

Kušingo sindromo diagnostikos ir gydymo iššūkiai, esant abipusei makronodulinei antinksčių hiperplazijai

Edvina Januškevičiūtė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas edvina.januskeviciute@gmail.com

Laura Kalakauskaitė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas laura0928@gmail.com

Žydrūnė Visockienė

Endokrinologijos centras, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva
Center of Endocrinology, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania
El. paštas Zydrune.Visockiene@santa.lt

Santrauka. *Ivadas.* Viena iš retų nuo adrenokortikotropinio hormono (AKTH) nepriklausomo Kušingo sindromo (KS) priežasčių – abipusė antinksčių žievės hiperplazija. Esant šiai būklei, kortizolio sekrecijos lateralizacija ir gydymo taktikos parinkimas kelia iššūkių. Saugus ir veiksmingas mažai invazinis metodas gerybiniais ir piktybiniais navikams gydyti – perkutaninė radiodažninė abliacija (PRA), tačiau ji nėra įprasta gydant KS, esant abipusei antinksčių žievės hiperplazijai (AŽH). *Klinikinis atvejis.* 79 m. pacientei nustatytas nuo AKTH nepriklausomas KS, esant abipusei makronodulinei AŽH. Atlikus antinksčių veninio kraujo tyrimą, nustatyta padidėjusi kortizolio sekrecija iš dešiniojo antinksčio. Dėl sunkių gretutinių ligų pacientei atlikta dešiniojo antinksčio adenomos PRA. Po procedūros komplikacijų nepastebėta, o atsiradusiam antinksčių nepakankamumui koreguoti skirtas pakaitinis hormoninis gydymas hidrokortizonu. *Išvados.* PRA – efektyvi mažai invazinė procedūra kortizolį gaminančių antinksčių navikams gydyti. Atlikus procedūrą, pastebimas ligos sukeltų simptomų sumažėjimas, tikimasi, kad hormoniniai rodikliai serume atitiks normos ribas.

Reikšminiai žodžiai: antinksčių veninio kraujo tyrimas, abipusė antinksčių žievės hiperplazija, Kušingo sindromas, mažai invazinė chirurgija, radiodažninė abliacija.

Challenges in Diagnosis and Treatment of Cushing Syndrome in Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia

Summary. *Background.* Bilateral adrenal cortical hyperplasia (ACH) is one of the rare causes of adrenocorticotropic hormone (ACTH)-independent Cushing's syndrome (CS), where lateralization of cortisol secretion and choice of treatment techniques are challenging. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) is a safe and effective minimally invasive treatment for benign and malignant tumors, but it is not commonly used to treat CS in bilateral ACH. *Case description.* A 79-year-old patient developed ACTH-independent CS with bilateral ACH. Adrenal venous sampling (AVS) showed right sided cortisol hypersecretion. Due to serious comorbidities it was decided to perform percutaneous RFA. The procedure was successful and without any complications. Hydrocortisone replacement therapy was given to manage adrenal insufficiency after the procedure. *Conclusions.* Percutaneous RFA is an effective minimally invasive procedure for the treatment of cortisol producing adrenal tumors. Reduction of symptoms caused by the disease has been observed after the procedure. It is also expected that hormone deficiency developed after the procedure will be transient.

Key words: adrenal venous sampling, bilateral adrenal cortical hyperplasia, Cushing syndrome, minimally invasive surgery, radiofrequency ablation.

Received: 2022/01/24. Accepted: 2022/03/10.

Copyright © 2022 Edvina Januškevičiūtė, Laura Kalakauskaitė, Žydrūnė Visockienė. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Įvadas

Kušingo sindromas (KS) – būklė, kurios metu organizme nustatomas padidėjęs kortizolio kiekis [1–2]. KS gali priklausyti nuo adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (80–85 proc. atvejų) ir gali būti nuo AKTH nepriklausomas (15–20 proc. atvejų) [3]. Viena nuo AKTH nepriklausomo KS priežasčių – kortizolį gaminanti antinksčių adenoma [4]. Sergantiesiems KS kyla didelė mirties rizika, nes lėtinis kortizolio perteklius sukelia medžiagų apykaitos ir širdies kraujagyslių sistemos ligų, didėja infekcijų rizika [4–6]. Hiperkortizolizmui būdingi požymiai vystosi palaipsniui. Ilgainiui atsiranda raumenų silpnumas, padidėjęs riebalų kaupimasis pilvo, liemens, veido, kaklo srityse, centrinio tipo nutukimas, arterinė hipertenzija, sutrikęs gliukozės toleravimas ar cukrinis diabetas, odos išplonėjimas, violetinės strijos, hirsutizmas, osteoporozė, nugaros skausmas [4, 7–8]. Penkerių metų išgyvenamumas, negydant KS, siekia tik 50 proc. [4]. Pirmo pasirinkimo gydymo būdas kortizolį gaminančioms antinksčių adenomoms – atvirasis arba laparoskopinis auglio šalinimas. Sunkių komplikacijų, kai reikia papildomo gydymo, dažnis siekia 8 proc. [9–10].

