



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

Ασθενής 76 ετών με πνευμονικά διηθήματα και υποκαλιαιμία

Λέξεις ευρετηρίου

Άτυπα μυκοβακτηρίδια
Έκτοπη παραγωγή ΑΣΤΗ
Υποκαλιαιμία

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Άνδρας ηλικίας 76 ετών διακομίστηκε στην Κλινική μας για διερεύνηση υποκαλιαιμίας. Ο ασθενής ήταν καλά μέχρι πριν από 3 μήνες, όταν εμφάνισε προοδευτικά καταβολή, ανορεξία και μυϊκή αδυναμία. Τα συμπτώματα επιδεινώθηκαν τον τελευταίο μήνα, ενώ 3 ημέρες πριν από τη διακομιδή του ο ασθενής εισήχθη σε άλλο νοσοκομείο εξαιτίας παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, η οποία ανατάχθηκε αυτόματα. Στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκαν χαμηλές τιμές καλίου στον ορό (2,9 mEq/L) και ο ασθενής διακομίστηκε στο Νοσοκομείο μας για περαιτέρω διερεύνηση.

Το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκαν αφαίρεση κύστης εκινωκόκκου από τον αριστερό πνεύμονα πριν από 58 έτη, ακρωτηριασμός του αριστερού κάτω άκρου στο ύψος του γόνατος πριν από 50 έτη εξαιτίας ατυχήματος, αρτηριακή υπέρταση από 20 έτη υπό αγωγή με φελοδιπίνη, κατάθλιψη από 15 έτη υπό αγωγή με σιταλοπράμη και πρόσφατη επιδείνωση των συμπτωμάτων, καθώς και νοσηλεία πριν από 6 μήνες εξαιτίας οστεομυελίτιδας της ονυχοφόρου φάλαγγας του μέσου δακτύλου του αριστερού άνω άκρου. Η οστεομυελίτιδα οφειλόταν σε τραυματισμό από αγκάθι αχινού, δεν ανταποκρίθηκε στη χορήγηση αντιβιοτικών και οδήγησε στον ακρωτηριασμό της ονυχοφόρου φάλαγγας. Κατά τη διάρκεια της ίδιας νοσηλείας διαγνώστηκε για πρώτη φορά στον ασθενή σακχαρώδης διαβήτης, ο οποίος, παρά την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αντιδιαβητικά δισκία, παρέμεινε αρρυθμιστος. Όπως φαινόταν στο πληροφοριακό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2004, 21(1):51-62
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2004, 21(1):51-62

Β. Τσιμιχόδημος,¹
Ζ. Μεταφρατζή,²
Σ. Λεβειδιώτου-Στεφάνου,³
Μ. Εήισιάφ¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
²Ακτινολογικό Εργαστήριο,
³Μικροβιολογικό Εργαστήριο,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

A 76-year-old patient with
hypokalemia and pulmonary
infiltrates

σημείωμα που πήρε ο ασθενής κατά την έξοδό του από το νοσοκομείο, οι συγκεντρώσεις του καλίου του ορού ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Ήταν βαρύς καπνιστής (40 τσιγάρα/ημέρα για 50 χρόνια), κοινωνικός πότης, ετεροφυλόφιλος και δεν ανέφερε πρόσφατα ταξίδια στο εξωτερικό ή την ύπαρξη κατοικίδιων ζώων στο περιβάλλον του. Τα φάρμακα που έπαιρνε ήταν: φελοδιπίνη (10 mg × 1), γλικλαζίδη (80 mg × 3), σιταλοπράμη (20 mg × 1), καθώς και εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά.

Ο ασθενής ήταν απύρετος, η αρτηριακή του πίεση ήταν 170/85 mmHg και οι σφύξεις του 72/min. Στη φυσική εξέταση, το δέρμα του ήταν λεπτό και εύθραυστο με εκχυμώσεις στα άνω και κάτω άκρα, ενώ συνυπήρχε ήπια μελάγχρωση των θηλών και του στοματικού βλεννογόνου. Επιπρόσθετα, ο ασθενής εμφάνιζε βαριά στοματοφαρυγγική καντιντίαση. Από την ακρόαση του θώρακα διαπιστώθηκαν συρρίκτοντες και στους δύο πνεύμονες, καθώς και συστολικό φύσημα κορυφής 2/6. Οι σφαγίτιδες ήταν διατεταμένες (5-6 cm) και υπήρχαν οιδήματα στα κάτω άκρα με εντύπωμα στην πίεση. Η εξέταση της κοιλίας ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, ενώ ο έλεγχος του μυοσκελετικού συστήματος έδειξε μικρή μείωση της μυϊκής ισχύος και ατροφία των κεντρομελικών μυών των κάτω άκρων.

