

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО- КУШИНГА

Подготовили: 720группа ВОП

Проверила: Югай Н.В.

ПЛАН

I. Введение

1. Определение

II. Основная часть:

1. Этиология, патогенез

2. Клиника, классификация

3. Дифференциальная диагностика

III. Заключение.

1. Лечение

2. Профилактика

ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

Синдром Иценко-Кушинга объединяет патологические состояния, характеризующиеся общим симптомокомплексом в основе которого лежит гиперкортизолизм (кортизола):

- Гиперплазия коры надпочечников;
- Аденома и аденокарцинома коры надпочечников;
- Гиперплазия базофильных клеток аденогипофиза (болезнь Иценко-Кушинга);
- Злокачественные опухоли вненадпочечниковой локализации с продукцией АКТГ-подобных веществ.

ЭТИОЛОГИЯ

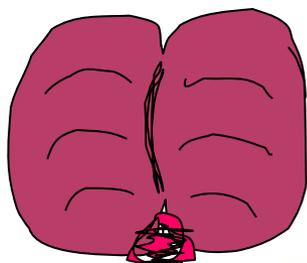
Болезнь Иценко-Кушинга:

- Травма головы
- Нейроинфекция
- Гормональные нарушения

Синдром Иценко-Кушинга:

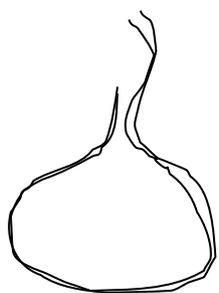
- этиология доброкачественных и злокачественных опухолей

ПАТОГЕНЕЗ



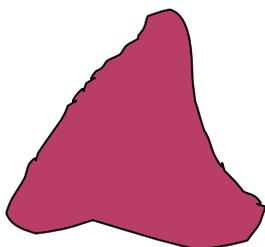
гипоталамус

Кортикотропин-
рилизинг-гормон (КРГ)



гипофи

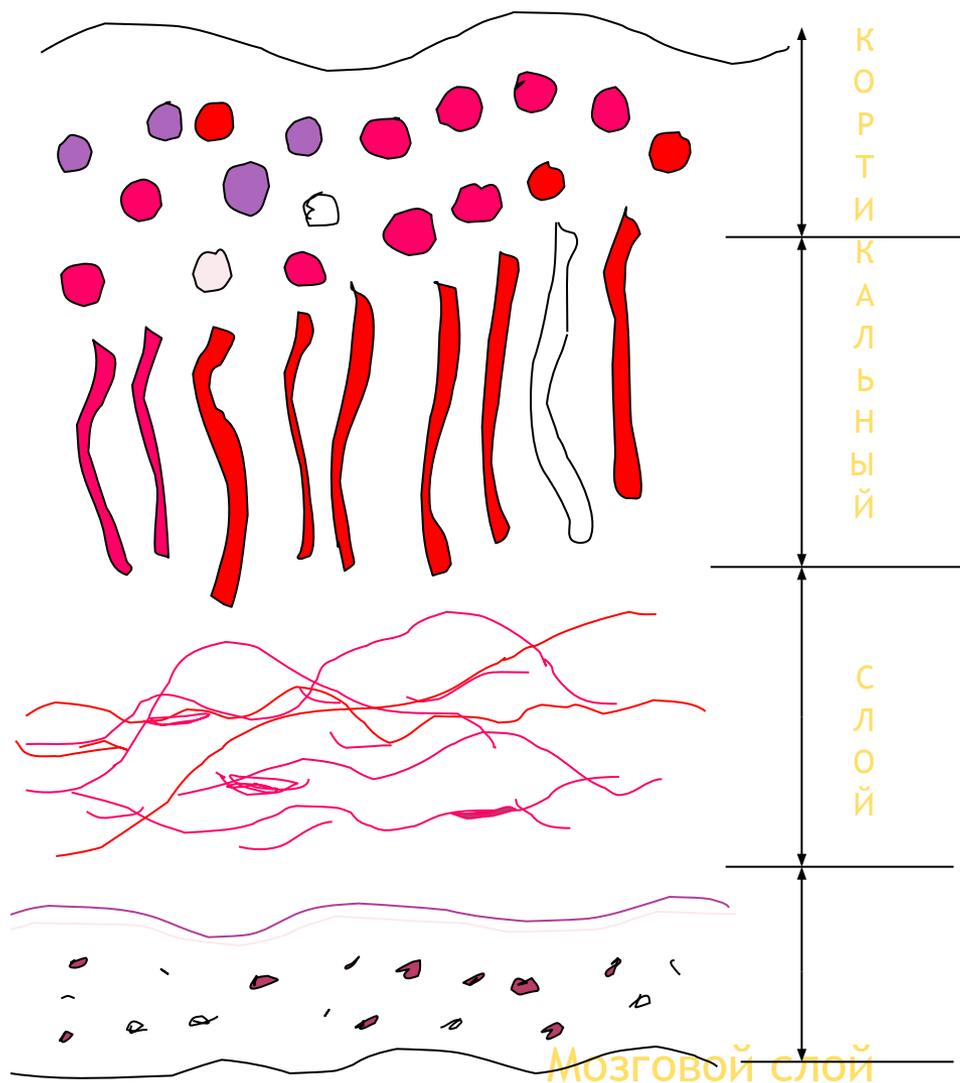
Адренокортикотропный
гормон (АКТГ)



