Zaburzenia psychiczne jako dominujący objaw hiperkortyzolemii u 17-letniej pacjentki z pierwotną pigmentową chorobą guzkową nadnerczy

Psychiatric disorders as predominant symptom of hypercortisolism in 17 year-old girl with primary pigmented nodular adrenocortical disease

Katarzyna Kądziała, Anna Kucharska, Krystyna Grela, Beata Pyrżak

Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Katarzyna Kądziała, SPDSK, Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM, 00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24, e-mail: kakadziela@gmail.com

Słowa kluczowe: zespół Cushinga, PPNAD, zaburzenia psychiczne, dzieci
Key words: Cushing's syndrome, PPNAD, psychiatric disorders, children

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Endogenny zespół Cushinga u dzieci i młodzieży spowodowany chorobą nadnerczy stanowi tylko 15–20% przypadków endogennej hiperkortyzolemii. Rzadkość występowania, powolne narastanie objawów i różna manifestacja kliniczna utrudniają diagnostykę i wydłużają czas ustalenia rozpoznania. Przedstawiamy przypadek 17-letniej pacjentki z endogenną hiperkortyzolemią, u której wczesnym i dominującym objawem były zaburzenia lękowo-depresyjne. Od ujawnienia się choroby do postawienia rozpoznania upłynęło około 3 lat. W tym czasie była nieskutecznie leczona lekiem antydepresyjnym. W momencie rozpoczęcia diagnostyki endokrynologicznej stwierdzono pełny obraz zespołu Cushinga z powikłaniami w postaci cukrzycy i osteopenii. U pacjentki rozpoznano pierwotną pigmentową chorobę guzkową nadnerczy (PPNAD). Wykonano dwuetapową, całkowitą adrenalectomię, co doprowadziło do ustąpienia u niej wszystkich objawów zespołu Cushinga, w tym także zaburzeń psychicznych. Endokrynol. Ped. 13/2014;1(46):55-60.

Endogenous Cushing's syndrome in children and adolescents as a result of adrenal glands disease happens in only 15–20% of cases of endogenous hypercortisolism. Rarity of the disease, the slow progress of symptoms and variable clinical manifestation usually delays the diagnosis. We present a case of 17-year-old girl with endogenous hypercortisolism, in whom the early and predominant symptoms were anxiety-depressive disorders. From the onset of disease to the final diagnosis passed about three years. During this time the patient was treated ineffectively with antidepressant drug. At the beginning of endocrinological investigations typical clinical and biochemical findings of Cushing's syndrome were revealed with complications of hypercortisolism: diabetes and osteopenia. In a patient primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) was diagnosed. Two-step, total adrenalectomy was performed, which led to withdrawal of all symptoms of Cushing's syndrome, including psychiatric disorders. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;1(46):55-60.

Wstęp

Objawy hiperkortyzolemii u dzieci i młodzieży są najczęściej wynikiem jatrogennego zespołu Cushinga, rozwijającego się w trakcie przewlekłej sterydoterapii chorób hematologicznych, reumatologicznych czy nefrologicznych. Przyczyną endogennej hiperkortyzolemii w okresie rozwojowym jest w większości (80–85%) ACTH - zależny zespół Cushinga wywołany gruczolakiem lub rakiem przysadki, albo innym guzem ektopowo wydzielającym ACTH/CRH [1]. Spośród ACTH-niezależnych zespołów większość przypadków stanowią raki lub gruczolaki jednego z nadnerczy. Około jeden procent endogennej hiperkortyzolemii jest następstwem obustronnej patologii nadnerczy w postaci mikro- lub makroguzkowego przerostu nadnerczy [1].

Niezależnie od przyczyny, objawy hiperkortyzolemii u dzieci zależą od stężenia kortyzolu, czasu trwania hiperkortyzolemii oraz okresu rozwojowego, w którym występuje. Do obrazu klinicznego należą: charakterystyczna zmiana sylwetki ciała, zmiany skórne, nadciśnienie tętnicze, osłabienie siły mięśniowej i zmniejszenie wydolności fizycznej, osteoporoza, zwolnienie lub zahamowanie tempa wzrastania, zaburzenia czynności gonad. Do rzadziej opisywanych objawów u dzieci należą zaburzenia psychiczne.