Ο εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής φαίνεται στον πίνακα 1. Η γενική αίματος έδειξε την ύπαρξη λευκοκυττάρωσης με πολυμορφοπυρηνικό τύπο και την πλήρη απουσία ηωσινοφίλων. Στο βιοχημικό έλεγχο, που έγινε στην εισαγωγή, διαπιστώθηκαν αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, ήπια υποουριχαιμία -μεταβολική διαταραχή η

οποία παρατηρείται συχνά σε διαβητικούς ασθενείς-, αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάσης, της αμυλάσης και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης, μείωση των λευκωμάτων του ορού, υποκαλιαιμία και υποκλωριαιμία. Στη γενική εξέταση των ούρων παρατηρήθηκε λευκοματουρία, η οποία δεν συνοδευόταν από την ύπαρξη κυττάρων ή κυλίνδρων. Οι δείκτες της φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP) βρίσκονταν σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ τα αέρια του αρτηριακού αίματος έδειξαν την ύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης με αντιρροπιστική κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα από τους πνεύμονες.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Τα πιο σημαντικά προβλήματα του ασθενούς, με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου, ήταν η κακή γενική κατάσταση, που συνοδευόταν από συστηματικά συμπτώματα (αδυναμία, καταβολή, ανορεξία), οι αλλοιώσεις από το δέρμα (μελάγχρωση, εκχυμώσεις και στοματοφαρυγγική καντιντίαση), η υποκαλιαιμία, που συνοδευόταν από μεταβολική αλκάλωση, ο ανθεκτικός στην αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία πρόσφατα διαγνωσθείς σακχαρώ-

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς κατά την εισαγωγή και την 20ή ημέρα της νοσηλείας.

	Εισαγωγή	20ή ημέρα νοσηλείας
<i>Γενική αίματος</i>		
Hct	39,5	33,9
Hb	14,1	12,1
Λευκά αιμοσφαίρια	11.000/μL	10.110/μL
(Πολυμορφοπύρρηνα/Λεμφοκύτταρα/Μεγάλα μονοπύρρηνα/Ηωσινόφιλα)	(93,7/4,1/1,5/0)	(94,4/4,1/1,4/0)
Αιμοπετάλια	250.000/μL	227.000/μL
INR	0,87	0,89
ΤΚΕ	15 mm	19 mm
<i>Βιοχημικός έλεγχος</i>		
GLC (mg/dL)	306	154
URE/CRE (mg/dL)	36/0,7	40/0,7
UA (mg/dL)	2,1	1,8
AST/ALT/γGT (IU/L)	17/36/62	24/57/55
ALP/AMS (IU/L)	113/123	136/110
TDL/DBL (mg/dL)	0,8/0,04	0,6/0,14
LDH (IU/L)	462	754
K/Na (mEq/L)	3,10/137	3,13/137
Ca/PO (mEq/L)	8,6/2,6	7,7/2,6
Mg/Cl (mEq/L)	1,47/91	1,73/92
<i>Γενική ούρων</i>		
Λεύκωμα	++	
Ερυθρά	0-1	
Πυοσφαίρια	0-1	
CRP	(-)	(-)
<i>Αέρια αίματος</i>		
pH	7,51	7,52
PO ₂ (mmHg)	61,9	44,4
PCO ₂ (mmHg)	46,2	42,2
HCO ₃ (mmol/L)	37,6	34,8

Τιμές αναφοράς για τις βιοχημικές παραμέτρους: Γλυκόζη (GLC): 70-125 mg/dL, ουρία (URE): 11-54 mg/dL, κρεατινίνη (CRE): 0,6-1,2 mg/dL, ουρικό οξύ (UA): 3,4-8,0 mg/dL, ασπαρική αμινοτρανσφεράση (AST): 5-40 IU/L, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT): 5-40 IU/L, γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση (γ-GT): 10-52 IU/L, αλκαλική φωσφατάση (ALP): 30-125 IU/L, αμυλάση (AMS): 0-90 IU/L, ολική χολερυθρίνη (TBL): 0,1-1,0 mg/dL, άμεση χολερυθρίνη (DBL): 0,01-0,2 mg/dL, γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH): 225-450 IU/L, κάλιο (K): 3,5-5,3 mEq/L, νάτριο (Na): 135-145 mEq/L, ασβέστιο (Ca): 8,2-10,6 mEq/L, φωσφόρος (PO): 2,5-5,0 mEq/L, μαγνήσιο (Mg): 1,3-2,1 mEq/L, χλωριούχα (Cl): 98-110 mEq/L.

δης διαβήτη, καθώς και η λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο και πλήρη απουσία πωσινοφίλων.

Για τη διερεύνηση της υποκαλιαιμίας που συνοδεύεται από μεταβολική αλκάλωση προσδιορίστηκε η συγκέντρωση και η κλασματική απέκκριση του καλίου σε τυχαίο δείγμα ούρων, που έδειξαν την ύπαρξη σημαντικού βαθμού καλιουρίας. Πράγματι, η συγκέντρωση του καλίου στα ούρα ήταν 37 mEq/L, ενώ η κλασματική απέκκρισή του ήταν 74,4%, ευρήματα συμβατά με υποκαλιαιμία νεφρικής αιτιολογίας.

Σε πρωινό δείγμα αίματος προσδιορίστηκαν, στη συνέχεια, οι συγκεντρώσεις της κορτιζόλης και της ACTH. Η συγκέντρωση της κορτιζόλης ήταν >50 µg/dL (φυσιολογική τιμή, ΦΤ 5–23 µg/dL) και της ACTH 181 pg/mL (ΦΤ 0–46 pg/mL). Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών καταστολής με δεξαμεθαζόνη (χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε δόση 1 mg στις 11 µ.μ. και προσδιορισμός της κορτιζόλης την επόμενη ημέρα το πρωί και χορήγηση 2 mg δεξαμεθαζόνης ανά 6 ώρες για συνολικά 8 δόσεις και προσδιορισμός της κορτιζόλης την επόμενη ημέρα το πρωί, αντίστοιχα) φαίνονται στον πίνακα 2. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) της υπόφυσης, που έγινε την 6η ημέρα της νοσηλείας του ασθενούς, δεν έδειξε την ύπαρξη αδενώματος. Η αξονική τομογραφία (CT) του θώρακα ανέδειξε την παρουσία κοιλότητας με παχυσμένα τοιχώματα στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα, καθώς και μικρή πλευριτική συλλογή σύστοιχα με τη βλάβη (εικ. 1).

