

# Choroba Cushinga: ocena powrotu funkcji kory nadnerczy po skutecznym leczeniu operacyjnym

Cushing's Disease: Adrenal recovery evaluation following successful surgical treatment

Marta Izabela Mazur,<sup>1</sup> Grzegorz Zieliński,<sup>2</sup> Katarzyna Szamotulska,<sup>3</sup> Aleksandra Stasiewicz,<sup>1</sup> Marcin Ozdarski,<sup>1</sup> Przemysław Witek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Gastroenterologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Przemysław Witek

<sup>2</sup> Klinika Neurochirurgii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Koziarski

<sup>3</sup> Zakład Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie; kierownik: prof. IMiD Katarzyna Szamotulska

**Streszczenie.** Choroba Cushinga (CD) jest stanem hiperkortyzolemii wynikającym z nadprodukcji hormonu kory nadnerczy. Leczeniem z wyboru jest przezklinowa resekcja gruczolaka przysadki wykonana przez doświadczonego neurochirurga. Skuteczne leczenie operacyjne wiąże się z wystąpieniem niedoczynności kory nadnerczy. Jej optymalne monitorowanie oraz leczenie są kluczowymi elementami opieki pooperacyjnej. Celem badania była ocena czasu trwania niedoczynności kory nadnerczy po skutecznej przezklinowej resekcji gruczolaka przysadki. Metody. Do badania włączono 23 pacjentów po skutecznym leczeniu operacyjnym z powodu CD przeprowadzonym w Klinice Neurochirurgii WIM. Wyniki. Powrót funkcji osi przysadkowo-nadnerczowej po 3, 6, 12 i 18 miesiącach wykazano odpowiednio u 4 (17,4%), 4 (17,4%), 5 (21,7%) i 7 pacjentów (30,4%). Wnioski. Po 1,5 roku od skutecznego leczenia neurochirurgicznego z powodu CD można spodziewać się powrotu funkcji osi przysadkowo-nadnerczowej u niemal 90% pacjentów. Zaproponowany schemat wizyt umożliwia wczesną identyfikację pacjentów z normalizacją funkcji kory nadnerczy, a w konsekwencji optymalizację substytucyjnych dawek hydrokortyzonu.

**Słowa kluczowe:** wtórna niedoczynność kory nadnerczy, kortyzol, choroba Cushinga, przezklinowa resekcja gruczolaka przysadki, powrót funkcji kory nadnerczy

**Abstract.** Cushing's disease (CD) is a state of hypercortisolemia caused by overproduction of adrenocorticotropic hormone. Treatment of choice is transsphenoidal surgery performed by an experienced neurosurgeon. Successful surgical treatment is often linked with adrenal insufficiency, follow-up and treatment of which is of the utmost importance during postsurgical care. The aim of the study was to investigate the duration of adrenal recovery in CD after successful surgery. Methods. The study involved 23 patients after successful surgery performed due to CD, performed in Neurosurgery Department of the Military Institute of Medicine. Results. Adrenal recovery after 3, 6, 12, 18 months was achieved in 4 (17.4%), 4 (17.4%), 5 (21.7%) and 7 (30.4%) patients, respectively. Conclusion. After 18 months of successful neurosurgery treatment of CD we can expect full recovery of adrenal functions in almost 90% of cases. Appointment pattern presented below enables early identification of patients with adrenal recovery which leads to optimization of substitution treatment with hydrocortisone.

**Key words:** adrenal recovery, cortisol, Cushing's disease, secondary adrenal insufficiency, transsphenoidal surgery

Nadesłano: 18.05.2018. Przyjęto do druku: 17.09.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2018; 96 (4): 301–304

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**

lek. Marta Izabela Mazur  
Klinika Gastroenterologii, Endokrynologii i Chorób  
Wewnętrznych CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
tel. +48 261 817 255  
e-mail: mimazur@wim.mil.pl

## Wstęp

Choroba Cushinga (*Cushing's disease* – CD) to stan hiperkortyzolemii wynikający z nadprodukcji hormonu adrenokortykotropowego przez gruczolaka przysadki. Zachorowalność wynosi 2–3 przypadki/młn/rok, natomiast chorobowość 40/młn osób. Kobiety chorują istotnie częściej – szacuje się, iż zapadalność kobiet jest 3–8 razy większa niż wśród mężczyzn [1]. Leczeniem pierwszego wyboru w grupie pacjentów z CD pochodzenia przysadkowego jest przezklinowa adenomektomia wykonana przez doświadczonego neurochirurga. Wytyczne dotyczące oceny pooperacyjnej (hormonalnej oraz neuroradiologicznej) pozwalają na ujednoczenie i optymalizację opieki w tej grupie pacjentów. Brakuje jednak danych dotyczących powrotu funkcji kory nadnerczy po skutecznym leczeniu operacyjnym CD.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena czasu utrzymywania się niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów po skutecznej przezklinowej adenomektomii z powodu CD.

