

OBOUSTRANNÁ ADRENALEKTOMIE – U PACIENTŮ S CUSHINGOVÝM SYNDROMEM PŘI EKTOPICKÉ SEKRECI ACTH

BILATERAL ADRENALECTOMY – IN PATIENTS WITH
CUSHING'S SYNDROME DUE TO ECTOPIC SECRETION
OF ACTH

Petr Hušek¹, Jaroslav Pacovský¹,
Filip Gabalec², Josef Košina¹, Jan Čáp²,
Miloš Brodák¹

¹Urologická klinika FN a LF UK,
Hradec Králové

²Interní klinika FN– oddělení klinické
hematologie a endokrinologie,
Hradec Králové

Došlo: 4. 1. 2012.

Přijato: 20. 2. 2012.

Kontaktní adresa

MUDr. Petr Hušek

Urologická klinika FN a LF UK

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

e-mail: husek@fnhk.cz

Souhrn

Hušek P, Pacovský J, Gabalec F, Košina J, Čáp J, Brodák M. Oboustranná adrenalectomie – u pacientů s Cushingovým syndromem při ektopické sekreci ACTH

Prezentace tří pacientů, kterým byla provedena oboustranná adrenalectomie pro ACTH

dependentní Cushingův syndrom a u kterých v době výkonu přes všechny dostupné vyšetřovací metody nebyl nalezen zdroj nadprodukce ACTH. Všechny výkony byly provedeny na našem pracovišti ve sledovaném období 2009–2011 z indikace endokrinologa. Jedná se o velmi závažné onemocnění, které může skončit letálně. U pacientů indikovaných k bilaterální adrenalectomii přinášejí metody miniinvazivní chirurgie (laparoskopické či robotické) jednoznačný benefit.

Klíčová slova:

bilaterální adrenalectomie, Cushingův syndrom.

Summary

Hušek P, Pacovský J, Gabalec F, Košina J, Čáp J, Brodák M. Bilateral adrenalectomy – in patients with Cushing's syndrome due to ectopic secretion of ACTH

We present three patients, who underwent bilateral adrenalectomy for ACTH dependent Cushing's syndrome. Despite using all available examination methods, we failed to identify the source of ACTH overproduction prior to the

time of intervention. Surgery was performed in our department of urology from 2009–2011 based on the indication of the endocrinologist. For patients undergoing bilateral adrenalectomies laparoscopic or robotic approaches have a clear benefit.

Key words:

bilateral adrenalectomy, Cushing's syndrom.

Práce byla podpořena grantem IGA NT 11344-4/2010.

ÚVOD

V naší práci prezentujeme případy tří pacientů, kteří mezi lety 2009 a 2011 prodělali oboustrannou adrenalectomii na našem oddělení. Jedná se o méně často prováděný výkon, který má jen omezený rozsah indikací. Indikací k výkonu byl ve všech případech ektopický Cushingův syndrom (tab. 1) bez záchytu primárního zdroje. Za předchozích 15 let – mimo tři prezentované případy – byl tento výkon ze stejné indikace na našem pracovišti prováděn pouze jednou.

Ektopická nadprodukce ACTH s hypersekrecí kortikoidů má zhoubný účinek na celý organismus. Medikamentózní léčba blokátory steroidogeneze má jen omezený efekt a mnoho závažných vedlejších účinků. Chirurgická léčba řešící maligní hyperkortikalismus nemá plnohodnotnou alternativu.

KAZUISTIKY

Kazuistika 1

Pacientka (60 let) byla vyšetřována pro těžkou hypokalémii 2,1 mmol/l a dekompenzovaný diabetes mellitus s glykemií 25 mmol/l, polydipsií a polyurií. Do této doby nebyla pacientka nijak léčena. Fyzikální vyšetření mimo mírnou hypertenzi neprokázalo žádnou abnormalitu. Ultrasonografie břicha, rentgenový snímek srdce a plic byly též bez patologického nálezu. Přes intenzivní suplementaci kaliuma zůstávala jeho plazmatická hladina nízká. Při následném endokrinologickém vyšetření byla odhalena plazmatická hladina kortizolu 3150 nmol/l (norma < 650 nmol/l), ACTH 250 pg/ml (norma < 50 pg/ml), odpad volného kortizolu v moči za 24 hodin 13630 nmol (norma > 270 nmol/24 h). Ostatní hormonální