Παρά την έντονη θετικότητα της δερμοαντίδρασης Mantoux (20 mm), όλες οι καλλιέργειες των πτυέλων του ασθενούς ήταν αρνητικές για κοινά μικρόβια, καθώς και για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Αρνητική ήταν επίσης και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) των πτυέλων για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, καθώς και τα αντισώματα για τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Στις πολυάριθμες κυτταρολογικές εξετάσεις των πτυέλων που έγιναν παρατηρήθηκαν στοιχεία νεκρωτικής φλεγμονής χωρίς την παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων. Η επηρεασμένη γενική κα-



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία θώρακα: Στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα παρατηρείται κοιλότητα με παχύ τοίχωμα και λοβωτή παρυφή του έσω τοιχώματος. Παρουσία υπεζωκοτικής συλλογής σύστοιχα.

τάσταση, καθώς και η προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς δεν επέτρεψαν την πραγματοποίηση βρογχοσκόπησης. Η γαστροσκόπηση, που έγινε τη 10η ημέρα της νοσηλείας εξαιτίας επιγαστρικών ενοχλημάτων, έδειξε την παρουσία έντονης ερυθρότητας σε όλο το στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο, χωρίς ωστόσο εικόνα έλκους ή κακοήθειας. Τη 15η ημέρα της νοσηλείας έγινε αναρρόφηση διά λεπτής βελόνης (FNA) της βλάβης του θώρακα με την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου. Η ιστολογική εξέταση του υλικού αποκάλυψε την ύπαρξη στοιχείων νέκρωσης και φλεγμονής με παρουσία ουδετερόφιλων πολυμορφοπυρήνων και αρκετών πνευμονικών μακροφάγων. Ωστόσο, δεν ανευρέθηκαν στοιχεία κακοήθους νεοπλασίας.

Τις επόμενες ημέρες της νοσηλείας ο ασθενής ήταν απύρετος, με έντονο παραγωγικό βήχα χωρίς στοιχεία αίματος. Οι καλλιέργειες του μυελού, που είχαν ληφθεί

Πίνακας 2. Αποτελέσματα των δοκιμασιών καταστολής με δεξαμεθαζόνη.

	Βασικά επίπεδα	Ολονύχτια καταστολή	Μεγάλη καταστολή
Κορτιζόλη (µg/dL)	> 50	> 50	> 50
ACTH (pg/mL)	181	247,5	311,4

Ολονύχτια καταστολή: Χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 µ.μ. και προσδιορισμός των τιμών της κορτιζόλης το επόμενο πρωί. Μεγάλη καταστολή: Χορήγηση 2 mg δεξαμεθαζόνης κάθε 6 ώρες για 2 ημέρες και προσδιορισμός των τιμών της κορτιζόλης το πρωί της 3ης ημέρας

Φυσιολογικές τιμές: Κορτιζόλη: 5–23 µg/dL, ACTH: 0–46 pg/mL

την 3η ημέρα της νοσηλείας, ήταν αρνητικές, ενώ στην οστεομυελική βιοψία δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερα ευρήματα. Τέλος, αρνητικός ήταν και ο έλεγχος για αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA). Την 20ή ημέρα της νοσηλείας του ασθενούς έγινε νέος απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία, που τώρα περιελάμβανε και την κοιλία. Στην αξονική τομογραφία του θώρακα παρατηρήθηκαν αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα με κεντρική τήξη (εικ. 2), καθώς και αμφοτερόπλευρες πλευριτικές συλ-

λογές. Η αξονική τομογραφία της άνω κοιλίας έδειξε διάχυτη υπερπλασία των επινεφριδίων, καθώς και αγγειοβριθή μάζα στο σώμα του παγκρέατος (εικ. 3). Ο εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς την 20ή ημέρα της νοσηλείας φαίνεται στον πίνακα 1. Αποκλείστηκε το ενδεχόμενο της ανοικτής βιοψίας του πνεύμονα εξαιτίας της επιβάρυνσης της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς. Την 25η ημέρα της νοσηλείας του ασθενούς έγινε μια διαγνωστική εξέταση.



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας: (α) Αύξηση των διαστάσεων της κοιλότητας του άνω λοβού του αριστερού πνεύμονα και παρουσία περιοχής «θολής υάλου» στον άνω λοβό του δεξιού πνεύμονα. (β) Παρουσία λεπτοτοιχωματικής κοιλότητας, οζώδους σκίασης και διηθημάτων στο δεξιό πνεύμονα. Αύξηση της υπεζωκοτικής συλλογής αριστερά και μικρή υπεζωκοτική συλλογή δεξιά.