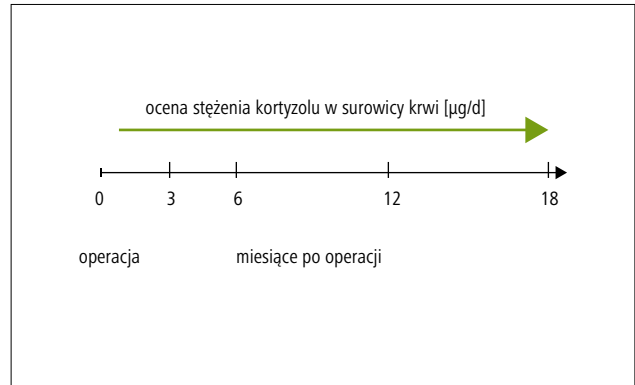
## Materiał i metody

Do badania włączono 23 pacjentów po skutecznej przezklinowej resekcji gruczolaka przysadki, operowanych w Klinice Neurochirurgii WIM przez tego samego neurochirurga według identycznego protokołu operacyjnego. Pacjenci zostali poinformowani o celach i sposobie badania oraz wyrazili na nie pisemną zgodę. Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną. Grupa badana składała się z 21 kobiet (91,3%) i 2 mężczyzn (8,7%). Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 11:1. Średnia wieku wynosiła 35,2 roku (mediana 29,7, zakres 18,4–57,2).

## Protokół badania

Powrót czynności osi przysadkowo-nadnerczowej oceniano na podstawie oznaczeń stężenia kortyzolu w surowicy krwi o godzinie 8.00 wg przedstawionego powyżej schematu, tj. 3, 6, 12 i 18 miesięcy od operacji przysadki (ryc. 1.). Do grupy z prawidłową funkcją kory nadnerczy kwalifikowano pacjentów, u których w dowolnym punkcie czasowym stężenie kortyzolu przekraczało dolną granicę normy (tj. 5 µg/dl).

Stężenie kortyzolu oznaczano za pomocą analizatora IMMULITE 2000 z wykorzystaniem enzymatycznej metody immunochemiluminiscencyjnej. Czulość analityczna testu wynosi 0,2 µg/dl. Norma laboratoryjna dla porównanych oznaczeń stężenia kortyzolu wynosi 5–25 µg/dl.



Rycina 1. Schemat protokołu badania

Figure 1. Protocol scheme

## Wyniki

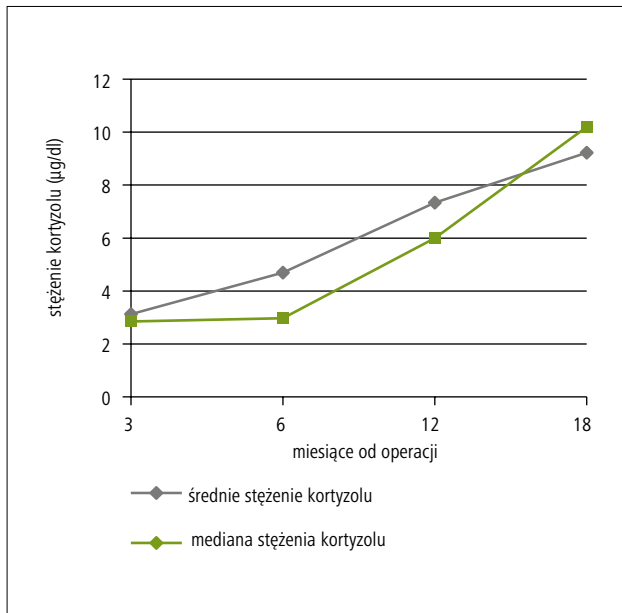
Średnie stężenie kortyzolu po 3 miesiącach obserwacji wynosiło  $3,13 \pm 2,5$  µg/dl (mediana 2,85; zakres 1–9,8), po pół roku  $4,69 \pm 4,49$  µg/dl (mediana 2,97; zakres 1–14,2), po roku  $7,34 \pm 5,17$  µg/dl (mediana 6; zakres 1–18,6), a po 18 miesiącach  $9,22 \pm 4,12$  µg/dl (mediana 10,2; zakres 1–16,4). Wykres przedstawiający dynamikę średniego stężenia kortyzolu w surowicy krwi przedstawiono na rycinie 2.