Tab. 1. Typy Cushingova syndromu a jejich procentuální zastoupení (13, 16)

Table 1. Type of Cushing's syndrom and their percent representation (13, 16)

ACTH – dependentní Cushingův syndrom (75–80 %)	ACTH produkující adenom hypofýzy (80 %) (Cushingova nemoc)
	ektopická nadprodukce ACTH (20 %)
	ektopická nadprodukce kortikoliberinu (CRH) < 1%
ACTH – independentní Cushingův syndrom (20–25 %)	adenom kůry nadledviny unilaterální (50–60 %)
	adenom kůry nadledviny bilaterální (vzácný)
	karcinom kůry nadledviny (40–50 %)
	primární pigmentová nodulární adrenokortikální nemoc (vzácné)
	ACTH – independentní makronodulární adrenální hyperplazie (vzácné)

vyšetření byla již v normě. Byl zahájen dvou-denní dexametazonový supresní test (0,5 mg Dexametazonu každých 6 h), který nebyl dokončen, neboť došlo ke komplikacím a pacientka byla přeložena na chirurgickou kliniku pro spontánní perforaci divertiklu sigmatu při akutní divertikulitidě k operační revizi. Chirurgem byla provedena Hartmanova operace se založením terminální sigmoideostomie. Zkrácený supresní test nevedl k významnému poklesu hladiny kortizolu po podávání dexametazonu. Katetrizace petrózních splavů poukázala na ektopickou sekreci ACTH. Přes všechny provedené vyšetřovací metody – CT břicha, high resolution CT plic, magnetickou rezonanci (MRI) mozku, octreoscan a pozitronovou emisní tomografii (PET) nebyl primární zdroj ACTH nalezen. Ke zmírnění příznaků byla zahájena medikamentózní léčba (etomidat, ketokonazol). Stav byl dále komplikován pneumonií a sepsí způsobenou *Pseudocystis carinii*. Po залечení ATB (trimetoprim a sulfametoxazol po dobu 3 týdnů) byla pacientka indikována k bilaterální adrenalektomii. Oboustranné odstranění hypertrofických nadledvin bylo provedeno v jedné době, pro předchozí chirurgickou operaci otevřeně transperitoneálním přístupem. Výkon proběhl bez komplikací s krevní ztrátou 150 ml, doba operace 160 minut. Po výkonu byly ponechány dva drény, které byly extrahovány 4. a 5. den po operaci. Pacientka byla propuštěna do domácí péče 15 dní po výkonu. V současnosti je pacientka bez obtíží na substituční hormonální terapii hydrocortisonem.

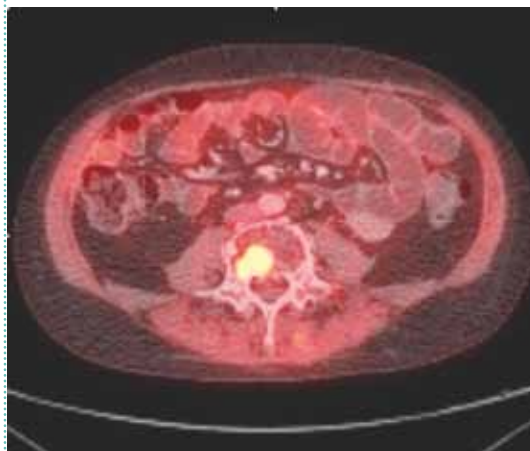
Kazuistika 2

Pacient (muž 20 let) byl vyšetřován pro těžkou osteoporózu a plicní selhání při salmonelové sepsi s nutností arteficiální plicní ventilace. Plazmatická hladina kortizolu byla > 1380 nmol/l, ACTH 370 pg/ml. Ke zmírnění příznaků během diagnostiky byla nasazena medikamentózní terapie (etomidat, ketokonazol). Léčba byla komplikována těžkou pneumocystovou pneumonií, opět s nutností dočasné umělé plicní ventilace. Dle MRI hypofýzy byl přítomen obraz adenomu, proto byl pacient indikován k provedení transsfenoidální adenektomie. Operační výkon však očekávaný efekt nepřinesl. Po výkonu nadále přetrvával hyperkortizolismus, navíc se rozvinul pooperační panhypopituitarismus. Přes plné dovyšetření pacienta primární zdroj ACTH

