

# Kliničke i biokemijske karakteristike Cushingovog sindroma kod bolesnika s ektopičnom sekrecijom ACTH

---

Troha, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:547262>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**TOMISLAV TROHA**

**Kliničke i biokemijske karakteristike Cushingovog sindroma kod  
bolesnika s ektopičnom sekrecijom ACTH**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

ACTH - adrenokortikotropni hormon (*engl. adrenocorticotropic hormone*)

CRH- kortikotropin-oslobađajući hormon (*engl. corticotropin - releasing hormone*)

CT -kompjutorizirana tomografija (*engl. computed tomography*)

ERCUSYN -Europski registar Cushingova sindroma (*engl. European Register on Cushing's Syndrome*)

FDG- fluorodeoksi-glukoza (*engl. fluorodeoxy-glucose*)

F-DOPA- fluorodihidroksi-fenilalanin (*engl. fluorodihydroxy-phenylalanine*)

IPSS - kateterizacija donjeg petroznog sinusa (*engl. inferior petrosal sinus sampling*)

KBC - klinički bolnički centar

MIBG - meta-jod-benzilguanidin (*engl. meta-iod-benzylguanidine*)

MR- magnetska rezonanca (*engl. magnetic resonance*)

NETs- neuroendokrini tumori (*engl. neuroendocrine tumors*)

OGTT- oralni test opterećenja glukozom (*engl. oral glucose tolerance test*)

PET- pozitron emisijska tomografija (*engl. positron emission tomography*)

RTG- rendgen

SCLC- sitnostanični karcinom pluća (*engl. small cell lung carcinoma*)

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. CILJ RADA.....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
4. REZULTATI .....	7
5. RASPRAVA .....	12
6. ZAKLJUČAK .....	14
7. ZAHVALA .....	15
8. LITERATURA .....	16
9. ŽIVOTOPIS .....	18

## SAŽETAK

### **Kliničke i biokemijske karakteristike Cushingovog sindroma kod bolesnika s ektopičnom sekrecijom ACTH**

Tomislav Troha

Cilj ovog rada je prikazati kliničke i biokemijske karakteristike Cushingovog sindroma u pacijenata s ektopičnom sekrecijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) te ih usporediti s rezultatima prethodnih studija.

Analizirani su podaci 9 pacijenata koji su bili liječeni na Zavoda za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb od 2011. do lipnja 2020. godine. Podaci su prikupljeni iz bolničke baze podataka, a obrađeni su pomoću deskriptivne statistike. Analizirani parametri su dob i spol bolesnika, izvor ektopične sekrecije ACTH, koncentracija ACTH u plazmi, razina kortizola u supresijskom testu deksametazonom, količina kortizola u 24- satnom urinu, plazmatske koncentracije kalija, natrija i glukoze, vrijednost krvnoga tlaka, komorbiditeti pacijenata, trajna terapija koju pacijenti uzimaju, način liječenja Cushingova sindroma te ishod bolesti.

Analizom podataka utvrđeno je da su od 9 uključenih pacijenata 4 pacijenta (44,4 %) muškoga, a 5 (55,6 %) ženskoga spola. Prosječna dob bolesnika iznosila je  $50,8 \pm 17,4$  godina te je nešto viša u žena. U većine pacijenata (88,9 %) utvrđena je povećana koncentracija ACTH u krvi. Svim pacijentima je utvrđena povišena koncentracija kortizola u plazmi nakon deksametazonskog testa. Također, 7 je pacijenata imalo povećane vrijednosti koncentracije kortizola u 24-satnom urinu, dok za ostale podatak nedostaje. U 66,7 % slučajeva utvrđena je hipokalijemija, a u 33,3 % slučajeva hipernatrijemija. Nadalje, 66,7 % pacijenata je pri inicijalnoj obradi imalo hiperglikemiju iako ih je prije ove obrade od dijabetesa liječeno samo dvoje. Naposljetku, hipertenzija je tijekom obrade utvrđena u 5 bolesnika (55,6 %), od čega su 4 već imali dijagnozu hipertenzije od ranije. Bolest je tretirana etiološki kad god je to bilo moguće, a pri nepostizanju kontrole hiperkortizolemije ili uslijed nemogućnosti provođenja etiološke terapije učinjena je laparoscopska bilateralna adrenalektomija.

Ovim istraživanjem je pokazano da su karakteristike Cushingova sindroma uslijed ektopične sekrecije ACTH hipokalijemija, hipernatrijemija, hiperglikemija i hipertenzija. Terapija je etiološka kad god je to moguće, a kada nije ili su rezultati etiološkog liječenja nezadovoljavajući, koristimo metode kontrole hiperkortizolemije.

#### KLJUČNE RIJEČI:

Cushingov sindrom, ektopična sekrecija ACTH, laparoscopska bilateralna adrenalektomija

## **SUMMARY**

### **Clinical and biochemical characteristics of the Cushing's syndrome in patients with an ectopic ACTH secretion**

Tomislav Troha

The aim of this paper was to present clinical and biochemical characteristics of Cushing's syndrome in patients with an ectopic adrenocorticotrophic hormon (ACTH) secretion and to compare them with the results of previous studies.

Data from 9 patients hospitalized at the Department of Endocrinology, Department of Internal Medicine Clinical Hospital Center Zagreb from 2011 to June 2020 was collected from the hospital database. Information that were analyzed were patients' age and gender, source of ectopic ACTH secretion, concentration of ACTH in blood, levels of cortisol in blood after the dexamethasone suppression test, an amount of cortisol in 24-hour urine, concentration of potassium, sodium and glucose in blood, blood pressure, patients' comorbidities, long term therapy, treatment modality of the Cushing's syndrome, and an outcome of the disease.