Perkutaninė radiodažninė abliacija (PRA) – saugus ir veiksmingas mažai invazinis gydymo būdas, naudojamas beveik du dešimtmečius gerybiniais ir piktybiniais navikams (kepenyse, inkstuose, plaučiuose, kauluose) bei antinksčių metastazėms gydyti [11–13]. Taikant vaizdo kontrolę, PRA buvo sėkminga pacientams, turėjusiems hormonų sekretuojančių antinksčių adenomų ar piktybinių antinksčių navikų, kai operacinis gydymas buvo kontraindikuotinas [9, 14]. Radiodažninė abliacija – nebrangi procedūra, jai būdingas mažas mirtingumas, pacientai greitai pasveiksta, todėl tai galėtų būti chirurginio gydymo alternatyva [14]. Vis dėlto PRA procedūra klinikinėje praktikoje nėra įprasta antinksčių navikams dėl KS gydyti. Ši procedūra taikoma tik pacientams, turintiems gretutinių ligų, dėl kurių operacija kontraindikuotina, arba pacientams, atsisakiusiems operacijos [13, 15]. Straipsnyje aprašomu klinikiniu atveju ir mokslinės literatūros apžvalga siekiama parodyti PRA veiksmingumą gydant KS dėl abipusės antinksčių hiperplazijos.

Klinikinis atvejis

79 m. pacientė 2021 m. birželio 9 d. paguldyta į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Endokrinologijos skyrių dėl bendro silpnumo, nuovargio, sunkiai koreguojamo arterinio kraujo spaudimo (AKS), žemo kalio kiekio kraujyje, širdies plakimo, nugaros skausmo, ūgio sumažėjimo apie 10 cm per 18 mėn., išplonėjusios blauzdų ir dilbių odos, lengvai atsirandančių mėlynių, veido patinimo ir raudonio. Minėti simptomai buvo stebimi paskutinius 1,5 metų.

Iš anamnezės žinoma, kad moteris 2017–2018 m. tirta dėl sunkiai koreguojamos hipertenzijos. Vidaus organų echoskopijos (VOE) tyrimo metu nustatytas 1,4 cm dydžio darinys dešiniajame antinkstyje. Atlikus antinksčių kompiuterinę tomografiją (KT), 2017 m. dešiniajame antinkstyje nustatyta mažai riebalų turinti adenoma, adenomų užfiksuota kairiajame antinkstyje. Kartojant antinksčių KT po dvejų metų, vaizdai neturėjo neigiamos dinamikos. Nuo 2019 m. pacientei diagnozuota osteoporozė, skirtas specifinis gydymas.

2020 m. sausio mėn. pacientė tirta dėl pirminio hiperaldosteronizmo, tačiau autonominės aldosterono sekrecijos duomenų nepakako. Apskaičiuotas aldosterono ir renino (A/R) santykis atitiko normos ribas (3,16). Tą patį mėnesį kartojantis priepuolinei hipertenzijai, pacientė tirta ir dėl feochromocitomos. Nustatytas normalus plazmos metanefrino (MN) (0,269 nmol/l) ir nedaug padidėjęs normetanefrino (NMN) (1,599 nmol/l) kiekis. Išryškėjus hiperkortizolizmo klinikiniams požymiams, 2021 m. gegužės mėn. du kartus atliktas 1 mg deksametazono supresijos mėginys nesukėlė kortizolio supresijos – po mėginio išmatuota rytinio kortizolio koncentracija atitinkamai buvo 672 nmol/l ir 596 nmol/l. Pakartojus hormoninius tyrimus, gautas daugiau negu du kartus padidėjęs MN ir daugiau kaip tris kartus padidėjęs NMN kiekis (1 lentelė). Diagnozei patikslinti pacientė hospitalizuota į VUL SK Endokrinologijos skyrių.

1 lentelė. Hormoninių tyrimų dinamika iki hospitalizacijos ir hospitalizacijos metu

Tyrimai	Norma, SI	2021-01-03	2021-05-06	2021-05-07	2021-05-28	2021-06-09	2021-06-10	2021-06-30	2021-07-07
Laisvasis plazmos MN	<0,456 nmol/l	0,269	0,969				0,249		
Laisvasis plazmos NMN	<1,037 nmol/l	1,599	3,577				0,833		
Plazmos kortizolis (po 1 mg deksametazono mėginio)	Supresija, kai <50 nmol/l			672	596				
Plazmos kortizolis 23 val.						440			
Plazmos AKTH	<46 ng/l						5,14		
Plazmos kortizolis ryte	101–536 nmol/l				596		461	615	225
Kortizolis paros šlapime	11,8–485,6 nmol/24 h		258,640						

Sutrumpinimai: MN – metanefrinas, NMN – normetanefrinas, AKTH – adrenokortikotropinis hormonas.

