

©Borgis

*Katarzyna Kądziela, Anna M. Kucharska, Ewelina Witkowska-Sędek, Beata Pyrżak

Zespół Cushinga u dzieci

Cushing's syndrome in children

Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Beata Pyrżak

Słowa kluczowe

zespół Cushinga, dzieci, endogenna hiperkortyzolemia

Key words

Cushing's syndrome, children, endogenous hypercortisolaemia

Adres/address:

*Katarzyna Kądziela
Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel./fax +48 (22) 621-46-17
kakadziela@gmail.com

Zespół Cushinga u dzieci i młodzieży jest najczęściej wynikiem jatrogennej hiperkortyzolemii, rozwijającej się w przebiegu przewlekłej sterydoterapii chorób hematologicznych, reumatologicznych, nefrologicznych lub leczenia syntetycznym ACTH w przypadku lekoopornej padaczki (1). Zespół Cushinga wywołany endogenną hiperkortyzolemią jest rzadkim zjawiskiem w okresie rozwojowym, a jego obraz kliniczny często bywa różnorodny i niejednoznaczny. Przysparza to trudności diagnostycznych i terapeutycznych nawet doświadczonym endokrynologom. Większość autorów

Streszczenie

Zespół Cushinga u dzieci i młodzieży jest najczęściej wynikiem jatrogennej hiperkortyzolemii, rozwijającej się w przebiegu przewlekłej sterydoterapii lub leczenia syntetycznym ACTH. Endogenna hiperkortyzolemia jest w tej grupie wiekowej rzadką patologią. Jej obraz kliniczny często bywa różnorodny i niejednoznaczny, co przysparza trudności diagnostycznych nawet doświadczonym endokrynologom.

W pracy skupiono się na przedstawieniu specyfiki endogennego zespołu Cushinga w wieku rozwojowym. Omówiono postaci kliniczne zespołu oraz najczęstsze jednostki chorobowe będące przyczyną endogennej hiperkortyzolemii u dzieci. Przedstawiono szczegółowo zalecane badania i testy diagnostyczne, kolejność ich wykonywania i interpretację wyników. Opiszano metody leczenia w zależności od przyczyny zespołu i wieku dziecka. W pracy omówiono także zalecenia dotyczące przewlekłej opieki endokrynologicznej nad pacjentami po całkowitej adrenalectomii. Podkreślono znaczenie edukacji pacjentów i ich rodzin przy realizacji zasad prawidłowej substytucji hormonami nadnerczowymi, w której szczególnie istotna jest świadomość konsekwencji braku właściwej realizacji zaleceń. Zarówno niedostateczna, jak i nadmierna dawka substytucyjna mogą zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta.

Summary

Cushing syndrome in children and adolescents usually is dependent on iatrogenic hypercortisolaemia due to steroid therapy or the treatment with synthetic ACTH. Endogenous hypercortisolaemia is a rare pathology in developmental age. Its clinical course is often variable and unclear, what causes diagnostic difficulties also for experienced endocrinologists.

The paper focuses on the specificity of endogenous Cushing's syndrome in developmental age: classification, the most common diseases and typical symptoms. Recommended laboratory tests in diagnostics, its proper order and interpretation are discussed. Therapeutic methods are described with recommendations for continuous care after bilateral adrenalectomy and adrenal hormone substitution. The importance of the education of patients and their families for the good compliance was emphasised. Not sufficient supplementation as well as overdosing might be life threatening.

wytucznych i zaleceń podkreśla potrzebę współpracy i wymiany doświadczeń między ośrodkami endokrynologicznymi (1-3). Opóźnienie rozpoznania może spowodować groźne, także nieodwracalne konsekwencje długo trwającej hiperkortyzolemii. Według analizy Storr i wsp. (2) u dzieci z endogennym zespołem Cushinga rozpoznanie było stawiane średnio po 2-3 latach od czasu wystąpienia pierwszych objawów, mimo że były one u większości pacjentów typowe, a hiperkortyzolemia o subklinicznym lub cyklicznym przebiegu zdarzała się dość rzadko.

W pracy przedstawiamy specyfikę zespołu Cushinga w wieku rozwojowym. U dzieci, podobnie jak u dorosłych, endogeny zespół Cushinga może występować pod postacią ACTH-zależnej hiperkortyzolemii wywołanej gruczolakiem, rakiem przysadki lub innym guzem ektopowo wydzielającym ACTH/CRH (4) oraz ACTH-niezależnego zespołu Cushinga, gdzie kortyzol produkowany jest autonomicznie w jednym lub obu nadnerczach (tab. 1).

Tabela 1. Klasyfikacja zespołu Cushinga u dzieci.

Endogeny zespół Cushinga	
ACTH-zależny	<ul style="list-style-type: none"> • choroba Cushinga (gruczolak przysadki wydzielający ACTH) • ektopowe wydzielanie ACTH/CRH
ACTH-niezależny	<ul style="list-style-type: none"> • guz nadnercza (gruczolak lub rak) • pierwotny przerost nadnerczy: <ul style="list-style-type: none"> – pierwotny pigmentowany przerost nadnerczy PPNAD – makroguzkowy przerost nadnerczy AIMAH – zespół McCune'a-Albrighta

Zespołem Cushinga określa się każdą udokumentowaną hiperkortyzolemię, niezależnie od źródła pochodzenia. Mianem choroby Cushinga określa się wyłącznie ACTH-zależną hiperkortyzolemię wywołaną guzem przysadki.