Results showed that 4 patients (44,4 %) were male and 5 patients (55,6 %) were female. The average age of patients was  $50,8 \pm 17,4$  years and it was slightly higher in women than in men. In almost all patients (88,9 %) an elevated ACTH blood concentration was determined. Furthermore, in all patients there was no reduction in blood cortisol concentration after the dexamethasone suppression test. Moreover, in 7 patients increased concentration of cortisol in 24-hour urine was detected, whereas data from 2 patients was missing. In 66,7 % of cases a hypokalemia was found and 33,3 % of patients showed an elevated concentration of sodium in serum. During the initial assessment, in 66,7 % of patients a hyperglycemia was detected, although only 2 patients were diagnosed with diabetes from before. 4 patients were previously diagnosed with hypertension, while the initial assessment discovered a high blood pressure in 5 patients (55,6 %). The disease was treated specifically whenever possible, whereas in cases in which blood levels of cortisol could not be controlled or specific therapy was not possible, laparoscopic bilateral adrenalectomy was performed.

To conclude, this paper shows that characteristics of Cushing's syndrome due to an ectopic ACTH secretion are hypokalemia, hypernatremia, hyperglycemia and hypertension. Treatment includes a specific therapy or methods used in order to establish normal cortisol levels in blood.

#### **KEY WORDS:**

Cushing's syndrome, ectopic ACTH secretion, laparoscopic bilateral adrenalectomy

## 1. UVOD

Cushingov sindrom je skup različitih simptoma koji su refleksija kronične tkivne izloženosti glukokortikoidima, a koja je posljedica autonomne i neprimjerene sekrecije navedenih hormona te je povezana s upečatljivim fenotipom (1–3). Ovaj je sindrom rijedak, a prevalencija mu iznosi 39,1 slučajeva na milijun stanovnika s incidencijom od 2 novodijagnosticirana slučaja na godinu (3,4). Pritom je 85 % slučajeva uzrokovano uzrocima ovisnim o adrenokortikotropnom hormonu (ACTH) (adenom hipofize, nehipofizni tumor koji luči ACTH ektopično, nepoznat izvor lučenja ACTH), a ostalih 15 % uzrokovano je poremećajima nadbubrežne žlijezde neovisnima o sekreciji ACTH (adenomi i karcinomi nadbubrežne žlijezde te nekoliko rijetkih stanja poput makronodularne adrenalne hiperplazije i McCune-Albright sindroma) (3,4). Poremećaj se, u slučaju da su uzroci adenomi hipofize ili o ACTH neovisni uzroci, češće javlja u žena, s omjerom od 8:1 (5). Bolest se najčešće javlja u trećem i četvrtom desetljeću života (6). Među navedenim uzrocima ovoga sindroma, 5-20 % slučajeva koji su uzrokovani o ACTH ovisnim uzrocima odnosi se na Cushingov sindrom koji je izazvan ektopičnom sekrecijom ACTH, a koji se javlja bez spolne predominacije, te su upravo ovi slučajevi predmet interesa ovoga rada (5–7).

Ovaj oblik sindroma, nazvan i paraneoplastični Cushingov sindrom, rijedak je oblik ACTH ovisnog Cushingovog sindroma koji je uobičajeno povezan s iznimno visokom hiperkortizolemijom, koja je rezultat neregulirane i prekomjerne sekrecije ACTH od strane brojnih solidnih tumora, mahom neuroendokrinih tumora različitog stupnja malignosti i agresivnosti (7–9). Također, ektopični ACTH sindrom može nastati i uslijed tumora koji ektopično izlučuje kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH), što je znatno rjeđi slučaj (7).

Etiološki, u prošlosti se smatralo kako je sitnostanični karcinom pluća (SCLC) najčešći uzrok Cushingovog sindroma uslijed ektopične sekrecije ACTH, ali je zbog razvoja dijagnostičkih mogućnosti dokazano kako su bronhalni neuroendokrini tumori (NETs) ipak češći (10,11). Tako su bronhalni NET odgovorni za 25-30 % slučajeva ovoga sindroma, a sitnostanični karcinomi pluća za 17,5-20 % slučajeva (10,11). Nadalje, slijede NET gastrointestinalnog sustava (8,9-17 %), gušterače (15 %) i timusa (5-11 %), medularni karcinom štitnjače (6-7,5 %), feokromocitom (2,5-5 %) te rjeđi tumori kao što su anorektalni karcinomi, karcinomi jajnika i prostate, sarkomi, mezoteliomi te neuroblastom (7,11). Unatoč razvoju dijagnostike, čak 6,7-18,9 % uzroka ektopične sekrecije ACTH ostaje neotkriveno (7). Takvi se slučajevi nazivaju okultnima, a tako ih klasificiramo kada nam svi testovi sugeriraju da se radi o ovome sindromu, ali nismo uspjeli pronaći izvor sekrecije ACTH usprkos produljenom i ponavljanom praćenju (11).

Klinički simptomi ektopične sekrecije ACTH slični su simptomima hiperkortizolizma drugih etiologija, ali ih karakterizira brži nastanak i progresija (7,12). Uz to, zbog brzine nastanka kliničke slike, mogu izostati neke češće manifestacije hiperkortizolemije (13). Simptomi i znakovi mogu



varirati od slučaja do slučaja, u ovisnosti o težini nastalog endokrinološkog poremećaja, trajanju hiperkortizolizma, spolu pacijenta, individualnoj osjetljivosti na glukokortikoide i progresiji maligniteta (12,14). Tako se najčešće nalaze proksimalna mišićna slabost, promjene u distribuciji masnog tkiva, abdominalna pretilost, lice poput mjeseca, strije, akne, hirzutizam i poremećaj menstrualnog ciklusa u žena, hiperpigmentacija, hipertenzija, poremećena tolerancija glukoze, hipokalijemija, alkalozna, hipernatrijemija, polidipsija, poliurija, depresija, emocionalna labilnost, osteopenija, frakture, edemi, sklonost modricama i infekcijama (1,3,5,12,13,15). Međutim, u pacijenata u kojih je ovo stanje posljedica agresivnijih malignoma, kao što je sitnostanični karcinom pluća, može doći do gubitka tjelesne mase, izostanka distribucije masti tipične za Cushingov sindrom, prevladavanja simptoma vezanih uz udaljene metastaze, češćih i izraženijih infekcija te psihijatrijskih tegoba (12). Također, ako se radi o Cushingovom sindromu uslijed ektopične sekrecije ACTH, kronični znakovi hiperkortizolemije koji su prisutni pri Cushingovom sindromu ostalih etiologija, kao što su lice poput mjeseca, grba poput bizonove i strije, mogu izostati jer su za razvitak ovih karakteristika potrebni tjedni ili mjeseci, a porast kortizola je pri ovoj etiologiji puno veći i iznenađujući (16). Drugih specifičnih simptoma i znakova kojima bi se mogle razlikovati etiologije Cushingova sindroma nema, stoga diferencijalna dijagnoza počiva na laboratorijskim i radiološkim pretragama (12).