надпочечн
ИК

Кортикостероиды (КС)

ПАТОГЕНЕЗ



Кортикостероиды:

Клубочковая зона -
минералокортикоиды:
альдостерон,
дезоксикортикостерон

Пучковая зона -
глюкокортикоиды:
кортизол, кортикостерон

Сетчатая зона -
андрогеноактивные гормоны:
17-кетостероиды, тестостерон;
-эстрогены

Катехоламины:
адреналин, норадреналин

ПАТОГЕНЕЗ

Повышение секреции кортизола и нарушение его суточной динамики.

При болезни Иценко-Кушинга:

-повышение секреции КРГ;

-повышение секреции АКТГ (гиперплазия пучковой зоны);

-повышение секреции кортизола

При синдроме Иценко-Кушинга:

-повышение секреции кортизола;

-снижение секреции АКТГ (по принципу обратной связи);

ПРОДОЛЖЕНИЕ

- повышается экскреция метаболитов кортизола с мочой (17-оксикортикостероиды);
- повышается экскреция метаболитов андрогеноактивных гормонов (17-кетостероиды)

При злокачественных эктопических опухолях:

- повышение АКТГ-подобных веществ;
- повышение секреции кортизола



Стрии

Жировые
отложения

Тонкие
конечности

Кровоподтеки



КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют:

- Болезнь Иценко - Кушинга, обусловленную опухолью гипофиза
- Болезнь Иценко - Кушинга, развившуюся в результате гиперплазии гипофиза
- **Степень развития болезни Иценко - Кушинга бывает легкой, средней и тяжелой.**
 1. Легкая степень характеризуется умеренно выраженными симптомами.
 2. При средней форме симптоматика яркая, однако негативных последствий не возникает.
 3. Тяжелая форма отличается развитием различных осложнений, затрудняющих работоспособность пациента и приводящих к инвалидизации и смерти.
- **По скорости развития различают торпидное и прогрессирующее течение заболевания.**
 1. При торпидном течении патологические процессы формируются постепенно, в течение 3-10 лет.
 2. Прогрессирующему течению присуще быстрое (на протяжении 6-12 месяцев) нарастание симптоматики и осложнений.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

○ Жалобы и анамнез

Характерны жалобы на:

- прибавку массы тела и изменение внешности
- - общую слабость, слабость в мышцах рук и ног - снижение памяти
- - депрессию
- - боли в костях
- - повышение АД

При сборе анамнеза уточнить время появления и темпы прогрессирования симптомов, выяснить наличие СД, остеопороза, переломов позвонков, ребер, склонность к инфекциям, наличие мочекаменной болезни, прием глюкокортикоидов

Физикальное обследование Следует обратить внимание на: степень и тип ожирения, овал и цвет лица, состояние кожи, наличие стрий, величину АД, наличие или отсутствие гирсутизма, психоэмоциональное состояние пациента.

○ Лабораторные исследования

- Определение уровня кортизола в крови в 8ч. и в 22 часа
- Малая дексаметазоновая проба (для дифференциальной диагностики с гипоталамическим синдромом).