nebyl nalezen. Pro zhoršující se klinický stav byl pacient indikován k laparoskopické bilaterální adrenalektomii. Z důvodu malých zkušeností s tímto výkonem bylo rozhodnuto o dvoudobém laparoskopickém výkonu. Nejdříve byla odstraněna levá nadledvina (krevní ztráta 50 ml, doba operace 160 min, jeden drén na 3 dny). Ve druhé době s odstupem 8 dnů pak byla odstraněna i pravá nadledvina (krevní ztráta 100 ml, doba operace 150 min, jeden drén 3 dny). Pacient 3 dny po výkonu přeložen na onkologickou kliniku. Při dalším dovyšetřování pacienta bylo nalezeno na PET/CT ložisko hypermetabolismu 18-fluorodeoxyglukózy (FDG) v obratli L4 (obr. 1). Z následné biopsie byla histologicky prokázána metastáza agresivního neuroendokrinního karcinomu s vysokou imunohistochemickou pozitivitou na ACTH. Primární ložisko nebylo nalezeno. Nyní je pacient po 2. linii paliativní chemoterapie s patrnou mírnou regresí metastáz dle PET/CT(1) a s mírným poklesem hladiny ACTH. Vzhledem k panhypopituitarismu je pacient odkázán ke komplexní doživotní substituční hormonální terapii (hydrocortison, fludrocortison, testosteron, desmopresin, hormony štítné žlázy).

Kazuistika 3

Pacientka (34 let) byla vyšetřována pro Cushingův syndrom s neurologickými a psychiatrickými projevy. Byla prokázána vysoká hladina kortizolu bez suprese při supresním testu s dexametazonem, vysoká hladina volného kortizolu v moči a lehce zvýšená hladina ACTH. Stejně jako u předchozích pacientů primární zdroj nadprodukce ACTH nebyl nalezen i přes všechny provedené vyšetřovací metody, včetně MRI, PET, octreoscanu a katetrizace petrózních splavů. Pacientka byla přechodně léčena ketokonazolem, následně indikována k oboustranné adrenalektomii. Výkon byl již proveden jednodobě, laparoskopicky (doba operace 230 min, krevní ztráta 100 ml, celkově užito šest portů, 2 drény, extrahované 3. a 4. den po výkonu). Nejprve byla pacientka položena na levý bok a provedena pravostranná adrenalektomie ze čtyř portů (obr. 2). Port pro kameru u pupku byl zachován, jeden z laterálních portů byl zašit a druhý využit pro vyvedení drénu. Následně byla pacientka přetočena na pravý bok. Pod vizuální kontrolou byly založeny dva nové laterální porty a provedena i levostranná adrenalektomie. Jeden z laterál-



Obr. 1.
PET/CT ložisko hypermetabolismu FDG v obratli L4
Fig. 1.
PET/CT site of hypermetabolism FDG in vertebra L4



Obr. 2.
Laparoskopická pravostranná adrenalectomie
Fig. 2.
Laparoscopic adrenalectomy on right side

ních portů byl opět využit na vyvedení drénu. Doba hospitalizace po výkonu byla 7 dní. Pacientka je po operaci bez obtíží na substituční hormonální terapii hydrocortisonem.

DISKUSE

Bilaterální adrenalectomie je málo frekvencovaným výkonem z několika méně častých indikací. Cushingův syndrom z důvodu ektopické sekrece ACTH, kdy primární zdroj nelze odstranit nebo není nalezen, je nejčastějším důvodem tohoto výkonu. Mezi vzácnější indikace oboustranné adrenalectomie patří oboustranné feochromocytomy, oboustranný adenom nadledvin, bilaterální makronodulární hyperplazie nadledvin nebo metastatické postižení obou nadledvin.