U slučaju navedene kliničke slike i isključenja egzogenih uzroka (uzimanje glukokortikoidnih pripravaka), prvi je korak potvrda hiperkortizolemije pri čemu se služimo jednim od sljedećih testova: a) količina kortizola u 24-satnom urinu; b) supresijski test malim dozama deksametazona; i c) utvrđivanje noćne razine kortizola u plazmi ili slini (17,18). Potom je potrebno napraviti distinkciju između ACTH ovisnog i neovisnog Cushingovog sindroma (12). Naime, uzroci se mogu podijeliti obzirom na to je li povišena koncentracija glukokortikoida ovisna o ACTH sekreciji ili ne (1,19). U slučaju koncentracije ACTH veće od 15 pg/mL, radi se o ACTH ovisnom Cushingovom sindromu te je nužno razgraničiti između Cushingove bolesti i ektopičnog ACTH sindroma (3,12). U tu svrhu rabimo različite invazivne i neinvazivne testove te slikovne metode (5,17).

Neinvazivne metode uključuju: a) supresijski test deksametazonom u visokim dozama od 2 mg svakih 6 h tijekom 2 dana ili 8 mg u jednoj dozi; b) CRH-test pri kojemu se u intravenskom bolusu daje 100 µg humanog rekombinantnog CRH; i c) dezmpresinski test koji je od manje važnosti jer pokazuje visok udio lažno pozitivnih nalaza ektopičnog Cushingovog sindroma. Nakon testova se napravi magnetska rezonanca (MR) hipofize, jer niti jedan od ovih testova nije 100 % osjetljiv, niti specifičan (5,17,19). Supresijski test s velikim dozama deksametazona temelji se na osjetljivosti pituitarnih adenoma na glukokortikoide (koncentracija kortizola u 24-satnom urinu ili koncentracija kortizola u serumu smanje se ispod 50% osnovne vrijednosti), dok su nehipofizni tumori koji su izvor ektopične sekrecije ACTH rezistentni, odnosno ne dolazi do navedenog smanjenja (5,17). Nadalje, pri CRH-testu razina ACTH se poveća za 50 % ako se radi o Cushingovoj bolesti, što nije slučaj ako se radi o

ektopičnoj sekreciji ACTH, zbog izostanka receptora za CRH na takvim tumorima (5,17). Ako se uz ove pozitivne biokemijske testove MR-om pronađe i fokalna lezija u području hipofize veća od 6 mm, postavlja se dijagnoza Cushingove bolesti (17,20). Međutim, pokazalo se da 40 % pacijenata s Cushingovom bolešću može imati uredan MR nalaz ili nalaz koji pokazuje adenom hipofize manji od 6 mm koji može, ali i ne mora biti odgovoran za kliničku sliku Cushingova sindroma(17,20). Kako bi se smanjila učestalost lažno negativnih nalaza bolesnika koji zapravo boluju od adenoma hipofize koji izlučuje ACTH, i utvrdilo je li adenom hipofize manji od 6 mm odgovoran za kliničke tegobe, nužno je napraviti kateterizaciju donjeg petroznog sinusa (IPSS) (20,21). Pretraga se zasniva na činjenici da se svaka polovica hipofize drenira direktno u područje ipsilateralnog donjeg petroznog sinusa u kojemu nema miješanja hipofiznog sekreta i krvi iz različitih dijelova tijela pa će, u slučaju Cushingove bolesti, koncentracija ACTH u donjem petroznom sinusu u koji se drenira polovica hipofize s tumorom biti veća nego li je u kontralateralnom sinusu ili u perifernim krvnim žilama (13,21). Kateterizacija se može provesti i uz stimulaciju hipofize CRH-om, što povećava osjetljivost testa (20). U slučaju da se test izvodi bez stimulacije CRH-om, omjer koncentracija ACTH u petroznom sinusu i perifernoj krvi mora biti 2:1 ili veći, a između dvaju sinusa barem 1,4:1 u korist onog sinusa na čijoj je strani polovica hipofize s tumorom kako bi se dijagnosticirala Cushingova bolest, odnosno isključila ektopična sekrecija ACTH (7,20,22). Ako je upotrijebljen CRH radi stimulacije hipofize, omjer koncentracija ACTH između donjeg petroznog sinusa i periferne krvi mora iznositi barem 3:1 (13,21).

U slučaju izostanka navedenih gradijenata, valja pristupiti slikovnim metodama kako bi se pronašao ektopični izvor sekrecije ACTH. U slikovnoj obradi pristupamo rendgenskom (RTG) snimanju pluća, te kompjutoriziranoj tomografiji (CT) ili magnetskoj rezonanciji (MR) vrata, toraksa, abdomena i zdjelice (2,7,13,22). Ako ova inicijalna slikovna obrada nije dala rezultate, slijede funkcionalne slikovne pretrage koje, osim svog dijagnostičkog aspekta, svrhu imaju i u određivanju fenotipa neuroendokrinih tumora i mogu pomoći u određivanju stadija malignosti(7). U tu svrhu služimo se scintigrafijom [111]-indij-pentetreotidom, pozitron emisijskom tomografijom (PET) uz pomoć galijem-68 obilježenih liganada somatostatinskog receptora, fluorodeoksi-glukoza (FDG) i fluorodihidroksi-fenilalanin (F-DOPA) PET i meta-jod-benzilvanidin (MIBG) scintigrafijom.

