

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГИПОФИЗЗАВИСИМОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ИЦЕНКО – КУШИНГА И ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

З.Р. Шафигуллина, С.Б. Шустов, Д.В. Протащук, Л.И. Великанова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

A CASE OF COMBINATION OF CUSHING'S DISEASE AND GRAVES' DISEASE

Z.R. Shafigullina, S.B. Shustov, D.V. Protashchik, L.I. Velikanova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Представлен случай гипотизависимой формы синдрома Иценко – Кушинга в сочетании с диффузным токсическим зобом. Сочетание двух эндокринологических заболеваний затруднило раннюю диагностику синдрома Иценко – Кушинга, что привело к значительному росту аденомы гипотиза и развитию множественных осложнений.

Ключевые слова: синдром Иценко – Кушинга, диффузный токсический зоб, диагностика, лечение.

We report the case of a 50-year old woman with Cushing's disease as well as Graves' disease. The presence of two endocrine diseases made the early diagnosis of Cushing's disease difficult. The late diagnosis resulted in significant growth of pituitary adenoma and its associated complications.

Key words: Cushing's disease, Graves' disease, diagnostics, treatment.

Введение

Синдром Иценко – Кушинга – это эндогенный гиперкортицизм и особенно – гиперкортизолизм [1]. Синдром Иценко – Кушинга – спорадическое заболевание, этиология которого до настоящего времени неизвестна, хотя у единичных больных выявлен аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный типы наследования [2], у некоторых больных в анамнезе черепно-мозговые травмы, воспалительные заболевания с поражением гипоталамуса, тяжелые стрессорные ситуации [3, 4].

Частота заболевания 1:100 000 человек. Женщины болеют в 4–5 раз чаще мужчин. Синдром Иценко – Кушинга чаще выявляется в возрасте 20–45 лет, хотя описаны случаи заболевания в возрасте 2 месяцев и 70 лет.

В зависимости от источника патологического гиперкортицизма синдром Иценко – Кушинга включает гипоталамо-гипотизарный вариант с гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ). В 80–90% случаев – это АКТГ-продуцирующая аденома гипотиза. Данный синдром может быть вызван гиперпродукцией кортизола опухолью или гиперплазией коры надпочечников. Редко встречается эктопический синдром Иценко – Кушинга в

результате секреции АКТГ-подобных пептидов опухолью различной локализации [1, 5].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса – Базедова) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой патологической гиперсекрецией тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой [6]. В основе патогенеза ДТЗ лежит выработка стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ), вероятно, в результате врожденного дефекта иммунной системы [4]. Заболевание развивается преимущественно в молодом или среднем возрасте.

Представляем случай сочетания диффузного токсического зоба и гипотизависимой формы синдрома Иценко – Кушинга, диагностированный в клинике им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2011 г.

Описание случая

Больная Н., 50 лет, госпитализирована в феврале 2012 г. в клинику им. Э.Э. Эйхвальда с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость (невозможность поднять ногу на 1 ступень лестницы); головные боли давящего характера в лобной и затылочной областях 1–2 раза в неделю в ночное время; интенсивные

постоянные боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при изменении положения тела, движении. Также больная предъявляла жалобы на сухость во рту, жажду, неприятный привкус во рту, одышку при незначительной физической нагрузке, ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, выпадение волос. Отмечалось повышение артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст., снижающееся на фоне гипотензивной терапии до 160/100 мм рт. ст., повышение гликемии до 12 ммоль/л. При объективном осмотре выявлено отложение подкожно-жировой клетчатки в верхних отделах туловища, в области лица и шеи, гиперемия лица, сосудистые пятна и гематомы на коже, «истончение» кожных покровов на верхних и нижних конечностях.

Из анамнеза известно, что появление вышеописанных жалоб стала отмечать с января 2011 г., когда на фоне полного благополучия резко увеличилась масса тела (на 10 кг) со значительным увеличением в объеме лица, появлением плотного бугорка на задней поверхности шеи, сосудистых пятен на спине и груди. В связи с этим обследована ревматологом, дерматологом. Заподозрена склеродерма Бушке. Проведена биопсия кожи – диагноз подтвержден (гистологическая картина дерматоза с преобладанием отека глубоких отделов дермы и минимальным периваскулярным инфильтратом, что было расценено как склеродерма взрослых Бушке). В апреле 2011 г. назначена терапия преднизолоном (в суточной дозе 40 мг с постепенным снижением до 2,5 мг), которую принимала полгода (до октября 2011 г.). Отменила самостоятельно в связи с отсутствием положительного эффекта.