Miniinvasivní chirurgické metody jsou již dnes zlatým standardem léčby. Dle zvyklostí či možností jednotlivých pracovišť laparoskopická či robotická oboustranná adrena-

lektomie je bezpečnou operační technikou přinášející výhody pro pacienty, jako jsou nižší krevní ztráta, menší operační rána, kratší doba rekonvalescence a délku pobytu pacienta v nemocničním zařízení (2–8). Laparoskopický výkon je možné provést z transperitoneálního či retroperitoneálního přístupu. U většiny publikovaných případů je preferován transperitoneální přístup. Jsou však i pracoviště, která upřednostňují retroperitoneální přístup pro uváděnou menší krevní ztrátu a větší bezpečnost pro pacienta (9). U bilaterální laparoskopické (transperitoneální) adrenalectomie je uváděna různými autory průměrná délka operací od 245 min do 329,7 min a průměrná krevní ztráta od 87 ml do 138 ml (10–12). Techniky výkonu jsou odlišné dle zvyklostí operátora. Na našem pracovišti při pravostranné adrenalectomii odklipujeme tkáň mezi nadledvinou a dolní dutou žílou pomocí hem-o locků, protože v této oblasti se obvykle nachází více suprarenálních žil ústících do dolní duté žily dorzolaterálně. Při levostranné adrenalecto-

mii se nejprve vyreparuje suprarenální žíla ústící do renální žíly, která se přeruší. Následně se pak dokončí odstranění nadledviny.

Nejčastější příčinou ektopické sekce ACTH jsou extrahypofyzární tumory (některé plicní nádory, nádory pankreatu, thymom atd.) (13). Léčba v těchto případech spočívá v odstranění patologického zdroje ACTH. Přes nejmodernější diagnostické metody nemusí být primární zdroj ACTH nalezen. U této skupiny pacientů nezbývá než odstranit cílový orgán působení ACTH, tedy nadledviny pacienta, které pod vlivem excesivní sekrece ACTH produkují nekontrolované množství steroidních hormonů kůry nadledviny (zejména glukokortikoidů, ale i mineralokortikoidů a androgenů). Klinický obraz Cushingova syndromu je dán metabolickým působením hormonů kůry nadledviny (glukokortikoidů). Neléčená choroba má destruktivní účinek na celý organismus a vede ke smrti pacienta. Mezi typické příznaky patří redistribuce tuků, který se hromadí v obličeji (tzv. měsíčkovitý obličej), na hrudníku a na břiše. Zhoršuje se kvalita kůže, nehtů, je vyšší náchylnost k infekčním onemocněním. Dochází ke svalové atrofii, zvýšené únavnosti, rozvíjí se porucha glukózové tolerance či steroidní diabetes. Dále mezi typické příznaky patří hypertenze, otoky DK, osteoporóza. Můžou se objevit i psychické změny jako poruchy spánku, deprese i halucinace (14). Nadbytek androgenů u žen vede k poruchám menstruačního cyklu a hirsutismu. Nelsonův (postadrenalektomický) syndrom je komplikace, se kterou se můžeme setkat u pacientů po bilaterální adrenalektomii. Příčinou je stimulace hypofýzy nadprodukcí hypotalamického CRH při narušení zpětnovazebné inhibice periferními

hormony nadledvin. Důsledkem je narůstání objemu hypofýzy. Jedním z prvních projevů útlaku okolních struktur zvětšenou hypofýzou jsou výpadky zorného pole, dále pak zvracení a bolest hlavy. Profylaktické ozáření hypofýzy významně snižuje výskyt této komplikace. Léčba Nelsonova syndromu může být medikamentózní, radioterapie, vzácně hypofyzektomie (15). Dalším typickým příznakem u pacientů po bilaterální adrenalektomii je hyperpigmentace při stimulované nadprodukcí melaninu. Jako substituční léčba u pacientů po bilaterálních adrenalektomiích většinou vystačí s hydrocortison v monoterapii pro jeho významný mineralokortikoidní účinek. Fludrocortizon je indikován u pacient se sklonem k hypotenzi.