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad pacientė maždaug 20 metų serga pirmine arterine hipertenzija, jai diagnozuota koronarinė širdies liga, stabili krūtinės angina, širdies nepakankamumo (ŠN) C stadija, III NYHA funkcinė klasė. Dėl pasikartojančių hipertenzinių krizių, ŠN paūmėjimų dažnai gydoma ligoninėse. Skirtas antihipertenzinis gydymas penkių grupių vaistais ir aldosterono antagonistais bei kalio papildai iki 2,2 g per parą.

Pacientei diagnozuotos ir kitos sunkios gretutinės ligos: podagra, osteoporozė, esant klubakaulio lūžiui, vitamino D stoka, depresija.

Endokrinologijos skyriuje pacientės bendroji būklė vertinta kaip vidutinio sunkumo. Ūgis – 154 cm, svoris – 72 kg, KMI – 30,4 kg/m², riebalų pasiskirstymas centrinio tipo, plonos rankos ir kojos. Apžiūrint nustatyta sausa oda, įraudę skruostai, ant dešinėsios blauzdos lateralinio paviršiaus – 2x2 cm šašas po buvusios odos įplėšos. Dilbių, blauzdų odoje matyti hematomų, pastebimas „buliaus“ sprandas (riebalų sankaupos sprando srityje) ir apvalus, hiperkortizolizmui būdingas „mėnulio veidas“. Auskultuojant širdies susitraukimo dažnis – 69 k/min, AKS – 150/85 mmHg, kvėpavimo dažnis – 14 k/min, arterinio kraujo įsotinimas deguonimi – 98 proc. Skyd liaukė nepadidėjusi, standi, nelygi. Kitos organų sistemos nepakitusios.

Atlikus tyrimus, nustatytas sumažėjęs AKTH (5,4 ng/l), normalus 24 val. kortizolio kiekis šlapime – 258,640 nmol/24 h, bet padidėjęs plazmos kortizolis vidurnaktį – 440 nmol/l, rodantis sutrikusį kortizolio paros ritmą, normali MN ir NMN koncentracija ir metajodobenzilguanedino (MIBG) scintigrafija, nesant patologinių radioindikatoriaus telkimosi židinių. Remiantis laboratoriniais tyrimais ir antinksčių KT tyrimais, atliktais 2017 m. ir 2019 m., nustatyta abiejų antinksčių makronodulinė hiperplazija, nuo AKTH nepriklausomas Kušingo sindromas.

Siekiant lateralizuoti kortizolio sekrecijos židinį, esant abipusei AŽH, atliktas antinksčių veninio kraujo tyrimas (AVKT). Kateterizuotos antinksčių venos, paimti kraujo mėginiai kortizolio, aldosterono ir metanefrino koncentracijoms nustatyti. Papildomai paimtas mėginys iš dešinėsios klubinės venos (2 lentelė).

2 lentelė. Antinksčių veninio kraujo tyrimas (AVKT)

Tyrimas	Kairiojo antinksčio vena (KAV)	Dešiniojo antinksčio vena (DAV)	Periferinė (klubinė) vena (PV)
Kortizolis (nmol/l)	773	>3 300	480
Aldosteronas (ng/l)	454	774	82,9
Laisvasis MN (nmol/l)	24,79	11,01	0,146

Sutrumpinimai. MN – metanefrinas.

3 lentelė. Pacientės selektyvumo ir lateralizacijos indeksų vertinimas

		SI
Pagal A	deš. AV/PV	9,4
	kair. AV/PV	5,48
Pagal K	deš. AV/PV	6,87
	kair. AV/PV	1,6
Pagal MN	deš. AV/PV	75,4
	kair. AV/PV	169,8
		LI
Kortizolio sekrecijos lateralizacija	koreguota pagal A (K/A santykis)	2,5
	koreguota pagal MN (K/MN santykis)	9,6

Sutrumpinimai: A – aldosteronas, K – kortizolis, MN – metanefrinas, AV/PV – antinksčių vena / periferinė vena, SI – selektyvumo indeksas, LI – lateralizacijos indeksas, K/A – kortizolis ir aldosteronas; K/MN – kortizolis ir metanefrinas.

4 lentelė. Selektvumo ir lateralizacijos vertinimas [16]

	Kortizolis	Aldosteronas	Metanefrinas	K/A santykis	K/M santykis
Hipersekrecijos SI	≥6,5	–	–	–	–
Kateterizacijos sėkmės SI	≥3(2)	≥2	≥12	–	–
LI	≥2,3	–	–	≥2	≥2

Sutrumpinimai: SI – selektyvumo indeksas, LI – lateralizacijos indeksas, K/A – kortizolis ir aldosteronas, K/M – kortizolis ir metanefrinas.