PRZYCZYNY ENDOGENNEJ HIPERKORTYZOLEMII U DZIECI

ACTH-zależne postaci zespołu Cushinga

Choroba Cushinga to ACTH-zależna hiperkortyzolemia wtórna do produkującego ACTH gruczolaka przysadki. Jest to najczęstsza przyczyna zespołu Cushinga wśród dzieci i młodzieży (75-80%) (1, 2). Spośród guzów przysadki produkujących ACTH prawie wszystkie (98%) to mikrogruczolaki o średnicy najczęściej nieprzekraczającej 2 mm (4, 5). Zdarzają się jednak także makrogruczolaki (o średnicy powyżej 1 cm), które mogą być pierwszą manifestacją zespołu MEN1 (6, 7).

Chorobę Cushinga najczęściej rozpoznaje się w wieku pokwitania. Średnia wieku rozpoznania to około 12 lat (6). Podobnie jak u dorosłych, w całej populacji dziecięcej stwierdza się częstsze występowanie gruczolaków przysadki wydzielających ACTH u płci żeńskiej. Tylko przed pokwitaniem stwierdza się przewagę zachorowań u chłopców (6).

Ektopowe wydzielanie ACTH to najrzadsza z przyczyn zespołu Cushinga u dzieci. W literaturze spotykamy pojedyncze opisy przypadków (3, 8). Najczęściej rozpoznawano rakowiaki oskrzeli, płuc, grasicy i przewodu pokarmowego. Opisano także guzy neuroendokrynne: trzustki i wyrostka robaczkowego, produkujące autonomicznie ACTH (8). Średni wiek dzieci z tą postacią zespołu Cushinga w momencie rozpoznania to około 10 lat (1-3).

ACTH-niezależne postaci zespołu Cushinga

Spośród ACTH-niezależnych postaci zespołu Cushinga u dzieci i młodzieży najczęściej występuje hor-

monalnie czynny guz nadnercza. W przypadku pojedynczego, jednostronnego guza w pierwszych latach życia u ponad 70% pacjentów jest rozpoznawany rak nadnercza (1), a więc w znacznie większym odsetku niż u dorosłych. Zwiększone występowanie raka nadnerczy odnotowano u dzieci na terenie południowej Brazylii. Jest ono 10-15 razy częstsze niż w innych populacjach (9, 10). Na podstawie doświadczeń brazylijskich opisano dominujące objawy oraz typowy wiek ujawniania się choroby. Rak nadnerczy rozpoznawano głównie u dzieci poniżej 4. roku życia, najczęściej był związany z nadprodukcją androgenów powodującą wiryliczację, rzadziej z dodatkowym wydzielaniem kortyzolu. Najrzadziej występowały guzy wydzielające sam kortyzol (2, 10).

Rak nadnerczy zazwyczaj ma postać izolowaną, ale może występować także jako składowa zespołu Li-Fraumeni oraz u osób z germinálną mutacją TP53. Ta mutacja wykazuje związek ze zwiększonym ryzykiem raka nadnerczy u dzieci z południowej Brazylii (11). Opisuje się także współwystępowanie raka nadnerczy z innymi guzami, jak *nephroblastoma*, *hepatoblastoma* czy *rhabdomyosarcoma* w zespole Beckwitha-Wiedemanna (12).

ACTH-niezależna guzkowa choroba nadnerczy to kolejna rzadka przyczyna zespołu Cushinga w wieku rozwojowym. Obejmuje dwie jednostki chorobowe: pierwotną pigmentową guzkową chorobę nadnerczy (ang. *primary pigmented adrenocortical disease* – PPNAD) oraz ACTH-niezależny makroguzkowy przerost nadnerczy (ang. *ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia* – AIMAH).

PPNAD jest łagodną histologicznie formą guzkowego przerostu kory nadnerczy. Liczne, pigmentowane guzki nie przekraczają 10 mm średnicy, a zmiany dotyczą obu nadnerczy. Choroba rozpoznawana jest najczęściej u młodych dorosłych i w wieku młodzieńczym, średnio w 13. roku życia (1, 4). Zaburzenia stwierdzone w PPNAD są wywołane mutacją genu *PRKR1A* lub innych genów odpowiedzialnych za przekaz sygnału wewnątrzkomórkowego z receptorów błonowych (13, 14). W PPNAD hiperkortyzolemia może występować cyklicznie z okresami prawidłowej czynności nadnerczy. W znacznej części przypadków PPNAD jest składową zespołu Carneya – choroby występującej rodzinnie, o autosomalnie dominującym dziedziczeniu, gdzie dodatkowo stwierdza się śluzaki serca i skóry, zmiany barwnikowe skóry i śluzówek oraz guzy innych gruczolów wydzielania wewnętrznego (2, 3, 12, 15). Z uwagi na to u pacjentów z PPNAD obowiązuje diagnostyka w poszukiwaniu objawów charakterystycznych dla zespołu Carneya oraz dalsze monitorowanie, gdyż poszczególne składowe zespołu mogą pojawiać się z opóźnieniem.