Малая дексаметазоновая проба

В первый день в 8.00 производится забор крови из вены для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 производят забор крови для повторного определения уровня кортизола.

У здоровых людей назначение дексаметазона приводит к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза или снижению его до уровня менее 80 нмоль/л.

- **Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений:**
 - биохимический анализ крови: калий (возможно снижение), натрий, кальций ионизированный (возможно повышение или нормальный уровень), щелочная фосфатаза (возможно повышение при наличии остеопороза);
 - определение глюкозы в крови натощак: возможно повышение уровня гликемии;
 - тест толерантности к глюкозе (при подозрении на развитие преддиабета - нарушение гликемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе);
 - исследование липидного профиля: возможно нарушение липидного обмена;
 - оценка коагулограммы: возможно снижение светываемости крови;
 - уровни ТТГ, свТ4, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови, ДГЭА - С (при подозрении на нарушение выработки других тропных гормонов);
 - посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры (при наличии воспалительных осложнений).

○ **Основные клинические проявления заболевания**

- Диспластическое ожирение по кушингоидному типу.
- Лунообразное лицо (матронизм)
- Трофические изменения кожи - сухость, истончение, мраморность, подкожные кровоизлияния, широкие багровые стрии с минус-тканью.
- Артериальная гипертония, глухость сердечных тонов - Энцефалопатия
- Миопатия с мышечной атрофией
- Системный остеопороз, деформация позвоночника - Нарушение углеводного обмена
- Вторичный гипогонадизм у мужчин
- Вирильный синдром у женщин - Вторичный иммунодефицит

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ БОЛЕЗНЬ:

1. Возникновение ожирения, «лунообразного лица», «климактерического горбика». Такие симптомы характерны для многих людей, имеющих такую патологию. Ожирение локализуется в наименее подходящих местах: грудь, шея, спина, живот, лицо и может быть как багрового, так и красного оттенка.
2. Возникновение мышечной атрофии в ягодичной и брюшинной зонах. При этом можно диагностировать наличие грыжевых выпячиваний в данных областях.
3. Также при болезни Иценко-Кушинга возникают симптомы, которые заключаются в кожных проблемах, а именно: в кожном истончении, шелушении. С течением развития болезни могут наблюдаться растяжки на коже, сосудистые звездочки, которые локализуются на животе, бедрах, груди и плечах. В некоторых случаях можно диагностировать гиперпигментацию на коже.
4. Симптомы остеопороза (болезненного истончения костей).
5. Возникновение сердечной недостаточности, сбоя в функционировании сердца.
6. Симптомы нарушения функционирования нервной системы: проявление резкого перепада настроения, апатии, постоянного депрессивного состояния, психоза, эйфории.
7. Симптомы сахарного диабета.
8. Женские симптомы: нарушенный менструальный цикл и другие.

Дифференциальный диагноз синдрома Иценко-Кушинга

При наличии признаков гипердренокортицизма необходимо исключить первичную патологию надпочечников, т. е. синдром Иценко — Кушинга. С этой целью определяют уровни АКТГ и кортизола в крови и проводят дексаметазоновый тест. Проба с дексаметазоном основана на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи. При болезни Иценко — Кушинга назначают внутрь дексаметазон по 2 мг каждые 6 ч в течение 2 сут., при этом экскреция с мочой 17-ОКС снижается более чем на 50 %; при синдроме Кушинга экскреция 17-ОКС с мочой не изменяется.

Необходимо исключать случаи с эктопической продукцией АКТГ при мелкоклеточном раке легких, карциноидных опухолях, опухолях островков поджелудочной железы. При эктопических опухолях течение синдрома более злокачественное, отсутствует значительное увеличение массы тела, ведущую роль в клинической картине приобретает гипокалиемия; как правило, дексаметазоновый тест отрицательный. АКТГ-или кортикотропин-рилизинг-фактор-секретирующие эктопические опухоли чаще встречаются у мужчин.

- Дифференциальный диагноз следует проводить дисплазией коры надпочечников, наблюдающейся в юношеском и молодом возрасте; с функциональным гиперкортицизмом при диспитуитаризме пубертатно-юношеского периода и с ожирением, протекающем с гипертонией, стриями, нарушением углеводного обмена, и у женщин — с нарушением менструального цикла . Функциональный гиперкортицизм может наблюдаться при алкоголизме и при беременности.