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία παγκρέατος: (α) Πριν και (β) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού. Παρατηρείται βαθμός διόγκωσης του σώματος του παγκρέατος, που συνοδεύεται από ιδιαίτερα πλούσιο εμπλουτισμό της περιοχής, καθώς και διάταση του περιφερικότερου τμήματος του παγκρεατικού πόρου. Χαρακτηριστικά, απεικονίζονται τα υπερπλαστικά επινεφρίδια (*).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το περιστατικό αφορά σε ασθενή, ο οποίος διακομίστηκε στην Κλινική μας για διερεύνηση υποκαλιαιμίας. Έτσι, η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς ξεκίνησε με τη διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας, η οποία συνοδεύεται από μεταβολική αλκάλωση. Η συνύπαρξη υποκαλιαιμίας με μεταβολική αλκάλωση παρατηρείται συχνά στην καθημέρα κλινική πράξη. Αν και η αλκάλωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων του καλίου του ορού, ο βασικός λόγος γι' αυτή τη συνύπαρξη είναι ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες αυτών των δύο διαταραχών είναι κοινοί. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αιτιολογία της υποκαλιαιμίας είναι προφανής από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, για τη διάγνωση των αιτιών της υποκαλιαιμίας απαιτείται ο προσδιορισμός του καλίου των ούρων.¹ Έτσι, σε ασθενείς με υποκαλιαιμία, η ανεύρεση αυξημένης απέκκρισης καλίου στα ούρα κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη στα νεφρικά αίτια υποκαλιαιμίας, ενώ η ανεύρεση μειωμένης απέκκρισης καλίου στα ούρα είναι ενδεικτική είτε μειωμένης πρόσληψης καλίου, είτε μετακίνησης του καλίου στα κύτταρα, είτε απώλειας καλίου από εξωνεφρικά αίτια (πίν. 3). Συγκεκριμένα, αν η αποβολή του καλίου στα ούρα ξεπερνά τα 25 mEq/24ωρο πρόκειται για υποκαλιαιμία εξαιτίας αυξημένης νεφρικής αποβολής καλίου, ενώ αν η συγκέντρωση του καλίου στα ούρα 24ώρου είναι μικρότερη από 25 mEq η υποκαλιαιμία οφείλεται σε εξωνεφρικές

απώλειες καλίου. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι μια αξιόπιστη συλλογή ούρων 24ώρου δεν είναι πάντα εφικτή, η διάκριση μεταξύ νεφρικής και εξωνεφρικής υποκαλιαιμίας μπορεί να γίνει και με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ή, καλύτερα, της κλασματικής απέκκρισης (fractional excretion, FE) του καλίου σε τυχαίο δείγμα ούρων.² Έτσι, αν η συγκέντρωση του καλίου είναι >15 mEq/L ή η κλασματική απέκκρισή του >9%, πρόκειται για υποκαλιαιμία εξαιτίας αυξημένης νεφρικής αποβολής καλίου, ενώ, αντίθετα, αν η συγκέντρωση του καλίου σε δείγμα ούρων είναι <15 mEq/L ή η κλασματική απέκκριση <6%, πρόκειται για υποκαλιαιμία που οφείλεται σε εξωνεφρικές απώλειες καλίου. Στον ασθενή μας, η συγκέντρωση του καλίου σε τυχαίο δείγμα ούρων ήταν 37 mEq/L και η κλασματική του απέκκριση 74,4%, ευρήματα συμβατά με αυξημένη νεφρική απέκκριση καλίου. Τα αίτια της υποκαλιαιμίας εξαιτίας αυξημένης νεφρικής απέκκρισης καλίου φαίνονται στον πίνακα 3. Το ιστορικό και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου του ασθενούς απέκλεισαν ως αίτια καλιουρίας τη χρήση διουρητικών, καθώς και αντιψευδομοναδικών πενικιλινών ή αμινογλυκοσιδών, την εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και την υπομαγνησισαιμία. Επιπρόσθετα, εξαιτίας της ηλικίας του ασθενούς, αλλά και της ύπαρξης φυσιολογικών συγκεντρώσεων καλίου σε εργαστηριακό έλεγχο πριν από 6 μήνες, αποκλείστηκε η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, καθώς και τα σπάνια γενετικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από καλιουρία (δηλαδή, τα σύνδρομα Bartter, Liddle και Gitelman).^{3,4} Έτσι, ως πιθανές διαγνώσεις παρέμειναν η περίσσεια αλατοκορτικοειδών και κάποιες περιπτώσεις του συνδρόμου Cushing, ενώ η συμβολή του αρρυθμισμού σακχαρώδους διαβήτη στις αυξημένες νεφρικές απώλειες καλίου δεν μπορούσε να αποκλειστεί.

Ο περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος οδήγησε στη διαπίστωση ότι η υποκαλιαιμία του ασθενούς οφειλόταν σε σύνδρομο Cushing. Πράγματι, η κορτιζόλη συνδέεται και διεγείρει τους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών με τρόπο παρόμοιο με την αλδοστερόνη. Ωστόσο, υπό φυσιολογικές συνθήκες η κορτιζόλη έχει ασθενή αλατοκορτικοειδή δράση εξαιτίας της ταχείας μετατροπής της σε κορτιζόνη στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων.⁵ Έτσι, υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση παρατηρείται μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις του συνδρόμου Cushing, στις οποίες ο ρυθμός παραγωγής της κορτιζόλης ξεπερνά το ρυθμό της απενεργοποίησής της στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Τέτοια σημαντική υπερπαραγωγή κορτιζόλης επισυμβαίνει συνήθως σε περιπτώσεις έκτοπης παραγωγής ACTH.⁶ Επιπρόσθετα, σε αυτές τις περιπτώσεις, οι υψηλές συγκεντρώσεις της

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση της υποκαλιαιμίας που συνοδεύεται από μεταβολική αλκάλωση.