ZÁVĚR

Oboustranná adrenalektomie z indikace ektopické nadprodukce ACTH je málo častým výkon. Jsou k ní indikováni pacienti pro maligní hyperkortizolismus ve spolupráci s endokrinology. Perorální léčba závažné nadprodukce kortikoidů je možná pouze dočasně a má mnoho vedlejších účinků. Chirurgické odstranění nadledvin je jedinou možností jak zabránit devastujícím účinkům dlouhodobého hyperkortizolismu na organismus, které mohou vést až k úmrtí nemocných. Miniinvazivní chirurgické metody přinášejí pro pacienty jednoznačné výhody. V podmínkách našeho pracoviště je metodou volby v optimálních případech jednodobá, oboustranná, laparoskopická adrenalektomie. Pacienti jsou následně odkázáni k doživotní hormonální substituci.

LITERATURA

1. **Gabalec F, Zavřelová A, Havel E, Cerman J, Radocha J, Sviliás I, Čáp J.** Pneumocystis pneumonia during medicamentous treatment of Cushing's syndrom – a description of two cases. ACTA MEDICA (Hradec Králové) 2011; 54(3): 127–130.
2. **Castillo O, Vitagliano G, Cortes O, Kerkebe M, Pinto I, Arellano L.** Bilateral Laparoscopic Adrenalectomy. J Endourol 2007; 21(9): 1053–1058.
3. **Thomson K, Haymen A, Ludlam W, Deveney C, Loriaux L, Sheppard C.** Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: A 10-years experience. Annals of Surgery 2007; 245(5): 790–794.
4. **Takata MC, Kebebew E, Clark OH, Duh QY.** Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results for 30 consecutive cases. Surg Endosc 2008; 22(1): 202–207.
5. **Hawn M, Cook D, Deveney C, Sheppard B.** Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. Surgery 2002; 132(6): 1064–1069.
6. **Kiriakopoulos A, Tsakaynis D, Linos D.** Bilateral transperitoneal adrenalectomy in three children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006; 16(5): 534–539.
7. **Castillo O, Foneron A, Vidal-More I, Sanchez-Salas R, Vitagliano G, Diaz M.** Bilateral simultaneous laparoscopic adrenalectomy for congenital adrenal hyperplasia: Initial experience. Journal of Pediatric Urology 2011; 7(2): 174–177.
8. **Mallex D, Boris R, Kaul s, Eun D, Muhletaler F, Rorges C, Narra V, Menon M.** Synchronous Bilateral Adrenalectomy for Adrenocorticotrophic-dependent Cushing's Syndrome. JSLS 2008; 198–201.
9. **Yuang Q, Li F.** Laparoscopic Adrenalectomy in Pheochromocytoma: Retroperitoneal Approach Versus Transperitoneal Approach. Journal of endourology 2010; 24(9): 1441–1445.
10. **Hasan, R, Herold K, Matthews B, Kercher K, Sing R, Heniford B.** Outcomes for Laparoscopic Bilateral Adrenalectomy. J Laparoendoscopic Adv Surg Tech 2002; 12(4): 233.
11. **Pugliese R, Boniardi M, de Carli S, Samsona F, Contanzi D, Ferrari GS, Di Lormia S, Loli P, Grossrubatscher E.** Laparoscopic bilateral simultaneous adrenalectomy: results of 11 operations. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2008; 18(4): 588–592.
12. **Kawasaki Y, Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Satoh F, Morimoto R, Nakagawa H, Arai Y.** Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: Assessment of feasibility and potential indications. Int J Urolog 2011.
13. **Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C.** Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Saunders 2007: 1830–1837.
14. **Bureš J, Horáček J, et al.** Základy vnitřního lékařství. Praha: Galén 2003; 534–536.
15. **Cardenas A, Herrera M, Diaz-Polanco A, Rios J, Pantoja J.** Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. Surgery 2007; 141(2): 147–152.
16. **Đurovcová V, Kršek M.** Cushingův syndrom – charakteristika, diagnostika a léčba. Medicína pro praxi 2009; 6(6): 295–298.