Selektyvumo indeksas (SI) vertintas kaip kiekvieno antinksčio venos ir išorinės klubinės venos rodiklio santykis, skaičiuojamas pagal kortizolio (neatsižvelgiant į galimą praskiedimą), aldosterono ir metanefrino duomenis (3 lentelė). SI rodo, ar AVKT metu kraujas paimtas tiksliai iš kairiosios ir dešinėsios antinksčių venų. Lateralizacijos indeksas (LI) vertintas pagal kortizolio ir aldosterono bei kortizolio ir metanefrino santykius (3 lentelė). LI rodo, kuriame antinkstyje vyksta autonominė kortizolio gamyba.

SI ir LI rezultatai vertinti pagal kortizolio, aldosterono, metanefrino duomenis, kortizolio ir aldosterono bei kortizolio ir metanefrino santykius (4 lentelė) [16].

Apibendrinant AVKT rezultatus, konstatuotina, kad SI pagal aldosteroną dešinėje – 9,4, kairėje – 5,48; pagal kortizolį dešinėje – 6,87, kairėje – 1,6; pagal MN dešinėje – 75,4, kairėje – 169,8 (3 lentelė). Gauti SI rezultatai patvirtina sėkmingą antinksčių venų kateterizaciją ir kortizolio hipersekreciją. Nustatytas LI (pagal aldosteroną – 2,5, pagal MN – 9,6) patvirtina padidėjusią kortizolio sekreciją iš dešiniojo antinksčio (3 lentelė).

Pacientė aptarta gydytojų endokrinologų, chirurgų, anesteziologų reanimatologų ir radiologų konsiliume. Nustačius padidėjusią kortizolio sekreciją iš dešiniojo antinksčio ir didžiausios adenomos augimą nuo 17 mm iki 19 mm, pritaria operaciniam gydymui, tačiau operacinė rizika, remiantis Amerikos anesteziologų draugijos (ASA) fizinės būklės klasifikacija, įvertinta kaip didelė. Pacientė priskirta 4 kategorijai (sunkia, nuolat pavojinga gyvybei, sisteminė liga sergantis pacientas) dėl sunkios organizmo būklės ir gretutinių ligų. Priimtas sprendimas taikyti dešiniojo antinksčio didžiausios adenomos PRA.

Procedūra atlikta 2021 m. liepos 5 d., pasitelkus KT kontrolę. Taikyta bendroji intubacinė ir vietinė *sol. Lidocaini* 2 proc. nejautra. Suplanuota adatos trajektorija. Pacientei tarpšonkaulyje atlikta 2 mm incizija, pasitelkus KT/UG kontrolę 14G 15 cm adata punktuotas antinksčio darinys ir atlikta 30 W 10 min. abliacija. Adata pašalinta koaguliuojant punkcijos kelią. Po procedūros pacientė stebėta Chirurgijos skyriuje, nekilus komplikacijų tęsti gydymo perkelta atgal į Endokrinologijos skyrių. Po procedūros pastebėtas sumažėjęs AKS, fiksuotas bendras silpnumas ir mažesnis rytinis plazmos kortizolis – 225 nmol/l. Skirtas pakaitinis gydymas hidrokortizonu: 10 mg ryte ir 10 mg per pietus. Remiantis elektrolitais ir AKS, titruota ir sumažinta hidrokortizono dozė, ilgalaikiam gydymui skiriam 5 mg ryte ir 5 mg per pietus. Po procedūros sumažintos anksčiau vartotų antihipertenzinių vaistų dozės.

Praėjus 4 dienoms po procedūros, esant stabiliai būklei, pacientė išleista gydytis ambulatoriškai, rekomenduota vartoti hidrokortizoną (5 mg ryte ir 5 mg per pietus) ir tęsti antihipertenzinį gydymą. Pacientė reguliariai konsultuojama endokrinologo, stebint AKS, kortizolio kiekį bei elektrolitus, atitinkamai koreguojant gydymą (5 lentelė).

5 lentelė. Pacientės ambulatorinio stebėjimo dinamika, atlikus radiodažninę abliaciją

Tyrimas	Norma, SI	2021-08-09	2021-09-07	2021-10-11	2021-11-19
		1 mėn. po PRA	2 mėn. po PRA	3 mėn. po PRA	4,5 mėn. po PRA
AKS		180/83	150/80	170/80	156/76
AKTH	<46 ng/l	9,02	–	13,6	–
Kortizolis	ryte: 101–536 ng/l	179	140	229	135
K	3,8–5,3 mmol/l	4,2	4,4	4,4	4,1
Na	134–148 mmol/l	143	144	142	145
Cl	98–105 mmol/l	110	110	105	107
Jon. Ca	1,05–1,30 mmol/l	1,36	–	1,19	1,21
Gydymo rekomendacijos		Hidrokortizonas 5 mg ryte ir 5 mg per pietus	Koreguota: hidrokortizonas 10 mg ryte ir 5 mg per pietus	Tęsiamas paskirtas gydymas	Tęsiamas paskirtas gydymas

Sutrumpinimai: AKS – arterinis kraujo spaudimas, AKTH – adrenokortikotropinis hormonas, PRA – perkutaninė radiodažninė abliacija.