Εξωνεφρικές απώλειες K⁺ (FE K⁺ <6%)

Έμετοι
Ρινογαστρικός καθετήρας
Προηγούμενη χρήση διουρητικών

Νεφρικές απώλειες K⁺ (FE K⁺ >9%)

Διουρητικά
Περίσσεια αλατοκορτικοειδών
Σύνδρομο Cushing
Σύνδρομο Bartter
Σύνδρομο Liddle
Σύνδρομο Gitelman
Υπομαγνησισαιμία
Φάρμακα
Αμινογλυκοσίδες
Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες

FE: Κλασματική απέκκριση

ACTH επάγουν και την παραγωγή αλατοκορτικοειδών (όπως η κορτικοστερόνη και η δεοξυκορτικοστερόνη), τα οποία ενδεχομένως συμβάλλουν στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας και μεταβολικής αλκάλωσης.⁷

Η ανεύρεση αυξημένων συγκεντρώσεων κορτιζόλης σε πρωινό δείγμα ορού του ασθενούς έθεσε την υποψία ύπαρξης συνδρόμου Cushing. Ωστόσο, για τη διάκριση ανάμεσα στο σύνδρομο Cushing και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις με παρόμοια κλινικά και ενίοτε βιοχημικά χαρακτηριστικά (κατάθλιψη, παχυσαρκία) απαιτείται συνήθως περαιτέρω έλεγχος.⁸ Μια από τις δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τη διαφορική διάγνωση αυτών των καταστάσεων είναι η δοκιμασία της ολονύχτιας καταστολής με δεξαμεθαζόνη, η οποία συνίσταται στη χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μ.μ. και τη μέτρηση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης του ορού το επόμενο πρωί. Η παθοφυσιολογική βάση αυτής της δοκιμασίας στηρίζεται στο γεγονός ότι η χορήγηση μεγάλης δόσης δεξαμεθαζόνης (η οποία δεν ανιχνεύεται από τις εργαστηριακές μεθόδους προσδιορισμού της κορτιζόλης) οδηγεί φυσιολογικά σε καταστολή της παραγωγής της ACTH από την υπόφυση και, κατά συνέπεια, σε μείωση της παραγωγής κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Αντίθετα, στην περίπτωση του συνδρόμου Cushing, τα κύτταρα του αδενώματος της υπόφυσης ή του όγκου που υπερπαράγει ACTH χάνουν την ευαισθησία τους στις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών, με αποτέλεσμα η παραγωγή της ACTH και της κορτιζόλης να μην καταστέλλονται πλήρως μετά τη χορήγηση της δεξαμεθαζόνης. Το δεύτερο βήμα για τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης αφορά στη διάκριση ανάμεσα στο σύνδρομο Cushing που οφείλεται σε υπερπαραγωγή ACTH και σε αυτό που οφείλεται σε πρωτοπαθείς διαταραχές των επινεφριδίων (αδένωμα, καρκίνωμα ή υπερπλασία). Η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο κατηγοριών του συνδρόμου Cushing γίνεται με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της ACTH.⁸ Έτσι, οι αυξημένες ή ακόμη και οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις ACTH σε ασθενείς με υπερκορτιζολαιμία συνηγορούν υπέρ του συνδρόμου Cushing εξαιτίας υπερπαραγωγής ACTH (αδενώματα υπόφυσης ή έκτοπη παραγωγή ACTH), ενώ, αντίθετα, οι χαμηλές συγκεντρώσεις της ACTH συνηγορούν υπέρ πρωτοπαθούς διαταραχής των επινεφριδίων. Η αδυναμία μείωσης των επιπέδων της κορτιζόλης μετά από δοκιμασία ολονύχτιας καταστολής με δεξαμεθαζόνη, σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις της ACTH στον ασθενή, υποσημαίνει τη διάγνωση του συνδρόμου Cushing εξαιτίας υπερπαραγωγής ACTH. Η μεγαλύτερη ίσως διαγνωστική πρόκληση σε αυτή την υποκατη-

γορία του συνδρόμου Cushing αφορά στον εντοπισμό της πηγής προέλευσης της ACTH, δηλαδή τη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στα αδενώματα της υπόφυσης και τους όγκους, οι οποίοι υπερπαράγουν έκτοπα ACTH (πίν. 4). Η διαφορική διάγνωση αυτών των δύο καταστάσεων με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά φαίνεται στον πίνακα 5. Η δοκιμασία μεγάλης καταστολής με δεξαμεθαζόνη (χορήγηση 2 mg δεξαμεθαζόνης κάθε 6 ώρες για 2 ημέρες και στη συνέχεια προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης) αναφέρεται κλασικά ως μια από τις δοκιμασίες που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση αυτών των καταστάσεων. Η παθοφυσιολογική βάση αυτής της δοκιμασίας στηρίζεται στην υπόθεση ότι τα κύτταρα των αδενωμάτων της υπόφυσης προέρχονται από φυσιολογικά κύτταρα και, κατά συνέπεια, διαθέτουν υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών, ενώ τα κύτταρα των όγκων που παράγουν έκτοπα ACTH στερούνται τέτοιων υποδοχέων. Έτσι, η χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με αδενώματα της υπόφυσης μπορεί να καταστείλει την παραγωγή ACTH και να οδηγήσει έτσι σε μείωση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης, ενώ, αντίθετα, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με έκτοπη παραγωγή ACTH δεν αναμένεται να επηρεάσει το ρυθμό παραγωγής της ACTH. Παρά το γεγονός ότι η δοκιμασία της μεγάλης καταστολής με δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια για τη διαφορική διάγνωση των αδενωμάτων της υπόφυσης από την έκτοπη παραγωγή ACTH, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στερείται ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας. Έτσι, αρκετοί συγγραφείς θεωρούν ότι αυτή η δοκιμασία δεν έχει πλέον θέση στη διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Cushing.⁹ Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για τη διαφορική διάγνωση των αδενωμάτων της υπόφυσης από την έκτοπη παραγωγή ACTH στηρίζεται στον καθιερωμένο των κάτω λιθοειδών κόλπων και τη μέτρηση της κλίσης συγκέντρωσης της ACTH ανάμεσα στους κάτω λιθοειδείς κόλπους και το περιφερικό αίμα, πριν και μετά από τη χορήγηση CRH. Έτσι, αν ο λόγος της

Πίνακας 4. Νεοπλάσματα που συνοδεύονται από έκτοπη παραγωγή ACTH.