AIMAH u dzieci stwierdza się sporadycznie. To także łagodna histologicznie postać guzkowego przerostu nadnerczy, gdzie guzki są większe niż w PPNAD i bez pigmentacji. Patogeneza nie jest do końca poznana, ale u większości chorych stwierdza się mutację genu

GNAS1, prowadzącą w efekcie do konstytutywnej aktywacji receptorów zależnych od białka G, w tym receptorów ACTH (2, 4).

Kolejną przyczyną endogennej hiperkortyzolemii w wieku rozwojowym jest zespół McCune'a-Albrighta (MCA), rozpoznawany najczęściej w okresie wczesnego dzieciństwa. U podłoża tego zaburzenia leży zarodkowa mutacja genu kodującego podjednostkę α białka G wchodzącego w skład receptora błonowego różnych komórek. Mutacja ta powoduje ciągłą aktywację receptora i syntezę kortyzolu niezależnie od ACTH. W zespole tym stwierdza się także inne endokrynopatie zależne od aktywacji receptorów związanych z białkiem G: nadczynność tarczycy, przedwczesne dojrzewanie, nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemię, a także gigantyzm. MCA częściej rozpoznaje się u dziewczynek z *menarche praecox*. Cechą charakterystyczną jest obecność dodatkowych, charakterystycznych objawów, jak występowanie na skórze pigmentowanych plam typu *café-au-lait*, dysplazji włóknistej kości czy nefrokalcynozy. Przebieg zespołu Cushinga w MCA może być ciężki i zagrażać życiu. W takim przypadku jedynym skutecznym postępowaniem jest usunięcie nadnerczy. Spontaniczne regresje są opisywane sporadycznie (2, 16).

OBJAWY ZESPOŁU CUSHINGA U DZIECI

Niezależnie od przyczyny, objawy zespołu Cushinga u dzieci zależą od czasu trwania hiperkortyzolemii i jej nasilenia oraz okresu rozwojowego, w którym występuje.

Najbardziej typowe jest zahamowanie wzrastania i charakterystyczna otyłość z często towarzyszącymi zmianami w zachowaniu (2, 13, 14, 17). Do obrazu klinicznego należą także, podobnie jak u dorosłych, zmiany skórne, nadciśnienie tętnicze, osłabienie siły mięśniowej i zmniejszenie wydolności fizycznej, osteopenia lub osteoporoza, zaburzenia czynności gonad oraz zaburzenia tolerancji glukozy. Mogą im towarzyszyć zaburzenia psychiczne, z których najbardziej typowe są zespoły lękowo-depresyjne.

Uważa się jednak, że najwcześniejszymi objawami zespołu Cushinga u dzieci są: przyrost masy ciała i zwolnienie tempa wzrastania. Stopniowa zmiana sylwetki ciała i wyglądu twarzy pozostaje często niezauważona przez lekarzy i rodziców. Może być błędnie wiązana ze stylem życia dziecka i otyłością prostą (nieprawidłowa dieta, mała aktywność fizyczna). Towarzyszące osłabienie, nadciśnienie oraz labilność emocjonalna także mogą wynikać z otyłości prostej. Typowe zmiany skórne, jak *plethora*, hirsutyzm, trądzik i charakterystyczne ciemnoróżowe rozstępy u dzieci występują rzadko, zazwyczaj dopiero w okresie znacznego zaawansowania choroby. W niektórych postaciach zespołu Cushinga (McCune-Albright, PPNAD) hiperkortyzolemia może mieć charakter subkliniczny lub cykliczny, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie (2, 3, 8, 18, 19).

Prostym sposobem na odróżnienie pacjentów z hiperkortyzolemią od dzieci z otyłością prostą jest analiza parametrów auksologicznych, w tym głównie

zwiększającego się BMI z równoległym obniżaniem się pozycji centylowej wysokości ciała. W wieku rozwojowym szczególne znaczenie mają także zaburzenia dojrzewania. U dzieci przed pokwitaniem w przypadku guzów wydzielających kortyzol i androgeny mogą wystąpić objawy wirylizacji lub rzekomego przedwczesnego dojrzewania. U starszych dzieci, podobnie jak u dorosłych, mogą pojawić się takie objawy, jak hipogonadyzm hipogonadotropowy oraz heteroseksualne zaburzenia dojrzewania, jak hirsutyzm lub ginekomastia (1-3, 20, 21). Przy długotrwałej hiperkortyzolemii obraz kliniczny staje się coraz bardziej charakterystyczny i zawiera wszystkie typowe cechy zespołu Cushinga. Najrzadziej u dzieci opisuje się: zaburzenia snu, pamięci oraz osłabienie siły mięśniowej (1).

DIAGNOSTYKA ZESPOŁU CUSHINGA W WIEKU ROZWOJOWYM

Pierwszym etapem diagnostyki jest potwierdzenie hiperkortyzolemii.

Wydalanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu. Jako wstępne badanie zaleca się wykonanie oznaczenia wolnego kortyzolu w moczu. Wynik należy interpretować w stosunku do powierzchni ciała. Pomocne jest także równoległe oznaczenie wydalania kreatyniny w zbiórce, aby ocenić, czy zbiórka jest kompletna. W przypadku niepełnej zbiórki wynik może być fałszywie ujemny, natomiast fałszywie dodatni może być spowodowany stresem, otyłością, ciążą, antykoncepcją hormonalną, depresją, intensywnym treningiem, źle wyrównaną cukrzycą, anoreksją, niedożywieniem lub zwiększonym przyjmowaniem płynów (1, 22-24). Niektórzy autorzy zalecają wykonanie trzech zbiórek dobowych, aby wyeliminować możliwość błędu.

Rytm dobowy kortyzolu. Kolejnym ważnym badaniem jest określenie rytmu dobowego kortyzolu poprzez oznaczenie jego stężenia w próbkach krwi pobranych w godzinach porannych (godzina 8:00-9:00) oraz wieczorem (godzina 18:00) i w nocy (godzina 24:00), przy czym istotne jest pobranie tej ostatniej próbki we śnie. Zanik rytmu dobowego wydzielania kortyzolu i brak spontanicznego spadku stężenia kortyzolu o północy uważane jest za najbardziej czułe badanie w diagnostyce zespołu Cushinga, zwłaszcza w okresie przedklinicznym (tzw. *pre-Cushing syndrome*). Za wynik prawidłowy uznaje się spadek stężenia kortyzolu w godzinach nocnych poniżej 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/l) (1, 3, 24). W części ośrodków możliwe jest także oznaczanie kortyzolu w ślinie, co pozwala na przeprowadzenie diagnostyki ambulatoryjnie. W tej metodzie za prawidłowy uznaje się spadek stężenia kortyzolu w godzinach nocnych poniżej 0,13 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (1), ale postuluje się opracowanie własnych norm przez poszczególne laboratoria (24).

Test hamowania 1 mg deksametazonu. Bardzo cennym badaniem przesiewowym w kierunku hiperkortyzolemii jest test hamowania deksametazonem. Polega on na podaniu doustnie 1 mg deksametazonu o godzinie 23:00 i oznaczeniu stężenia kortyzolu o godzinie

8:00 rano następnego dnia. Za wartość prawidłową w tym teście uważa się stężenie kortyzolu poniżej 1,8 µg/dl (50 nmol/l) (1, 24).

Prawidłowe wyniki powyższych badań wykluczają większość przypadków zespołu Cushinga. Wynik fałszywie ujemny może zdarzyć się u pacjentów z cyklicznie występującą hiperkortyzolemią. W przypadku wątpliwych lub niejednoznacznych wyników, przy podejrzeniu rzekomego zespołu Cushinga (ang. *pseudo-Cushing syndrome*), jako test różnicujący wykonuje się 48-godzinny test hamowania z niską dawką deksametazonu (1).

Test hamowania niską dawką deksametazonu (ang. *low-dose dexamethasone suppression test* – LDDST) wykonuje się w ciągu 48 godzin, podając 0,5 mg deksametazonu co 6 godzin, rozpoczynając od godziny 9:00. U dzieci z masą ciała poniżej 40 kg pojedyncza dawka powinna wynosić 30 µg/kg masy ciała. Oznaczenia kortyzolu wykonuje się w momencie rozpoczęcia testu oraz po 24 i 48 godzinach. Prawidłowe hamowanie wydzielania kortyzolu w tym teście to wynik poniżej 1,8 µg/dl (50 nmol/l) po 48 godzinach. Dodatkowo można LDDST stosować w kombinacji ze stymulacją CRH w 48. godzinie testu. Jest to szczególnie przydatne dla wykluczenia rzekomego zespołu Cushinga. Oznacza się ACTH oraz kortyzol trzykrotnie przed podaniem CRH (-15, -5 i 0 minut) oraz 15 minut po podaniu CRH. Stężenie kortyzolu 1,4 µg/dl po 15 minut od podania CRH potwierdza rozpoznanie zespołu Cushinga (1). Interpretację testu może jednak utrudniać otyłość znacznego stopnia z BMI powyżej 2SD (1).

Kolejnym etapem diagnostyki po potwierdzeniu hiperkortyzolemii jest diagnostyka przyczynowa.

Oznaczenie porannego ACTH (o godzinie 9:00) służy do wstępnego zróżnicowania ACTH-zależnej i ACTH-niezależnej hiperkortyzolemii. U pacjenta z hiperkortyzolemią stężenie ACTH powyżej 20 pg/ml według większości autorów wskazuje na ACTH-zależny zespół Cushinga, choć niektórzy proponują przyjmując granicę 29 pg/ml (1). Poziom poniżej 5 pg/ml wskazuje na przyczynę nadnerczową (1, 23).