Bendroji pacientės būklė gerėja. Praėjus 4,5 mėn. po atliktos PRA sumažėjo bendras silpnumas, plaukų slinkimas, pasikeitė oda – pablyško veido raudonis, neatsirado naujų kraujosrūvų, nyksta „mėnulio“ veidas. Atliekant laboratorinius tyrimus, matyti, kad išlieka saikiai sumažėjęs plazmos kortizolio kiekis, tačiau pastebimas AKTH didėjimas (lyginant rodiklius 1 mėn. prieš PRA, 1 mėn. ir 3 mėn. po procedūros: 5,14 → 9,02 ng/l → 13,6). Tai rodo hipofizės – antinksčių ašies – atsigavimą. Kol kas hidrokortizono poreikis išlieka, tačiau, tikėtina, kad ilgainiui gydymą bus galima nutraukti, nes yra išlikęs visas kairysis ir dalis dešiniojo antinksčio.

Diskusija

Aptartas atvejis klinikinėje praktikoje gana retas, todėl kilo nemažai iššūkių tiek diagnozuojant ligą, tiek skiriant pacientei individualiai pritaikytą gydymą. Pagrindinis iššūkis sietinas su padidėjusios kortizolio sekrecijos lateralizacija, esant abipusei AŽH. Antinksčių veninio kraujo tyrimas taikomas diagnozuojant pirminį aldosteronizmą, tačiau šis metodas retai naudojamas kortizolį gaminančioms adenomoms lateralizuoti, jis nėra plačiai aprašytas mokslinėje literatūroje [17]. Lateralizacija skaičiuojama siekiant eliminuoti praskiedimo efektą. Tam naudojami du metodai: kortizolio ir aldosterono santykis bei kortizolio ir metanefrino santykis [16, 18].

AVKT nauda pacientams įrodyta E. Papakokkinou ir bendraautorių atliktame tyrime [19]. Metodas sėkmingai taikytas dviem tiriamiesiems, sergantiems nuo AKTH nepriklausomu Kušingo sindromu, esant abipusei mazginei AŽH. Lateralizacijai įvertinti skaičiuotas kortizolio ir aldosterono santykis. Vienam tiriamajam nustatyta vienpusė kortizolio gamyba (kortizolio ir aldosterono gradientas iš kairės į dešinę – 7,1), šiam pacientui atlikta kairės pusės adrenalectomija. Kitam tiriamajam, remiantis kortizolio ir aldosterono lateralizacijos santykiu (siekė 2,6), nustatyta padidėjusi kortizolio gamyba dešinėje. Taigi AVKT metodas abiem pacientams leido išvengti abipusio antinksčių pašalinimo.

Rishi Rajus ir bendraautoriai [18] aprašo atvejį, kai lateralizacijai naudotas kortizolio ir metanefrino santykis. Pacientui nustatytas kortizolio ir metanefrino santykis 7,6 kairėje ir 2,0 dešinėje, atlikta kairė adrenalectomija. Įrodyta, kad šio santykio nustatymas lateralizacijai įvertinti yra pranašesnis už kortizolio ir aldosterono santykį, nes MN pusinės eliminacijos pusperiodis yra ilgesnis (60–105 min. laisvajam MN ir 95 min. laisvajam NMN) ir panašesnis į kortizolio [18].

Straipsnyje apžvelgiamu VUL SK atveju pacientei diagnozuota abipusė makronodulinė AŽH, todėl priimtas sprendimas atlikti AVKT, siekiant nustatyti, kuriame antinkstyje vyksta autonominė kortizolio sekrecija. Mėginiui analizuoti pasirinkti kortizolio ir aldosterono bei kortizolio ir metanefrino santykiai. Abiem atvejais patvirtinta kortizolio sekrecija dešiniajame antinkstyje (LI pagal aldosteroną – 2,5, pagal MN – 9,6) (3 lentelė).

Kitas iššūkis, su kuriuo teko susidurti, – jau diagnozuotos sekretuojančios adenomos gydymas, siekiant ne tik pašalinti darinį ir jo sukeltus simptomus, bet ir išvengti gyvybei grėsmingų komplikacijų bei pagerinti gyvenimo kokybę. Dėl sunkios pacientės būklės ir lydinčių gretutinių ligų pasirinkta mažai invazyvi procedūra – dešiniojo antinksčio PRA.