Καρκίνωμα πνεύμονα (κυρίως μικροκυτταρικό)
Θύμωμα
Καρκινοειδή των βρόγχων
Καρκινοειδή του θύμου
Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς
Νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος
Φαιοχρωμοκύτωμα

Πίνακας 5. Κλινική και εργαστηριακή διαφορική διάγνωση των αδενωμάτων της υπόφυσης από την παρανεοπλασματική έκτοπη παραγωγή της ACTH.

	Αδένωμα υπόφυσης	Έκτοπη παραγωγή ACTH
Φύλο	Γυναίκες > Άνδρες	Άνδρες > Γυναίκες
Κλινικά χαρακτηριστικά	Βραδεία εξέλιξη	Ταχεία εξέλιξη, μελάγχρωση, μυοπάθεια
K ⁺ <3,3 mEq/L	<10%	75%
Επίπεδα ACTH	Υψηλά	Πολύ υψηλά

συγκέντρωσης της ACTH στους λιθοειδείς κόλπους προς τη συγκέντρωση στο περιφερικό αίμα είναι >3, τότε η ύπαρξη αδενώματος της υπόφυσης πρέπει να θεωρείται βέβαιη. Παρόλα αυτά, επειδή ο καθετηριασμός των λιθοειδών κόλπων αποτελεί εξειδικευμένη διαγνωστική διαδικασία και συνοδεύεται από σπάνιες σε εξειδικευμένα κέντρα αλλά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες κυμαίνονται από φλεβικές θρομβώσεις μέχρι και μόνιμη βλάβη του εγκεφαλικού στελέχους),¹⁰ ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν την πραγματοποίησή του μόνον όταν ο υπόλοιπος απεικονιστικός έλεγχος δεν αναδείξει άλλη πιθανή εστία έκτοπης παραγωγής της ACTH.¹¹

1ος απεικονιστικός έλεγχος

Όπως αναφέρθηκε, ο ασθενής εμφάνιζε αρκετά κλινικά χαρακτηριστικά που συνηγορούσαν υπέρ της έκτοπης παραγωγής ACTH (μεσήλικας άνδρας με μελάγχρωση, μυοπάθεια και υποκαλιαιμία). Επιπρόσθετα, η MRI της υπόφυσης (η οποία αναδεικνύει το 35–60% των αδενωμάτων της υπόφυσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών)¹² ήταν αρνητική. Έτσι, δεδομένου ότι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και τα καρκινοειδή των βρόγχων και του θύμου αποτελούν τα συνηθέστερα αίτια έκτοπης παραγωγής ACTH, έγινε αξονική τομογραφία του θώρακα, η οποία ανέδειξε την ύπαρξη κοιλότητας με παχιά τοιχώματα στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα. Η διαφορική διάγνωση των καταστάσεων που συνοδεύονται από ανάπτυξη μονήρους κοιλότητας στον πνεύμονα φαίνεται στον πίνακα 6.

Αν και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (άνδρας μέσης ηλικίας, βαρύς καπνιστής) μπορούσαν ενδεχομένως να δικαιολογήσουν τη διάγνωση του μικροκυτταρικού καρκινώματος, το οποίο επιπρόσθετα θα ευθυνόταν και για την έκτοπη παραγωγή της ACTH, η εντόπιση και η μορφολογία της βλάβης δεν ήταν τυπικές γι' αυτό το είδος της νεοπλασίας του πνεύμονα. Πράγματι, στις περισσότερες περιπτώσεις τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα εντοπίζονται κεντρικά, δεν εμφανίζουν κεντρική τήξη, ενώ συνοδεύονται από σημαντική διόγκωση των λεμφαδένων της πύλης

Πίνακας 6. Διαφορική διάγνωση της μονήρους κοιλότητας του πνεύμονα.

Νεοπλασίες

Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα (σπάνια)