Test z CRH wykonywany jest dla potwierdzenia choroby Cushinga. Podaje się dożylnie syntetyczne CRH w dawce 100 µg lub 1 µg/kg masy ciała i oznacza się stężenia ACTH wyjściowe, a następnie po 15, 30, 60 i 90 minutach, natomiast stężenie kortyzolu oznacza się wyjściowo oraz po 30, 60, 90 i 120 minutach. Za rozstrzygający uznaje się wzrost poziomu kortyzolu powyżej 20% oraz ACTH co najmniej o 35-50% w porównaniu do wartości wyjściowych. W rzekomym zespole Cushinga, ektopowym wydzielaniu ACTH oraz hiperkortyzolemii pochodzenia pierwotnie nadnerczowego nie obserwujemy odpowiedzi na podanie CRH (23, 24).

Test hamowania dużą dawką deksametazonu (ang. *high-dose dexamethasone suppression test* – HDDST). W klasycznej wersji jest to druga faza testu Liddla, z podawaniem dużych dawek deksametazonu. U dzieci stosuje się 120 µg/kg/dawkę, maksymalnie 2 mg/dawkę podawaną co 6 godzin w ciągu 48 go-

dzin. W czasie testu ocenia się wydalanie kortyzolu oraz 17-hydroksysteroidów w moczu. Brak hamowania wydalania wolnego kortyzolu w tym teście typowo występuje w ACTH-niezależnej nadczynności nadnerczy. U większości chorych z PPNAD paradoksalnie obserwuje się ponad 50% wzrost wydalania kortyzolu. W przypadku AIMAH najczęściej mamy do czynienia z typowym hamowaniem, choć w niektórych przypadkach może dochodzić także do niewielkiego wzrostu wydalania, ale w mniejszym stopniu niż w PPNAD (poniżej 50%) (6, 17).

Alternatywnie stosowana jest także modyfikacja tego testu: podanie całodobowej dawki deksametazonu (120 µg/kg, maksymalnie 8 mg) o godzinie 23:00, a następnie oznaczenie kortyzolu w godzinach porannych (1). Oba testy są wykonywane w wybranych przypadkach. Są szczególnie wartościowe w diagnostyce obustronnego przerostu nadnerczy i PPNAD. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia groźnych powikłań testów z dużymi dawkami deksametazonu. Nie wolno wykonywać ich przy podejrzeniu guza chromocłonowego w związku z ryzykiem wystąpienia przetomu (24) (tab. 2).

Tabela 2. Modyfikacja dawek preparatów stosowanych w wybranych testach diagnostycznych u dzieci.

Rodzaj testu	Sposób wykonania	Dawka	Droga podania
Test hamowania niską dawką deksametazonu (LDDST)	Co 6 godzin przez 48 godzin	30 µg/kg/dawkę max. 0,5 mg/dawkę	Doustnie
Test hamowania dużą dawką deksametazonu (HDDST)	Co 6 godzin przez 48 godzin	120 µg/kg/dawkę max. 2,0 mg/dawkę	Doustnie
Test z CRH	Jednorazowe podanie	1 µg/kg	Dożylnie

Cewnikowanie zatok skalistych (ang. *inferior petrosal sinus sampling* – IPSS). Przydatność tego badania, jako metody ułatwiającej przewidywanie umiejscowienia mikrogruczolaka u dzieci jest dyskusyjna (1, 6). Podstawowym wymogiem jest wykonywanie badania w mającym doświadczenie ośrodku klinicznym. Pomiar ACTH w trakcie cewnikowania zatok skalistych umożliwi dokładniejszą lokalizację guza przysadki. Pobierane są próbki krwi jednocześnie z obu zatok skalistych, a także z naczynia obwodowego. Pomiarów dokonuje się w warunkach podstawowych oraz po 3, 5 i 10 minutach od podania CRH. U pacjenta z ektopowym wydzielaniem ACTH nie stwierdza się różnicy pomiędzy próbkami. Według Stratakisa w przypadku gruczolaka przysadki stężenia ACTH powinny być co najmniej dwukrotnie wyższe w próbkach z zatok w porównaniu do stężenia w naczyniach obwodowych, a po stymulacji CRH – trzykrotnie wyższe (1). Wynik może być jednak nieadekwatny w przypadku nietypowych wariantów anatomicznych naczyń przysadki.

Badania obrazowe

W przypadku choroby Cushinga najlepszym lokalizacyjnym badaniem obrazowym jest rezonans magnetyczny (MR) okolicy podwzgórza i przysadki. Większość guzów przysadki u dzieci wydzielających ACTH to mikrogruczolaki o średnicy poniżej 5 mm o obniżonej intensywności sygnału, bez wzmocnienia po podaniu kontrastu. MR umożliwia uwidocznienie ok. 50% guzów produkujących ACTH. Aby zwiększyć szansę wykrycia guza postuluje się obecnie użycie nowych technik obrazowania, jak MR z kontrastem w sekwencjach echa gradientowego (ang. *postcontrast spoiled gradient-recalled-MRI* – PSGR-MRI), który daje większą dokładność w diagnostyce mikrogruczolaków niż *spin echo MR (spin echo-MRI – SE-MRI)* (27). Dokładne obrazowanie guza umożliwia precyzyjne zaplanowanie operacji.