Mokslinėje literatūroje nenurodoma griežtų indikacijų PRA procedūrai, tačiau šis metodas svarstytinas, jei pacientai turi kontraindikacijų operacijai ar jos atsisako, jei operacinė rizika didelė [13–14]. Perkutaninė PRA, taikant vaizdinę KT kontrolę, yra adrenalectomijos alternatyva [14]. Antinksčiai apsupti riebaliniu audiniu, kuris gerai veikia kaip šilumos izoliatorius, neleidžiantis šilumai pažeisti gretimų organų ar svarbių kraujagyslių, todėl PRA yra pakankamai saugus gydymo metodas [20]. Mokslinės literatūros duomenimis, PRA yra ir veiksmingas, ir saugus metodas, nes sunkių komplikacijų, kurioms koreguoti reikia papildomos intervencijos (pneumotoraksas, miokardo infarktas), kyla retai (1,8 proc.) [20]. Kitos komplikacijos, galimos atliekant procedūrą: hipertenzinė krizė dėl staigaus hormonų išsiskyrimo, hematoma, abscesas [15]. Straipsnyje apžvelgiamu VUL SK atveju pacientei PRA procedūros metu ir procedūrą atlikus komplikacijų nenustatyta. Diagnozuotas laikinas antinksčių nepakankamumas būdingas pašalinus dominuojantį sekretuojantį židinį ir yra lengvai koreguojamas laikinai skiriant pakaitinę terapiją hidrokortizonu. Pooperacinis antinksčių nepakankamumas minėtu atveju nelaikytinas procedūros komplikacija, tai antrinis pagumburio ir hipofizės ašies užslopinimas, sukeltas užsitęsusio lėtinio hiperkortizolizmo [9].

PRA taikoma gydant įvairius antinksčių navikus ir metastazes, tačiau dėl santykinai retų būklių patirtis nėra labai didelė. Dešimties metų įvairių centrų duomenys apibendrinami 6 lentelėje.

6 lentelė. Radiodažninės abliacijos veiksmingumas, gydant hormonus sekretuojančius antinksčių navikus (2004–2015 m. duomenys)

Publikacija	Klinikiniai atvejai	Gamina kortizolį	Gamina aldosteroną	Gamina MN/ NMN	Gamina testosteroną	MTS	Naviko diametras (cm)	Sėkmingi atvejai
Mayo-Smith, Dupuy et al., 2004	13	–	1	1	–	11	1,0–8,0	11
Arima et al., 2007	4	4	–	–	–	–	2,0–3,5	3
Liu et al., 2010	24	–	24	–	–	–	1,0–4,5	23
Mendiratta-Lala et al., 2011	13	1	10	1	1	–	1,0–3,2	13
Naoko Nishi et al., 2012	1	1	–	–	–	–	2,7	1
Nunes et al., 2013	11	2	9	–	–	–	1,2–3,4	10
Szejnfeld et al., 2015	11	2	9	–	–	–	1,5–3,4	11
Bendra suma	77	10	53	2	1	11		72

Sutrumpinimai: MN – metanefrinas, NMN – normetanefrinas, MTS – metastazės.

Remiantis septynių tyrimų duomenimis, galima konstatuoti, kad sėkmingų gydymo rezultatų, taikant PRA, pasiekta 93,5 proc. atvejų (72 atvejai iš 77), naviko dydžiui esant nuo 1,0 cm iki 8,0 cm. Kortizolį gaminančios adenomos įimtį įtrauktos penkiuose tyrimuose. Bendrasis šių navikų skaičius – 10 atvejų.

M. Mendirattos-Lalos ir bendraautorių [9] retrospektyviajame tyrime vertinti 13 pacientų (aldosteronoma, n = 10; feochromocitoma, n = 1; kortizolį sekretuojantis navikas, n = 1; testosteroną sekretuojantis navikas, n = 1) stebėjimo, atlikus PRA, duomenys. Praėjus vidutiniam 21,2 mėn. stebėjimo laikotarpiui, visiems pacientams išliko biocheminė ligos remisija. Vienai tiriamajai, kuriai buvo atlikta kortizolį sekretuojančio naviko abliacija, išsivystė antinksčių žievės nepakankamumas. Paskyrus laikiną pakaitinę terapiją hidrokortizonu, dozę palaipsniui mažinant, po 15 mėn. pacientės kortizolio ir AKTH koncentracija atitiko normos ribas ir gydymas buvo nutrauktas.

K. Arima ir bendraautoriai [21] tyrė 4 pacientus, kuriems diagnozuotos vienos pusės antinksčių žievės adenomos ir KS. Trims pacientams (75 %) navikas sėkmingai išgydytas po vienos PRA procedūros. Vieno tiriamojo navikas išliko padidėjęs, nustatytas AKTH slopinimas, tačiau kortizolio kiekis kraujo serume atitiko normos ribas, simptomai išnyko. Pakartotina PRA šiam pacientui atlikta praėjus 3 m., vėl pradėjus didėti kortizolio kiekiui. Po antros PRA procedūros praėjus 1 mėn. pasiekta biocheminė ligos remisija, kortizolis ir AKTH atitiko normos ribas. Visi pacientai stebėti 20–46 mėn. Trims pacientams kortizolio ir AKTH koncentracija atitiko normos ribas praėjus 2–12 mėn. (vidutiniškai per 8,2 mėn.) po atliktos PRA ir stebėjimo laikotarpiu išliko normos ribose, nustojus vartoti hidrokortizoną. Visi navikai stebėjimo metu sumažėjo vidutiniškai 0,5 cm. PRA procedūros metu visi pacientai skundėsi skausmu ir deginimo pojūčiu, vienam pacientui (25 %) išsivystė hipertenzija (>200 mmHg), ji kontroliuota medikamentais. Po procedūros praėjus 3 dienoms, vienam pacientui (25 %) išsivystė pneumotoraksas, kitų komplikacijų tiriamiesiems nenustatyta.

