.Л., Дашук Т.І., Кирилюк Н.В.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Гіпофізарний синдром Кушинга: аналіз уперше виявлених випадків

Резюме. Подано опис чотирьох випадків уперше виявленого гіпофізарного синдрому Кушинга (ГСК). Особливостями першого випадку ГСК є маніфестація захворювання у вигляді двох спонтанних переломів кісток стопи, відсутність класичних стрій на тулубі і стегнах, гіпокаліємії на тлі нормоглікемії, збереженого циркадного ритму секреції кортизолу. У другому випадку ГСК — перша, мабуть, маніфестація захворювання у вигляді компресійного перелому хребта на тлі нормоглікемії, збереженого циркадного ритму секреції кортизолу, вираженої гіперандрогенії наднирикового генезу, вторинного гіперпаратиреозу і вітамін-D₃-дефіцитного стану, відсутності еозинофілів у периферичній крові. У третьому випадку ГСК — ранній початок (мабуть, у 16 років), відсутність компресійних переломів в анамнезі, клінічно значущі порушення менструального циклу, гіпокаліємія, порушення мінерального та вуглеводного обміну. В четвертому випадку ГСК — цукровий діабет, відсутність переломів в анамнезі і класичних стрій на шкірі тулуба і стегон.

Ключові слова: гіпофізарний синдром Кушинга

M.L. Kyryliuk, T.I. Dashuk, N.V. Kyryliuk

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Pituitary Cushing's syndrome: analysis of the newly diagnosed cases

Abstract. A description of 4 cases of newly diagnosed Cushing's pituitary syndrome (PCS) is presented. The feature of the first case of PCS is the manifestation of the disease in the form of 2 spontaneous fractures of the foot bones, the absence of classical striae on the trunk and hips, low potassium, normoglycemia, preserved circadian rhythm of cortisol secretion. In the second case of PCS, the first manifestation of the disease is compression fracture of the spine, normoglycemia, preserved circadian rhythm of cortisol secretion, significant adrenal hyperandrogen-

nism, secondary hyperparathyroidism and vitamin D₃-deficiency state, absence of eosinophils in peripheral blood. In the third case of PCS — the early onset (presumably at age 16), absence of compression fractures in the past medical history, clinically significant menstrual disorders, low potassium, disorders of the mineral and carbohydrate metabolism. In the fourth case of PCS — diabetes mellitus, absence of fractures in the past medical history and classical striae on the skin of the trunk and hips.

Keywords: pituitary Cushing's syndrome