Opis przypadku

17-letnia pacjentka została skierowana do kliniki endokrynologii z powodu nadciśnienia tętniczego, z podejrzeniem hormonalnego podłoża zaburzenia. Podejrzenie wysunięto w trakcie diagnostyki nadciśnienia w klinice nefrologii, gdzie wykluczono przyczyny nerkowe i naczyniowo-nerkowe, ale stwierdzono zwiększone wydalanie 17-hydrokosteroidów w moczu.

W wywiadzie stwierdzono, że pierwsze objawy pojawiły się u dziewczynki w 14 roku życia. Był to szybki przyrost masy ciała, pojawiły się bóle głowy i nasilony trądzik. W ciągu kolejnych trzech lat dołączyły się zaburzenia snu, obniżenie nastroju, stany lękowe i nadciśnienie tętnicze. Z powodu narastających trudności w nauce dziewczynka dwukrotnie zmieniała szkołę. W wieku 16 lat u pacjentki rozpoznano zespół zaburzeń lękowo-depresyjnych i rozpoczęto leczenie sertralina. Już w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego dziewczynka była diagnozowana na oddziale neurologicznym

z powodu silnych bólów głowy. Rozpoznano napięciowe bóle głowy. W tym czasie jako kolejne zaburzenia dołączyły się: wtórny brak miesiączki, znaczne pogorszenie wydolności fizycznej, bóle kostne, utrzymywało się nadciśnienie tętnicze. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę typowe objawy zespołu Cushinga: otyłość z charakterystycznym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, karku i brzucha, *plethora*, szerokie, czerwone rozstępy pod pachami i na skórze brzucha (ryc. 1), nasilony trądzik, hirsutyzm, wylewy podskórne, zaniki mięśni pośladkowych, ciśnienie tętnicze 120–150/80–95 mmHg.

Ryc. 1. Charakterystyczne czerwone rozstępy skórne
Fig. 1. Characteristic red striae

W badaniach dodatkowych stwierdzono: nieprawidłowy dobowy profil kortyzolu – w postaci utrzymywania się stężeń nieznacznie powyżej porannej normy, przy niskim (w stosunku do kortyzolu) stężeniu ACTH – 5,3 pg/ml, podwyższone stężenie testosteronu we krwi – 1,0 ng/ml (norma: 0,15–0,38 ng/ml) i prawidłową wartość DHEA-S – 0,68 µg/dl.

W krótkim teście z deksametazonem nie uzyskano hamowania wydzielania kortyzolu, a w trakcie długiego testu z deksametazonem wydalanie wolnego kortyzolu wzrosło, osiągając najwyższą wartość po dwu dobach stosowania dużej dawki. W profilu steroidowym moczu stwierdzono znacznie podwyższone wydalanie metabolitów i prekursorów kortyzolu oraz wzrost wydalania metabolitów DOC, z prawidłową aktywnością 11-beta HSD1. Wynik testu doustnego obciążenia glukozą spełniał kryteria rozpoznania cukrzycy (maksymalna glikemia 253 mg/dl), przy czym stężenie hemoglobiny glikowanej pozostawało w granicach normy. Badanie

Ryc. 2. Badanie densytometryczne całego szkieletu metodą DXA

Fig. 2. Densitometry of the whole skeleton (DXA)

densytometryczne kości (DXA) wykazało uogólnioną osteopenię (-3,1 Z-score) (ryc. 2).

W ramach obrazowej diagnostyki nadnerczy wykonano tomografię komputerową (TK), badanie rezonansu magnetycznego (MR) oraz scyntyografię z cholesterolem (SC) znakowanym jodem (^{131}I –Norchol). Stwierdzono: TK – nadnercza bez patologicznych zmian, o gęstości 20–25 JH, wzmacniającej się do 74–80 JH po podaniu środka kontrastowego; MR – wielkość i kształt nadnerczy prawidłowe, bez zmian ogniskowych; SC – symetryczne gromadzenie znacznika w okolicy odpowiadającej położeniu nadnerczy.