В январе 2011 г. появились жалобы на общую слабость, учащенное сердцебиение, потливость, ощущение внутренней дрожи, тремор пальцев рук, выраженную слабость мышц нижних конечностей. В апреле 2011 года обратилась к эндокринологу. На основании клинических признаков, гормональных исследований: ТТГ 0,01 мкМЕ/мл (при норме 0,4–4), тироксин (Т₄) свободный 22,7 пмоль/л (при норме 12–21), трийодтиронин (Т₃) свободный 6,83 пмоль/л (при норме 2–5), ультразвукового исследования щитовидной железы (общий объем 18 мл, узлы обеих долей с максимальным размером в правой доле 31,4×15,7×23,1 мм) установлен диагноз: диффузно-узловой токсический зоб 1-й степени, тиреотоксикоз средней степени тяжести. Назначена терапия тиамазолом (с 20 мг по убывающей схеме до поддерживающей дозы

5 мг). В мае 2011 г. проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия узла правой доли щитовидной железы – гистологическое заключение: коллоидный узел. Кушингоидный фенотип был расценен как вторичный на фоне приема кортикостероидов. Также у больной выявлен сахарный диабет (расцененный как стероидный на фоне приема преднизолона), по поводу которого назначен метформин 850 мг по 1 таб. 2 раза в день.

В июле 2011 г. по результатам компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлена двусторонняя диффузная гиперплазия надпочечников. Гормоны крови на кортизол и АКТГ не исследовались.

В ноябре 2011 г. больная госпитализирована в эндокринологическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда. При объективном осмотре: телосложение по кушингоидному типу, «бугорок буйвола», «истонченность» кожных покровов на верхних и нижних конечностях, гиперемия лица с усилением сосудистого рисунка, петехии на поверхности спины, гематомы на поверхности бедер и голеней; диффузная алопеция. Стрий нет. Индекс массы тела 23,4 кг/м². АД 180/100 мм рт. ст., пульс 90 ударов в мин.

При гормональном исследовании – повышение уровней утреннего АКТГ до 180 пг/мл при норме до 46 пг/мл, вечернего уровня АКТГ до 23,7 пг/мл – при норме до 20 пг/мл, утреннего кортизола более 1380 нмоль/л – при норме 138–690 нмоль/л, вечернего кортизола до 1167 нмоль/л – при норме 70–345 нмоль/л. Ритм секреции гормонов сохранен. По результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кортикостероидов мочи отмечалось увеличение экскреции свободного кортизола до 2663,6 мкг/с – при норме 10–25, свободного кортизона до 427,2 мкг/с – при норме 20–75, индекс свободный кортизон/свободный кортизол в моче 0,2 при – норме 2–3. По результатам исследования электролитов крови – выраженная гипокалиемия (до 2,3 ммоль/л). Гликированный гемоглобин от 07.11.2011 – 7,8 %.

Проведена проба с приемом дексаметазона в дозе 1 мг на ночь: АКТГ до пробы – 180 пг/мл, после пробы – 240 пг/мл; кортизол до пробы – 1210 нмоль/л, после пробы – более 1380 нмоль/л (проба отрицательная). Двухдневная проба с приемом дексаметазона в дозе 8 мг в сутки: кортизол после пробы – 40,3 нмоль/л, свободный кортизол мочи (методом ВЭЖХ) – 1872 мкг/с, свободный кортизон мочи (методом

ВЭЖХ) 885 мкг/с, индекс свободный кортизон/свободный кортизол в моче 0,5.

Компьютерная томография гипофиза с контрастированием: Неоднородность структуры гипофиза за счет наличия жидкостного компонента округлой формы размерами 10×9 мм, над которым в виде полумесяца расположена ткань железы. Магнитно-резонансная томография гипофиза: Образование гипофиза, не накапливающее контраст, размерами 13×7 мм.

Таким образом, подтверждена гипофизависимая форма синдрома Иценко – Кушинга, о чем свидетельствовали парадоксальная реакция АКТГ и кортизола плазмы крови в ответ на пробу с 1 мг дексаметазона, полное подавление кортизола крови и значительное снижение экскреции свободного кортизола с мочой на фоне большого дексаметазонового теста, наличие аденомы гипофиза и гиперплазии надпочечников по данным интраскопических исследований [7].

ЭКГ: Синусовый ритм. Местное нарушение внутрижелудочкового проведения. Признаки гипертрофии левого желудочка. Нарушение процессов реполяризации распространенного характера.

ЭхоКГ: Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Фиброз межжелудочковой перегородки. Фиброз аорты.

На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника выявлен компрессионный перелом 1 степени в области L1, рентгенологические признаки диффузного остеопороза.

Таким образом, был поставлен клинический диагноз:

Основной: Синдром Иценко – Кушинга, гипофизависимая форма, тяжелой степени. Аденома гипофиза. Двусторонняя гиперплазия надпочечников.

Осложнения: Сахарный диабет, стероидного генеза, компенсация. Артериальная гипертензия 3 степени, риск ССО 4. Системный остеопороз. Компрессионный перелом 1-й степени в области L1. Стероидная миокардиодистрофия.