Λοιμώξεις

Φυματίωση

Άτυπα μυκοβακτηρίδια

Μύκητες

Νοκάρδια

και του μεσοπνευμονίου. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις, μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα μπορεί να εμφανίζουν περιφερική εντόπιση και κεντρική τήξη, ενώ, ακόμα σπανιότερα, μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (των οποίων η μορφολογία είναι παραπλήσια με τη βλάβη του ασθενούς) μπορούν να παράγουν ACTH.¹³ Οι αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις των πτυέλων δεν αποκλείουν την ύπαρξη κακοήθειας, δεδομένου ότι η ευαισθησία των κυτταρολογικών εξετάσεων των πτυέλων για τη διάγνωση των νεοπλασιών του πνεύμονα δεν είναι πολύ μεγάλη, ειδικότερα όταν οι βλάβες εντοπίζονται περιφερικά.¹⁴ Κατά συνέπεια, η νεοπλασία του πνεύμονα αποτελούσε μια πιθανή διάγνωση στο συγκεκριμένο ασθενή. Αν και η μακροχρόνια έκθεση σε μεγάλες συγκεντρώσεις ενδογενών κορτικοστεροειδών προδιαθέτει στην ανάπτυξη λοιμώξεων, η κλινική εικόνα του ασθενούς δεν συνηγορούσε υπέρ της ύπαρξης κάποιας λοίμωξης. Πράγματι, παρά την επηρεασμένη γενική κατάσταση, ο ασθενής δεν ήταν σπυτικός, δεν υπήρχε πυρετός και οι δείκτες της φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Ωστόσο, δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η περίσσεια των ενδογενών γλυκοκορτικοειδών μπορεί ενδεχομένως να αλλοιώσει την κλινική εικόνα μιας υποκείμενης λοίμωξης. Παρά το γεγονός ότι η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν εντόνως θετική, οι καλλιέργειες και η PCR των πτυέλων απέτυχαν να αναδείξουν την ύπαρξη μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης, γεγονός

που καθιστούσε απίθανη (αλλά όχι αδύνατη) τη διάγνωση της φυματίωσης. Επιπρόσθετα, η αδυναμία απομόνωσης άλλων παθογόνων μικροοργανισμών από τα πτύελα μείωνε την πιθανότητα της ύπαρξης λοίμωξης του πνεύμονα. Ωστόσο, καμιά από τις γνωστές λοιμώξεις του πνεύμονα δεν μπορούσε να δικαιολογήσει την έκτοπη παραγωγή της ΑΣΤΗ. Έτσι, τη δεδομένη χρονική στιγμή, η νεοπλασία του πνεύμονα αποτελούσε την πιθανότερη διάγνωση στον ασθενή μας και για την επιβεβαίωση αυτής της διάγνωσης έγινε η αναρρόφηση με λεπτή βελόνη της βλάβης του αριστερού πνεύμονα. Η αρνητική κυτταρολογική εξέταση από το υλικό της αναρρόφησης της βλάβης δεν μπορούσε να αποκλείσει με βεβαιότητα το ενδεχόμενο της νεοπλασίας. Πράγματι, σε αυτές τις περιπτώσεις τα ευρήματα της κυτταρολογικής εξέτασης εξαρτώνται από το σημείο λήψης του υλικού. Έτσι, αν το υλικό προέρχεται από το νεκρωτικό κέντρο του νεοπλάσματος, η κυτταρολογική εξέταση μπορεί να είναι αρνητική για την ύπαρξη καρκινικών κυττάρων.

2ος απεικονιστικός έλεγχος

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς μεταβλήθηκε σημαντικά μετά την πραγματοποίηση του δεύτερου απεικονιστικού ελέγχου, ο οποίος έδειξε την ύπαρξη πολλαπλών διηθημάτων με κεντρική θέση στους πνεύμονες, καθώς και αγγειοβριθή μάζα στο σώμα του παγκρέατος. Η ταχύτατη εξέλιξη των αλλοιώσεων του πνεύμονα σε διάστημα λίγων ημερών καθιστούσε απίθανο το ενδεχόμενο της νεοπλασίας. Επιπρόσθετα, τα χαρακτηριστικά της μάζας του παγκρέατος συνηγορούσαν υπέρ νεοπλάσματος, το οποίο όμως δεν είχε τα τυπικά χαρακτηριστικά του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος. Έτσι, οι αλλοιώσεις των πνευμόνων και η μάζα του παγκρέατος έπρεπε μάλλον να θεωρηθούν ως ανεξάρτητες παθολογικές οντότητες.

Πνευμονικά ευρήματα. Η διαφορική διάγνωση των καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη πολλαπλών κοιλοτήτων στους πνεύμονες φαίνεται στον πίνακα 7. Προσβολή του πνεύμονα στα πλαίσια συστηματικής αγγειίτιδας παρατηρείται σε τρεις νοσολογικές οντότητες: στη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα,¹⁵ στην αλλεργική κοκκιωμάτωση Churg-Strauss,¹⁶ καθώς και στην κοκκιωμάτωση Wegener.¹⁷ Ωστόσο, η ραγδαία εξέλιξη των βλαβών του πνεύμονα, η φυσιολογική ΤΚΕ και η απουσία ANCA καθιστούσαν μάλλον απίθανη τη διάγνωση της αγγειίτιδας στον ασθενή μας. Επιπρόσθετα, η απουσία ιστορικού άσθματος και περιφερικής νωσινοφιλίας απέκλειαν το ενδεχόμενο της αγγειίτιδας Churg-

Πίνακας 7. Παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από την ανάπτυξη πολλαπλών πνευμονικών κοιλοτήτων.