ACTH - niezależna hiperkortyzolemia, paradoksalny wzrost stężenia kortyzolu w teście z deksametazonem oraz brak zmian ogniskowych w nadnerczach sugerowały rozpoznanie pierwotnej pigmentowej choroby guzkowej nadnerczy (ang. *primary pigmented nodular adrenal disease*, PPNAD).

Podjęto decyzję o wykonaniu laparoskopowej adrenalektomii. W pierwszym etapie usunięto lewe nadnercze. Obraz makroskopowy był typowy dla PPNAD: nadnercze nieznacznie powiększone z licznymi drobnymi guzkami o zabarwieniu brązowym. Rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym. Opisano obecność licznych, małych (średnica od 2 do 6 mm) guzków w korze nadnercza, złożonych z dużych komórek kwasochłonnych. W części z nich widoczny był brązowy barwnik – lipofuscyna (ryc. 3).

Po potwierdzeniu PPNAD zakwalifikowano pacjentkę do usunięcia drugiego nadnercza. Po ope-

Ryc. 3. Obraz histopatologiczny usuniętego nadnercza

Fig. 3. The histopathological picture of removed adrenal gland

racji zastosowano substytucję hormonalną: Hydrocortison i Cortineff. Obserwowano dość szybkie ustępowanie objawów zespołu Cushinga, jedynie objawy depresji utrzymywały się u pacjentki jeszcze kilka miesięcy.

Dyskusja

Endogenny zespół Cushinga u dzieci i młodzieży występuje bardzo rzadko [2]. Często, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, stwarza duże trudności diagnostyczne. Najbardziej typowa dla zespołu Cushinga u dzieci jest triada objawów: zahamowanie wzrastania, charakterystyczna otyłość i zaburzenia psychiczne w postaci zespołów lękowo-depresyjnych [2,3]. Zaburzenia psychiczne występują z różną częstością (23-86%) i z reguły pojawiają się jako jeden z późniejszych objawów [2,4,5]. Zespoły lękowo-depresyjne i inne objawy psychiatryczne zależne od hiperkortyzolemii występują częściej u dorosłych, u dzieci opisywane są rzadziej [4]. Manifestacja zaburzeń psychicznych zależy od nasilenia hiperkortyzolemii, a nie od jej przyczyny [5]. Podobne zaburzenia obserwuje się zarówno w przebiegu hiperkortyzolemii endogennej, jak i w trakcie sterydoterapii [5,6]. U opisywanej pacjentki nie zaobserwowano podstawowego objawu triady w postaci zahamowania wzrastania, ponieważ choroba zaczęła rozwijać się po zakończeniu skoku wzrostowego. Pierwszymi objawami były otyłość i zaburzenia psychiczne, które zdominowały obraz choroby od początku jej trwania.

Wdrożone leczenie antydepresyjne nie doprowadziło jednak do poprawy stanu. Fakt ten powinien nasunąć podejrzenie organicznego podłoża zaburzeń. Brak skuteczności leczenia antydepresyjnego jest typowym zjawiskiem w zespołach depresyjnych spowodowanych hiperkortyzolemią [3,5,7].

U naszej pacjentki ustalono właściwe rozpoznanie dopiero po trzech latach od ujawnienia się choroby. Takie opóźnienie jest częstym zjawiskiem, według danych z piśmiennictwa w endogennym zespole Cushinga rozpoznanie zwykle jest opóźnione o 2–3 lata w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów [2,5,7,8]. U opisywanej pacjentki część objawów, jak bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, przez długi czas uznawano za psychogenne, a narastającą otyłość i wtórny brak miesiączki wiązano z wpływem leków antydepresyjnych.

Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy (ang. *primary pigmented nodular adrenal disease*, PPNAD) jest bardzo rzadką przyczyną zespołu Cushinga u dzieci: łącznie z ACTH-niezależnym makroguzkowym przerostem nadnerczy stanowi 1% wszystkich przypadków endogennej hiperkortyzolemii [1]. Objawy kliniczne PPNAD są skutkiem autonomicznego wydzielania kortyzolu przez zmienione guzkowo nadnercza. Zwykle są to klasyczne objawy zespołu Cushinga, ale rozpoznanie może być utrudnione z powodu cyklicznego występowania hiperkortyzolemii i powolnego przebiegu klinicznego [7,9]. Choroba rozpoznawana jest najczęściej u młodych dorosłych i w wieku młodzieńczym. Pojedyncze przypadki opisano u dzieci poniżej 10 roku życia [10]. W połowie przypadków PPNAD jest składową zespołu Carneya, choroby występującej rodzinnie, o autosomalnie dominującym dziedziczeniu. Za PPNAD najczęściej odpowiedzialna jest mutacja podjednostki regulatorowej R1 alfa kinazy proteinowej A (PRKAR1A) [11,12].

Kinaza proteinowa A (PKA) jest heterotetramerem, który składa się z dwóch dimerów zbudowanych z podjednostek regulatorowych i podjednostek katalitycznych. Przyłączenie cAMP do podjednostki regulatorowej wywołuje dysocjację tetrameru i uwolnienie podjednostki katalitycznej, która fosforyluje białka w procesie transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego [12]. Mutacja genu podjednostki regulatorowej R1 alfa (PRKAR1A) uniemożliwia utworzenie tetrameru z podjednostką katalityczną, co powoduje zwiększoną dostępność wolnej podjednostki katalitycznej w komórce i umożliwia zwiększoną fosforylację białek bez indukcji sygnału [12].

Gen (PRKAR1A) jest położony na chromosomie 17q22-24. Podobny do PPNAD zespół chorobowy opisano także przy mutacjach genu fosfodiesterazy 11A (2p16) i fosfodiesterazy 8, które zazwyczaj powodują przerost mikroguzkowy bez zmian pigmentowych [13–15].

PPNAD jest łagodną histologicznie formą guzkowego przerostu kory nadnerczy. Guzki nie przekraczają 10 mm średnicy, a zmiany dotyczą obu nadnerczy. Makroskopowo gruczoł ma prawidłową wielkość i nierówną powierzchnię z widocznymi pod torebką drobnymi, hiperpigmentowanymi guzkami (wygląd „indycznego jaja”) [1,2]. W badaniu mikroskopowym w korze nadnerczy stwierdzane są guzki złożone z dużych, kwasochłonnych komórek, z których część zawiera brunatny barwnik – lipofuscyne [1,2].

U chorych z PPNAD charakterystyczny jest wzrost wydzielania kortyzolu w długim teście z deksametazonem. Zjawisko to tłumaczy się obecnością receptora glikokortykoidowego w komórkach guzków. Stwierdzono że deksametazon paradoksalnie stymuluje wydzielanie kortyzolu za pośrednictwem receptora glikokortykoidowego poprzez działanie na podjednostkę katalityczną kinazy proteinowej (PKA). Ponadto istnieje prawdopodobnie niegenomowy mechanizm, niezależny od receptora glikokortykoidowego, aktywujący bezpośrednio podjednostkę katalityczną PKA przez oddziaływanie typu białko/białko [12].

Paradoksalny wzrost wydzielania kortyzolu po deksametazonie jest traktowany jako objaw silnie sugerujący PPNAD, ale nie patognomoniczny. Występuje u 69% pacjentów z PPNAD [9], ale może być obecny także u pacjentów z pojedynczymi guzami nadnerczy, jeżeli w komórkach guza jest obecna mutacja somatyczna PRKAR1A [9].