W obrazowaniu nadnerczy za badanie preferowane uważa się tomografię komputerową (TK), a MR nadnerczy jest badaniem alternatywnym lub uzupełniającym. Techniki te umożliwiają uwidocznienie większości guzków, ocenę ich wielkości oraz struktury. Dotyczy to zwłaszcza przypadków pojedynczych zmian. Ważnym elementem jest ocena gęstości guza w TK przed podaniem i po podaniu kontrastu, a także czasu wypłukiwania kontrastu. Obraz TK guza może sugerować charakter zmiany: niewielki guz (średnica < 4 cm) o niskiej gęstości (< 10 jednostek Hounsfielda) i szybkie wypłukiwanie kontrastu (> 50% po 10 minutach) sugerują obecność gruczolaka. Większość raków nadnercza to pojedyncze zmiany, jednostronne, stosunkowo duże (zwykle powyżej 4-6 cm) w momencie rozpoznania (24). Należy podkreślić, że u dzieci rak może mieć mniejsze rozmiary.

Większe problemy napotykamy w diagnostyce zmian dotyczących obu nadnerczy. Zarówno w przypadku choroby Cushinga, poprzez stymulację ACTH, jak i w przypadku guzkowych przerostów ACTH-niezależnych (zwłaszcza w AIMAH) oba nadnercza mogą być powiększone i mieć budowę guzkową. W PPNAD nadnercza są prawidłowej wielkości, a w związku z niewielkim wymiarem guzków (średnica zwykle < 5 mm) obraz TK lub MRI zwykle nie wykazuje zmian (4).

Scyntygrafia nadnerczy. Badanie wykonuje się z użyciem cholesterolu znakowanego jodem radioaktywnym. Autonomiczny guz nadnercza wykazuje wzmożony wychwyt znacznika, często z wyhamowaniem wychwytu w obrębie pozostałej, zdrowej tkanki nadnerczowej. Ograniczeniem badania jest mała dokładność (zmiana poniżej 1,5 cm może nie zostać uwidoczniona). W przypadku PPNAD i AIMAH zwykle rejestruje się obustronny, symetryczny, intensywny wychwyt znacznika (4).

Badania genetyczne

W przypadku hiperkortyzolemii wynikającej ze zmian mogących mieć podłoże genetyczne przeprowadza się badanie w kierunku określonych mutacji lub zespołów. W przypadku PPNAD poszukuje się mutacji podjednost-

ki regulatorowej R1 alfa kinazy białkowej A (PRKAR1A) na chromosomie 17q22-24 lub mutacji genu fosfodiesterazy 11A i fosfodiesterazy 8 (2p16) (12-14, 25, 26). W przypadku AIMAH z podejrzeniem lub bez podejrzenia zespołu McCune’a-Albrighta sprawdza się występowanie mutacji genu *GNAS1* (chromosom 20q13). W przypadku ryzyka rodzinnego zespołu Li-Fraumeni możliwe jest znalezienie germlinalnej mutacji genu *TP53* (70% przypadków) lub genu *hCHK2* (12, 27, 28). W zespole Beckwitha-Wiedemanna analizie poddaje się region 11p15 (12, 29), a w celu potwierdzenia zespołu MEN1 poszukuje się mutacji w genie *menininy* na chromosomie 11 (11q13) (12, 30).

LECZENIE ZESPOŁU CUSHINGA

Wybór metody leczenia zespołu Cushinga u dzieci zależy od jego przyczyny, ale zawsze istotne jest szybkie zahamowanie hiperkortyzolemii, aby zapobiec wystąpieniu trwałych powikłań. W przypadku zmian pierwotnie nadnerczowych leczeniem z wyboru jest adrenalectomia, a u pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielaającym ACTH usunięcie guza.

U dzieci z nasiloną hiperkortyzolemią przed zabiegiem prowadzona jest terapia Metyraponem lub Ketokonazolem. Dawki i długość leczenia są indywidualne. Operację wykonuje się w osłonie hydrokortyzonu. Usunięcie nadnerczy wykonuje się metodą klasyczną lub laparoskopową, która pozwala na zmniejszenie ilości możliwych powikłań (31).

W guzkowej chorobie nadnerczy większość autorów zaleca obustronną adrenalectomię wykonywaną etapowo. Operacje oszczędzające nie są zalecanym postępowaniem. W przypadkach usunięcia jednego nadnercza lub wykonania subtotalnej adrenalectomii u wszystkich pacjentów z PPNAD obserwowano przetrwanie objawów lub nawrót choroby (2, 3, 31, 32). Ponadto zachowana tkanka nadnerczowa nie podlega regulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co pociąga za sobą ryzyko wystąpienia przełomów nadnerczowych w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na kortyzol (2, 4, 31, 32).

W chorobie Cushinga wykonuje się zabieg usunięcia guza przysadki, w znacznej części przypadków z dostępu przez zatokę klinową (ang. *transsphenoidal surgery* – TSS) (5, 6, 33). W ostatnich latach opracowano i zastosowano także u dzieci metodę chirurgii endoskopowej przysadki (ang. *endoscopic endonasal transsphenoidal surgery* – ETSS) (34).