Strategija liječenja je normalizacija hiperkortizolemije kako bi se riješili simptoma, znakova i prijetećih komplikacija vezanih uz hiperkortizolizam, rješavanje uzroka ovoga sindroma, praćenje terapijskog uspjeha te eventualna nadomjesna terapija (23). Kada se otkrije izvor ektopične sekrecije ACTH, terapija izbora je radikalna ekscizija tumora u slučaju lokaliziranosti procesa (16,22). Terapija s ciljem postizanja eukortizolemije rabi se u svrhu pripreme za operaciju, tijekom perioda u kojemu se traga za izvorištem ektopične sekrecije ACTH, ali i u liječenju okultnog oblika ovoga sindroma te metastatske bolesti(12,23). Među navedenim, najviše su u uporabi inhibitori steroidogeneze (mitotan, ketokonazol, metirapon, etomidat), blokatori glukokortikoidnih receptora (mifepriston) te inhibitori

sekrecije ACTH (oktreotid, lantreotid i pasireotid)(12,16,24). Sljedeća terapijska opcija je laparoskopska bilateralna adrenalektomija, a ona je izbor u pacijenata koji ne reagiraju na medikamentoznu terapiju, ne podnose je ili je odbijaju, te u pacijenata u kojih izvor ektopične sekrecije ACTH ostaje okultan (12,22). Nakon ovakve operacije potrebna je doživotna hormonska nadomjesna terapija hidrokortizonom i fludrokortizonom (12). Ostale terapijske opcije rabe se kada radikalna operacija nije moguća, u slučaju relapsa tumora, pri okultnom obliku ektopičnog Cushingovog sindroma ili inkompletnoj resekciji tumora, a ovise o vrsti tumora koji je uzrok navedenom sindromu (22). U njih su uključene radioterapija, kemoterapija, terapija analogima somatostatina, dopaminski agonisti i lijekovi za postizanje normokortizolemije (22).

Postoje 2 ključna čimbenika koja utječu na prognozu pacijenata s tumorom koji izlučuje ACTH, a to su histologija tumora i stupanj hiperkortizolemije, koji negativno korelira s ishodom bolesti(16,22). Tako je pokazano da pacijenti sa SCLC i karcinoidom timusa imaju najgoru, dok oni s bronhalnim karcinoidom imaju najbolju prognozu (12,16,22). Od ostalih češćih tumora, NET pankreasa i medularni tiroidni karcinom imaju lošu prognozu (12,22). Prognoza je dobra u većine pacijenata u kojih sijelo tumora nije detektirano, ali uz postizanje normalne koncentracije kortizola u krvi (12,16).

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovoga rada je prikaz kliničkih i biokemijskih obilježja pacijenata s Cushingovim sindromom uslijed ektopične sekrecije ACTH te njihova usporedba s rezultatima dosadašnjih istraživanja.

### 3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji boluju od Cushingovog sindroma uslijed ektopične sekrecije ACTH, a liječeni su na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb od 2011. do lipnja 2020. godine. Podaci su prikupljeni iz bolničke baze podataka, a obrađeni su pomoću deskriptivne statistike.

Dijagnoza Cushingovog sindroma ove etiologije postavljena je temeljem povišene razine kortizola u 24-satnom urinu (referentne vrijednosti 36-137  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ), izostanka supresije plazmatskog kortizola ispod 50 % osnovne vrijednosti u supresijskom testu deksametazonom (referentne vrijednosti do 50 nmol/L), povećane koncentracije ACTH u plazmi (referentne vrijednosti 2-16 pmol/L), negativnog nalaza MR hipofize (nema adenoma većeg od 6 mm), negativnog IPSS-a (odnos koncentracija ACTH u donjim petroznim sinusima i plazmi je manji od 2:1) te slikovnih metoda kojima se tražio izvor ektopične sekrecije ACTH (12,16,20).

Pri analizi komorbiditeta pacijenata, hipertenzija se definira kao krvni tlak viši od 140/90 mmHg, dok je *diabetes mellitus* dijagnosticiran pri koncentraciji glukoze većoj od 7 mmol/L u 2 mjerenja natašte ili pri koncentraciji većoj od 11,1 mmol/L 2 sata nakon oralnog testa opterećenja glukozom(OGTT)(25,26).