Leczeniem z wyboru w PPNAD jest usunięcie obu nadnerczy i następująca po nim substytucja hormonalna. Zabiegi oszczędzające nie są zalecanym postępowaniem. W przypadkach usunięcia jednego nadnercza lub wykonania subtotalnej adrenalectomii przetrwanie objawów lub nawrót choroby opisywano u wszystkich chorych [2,7,15,16]. Ponadto w PPNAD zachowana tkanka nadnerczowa działa autonomicznie, co pociąga za sobą ryzyko przełomów nadnerczowych [1,2,15,16]. Usunięcie nadnerczy powinno być dwuetapowe, aby umożliwić ostateczną weryfikację rozpoznania przed całkowitą adrenalectomią.

Podsumowanie

Endogenny zespół Cushinga w wieku rozwojowym jest bardzo rzadkim zaburzeniem i ma różnorodną manifestację kliniczną. U naszej pacjentki w obrazie choroby dominował zespół lękowo-depre-

syjny, ale od początku towarzyszyły mu także inne objawy charakterystyczne dla hiperkortyzolemii. Brak skuteczności leczenia antydepresyjnego powinien być sygnałem, że współistniejące objawy nie są wtórne do zaburzeń psychicznych, ale współtworzą logiczną całość jako pochodne hiperkortyzolemii.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Kumorowicz-Kopiec M., Starzyk J., Doleżał-Ołtarzewska K.: ACTH-niezależna guzkowa choroba nadnerczy jako przyczyna endogenego zespołu Cushinga. *Endokrynologia Pediatria*, 2006;17(4), 55-62.
- [2] Storr H.L., Chan L.F., Grossman A.B. et al.: Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2007;18(4), 167-174.
- [3] Ping-Yi H., Yi-Ching T., Cheng-Ting L. et al.: Cushing's Disease in Children: Report of Three Cases. *Pediatr. Neonatol.*, 2010;(5), 303-307.
- [4] Keil M.F.: Quality of Life and Other Outcomes in Children Treated for Cushing Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98(7), 2667-2678.
- [5] Kelly W.F.: Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Q. J. Med.*, 1996;89, 543-551.
- [6] Starkman M.N.: Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2013;42(3), 477-488.
- [7] Savage M.O., Chan L.F., Grossman A.B. et al.: Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, 2008;15, 346-351.
- [8] Malinowska A., Ginalska-Malinowska M., Szmit-Domagalska J. et al.: Cykliczny zespół Cushinga u 15-letniej pacjentki. *Endokrynologia Pediatria*, 2009;2(27), 79-85.
- [9] Stratakis C.A., Sarlis N., Kirchner L.S., Kirschner L.S. et al.: Paradoxical Response to Dexamethasone in the Diagnosis of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Ann. Intern. Med.*, 1999;131, 585-591.
- [10] Rohan K.H., Keil M.F., Stratakis C.A. et al: Cushing's Syndrome Secondary to isolated Micronodular Adrenocortical Disease (iMAD) associated with Rapid Onset Weight Gain and Negative Abdominal MRI Findings in 3 year old Male. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2010;23(6), 613-620.
- [11] Cazabat L., Ragazzon B., Groussin L. et al.: PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary*, 2006;9, 211-219.
- [12] Louiset E., Stratakis C.A., Perraudin V., Griffin K.J. et al: The Paradoxical Increase in Cortisol Induced by Dexamethasone in Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease involves a Glucocorticoid Receptor-Mediated Effects of Dexamethasone on Protein Kinase A Catalytic Subunits. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94(7), 2406-2413.
- [13] Horvath A., Boikos S.A., Giatzakis C. et al.: A genome-wide scan identifies mutations in gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nat. Genet.*, 2006;38, 794-800.
- [14] Horvath A., Mericq V., Stratakis C.A.: Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N. Engl. J. Med.*, 2008;358, 750-752.
- [15] Powell A.C., Stratakis C.A., Patronas N.J. et al.: Surgical management of Cushing Syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery*, 2008 June, 750-758.
- [16] Kumorowicz-Czoch M., Doleżał-Ołtarzewska K., Róztoczyńska D. et al.: Causes and consequences of abandoning one-stage bilateral adrenalectomy recommended in primary pigmented nodular adrenocortical disease – case presentation. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2011;24(7-8), 565-567.