Według opublikowanego w 2013 roku zestawienia, u 98% dzieci po operacji uzyskuje się remisję biochemiczną, z czego znaczna większość ma niedobór kortyzolu (35). W przypadku nawrotu choroby Cushinga możliwa jest radioterapia lub ponowna operacja.

Radioterapia była często stosowaną metodą leczenia przed unowocześnieniem metod neurochirurgii przysadki i wprowadzeniem TSS (18). Obecnie jest wykorzystywana jako kolejny krok terapeutyczny przy braku skuteczności TSS. Uważa się, że u dzieci widoczny jest szybszy efekt radioterapii niż u dorosłych. Efektem

ubocznym może być różnego stopnia niedoczynność przedniego płata przysadki. Najczęściej opisywano niedobory hormonu wzrostu oraz hipogonadyzm hipogonadotropowy (6, 36, 37). Dzieci leczone za pomocą radioterapii wymagają z tego powodu regularnej oceny funkcji przysadki.

U niektórych pacjentów nie udaje się osiągnąć prawidłowej kontroli kortyzolemii, pomimo powtarzanych TSS i radioterapii. Wówczas alternatywą jest długotrwała terapia farmakologiczna oraz obustronna adrenalectomia. Ta ostatnia w 8 do 29% przypadków wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu Nelsona, czyli znacznego wzrostu gruczolaka przysadki, wydzielającego ACTH i związanych z tym objawów neurologicznych oraz cisawicy (38). W celu wczesnego rozpoznania tego powikłania zaleca się regularne wykonywanie MRI przysadki oraz monitorowanie poziomu ACTH u pacjentów z chorobą Cushinga po adrenalectomii (1, 6, 38).

OPIEKA NAD PACJENTEM PO LECZENIU ZESPOŁU CUSHINGA

Większość dzieci po leczeniu zespołu Cushinga wymaga opieki endokrynologicznej przez całe życie oraz substytucji hormonów nadnerczowych, adaptowanej do zmieniającego się zapotrzebowania.

Rekomendowana substytucja glikokortykoidów to według większości autorów podawanie hydrokortyzonu w dawce 10-12 mg/m² (2, 3, 39, 40), a według Stratakisa (1) i Powella (31) 12-15 mg/m². Zalecane jest naśladowanie rytmu dobowego i stosowanie trzech dawek, z dawką poranną od 1/2 do 2/3 dawki dobowej (24, 39). W sytuacjach stresowych, jak ostre choroby lub urazy, dawki hydrokortyzonu należy zwiększyć dwu- lub trzykrotnie. Według niektórych autorów w szczególnie ciężkich chorobach lub zabiegach operacyjnych może być konieczne zastosowanie dawek nawet dziesięciokrotnie wyższych, żeby nie dopuścić do przelomu nadnerczowego (39-41).

Leczenie hydrokortyzonem wymaga dobrej współpracy pacjenta i przyjmowania leku kilka razy dziennie

w określonych porach dnia. Korzystna byłaby możliwość stosowania jednorazowej dawki dziennej, która zapewniłaby odpowiednią substytucję. Preparaty hydrokortyzonu o zmodyfikowanym przedłużonym uwalnianiu są obecnie w fazie badań klinicznych (42, 43). W przewlekłej substytucji u dzieci przed zakończeniem procesu wzrastania nie zaleca się natomiast stosowania sterydów o przedłużonym działaniu, jak deksametazon, prednizon czy prednizon podawanych w jednorazowej dawce.

Niedostosowane do rytmu dobowego stałe stężenie kortyzolu we krwi może powodować efekty uboczne typowe dla przewlekłej sterydoterapii, jak osteopenia i osteoporoza czy zaburzenia tolerancji węglowodanów (39).

Poza substytucją glikokortykoidów, u niektórych pacjentów konieczna jest także substytucja innych sterydów pochodzenia nadnerczowego. W przypadku pierwotnej niedoczynności nadnerczy, np. po obustronnej adrenalectomii, konieczne jest podawanie mineralokortykoidów. Stosuje się fludrokortyzon w dawce od 50 do 250 µg, dobranej indywidualnie, podawanej jednorazowo w godzinach porannych. Dawkę ustala się pod kontrolą stężeń sodu i potasu, aktywności reninowej osocza lub reniny oraz ciśnienia tętniczego. W okresie letnim, szczególnie podczas wysokich temperatur (powyżej 29°C) może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki mineralokortykoidów (39, 40).

Od okresu dojrzewania może być potrzebne wprowadzenie substytucji androgenów nadnerczowych w postaci dehydroepiandrosteronu (DHEA) w indywidualnie dobranych dawkach. Zazwyczaj wystarcza jednorazowa dawka poranna od 25 do 50 mg.

Przy przewlekłej terapii substytucyjnej, oprócz ustalenia prawidłowych dawek leków istotna jest ścisła współpraca lekarza z pacjentem. Podstawowe znaczenie ma edukacja pacjentów i ich rodzin, a zwłaszcza świadomość konsekwencji braku właściwej realizacji zaleceń. Zarówno niedostateczna, jak i nadmierna dawka substytucyjna mogą zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta (39).