- При беременности обычно усиливается функция гипофизарно-надпочечниковой системы. Показано, что средняя доля гипофиза, малофункционирующая у взрослых, при беременности увеличивается в объеме, повышается секреция АКТГ. Симптомы гиперкортицизма у беременных не появляются, так как избыток кортизола депонируется в результате увеличения секреции белка транскортина, связывающего глюкокортикоиды. Очень редко после родов можно наблюдать неполные проявления гиперкортицизма, которые, как правило, могут регрессировать самостоятельно

Показатели	Болезнь Кушинга	Кортикостерома	Синдром эктопической продукции АКТГ
Клинические проявления гиперкортицизма	Выражены	Выражены	Не выражены или выражены не полностью
Возраст больных, годы	20–40	20–50	50–70
Гиперпигментация	Встречается редко, слабо выражена	Отсутствует	Встречается часто, интенсивная
Уровень кальция в плазме	В норме или понижен	В норме или понижен	Значительно снижен
Уровень АКТГ в плазме, нг/мл	До 200	Не определяется	> 200
Уровень кортизола в плазме (17-оксикетостероиды в моче)	Увеличен в 2–3 раза	Увеличен в 2–3 раза	Увеличен в 3–5 раз
Реакция на дексаметазон	Положительная	Отрицательная	Отрицательная

- **Синдром Нельсона**

- По клиническим проявлениям аналогичен болезни Иценко — Кушинга. Обнаружено появление АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза после двусторонней адреналэктомии, проведенной по поводу гиперплазии коры надпочечников. Появляющаяся после адреналэктомии повышенная выработка кортикотропин-рилизинг-фактора и повышенная адренокортикотропная активность в плазме могут способствовать развитию в дальнейшем АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза.

- **Болезнь Маделунга**

- Основное проявление болезни — выраженное локальное отложение жира в области шеи. Жировая подушка, опоясывающая шею, придает больным настолько специфический вид, что дифференциального диагноза, как правило, не требуется. Патогенез и этиология до конца не выяснены. Относят к церебральной форме ожирения.
- Лечение: иногда применяют иссечение жировой ткани хирургическим путем.

- **Болезнь Барракера — Симонса (прогрессирующая липодистрофия)**

- Заболевают только женщины, как правило, после достижения половой зрелости. Болезнь проявляется неравномерным распределением жира с исчезновением жирового слоя в верхней половине тела и избыточным развитием отложения жира в нижней половине тела. Отложение жира наблюдается главным образом на бедрах в виде своеобразных «галифе». Похудание верхней половины туловища и лица выражены очень значительно. Чаще наблюдаются формы болезни симметричного характера, однако могут встречаться и несимметричные формы с преобладанием неравномерного распределения жира на одной стороне тела. Местно-атрофическая форма липодистрофии наблюдается, как правило, у больных диабетом в месте введения инсулина. Есть сообщения о присоединении к липодистрофии двусторонней атрофии лица с атрофией не только подкожного жирового слоя, но и мышц

Лечение

Цели лечения

- Устранить / заблокировать источник избыточной продукции АКТГ
- Нормализовать содержание АКТГ и кортизола в крови
- Добиться регрессии основных симптомов заболевания

Критерии эффективности лечения

- Регрессия симптомов гиперкортицизма
- нормализация массы тела и распределения подкожно-жировой клетчатки
- нормализация артериального давления
- восстановление репродуктивной функции
- стойкая нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их
- суточного ритма и нормальной реакцией на малый тест с дексаметазоном.

Тактика лечения

- Немедикаментозное лечение

Диета №8, гипокалорийная.

Режим щадящий.

- Медикаментозное лечение используется как вспомогательное.