N. Nishi ir kt. [15] aprašė 35 m. moters klinikinį atvejį. Pacientei atlikta PRA dėl kortizolį gaminančio dešiniojo antinksčio. Po procedūros kortizolio lygis sumažėjo žemiau apatinės normos ribos, bet po 1 mėn. grįžo į pradinį lygį. Iš karto po procedūros pacientei skirta hidrokortizono, jo vartojimas nutrauktas po pro-

cedūros praėjus 18 mėn. Pacientė stebėta dvejus metus, kortizolio kiekis atitiko normos ribas. Praėjus 5 m. po procedūros, pasiekta visiška ligos remisija.

Straipsnyje apžvelgiamu VUL SK atveju pacientės stebėjimo laikotarpis siekia 4,5 mėn., o PRA efektyvumas pastebimas jau dabar. Kortizolio sumažėjo nuo 615 nmol/l (prieš operaciją) iki 135 nmol/l (praėjus 4,5 mėn. po operacijos). AKTH didėja (5,14 ng/l prieš operaciją ir 13,6 ng/l praėjus 3 mėn. po operacijos). Hidrokortizono poreikis išlieka (10 mg ryte ir 5 mg per pietus), tačiau iš laboratorinių tyrimų ir gerėjančios pacientės savijautos galima spręsti apie veiksmingą PRA procedūrą.

M. H. Yangas ir bendraautoriai [22] atliko retrospektyvų tyrimą, kurio metu lygino skirtingus metodus – PRA ir laparoskopinę adrenalektomiją (LA), taikytinus gydant aldosteroną gaminančias antinksčių adenomas. Po operacijų pacientai stebėti 3–6 mėn. Gydymo sėkmė tiriamųjų, kuriems buvo atlikta PRA, grupėje siekė 100 proc., o grupėje, kuriai taikyta LA, – 94,4 proc. Pritaikius tiek vieną, tiek kitą gydymo metodą, vienodai sėkmingai sumažėjo AKS ir antihipertenzinių medikamentų poreikis, sumažėjo aldosterono ir padidėjo plazmos kalio koncentracija. Tiriamųjų, kuriems atlikta PRA, grupės pacientai patyrė mažesnę pooperacinį skausmą (vizuali analogijos skalė, $2,0 \pm 1,16$ ir $4,22 \pm 1,44$, $p < 0,001$), jų operacijos truko trumpiau (105 ± 34 min ir 194 ± 58 min, $p < 0,001$), palyginti su tiriamųjų, kuriems atlikta LA, grupe. Minėtina, kad tyrimų, kuriais būtų lyginami abu minėti gydymo metodai, esant Kušingo sindromui ir abipusei AŽH, nėra.

Straipsnyje apžvelgiamu VUL SK atveju stebima teigiama dinamika. Remiantis atlikta apžvalga, galima daryti prielaidą, kad endogeninio kortizolio gamyba likusiame antinksstyje ilgai atsistatys ir pakaitinį gydymą hidrokortizonu bus galima nutraukti. Vis dėlto pacientę būtina stebėti dėl galimo ligos recidyvo. Nedidelė ligos atsinaujinimo tikimybė išlieka, gali reikėti taikyti pakartotinę PRA. Būtina reguliari hormoninė kontrolė ir kontrolinė KT, praėjus 6 mėn.

Išvados

PRA – efektyvi ir saugi mažai invazinė procedūra kortizolį gaminančių antinksčių navikams gydyti. Kalbamuju atveju PRA taikytina gydant nuo AKTH nepriklausomą KS, esant abipusei AŽH. Atlikus minėtą procedūrą, mažėja ligos sukeltų simptomų, pasiekama biocheminė ligos remisija. Geri rezultatai, gauti stebint pacientę, įrodo, kad šią procedūrą reikėtų taikyti plačiau, tikslinga įvertinti jos efektyvumą ir parengti praktines rekomendacijas. Vis dėlto, atlikus PRA, išlieka maža recidyvo rizika, todėl rekomenduojama pacientus stebėti. Minėtini kortizolio, AKTH ir elektrolitų ambulatoriniai tyrimai bei KT kontrolė.