Диагноз сопутствующий: Диффузный токсический зоб с узлами. Тиреотоксикоз устранен приемом мерказолила. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия от 1998 г. Хронический гастродуоденит. Фибринозный эзофагит (кандидоз пищевода). Хронический атрофический ринофарингит. Орофарингеальный кандидоз. Межпальцевая гемангиома левой стопы.

В предоперационном периоде с целью уменьшения явлений гиперкортизолизма и для лече-

ния кандидозного поражения слизистых проводилась терапия противогрибковым препаратом – кетоконазолом в дозе 400 мг/сут.

Подобрана антигипертензивная терапия (эналаприл 20 мг/сут., моксонидин 0,2 мг/сут., метопролол сукцинат 50 мг/сут.), АД удерживалось на уровне 140–150/90 мм рт. ст. Гипокалиемия устранена приемом спиронолактона в дозе 125 мг в сутки, панангина 150 мг в сутки.

С целью лечения остеопороза назначены препараты кальция в дозе 1000 мг/сут., холекальциферол 800 МЕ/сут., алендронат натрия 70 мг в неделю, кальцитонин в виде спрея 200 МЕ в день. Для купирования болевого синдрома рекомендован прием флупиртина по 100 мг 3 раза в день.

Уточнен тиреоидный статус – ТТГ 1,45 мкМЕ/мл (эутиреоз). Отменена поддерживающая тиреостатическая терапия. Через 2 недели появилось ощущение дрожи во всем теле, тремор рук, приступообразное учащение сердцебиения до 120 ударов в минуту. Назначен тиамазол 10 мг/сут.

Учитывая размеры и характер образования, протонная терапия не показана. В Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова выполнено эндоскопическое интракапсулярное удаление опухоли трансназосфеноидальным доступом. Гистология: Хромофобная аденома гипофиза с очаговыми постгеморрагическим гемосидерозом и склерозом.

Через месяц после выполненного оперативного лечения отмечает улучшение общего самочувствия; уменьшение слабости ног (от невозможности поднять на ступень до самостоятельной ходьбы по лестнице в медленном темпе до 4 этажа). Объективно: снижение массы тела на 10 кг (индекс массы тела 19 кг/м²) с уменьшением окружности живота, изменением формы лица (исчезновением «лунообразной» формы); уменьшение гиперемии лица; исчезновение петехий и гематом, побледнение сосудистых пятен; исчезновение диффузной алопеции, уменьшение андрогенного оволосения лица и тела; нормализация уровня артериального давления (110–115/70 мм рт. ст.) на фоне приема бисопролола 2,5 мг/сут и лизинаприла 5 мг/сут.

При гормональном исследовании уровни кортизола и АКТГ – в пределах нормы, суточный ритм секреции сохранен (кортизол утро – 273 нмоль/л, вечер – 60 нмоль/л; АКТГ утро – 45,5 пг/мл, вечер – 21,9 пг/мл). Калий кро-

ви 4,7 ммоль/л (на фоне приема панангина 100 мг/сут). Нормогликемия (4,6–5,5 ммоль/л натощак, 6,2–7,8 ммоль/л после еды) на монодиетотерапии. На фоне приема тиамазола 5 мг/сут. – эутиреоз (ТТГ – 2,14 мкМЕ/мл).

Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника: диффузный остеопороз; клиновидная деформация тел Th11, Th12, L1 и L2 характера, по-видимому, остеопоротической компрессии.

Заключение

Диагностическая сложность представленного клинического случая заключалась в сочетании двух эндокринных заболеваний, а также в необходимости дифференциальной диагностики между ятрогенным и эндогенным гиперкортизолизмом. Поздняя диагностика гипофиззависимой формы синдрома Иценко – Кушинга привела к тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, метаболическим нарушениям.

Литература

1. *Ворохобина, Н.В.* Болезнь и синдром Иценко – Кушинга / Н.В. Ворохобина, П.А. Сильницкий, Л.И. Великанова. – СПб., 2009. – 28 с.

2. *Kirk, L.F.* Cushing's disease: Clinical manifestations and diagnostic evaluation / L.F. Kirk, R.B. Hash // In Am. Fam. Physician. – 2000. – Vol. 62, № 5. – P. 1119–1127.

3. *Findling, J.W.* Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management / J.W. Findling, H. Raff // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 3746–3753.

4. *Кандор, В.И.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В.И. Кандор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.

5. *Андрусенко, А.Б.* Болезнь Иценко – Кушинга и синдром Иценко – Кушинга: клиническая значимость иммуногенетических и генетических исследований : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.Б. Андрусенко. – М. : ЭНЦ РАМН, 1993.

6. *Мельниченко, Г. И.* Диффузный токсический зоб / Г. И. Мельниченко // Рус. мед. журнал. – 2003. – № 2. – С. 79.

7. *Шустов, С.Б.* Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов, Г.Е. Труфанов. – СПб., 2010. – 296 с.

Тел.: 8-911-239-22-09

e-mail: perian87@mail.ru