PIŚMIENNICTWO

1. Stratakis CA: Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(4): 793-803.
2. Storr HL, Chan LF, Grossman AB et al.: Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007; 18(4): 167-174.
3. Savage MO, Chan LF, Grossman AB et al.: Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 346-351.
4. Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J, Doleżał-Ołtarzewska K: ACTH-niezależna guzkowa choroba nadnerczy jako przyczyna endogennego zespołu Cushinga. *Endokrynologia Pediatria* 2006; 17(4): 55-62.
5. Biller BMA, Grossman AB, Stewart PM et al.: Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2454-2462.
6. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L et al.: Paediatric Pituitary Adenomas: A decade of Change. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 145-155.
7. Rix M, Hertel NT, Nielsen FC et al.: Cushing's disease in childhood as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 709-715.
8. Malinowska A, Ginalska-Malinowska M, Szmít-Domagalska J et al.: Cykliczny zespół Cushinga u 15-letniej pacjentki. *Endokrynologia Pediatria* 2009; 2(27): 79-85.
9. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L: Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2027-2031.
10. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B et al.: Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 838-845.
11. Ribeiro R, Sandrini F, Figueiredo B et al.: An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(16): 9330-9335.
12. Soon SH, McDonald KL, Robinson BG et al.: Molecular Markers and the Pathogenesis of Adrenocortical Cancer. *The Oncologist* 2008; 13(5): 548-561.
13. Kazabat L, Ragazzon B, Groussin L et al.: PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary* 2006; 9: 211-219.
14. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V 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.
15. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP: Carney complex a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to short arm of chromosome 11. *J Clin Invest* 1996; 97: 699-705.
 16. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ et al.: Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 789-792.
 17. Stratakis CA, Sarlis N, Kirchner LS et al.: Paradoxical Response to Dexamethasone in the Diagnosis of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Ann Intern Med* 1999; 131: 585-591.
 18. Keil MF: Quality of Life and Other Outcomes in Children Treated for Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7): 2667-2678.
 19. 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.
 20. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH et al.: Cushing's syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 629-639.
 21. Savage MO, Lienhardt A, Leberthorn MC et al.: Cushing's disease I childhood: presentation, investigation, treatment and long-term outcome. *Horm Res* 2001; 55 (suppl. 1): 24-30.
 22. Guignat L, Bertherat J: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 9-13.
 23. Batista DL, Riar J, Keil M et al.: Diagnostic Tests for Children Who Are Referred for Investigation of Cushing Syndrome. *Pediatrics* 2007; 120(3): 575-586.
 24. Kasperlik-Zaluska AA, Stowińska-Szrednicka J: Choroby kory nadnerczy. [W:] *Interna Szczeklika* 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1221-1253.
 25. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH et al.: Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2757-2765.
 26. Horvath A, Boikos SA, 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.
 27. Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al.: Are there low-penetrance TP 53 Alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 995-1006.
 28. Bell DW, Varley JM, Szydló TE et al.: Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286: 2528-2531.
 29. Maher ER, Reik W: Beckwith-Wiedemann syndrome: Imprinting in cluster revisited. *J Clin Invest* 2000; 105: 247-252.
 30. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manikam P et al.: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404-407.
 31. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ et al.: Surgical management of Cushing Syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery* 2008 June; 750-758.
 32. Kumorowicz-Czoch M, Doleżał-Ołtarzewska K, Roztoczyńska 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.
 33. Storr HL, Alexandraki KI, Martin I et al.: Comparisons in epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal therapy between paediatric and adult Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 667-674.
 34. Storr HL, Drake WM, Evanson J et al.: Endonasal, endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: early experience and outcome in paediatric Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 270-278.
 35. Lonser RR, Wind JJ, Niemann LK et al.: Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 892-901.
 36. Chan LF, Storr HL, Plowman PN et al.: Long-term anterior pituitary function in patients with paediatric Cushing's disease treatment with pituitary radiotherapy. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 477-482.
 37. Acharya SV, Gopal RA, Menon PS et al.: Radiotherapy in paediatric Cushing's disease: efficacy and long term follow up of pituitary function. *Pituitary* 2010; 13: 293-297.
 38. Barber TM, Adams E, Ansorge O et al.: Nelson's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 495-507.
 39. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 2014 Published online February 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61684-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61684-0).
 40. Falorni A, Minarelli V, Morelli S: Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine* 2013; 43: 514-528.
 41. Quinkler M, Hahner S: What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol* 2012; 76: 21-25.
 42. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodejegan A et al.: Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1548-1554.
 43. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R et al.: Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 473-481.
 44. Kelly WF: Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Q J Med* 1996; 89: 543-551.
 45. Doleżał-Ołtarzewska K, Kumorowicz-Kopiec M, Kruczek P et al.: Hiperkortyzolemia u dzieci – trudny, wielodyscyplinarny problem diagnostyczny i leczniczy. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2009; 5(2): 51-59.
 46. Horvath A, Mericq V, Stratakis CA: Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2008; 358: 750-752.

otrzymano/received: 02.07.2014
zaakceptowano/accepted: 19.09.2014