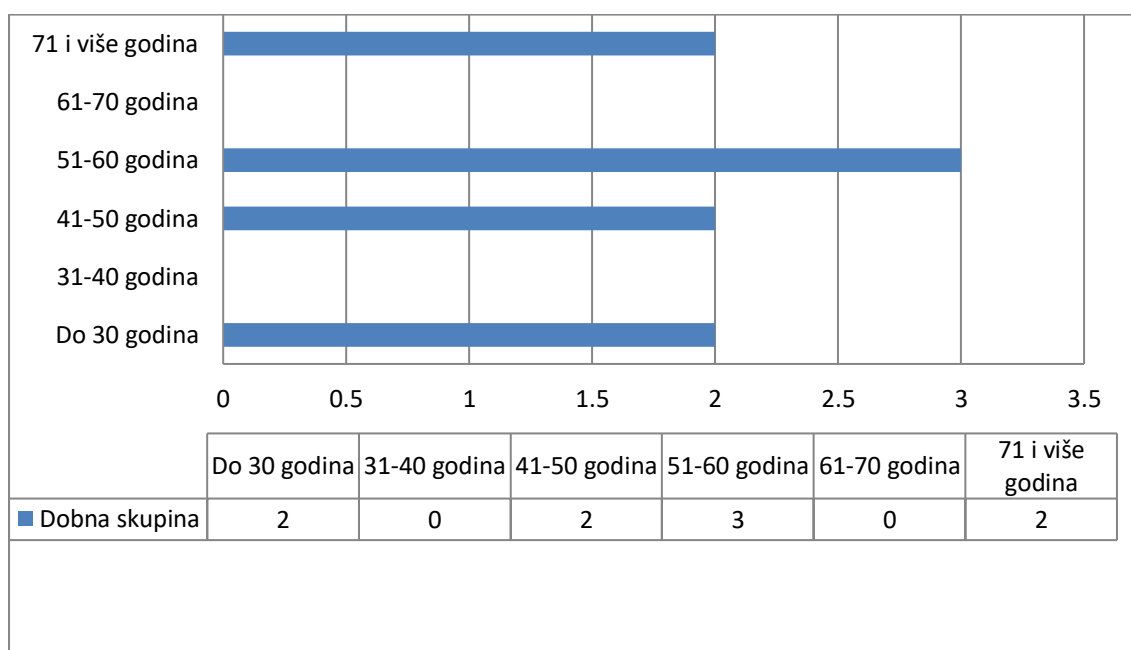
Analizirani parametri su dob i spol bolesnika, izvor ektopične sekrecije ACTH, koncentracija ACTH u plazmi, razina kortizola u supresijskom testu deksametazonom, količina kortizola u 24-satnom urinu, plazmatske koncentracije kalija, natrija i glukoze, vrijednost krvnoga tlaka, komorbiditeti pacijenata, trajna terapija koju pacijenti uzimaju, način liječenja Cushingova sindroma te ishod bolesti.

#### 4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 9 pacijenata, od čega su 4 (44,4 %) osobe muškoga i 5 (55,6 %) osoba ženskoga spola. Raspon dobi u muškaraca iznosi 26-60, a u žena 26-78 godina. Prosječna dob muškaraca je  $48,5 \pm 13,4$ , žena  $52,6 \pm 19,8$  godina, a ukupna prosječna dob bolesnika iznosi  $50,8 \pm 17,4$  godina. Ukupno 2 (22,2 %) pacijenta spadaju u dobnu kategoriju mlađih od 30 godina, 2 (22,2 %) u kategoriju od 41 do 50 godina, 3 (33,3 %) ih je staro između 51 i 60 godina, dok ih 2 (22,2 %) ima više od 71 godinu.

Tablica 1. Dobne i spolne karakteristike pacijenata

Spol	Dobi (god)	Prosječna dob (god) $\pm$ standardna devijacija	Ukupno pacijenata (%)
muški (N=4)	26-60	$48,5 \pm 13,4$	(44,4 %)
ženski (N=5)	26-78	$52,6 \pm 19,8$	(55,6 %)



Slika 1. Raspodjela pacijenata prema dobnim skupinama

Prilikom analize podataka, utvrđeno je kako je prosječna vrijednost koncentracije ACTH u krvi analiziranih pacijenata iznosila  $64,6 \pm 60,9$  pmol/L. 88,9 % bolesnika imalo je povećane koncentracije ACTH u krvi. Nadalje, svim pacijentima utvrđen je izostanak supresije kortizola u supresijskom testu deksametazonom, s prosječnom vrijednosti kortizola od  $1593 \pm 1050$  nmol/L, uz napomenu da podatak za 1 pacijenta nije zabilježen. Također, svim pacijentima izmjerena je povećana količina kortizola u 24-satnom urinu. Prosječna vrijednost iznosila je  $3659 \pm 66$  nmol/24h, dok podaci za 2 pacijentice nedostaju, a u slučaju 1 pacijenta koncentracija je previsoka da bi se mogla izmjeriti (veća od 8750 nmol/24h). Prosječna vrijednost kalija u krvi iznosila je  $3,2 \pm 1,0$  mmol/L, a prosječna vrijednosti natrija u krvi iznosila je  $145,6 \pm 5,1$  mmol/L. U 66,7% bolesnika utvrđena je hipokalijemija, dok je kod 33,3% pacijenata izmjerena hipernatrijemija. Rezultati mjerenja koncentracije glukoze u krvi pokazuju kako 66,7 % pacijenata ima hiperglikemiju, a prosječna vrijednost u 9 analiziranih pacijenata iznosi  $9,8 \pm 5,2$  mmol/L. Za sve navedene pretrage, medijani i rasponi vrijednosti, kao i sve ostale vrijednosti, nalaze se u Tablici 3. Unatoč visokom udjelu hiperglikemije u analiziranih pacijenata, šećerna bolest je od prije utvrđena u 2 pacijenta koji se liječe antidijabeticima. Naposljetku, hipertenzija je u sklopu dijagnostičke obrade utvrđena u 55,6 % bolesnika, od čega samo 1 pacijent nema potvrđenu dijagnozu hipertenzije od ranije, a ostala 4 su na terapiji antihipertenzivima.

Tablica 2. Prikaz analiziranih komorbiditeta pacijenata i trajne terapije koju uzimaju