Literatūra

1. Hatipoglu BA. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol* 2012; 106(5): 565–571. DOI: 10.1002/jso.23197.
2. Wang F, Liu J, Zhang R, Bai Y, Li C, Li B, Liu H, Zhang T. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quant Imaging Med Surg* 2018; 8(8): 853–875. DOI: 10.21037/qims.2018.09.13.
3. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281–293. DOI: 10.2147/CLEPS44336.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1526–1540. DOI: 10.1210/jc.2008-0125.
5. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(3): 209–215. DOI: 10.1007/s40292-016-0153-4.
6. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3121–3131. DOI: 10.1210/jc.2009-0612.
7. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(4): M33-8. DOI: 10.1530/EJE-15-0464.

8. Sarma A, Shyn PB, Vivian MA, Ng JM, Tuncali K, Lorch JH, Zahee SN, Gordon MS, Silverman SG. Single-Session CT-Guided Percutaneous Microwave Ablation of Bilateral Adrenal Gland Hyperplasia Due to Ectopic ACTH Syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38(5): 1335–1338. DOI: 10.1007/s00270-015-1056-9.
9. Mendiratta-Lala M, Brennan DD, Brook OR, Faintuch S, Mowschenson PM, Sheiman RG, Goldberg SN. Efficacy of radiofrequency ablation in the treatment of small functional adrenal neoplasms. *Radiology* 2011; 258(1): 308–316. DOI: 10.1148/radiol.10100690.
10. Strong VE, D'Angelica M, Tang L, Prete F, Gönen M, Coit D, Touijer KA, Fong Y, Brennan MF. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12): 3392–3400. DOI: 10.1245/s10434-007-9520-7.
11. Hasegawa T, Yamakado K, Nakatsuka A, Uraki J, Yamanaka T, Fujimori M, Miki M, Sasaki T, Sakuma H, Sugimura Y. Unresectable Adrenal Metastases: Clinical Outcomes of Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2015; 277(2): 584–593. DOI: 10.1148/radiol.2015142029.
12. Espinosa De Ycaza AE, Welch TL, Ospina NS, Rodriguez-Gutierrez R, Atwell TD, Erickson D, Bancos I. Image-guided Thermal Ablation of Adrenal Metastases: Hemodynamic and Endocrine Outcomes. *Endocr Pract* 2017; 23(2): 132–140. DOI: 10.4158/EP161498.OR.
13. Uppot RN, Gervais DA. Imaging-guided adrenal tumor ablation. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(6): 1226–1233. DOI: 10.2214/AJR.12.10328.
14. Nunes TF, Szejnfeld D, Xavier AC, Kater CE, Freire F, Ribeiro CA, Goldman SM. Percutaneous ablation of functioning adrenal adenoma: a report on 11 cases and a review of the literature. *Abdom Imaging* 2013; 38(5): 1130–1135. DOI: 10.1007/s00261-013-9995-6.
15. Nishi N, Tanaka J, Minagawa A. Cushing syndrome treated by radiofrequency ablation of adrenal gland adenoma. *Jpn J Radiol* 2012; 30(3): 274–276. DOI: 10.1007/s11604-011-0017-8.
16. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24(2): 89–93. DOI:10.5152/dir.2018.17397.
17. Zhou Q, Liu X, Zhang H, Zhao Z, Li Q, He H, Zhu Z, Yan Z. Adrenal Artery Ablation for the Treatment of Hypercortisolism Based on Adrenal Venous Sampling: A Potential Therapeutic Strategy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 3519–3525. DOI: 10.2147/DMSO.S262092.
18. Raj R, Kern PA, Ghanta N, Uy EM, Asadipooya K. Adrenal Vein Cortisol to Metanephrine Ratio for Localizing ACTH-Independent Cortisol-Producing Adenoma: A Case Report. *J Endocr Soc* 2021; 5(4): bvab009. DOI: 10.1210/endo/bvab009.
19. Papakokkinou E, Jakobsson H, Sakinis A, Muth A, Wängberg B, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling in patients with ACTH-independent hypercortisolism. *Endocrine* 2019; 66(2): 338–348. DOI: 10.1007/s12020-019-02038-0.
20. Liu SY, Ng EK, Lee PS, Wong SK, Chiu PW, Mui WL, So WY, Chow FC. Radiofrequency ablation for benign aldosterone-producing adenoma: a scarless technique to an old disease. *Ann Surg* 2010; 252(6): 1058–1064. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318f66936.
21. Arima K, Yamakado K, Suzuki R, Matsuura H, Nakatsuka A, Takeda K, Sugimura Y. Image-guided radiofrequency ablation for adrenocortical adenoma with Cushing syndrome: outcomes after mean follow-up of 33 months. *Urology* 2007; 70(3): 407–411. DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.032.
22. Yang MH, Tyan YS, Huang YH, Wang SC, Chen SL. Comparison of radiofrequency ablation versus laparoscopic adrenalectomy for benign aldosterone-producing adenoma. *Radiol Med* 2016; 121(10): 811–819. DOI: 10.1007/s11547-016-0662-1.