Powrót funkcji osi przysadkowo-nadnerczowej w pierwszym punkcie czasowym (3 mies. od operacji) wykazano u 4 pacjentów (17,4%), po pół roku obserwacji u kolejnych 4 (17,4%), u 5 pacjentów (21,7%) uzyskano powrót czynności kory nadnerczy po 12 miesiącach, a po 1,5 roku od operacji u kolejnych 7 osób (30,4%). Po 3, 6, 12 i 18 miesiącach obserwacji niedoczynność kory nadnerczy utrzymywała się u odpowiednio: 19 (82,6%), 15 (65,2%), 10 (43,5%) oraz 3 (13%) pacjentów. Dane te przedstawiono na rycinie 3.

Powyższe wyniki wskazują, iż powrót czynności osi przysadkowo-nadnerczowej po skutecznym leczeniu neurochirurgicznym w początkowym okresie obserwuje się u niewielkiego odsetka pacjentów. Natomiast po 1,5 roku powrotu funkcji kory nadnerczy można się spodziewać u większości (87%) pacjentów.

## Omówienie

Odpowiednia ocena powrotu czynności osi przysadkowo-nadnerczowej po skutecznym leczeniu operacyjnym jest niezbędnym elementem opieki nad pacjentem. Monitorowanie funkcji kory nadnerczy z uwzględnieniem właściwych badań hormonalnych, testów diagnostycznych oraz odpowiedniej częstości wizyt kontrolnych skutkują optymalizacją leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem oraz jego zakończeniem w czasie

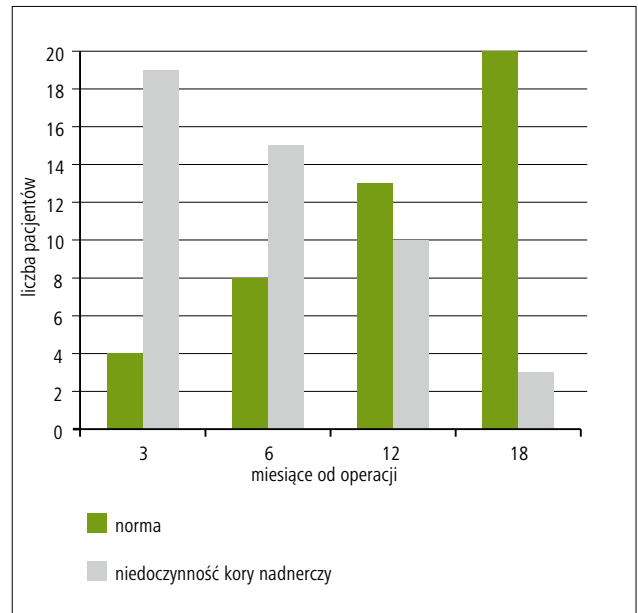


**Rycina 2.** Dynamika średniego stężenia kortyzolu po skutecznym leczeniu operacyjnym

**Figure 2.** Change in mean serum cortisol levels after successful surgery

najbardziej właściwym dla danego pacjenta. Konsekwencją jest poprawa jakości życia chorych oraz uniknięcie jatrogennego wpływu zbędnego leczenia substytucyjnego. Skuteczne leczenie operacyjne w grupie pacjentów biorących udział w powyższej pracy wiązało się z 100% prawdopodobieństwem wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy. Według Ajlana i innych autorów [2] zaburzenia osi przysadkowo-nadnerczowej obserwuje się u 0,8–44% pacjentów. Tak duża rozbieżność danych wynika najpewniej z tego, iż prace te dotyczyły grupy pacjentów z różnymi typami gruczolaków przysadki, obejmując tym samym szerszą populację chorych. W badaniu Gomeza i wsp. [3], obejmującym 20 pacjentów z zespołem Cushinga, w tym 17 z CD, wszyscy pacjenci wymagali leczenia substytucyjnego po zastosowanym leczeniu operacyjnym.