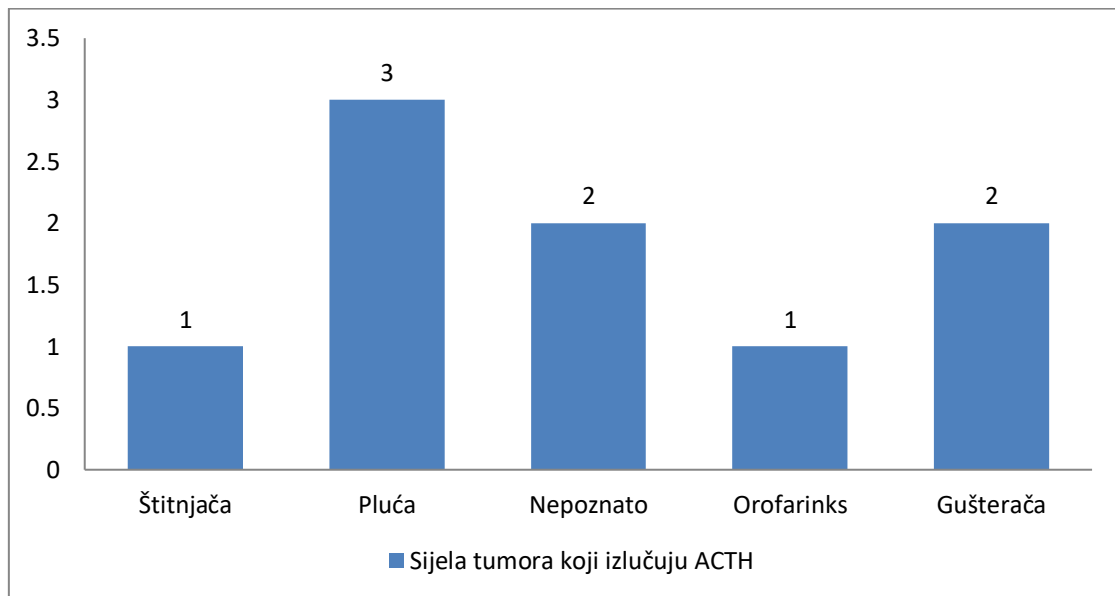
Pacijent	Komorbiditet	Terapija
1	Nema	Nema
2	Nema	Nema
3	Hipertenzija, <i>diabetes mellitus</i> tip 2	metformin, glimepirid, ramipril
4	Hipertenzija, <i>diabetes mellitus</i> tip 2	ramipril, bisoprolol, spironolakton
5	Nema	Nema
6	Nema	Nema
7	Nema	Nema
8	Hipertenzija	lizinopril, hidroklorotiazid
9	Hipertenzija	bisoprolol, amlodipin, perindopril, indapamid, urapidil

Tablica 3. Vrijednosti biokemijskih parametara i krvnog tlaka pacijenata s Cushingovim sindromom uzrokovanim ektopičnom sekrecijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH)

Parametar	Referentne vrijednosti	Prosječna vrijednost $\pm$ standardna devijacija	Medijan (minimum - maksimum)	Broj uključenih pacijenata/broj pacijenata za koje nema podataka ili je vrijednost prevelika(n)
Koncentracija ACTH u krvi (pmol/L)	1,6 – 13,9	64,6 $\pm$ 60,9	40,5 (12,4 - 202,2)	9/0
Koncentracija kortizola u supresijskom testu (nmol/L)	<55	1593 $\pm$ 1050	1479 (433 – 3521)	8/1
Količina kortizola u 24-satnom urinu (nmol/24 h)	38,6 -267,7	3659 $\pm$ 66	2942 (1606 – 6528)	6/3
Koncentracija kalija u krvi (mmol/L)	3,9 – 5,1	3,2 $\pm$ 1,0	3.5 (1.8 - 4.6)	9/0
Koncentracija natrija u krvi (mmol/L)	137-146	145,6 $\pm$ 5,1	145 (138- 156)	9/0
Koncentracija glukoze u krvi (mmol/L)	4,4- 6,4	9,8 $\pm$ 5,2	9.3 (5.0 - 23.0)	9/0
Vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (mmHg)	<140	145,3 $\pm$ 22,5	150 (102 – 180)	9/0
Vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (mmHg)	<90	89,3 $\pm$ 13,5	94 (70 - 110)	9/0



Dijagnostičkom obradom utvrđeno je kako su najčešće sjelo tumora, koji su izvor ektopične sekrecije ACTH, pluća. Ona su sjelo tumora u 33,3 % slučajeva, među kojima se u 2 slučaja radilo o karcinomu, a u 1 slučaju o karcinoidu pluća. Potom po učestalosti slijede gušterača (neuroendokrini tumori) i nepoznato sjelo sa po 22,2 % udjela. U jednom slučaju radilo se o neoplazmi orofarinksa, a u jednom slučaju o medularnom karcinomu štitnjače.



Slika 2. Raspodjela tumora koji izlučuju adrenokortikotropni hormon (ACTH) prema njihovom sjelu

Što se terapijskih modaliteta tiče, u 2 se slučaja pristupilo kirurškom zahvatu s ciljem odstranjenja tumora. U slučaju karcinoma štitnjače dodatno je bila potrebna i laparoskopska bilateralna adrenalektomija uslijed nedovoljne kontrole razine kortizola u krvi unatoč prethodno učinjenom zahvatu. U 2 slučaja karcinoma pluća pacijenti su liječeni kemoterapijom, a u 1 od navedenih dodatno je bila potrebna i laparoskopska bilateralna adrenalektomija iz istoga razloga. U preostalim slučajevima (2 slučaja tumora nepoznatog sjela, 2 NET-a gušterače i 1 tumor orofarinksa) učinjena je bilateralna adrenalektomija, a u 1 od navedenih slučajeva tumora gušterače prethodno je provedena kemoterapija. Ukupno je bilateralnoj adrenalektomiji podvrgnuto 77,8 % pacijenata. Nakon uklanjanja adrenalnih žlijezdi, pacijenti primaju hormonsku supstitucijsku terapiju. Ishod liječenja je u 77,8 % slučajeva bio preživljenje u periodu od mjesec dana do 16 mjeseci nakon terapije (ovisno o pacijentu), dok su 2 pacijenta preminula (jedan nakon jednog, a drugi nakon tri mjeseca od provedene terapije).