Показано при:

- подготовке к оперативному лечению
- после проведения лучевой терапии до реализации ее эффекта
- после неудачного оперативного лечения

Ингибиторы стероидогенеза

Группа препаратов	Название препарата	Путь введения	Разовая доза мг. суточная мг	Кратность приема/сутки	Длительность
Противо-опухолевый	Аминоглутетимид	Внутрь	250 -500 750 - 2000 мг/сут	3-4	До ликвидации источника секреции
Ингибитор стероидогенеза в надпочечниках	Кетоконозол	Внутрь	400 2000 мг/сут	1-4	До ликвидации источника секреции

Принципы медикаментозной терапии блокаторами биосинтеза гормонов коры надпочечника

- Лечение начинать с максимальных доз
- При приеме препарата - контроль уровня кортизола в крови и суточной моче один раз в 10-14 дней
- Доза препарата определяется индивидуально под контролем уровня кортизола в крови
- Комбинированная терапия кетоконазолом и аминоглутетимидом более эффективна

Гамма- терапия

Суммарная доза 50 Грей за 20-25 сеансов

Показания к гамма- терапии

- Легкая форма БИК (монотерапия)
- БИК средней тяжести при невозможности проведения аденомэктомии или протонотерапии (монотерапия)
- Как дополнение к аденомэктомии при ее неэффективности (неполное удаление опухоли, продолженный рост, атипия клеток удаленной аденомы, наличие митозов в удаленной аденоме);
- В комбинации с адrenaлэктомией (односторонней или двусторонней) [1].

Противопоказания к проведению гамма-терапии

- Картина «пустого» турецкого седла или кистозной аденомы

Оценка эффективности гамма-терапии:

- Эффективность оценивается через 8 и более месяцев и достигает максимума через 15- 24 месяца.

- Ремиссия заболевания наступает у 66% - 70% больных. Эффективность этого вида лечения выше у пациентов молодого возраста (до 35 лет).

Протонное облучение

Протонотерапия — современный метод лучевой терапии, показан при аденомах не более 15 мм, позволяет применять дозу в 80-90 Грей одномоментно. При БИК эффективна у 80-90% больных через 2 года.

Хирургическое вмешательство

Трансфеноидальная аденомэктомия, выполненная опытным хирургом - метод первого выбора для лечения АКТГ- продуцирующих опухолей

Показания к аденомэктомии:

- Четко локализованная по МРТ опухоль гипофиза;
- Рецидив заболевания
- Подтвержденный на КТ или МРТ продолженный рост аденомы гипофиза в любые сроки

после проведенного ранее нейрохирургического вмешательства

Критерии успешности операции

- Низкие (неопределяемые) концентрации АКТГ в крови в первые дни после операции
- Клинические проявления надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде, требующие заместительной терапии глюкокортикоидами.

Адреналэктомия

- Односторонняя адреналэктомия в сочетании с облучением гипофиза при средних и среднетяжелых формах болезни, если больному по каким-либо причинам не проводится аденомэктомия

- Двухсторонняя тотальная адреналэктомия — проводится при тяжелой форме

заболевания и прогрессировании гиперкортицизма

Двусторонняя адреналэктомия является операцией, направленной на спасение жизни больного, но не на устранение причины заболевания, поэтому ее надо сочетать с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста аденомы гипофиза при отсутствии надпочечников)

ПРОФИЛАКТИКА

- Первичная профилактика не известна.
- Вторичная профилактика осложнений БИК заключается в скорейшей стойкой нормализации уровней АКТГ и кортизола в крови.
- В целях профилактики независимо от предварительного облучения гипофиза при болезни Иценко - Кушинга после двусторонней тотальной адреналэктомии необходимо ежегодно проводить рентгенографическое исследование турецкого седла, полей зрения и содержания адренокортикотропного гормона в плазме крови. - В случае отсутствия ремиссии после оперативного лечения и/или лучевой терапии больной получает медикаментозную терапию под наблюдением эндокринолога по месту жительства.
- - В период титрования дозы лекарственного препарата контроль уровня кортизола в крови производится 1 раз в месяц, затем - 1 раз в 2 месяца.
- - Для определения достижения ремиссии необходимо отменить препараты на 1-2 месяца под контролем уровней кортизола и АКТГ в крови. При сохранении показателей гормонов на нормальном уровне лечение прекратить.
- - При достижения ремиссии заболевания после аденомэктомии или многоэтапного лечения - контроль кортизола 1 раз в 3-6 месяцев и контрольная МРТ турецкого седла 1 раз в год.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Версия: Клинические протоколы МЗ РК - 2017
 - ⦿ Категории МКБ: Болезнь иценко-кушинга гипофизарного происхождения (E24.0)
 - ⦿ http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/Терапия/Эндокринология/Болезнь%20Иценко-Кушинга.pdf