Kolejnym elementem dyskusji jest rodzaj badań oraz testów diagnostycznych wykonywanych w ocenie powrotu funkcji kory nadnerczy. Zgodnie z wytycznymi Endocrine Society [4] rekomendowanymi badaniami są: oznaczenie porannego stężenia kortyzolu w surowicy krwi i/lub wykonanie testu stymulacji syntetycznym ACTH albo testu hipoglikemii poadrenalinowej [5,6]. W opinii Flitscha i wsp. [7] pierwszym markerem powrotu kory nadnerczy jest normalizacja stężenia hormonu adrenokortykotropowego. Wskazaniem do substytucji hormonalnej są – zdaniem autorów tej pracy – stężenia kortyzolu  $<5 \mu\text{g/dl}$ , w przypadku stężenia kortyzolu  $\geq 7,4 \mu\text{g/dl}$  zaleca się wykonanie stymulacji syntetycznym ACTH.



**Rycina 3.** Powrót czynności osi przysadkowo-nadnerczowej po skutecznym leczeniu operacyjnym choroby Cushinga

**Figure 3.** Adrenal recovery after successful surgery of Cushing's disease

Za powrotem funkcji kory nadnerczy przemawia zwiększenie stężenia kortyzolu o  $\geq 18 \mu\text{g/dl}$  w dowolnym punkcie czasowym testu. Należy podkreślić, iż na każdym etapie monitorowania czynności osi przysadkowo-nadnerczowej najważniejszym elementem jest ocena kliniczna chorego, ze szczególnym uwzględnieniem zgłaszanych przez niego objawów. Przewidywany czas utrzymywania się niedoczynności kory nadnerczy wg Nieman i wsp. [4] wynosi 6–12 miesięcy, a według badań Flitscha i Ludecke [7-10] jest dłuższy i wynosi około 17 miesięcy. Na podstawie wyników niniejszej pracy oraz obserwacji z piśmiennictwa można stwierdzić, iż w celu redukcji ryzyka zbędnej terapii hydrokortyzonem okres wzmożonej obserwacji należy wydłużyć do 1,5 roku. Ciekawe zagadnienie stanowi również zróżnicowanie czasu powrotu czynności osi przysadkowo-nadnerczowej. W opinii niemieckich autorów [7] czas ten zależy między innymi od ilości komórek Crooka, których powstanie jest skutkiem patologicznego, supresyjnego działania hiperkortyzolemii na komórki kortykotropowe przysadki, skutkującego wewnątrzplazmatyczną hializacją, tworzeniem wodniczek wokół jądra komórkowego i ziarnistości w cytoplazmie. Wartości  $>25\%$  mogą się wiązać z dłuższym czasem powrotu funkcji kory nadnerczy.

Podsumowując, hipokortyzolemia jest zjawiskiem świadczącym o skuteczności leczenia operacyjnego. Istnieją natomiast rozbieżności dotyczące okresu jej trwania oraz sposobu i częstotliwości monitorowania.

## Wnioski

Po 1,5 roku od skutecznego leczenia neurochirurgicznego z powodu CD można oczekiwać powrotu funkcji osi przysadkowo-nadnerczowej u niemal 90% pacjentów.

Zaproponowany schemat wizyt kontrolnych umożliwia wczesną identyfikację pacjentów z normalizacją funkcji kory nadnerczy oraz optymalizację czasu terapii substytucyjnej hydrokortyzonem i jego dawki.

## Piśmiennictwo

1. Zgliczyński W. Wielka Interna. Endokrynologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 79–87, 472–479
2. Aijlan A, Almufawez KA, Albakr A, et al. Adrenal axis insufficiency after endoscopic transsphenoidal resection of pituitary. *World Neurosurg*, 2018; 112: 869–875
3. Gomez MT, Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. The pituitary corticotroph is not the rate limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 173–177
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100: 2807–2831
5. Marko NF, Gonugunta VA, Hamrahian AH, et al. Use of morning serum cortisol level after transsphenoidal resection of pituitary adenoma to predict the need for long-term glucocorticoid supplementation. *J Neurosurg*, 2009; 111: 540–544
6. Mukherjee JJ. A comparison of the insulin tolerance/glucagon test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in early post-operative period after hypophysectomy. *Clin Endocrinol*, 1997; 47: 51–60
7. Flitsch J, Ludecke DK, Knappe UJ, Saeger W. Correlates of long-term hypocortisolism after transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999; 107: 183–189
8. Ludecke DK. Transnasal microsurgery of Cushing's disease. Overview including personal experiences with 256 patients. *Path Res Pract*, 1991; 187: 608–612
9. Berr CH, DiDalmazi G, Osswald A, et al. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100: 1300–1308
10. Lodish M, Dunn SV, Sianii N, et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 1483–1491