Tablica 4. Izvori ektopične sekrecije adrenokortikotropnog hormona (ACTH), modaliteti liječenja Cushingovog sindroma i ishodi liječenja

Redni broj pacijenta	Izvor ektopičnog lučenja ACTH	Modalitet liječenja	Ishod liječenja	Dužina praćenja (mjeseci)
1.	Karcinoid pluća	Resekcija srednjeg reznja pluća	Preživljenje	4
2.	Nepoznato sijelo	Laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Preživljenje	16
3.	Nepoznato sijelo	Laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Preživljenje	13
4.	Karcinom pluća	Kemoterapija i laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Smrtni ishod	1
5.	Neuroendokrini tumor gušterače	Laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Preživljenje	1
6.	Neuroendokrini tumor gušterače	Kemoterapija, laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Smrtni ishod	3
7.	Medularni karcinom štitnjače	Tireoidektomija, laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Preživljenje	11
8.	Neoplazma orofarinksa	Laparoskopska bilateralna adrenalektomija	Preživljenje	1
9.	Karcinom pluća	Kemoterapija, nastavljeno palijativno zbog nemogućnosti pacijenta da primi idući ciklus	Preživljenje	2

## 5. RASPRAVA

U ovome radu analizirane su kliničke i biokemijske karakteristike pacijenata s Cushingovim sindromom kojemu je uzrok ektopična sekrecija ACTH. Među analizirane karakteristike uključene su dob, spol, komorbiditeti, razina ACTH u krvi, koncentracija kortizola u supresijskom testu, količina kortizola u 24-satnom urinu, koncentracije kalija, natrija i glukoze u krvi, vrijednost krvnoga tlaka, modalitet liječenja Cushingova sindroma te ishod liječenja bolesti.

Rezultati dobiveni pretragom bolničke baze podataka na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb pokazuju kako se udio muškaraca (44,4 %) i žena (56,6 %) u ukupnom broju pacijenata liječenih od Cushingova sindroma uslijed ektopične sekrecije ACTH, kao i njihova dobna struktura ( $50,8 \pm 17,4$  godina), uglavnom podudaraju s podacima Europskog registra Cushingova sindroma iz 2011. godine (dobna struktura pacijenata iznosila je  $46,8 \pm 14,2$  godina, a udio muškaraca bio je 46 %) (27).

Nadalje, ovo je istraživanje pokazalo kako se medijan koncentracije ACTH podudara s onima u prethodnim istraživanjima (2,28). Medijani koncentracija kortizola nakon supresijskog testa deksametazonom, količine kortizola u 24-satnom urinu, koncentracije kalija i natrija u krvi te visine sistoličkog i dijastoličkog tlaka također se poklapaju s rezultatima dosadašnjih studija (2,28,29). Iznosi svih navedenih medijana nalaze se u Tablici 5. Udio pacijenata kojima je pri inicijalnoj obradi utvrđena hiperglikemija iznosi 66,7 % što je približno jednako udjelu takvih pacijenata u Europskom registru Cushingovog sindroma koji iznosi 74 % (27). Za razliku od podatka u navedenom registru o udjelu pacijenata s utvrđenom hipertenzijom (88 %) pri inicijalnoj obradi, udio bolesnika s utvrđenim povišenim krvnim tlakom u ovom je istraživanju manji i iznosi 55,6 % (27).

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju kako su pluća najčešće sijelo tumora (33,3 %) koji uzrokuju Cushingov sindrom ove etiologije. Podaci iz drugih studija pokazuju da su pluća u navedenoj bolesti zahvaćena nešto češće (od 43,3 do 47,6 %) (15,28,30). Jednom pacijentu (11,1 %) iz ovoga istraživanja dijagnosticiran je tumor štitnjače kao uzrok ektopične sekrecije ACTH, dok druga istraživanja pokazuju kako je medularni karcinom štitnjače uzrok u 2,2-11,8 % slučajeva navedenog stanja (15,28,30). Tumori pankreasa dijagnosticirani su u KBC-u Zagreb u 22,2 %, dok ranije studije bilježe 16 % slučajeva (5,31). Orofarinks je kao sijelo pronađen u ovome istraživanju samo u 1 slučaju, dok druge studije ne navode ovo sijelo. Okultni oblik Cushingova sindroma ove etiologije nađen je u 22,2 % slučajeva, dok je u drugim studijama tomu slučaj u 0 do 18,9 % slučajeva (15,28,30). Među pacijentima KBC-a Zagreb veći je udio pacijenata koji su podvrgnuti laparoskopski izvedenoj bilateralnoj adrenaletomiji kao metodi kontrole hiperkortizolemije (77,8 %), dok je u drugim studijama on znatno manji (14,3 % i 11,8 %) (28,30).

Među slučajevima Cushingovog sindroma uslijed ektopične sekrecije ACTH u ovom istraživanju preživljenje je 77,8 % u periodu od mjesec dana do 16 mjeseci nakon terapije (ovisno o pacijentu).

Udio preživjelih se među svim liječenim pacijentima koji nisu izgubljeni iz praćenja u drugim studijama kreće od 60-93,3 % (28,30).

Tablica 5. Usporedba vrijednosti biokemijskih parametara i krvnog tlaka pacijenata s Cushingovim sindromom uzrokovanim ektopičnom sekrecijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz različitih studija

Istraživanje (prvi autor, godina, mjesto, država)	KBC Zagreb, Hrvatska medijan (min-max)	Sathyakumar S, 2017., Vellore, India (28) medijan (min- max)	Isidori A, 2006., Sheffield, UK (2) medijan (1. kvartila -3. kvartila)	Deutschbein T, 2018., München, Njemačka (29) medijan
Koncentracija ACTH u krvi (pmol/L)	40,5 (12,4-202,2)	49,9 (11,8-154,7)	25,7 (20,2-52,1); 27,5 (16,7-188,8); 45,5 (21,3-110,2); 182,2 (90-330,4)	14,5; 22,8; 27,5; 34,5; (ovisno o podležućoj bolesti)
Koncentracija kortizola u krvi nakon supresijskog testa (nmol/L)	1478,5 (432,6-3521)	-	1065 (918-2133); 1117 (918-1590); 1422 (1021-2425); 2450 (1278-5177) (ovisno o vrsti tumora i kliničkoj prezentaciji)	648; 729; 837; 1512; (ovisno o podležućoj bolesti)
Količina kortizola u 24-satnom urinu (nmol/24 h)	2942 (1606-6528)	-	-	2548; 2589; 3105; 4133 (ovisno o podležućoj bolesti)
Koncentracija kalija u krvi (mmol/L)	3,5 (1,8-4,6)	2,6 (1,2-3,9)	2,4 (2,0-2,7); 2,7 (2,1-3,4); 2,8 (2,3-3,1); 2,9 (2,5-3,5) (ovisno o vrsti tumora i kliničkoj prezentaciji)	-
Koncentracija natrija u krvi (mmol/L)	145 (138-156)	-	140 (139-143); 141 (139-146); 142 (140-144); 142 (140-144) (ovisno o vrsti tumora i kliničkoj prezentaciji)	-
Sistolički tlak (mmHg)	150 (102-180)	-	-	122; 142; 144; 150 (ovisno o podležućoj bolesti)
Dijastolički tlak (mmHg)	94 (70-110)	-	-	85; 87; 90; 91 (ovisno o podležućoj bolesti)

## 6. ZAKLJUČAK

Iz analiziranih podataka može se zaključiti kako Cushingov sindrom uslijed ektopične sekrecije ACTH podjednako zahvaća oba spola te da mu je vrhunac pojavnosti u 6. desetljeću života. Glavne karakteristike Cushingova sindroma ove etiologije su povećane vrijednosti ACTH u krvi, izostanak supresije kortizola u supresijskom testu, povećane razine kortizola u 24-satnom urinu, hipokalijemija, hipernatrijemija, hiperglikemija i hipertenzija. Najčešće sjelo tumora koji izlučuju ACTH su pluća, a nerijetko izvor ektopične sekrecije ACTH ostaje nepoznat. Poremećaj se liječi etiološki kad god je to moguće, a kao učinkovita metoda kontrole hiperkortizolemije pokazala se laparoskopski izvedena bilateralna adrenalektomija. Unatoč često dramatičnoj kliničkoj slici ove bolesti, ishod joj je najčešće preživljenje pacijenta. Uspoređujući dobivene podatke zaključuje se kako su gotovo svi rezultati sukladni rezultatima drugih studija,.

## **7. ZAHVALA**

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na potpori i motiviranju tijekom čitavog perioda školovanja i pisanja ovog diplomskog rada.

Posebice zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Tini Dušek na uloženom vremenu prilikom savjetovanja o izradi ovoga rada i rješavanja svih nedoumica s kojima sam se tijekom pisanja susreo.

## 8. LITERATURA

1. Juszczak A, Morris DG, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's Syndrome. Seventh Ed. Vols. 1–2, Endocrinology: Adult and Pediatric. Elsevier Inc.; 2015. 227-255
2. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. Extensive clinical experience - The ectopic adrenocorticotropin syndrome: Clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371–7
3. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's syndrome: Where and how to find it. *Front Horm Res.* 2016;46:15–27
4. Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubeck K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(SUPPL. 1):1–5
5. Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. 2002;31:191–234
6. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):607–23
7. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: An expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(3):R29–58
8. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Paccotti P, et al. Ectopic ACTH syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann Oncol.* 2001;12(SUPPLEMENT. 2):83–7
9. Vieira-Corrêa M, Moroto D, Carpentieri G, Veras I, Kater CE. The 4Ds of ectopic ACTH syndrome: Diagnostic dilemmas of a difficult disease. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(2):175–81
10. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm Res.* 2006;35:143–56
11. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1217–25
12. Łukasz Cieszyński, Monika Berendt-Obołończyk, Michał Szulc KS. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol.* 2016;64(4):459–64
13. Leo Wajchenberg B, Campos Carneiro P, Wakamatsu A, Campos Carneiro P, Kirschner MA, Albergaria Pereira MA. Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome. *Endocr Rev.* 1994;15(6):752–87
14. Grant W. Liddle, Donald P. Island, Robert L. Ney, Wendell E. Nicholson, Naokata Shimizu. Nonpituitary Neoplasms and Cushing's Syndrome. *Arch Intern Med.* 1963;111:471–5
15. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955–62
16. Deldycke A, Haenebalcke C, Taes Y. Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* 2018;73(4):298–304
17. John Newell-Price, Xavier Bertagna, Ashley B Grossman LKN. Cushing syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605–17
18. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–40

19. Carroll HR and T. Cushing's syndrome: From physiological principles to diagnosis and clinical care. Vol. 2. 2014. 1–36
20. Bekci T. Efficiency of Inferior Petrosal Sinus Sampling in the Diagnosis of Cushing's Disease and Comparison with MRI. *North Clin Istanbul*. 2018;6(1):53–8
21. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giraldi F, Cavagnini F, Lombardi G. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(5):499–507
22. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(2):117–26
23. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807–31
24. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: Epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281–93
25. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W, et al. Updated national and international hypertension guidelines: A review of current recommendations. *Drugs*. 2014;74(17):2033–51
26. Leroith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society. Vol. 104, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019. 1520–1574
27. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-Year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):383–92
28. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. Ectopic cushing syndrome: A 10-year experience from a tertiary care center in southern India. *Endocr Pract*. 2017;23(8):907–14
29. Deutschbein T, Berr CM, Plomer E, Mickisch A, Ritzel K, Schopohl J, et al. Accepted Preprint first posted on 6 June 2018 as Manuscript EJE-18-0212 Surviving ectopic Cushing ' s syndrome : Quality of life , cardiovascular and metabolic outcomes in comparison to Cushing ' s disease during long-term. 2018;49(June):1–22
30. Kakade H, Kasaliwal R, Jagtap V, Bukan A, Budyal S, Khare S, et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: A single-center experience. *Endocr Pract*. 2013;19(6):1007–14
31. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934–40



## **9. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Tomislav Troha

Datum i mjesto rođenja: 20. lipnja 1995., Virovitica

E-mail: tomislavtroha.vt@gmail.com

### **OBRAZOVANJE:**

2002.-2010. Osnovna škola Vladimira Nazora, Virovitica

2010.-2014. Gimnazija Petra Preradovića, Virovitica

2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:**

Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim te poznajem osnove rada na računalu.