<i>Λοιμώξεις</i>
Φυματίωση
Άτυπα μυκοβακτηρίδια
Μύκητες
Νοκάρδια
Πνευμονία από Gram (-) μικρόβια
Σταφυλοκοκκική πνευμονία
Σηπτικά έμβολα
Πνευμονία από <i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Αγγειίτιδες</i>
Κοκκιωμάτωση Wegener
Αγγειίτιδα Churg-Strauss
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Strauss, ενώ η απουσία προσβολής του ανώτερου αναπνευστικού και των νεφρών μείωνε την πιθανότητα οι πνευμονικές βλάβες να οφείλονταν σε κοκκιωμάτωση Wegener. Τέλος, οι τεράστιες συγκεντρώσεις των ενδογενών κορτικοστεροειδών εξαιτίας του συνδρόμου Cushing μάλλον δεν αποτελούσαν το πλέον πρόσφορο έδαφος για την εμφάνιση ανοσολογικών διαταραχών του τύπου της αγγειίτιδας στον ασθενή μας. Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια έκθεση σε μεγάλες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων από κοινά μικρόβια και ευνοεί την ανάπτυξη λοιμώξεων από πιο ασυνήθιστα παθογόνα, όπως οι μύκητες, η νοκάρδια και η *Pneumocystis carinii*. Η ταχύτητα της εξέλιξης των βλαβών του πνεύμονα αποτελούσε στοιχείο υπέρ της λοίμωξης, όμως η φυσιολογική θερμοκρασία, οι χαμηλές τιμές των δεικτών της φλεγμονής και η σχετικά σταθερή κλινική κατάσταση του ασθενούς αποτελούσαν ενδείξεις εναντίον της παρουσίας μιας βαριάς πνευμονίας από σταφυλόκοκκο ή Gram-αρνητικά μικρόβια. Έτσι, η διαγνωστική σκέψη έπρεπε να επικεντρωθεί σε λοιμώξεις με λιγότερο θορυβώδη κλινική πορεία, η ανάπτυξη των οποίων ευνοείται ή επιταχύνεται σε περιβάλλον ανοσοκαταστολής. Η νοκάρδια είναι ένας σαπροφυτικός αερόβιος ακτινομύκητας, ο οποίος βρίσκεται στη σκόνη. Η λοίμωξη από νοκάρδια συνήθως παίρνει τη μορφή της πνευμονικής προσβολής ή της συστηματικής λοίμωξης.¹⁸ Και οι δύο μορφές είναι συχνότερες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως είναι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων, καθώς και οι ασθενείς με λεμφώματα ή AIDS. Επιπρόσθετα, λοιμώξεις από νοκάρδια έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing.¹⁹ Η πνευμονική

μορφή της λοίμωξης από νοκάρδια έχει συνήθως υποξεία πορεία και χαρακτηρίζεται από την παρουσία όζων και διηθημάτων, τα οποία εμφανίζουν κεντρική τήξη.¹⁸ Εμπύημα παρατηρείται στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων. Η διάγνωση τίθεται με την ανάπτυξη του μικροοργανισμού σε καλλιέργειες πτυέλων ή σε καλλιέργειες υλικού που προέρχεται από παρακέντηση του πνεύμονα.

Η μυκητίαση αποτελούσε ένα πιθανό ενδεχόμενο στον ασθενή μας, εξαιτίας της μακροχρόνιας έκθεσής του σε μεγάλες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών. Πνευμονική ασπεργίλλωση παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες κορτιζόνης, σε λευκοπενικούς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας.²⁰ Το πρωιμότερο απεικονιστικό εύρημα της πνευμονικής ασπεργίλλωσης είναι η παρουσία ενός ή περισσότερων διηθημάτων, τα οποία προοδευτικά μεγαλώνουν και εμφανίζουν κεντρική τήξη.²⁰ Η απομόνωση του μύκητα στα πύελα ανοσοκατασταλαμένων ασθενών συνήθως υποδηλώνει την ύπαρξη διηθητικής ασπεργίλλωσης. Ωστόσο, για την ακριβή διάγνωση της διηθητικής ασπεργίλλωσης συνήθως απαιτείται η ιστολογική εξέταση και η καλλιέργεια βιοψίας πνευμονικού ιστού.²⁰

Η λοίμωξη από *Pneumocystis carinii* παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια.²¹ Η νόσος χαρακτηρίζεται από προοδευτική εμφάνιση μη παραγωγικού βήχα, πυρετού και δύσπνοιας, ενώ τα βασικά εργαστηριακά ευρήματα είναι η σοβαρή υποξυγοναιμία, η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης και η αυξημένη LDH. Η κλασική ακτινολογική εικόνα της πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* συνίσταται σε διάσπαρτα διηθήματα και στους δύο πνεύμονες. Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί και πιο άτυπες ακτινολογικές εικόνες, όπως πνευμονικά οζίδια ή η εμφάνιση κοιλοτήτων, οι οποίες όμως αφορούν σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας.²¹ Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με το ότι σπάνια παρατηρείται πλευριτικό υγρό σε ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, καθιστούσαν μάλλον απίθανη αυτή τη διάγνωση.

Τέλος, τα ευρήματα του ασθενούς είναι δυνατό να εξηγούνται από μια πνευμονική λοίμωξη από άτυπα ή μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια. Ως τέτοια χαρακτηρίζονται όλα τα μυκοβακτηρίδια εκτός από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας. Αν και οι λοιμώξεις από αυτά τα μικρόβια θεωρούνταν αρχικά σπάνιες, σήμερα η επίπτωσή τους ξεπερνά την επίπτωση των λοιμώξεων που οφείλονται στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.²² Τα μη φυματιώδη μυκοβακτηρί-

δια βρίσκονται διάσπαρτα στη φύση και έχουν απομονωθεί στο χώμα, στο νερό, καθώς και σε διάφορα κατοικίδια ζώα. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί η δυνατότητα μετάδοσης από τα ζώα στον άνθρωπο. Ο πιθανότερος μηχανισμός μόλυνσης του αναπνευστικού συστήματος από τα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια είναι η εισπνοή των μικροοργανισμών. Η πνευμονική λοίμωξη από μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια σε ασθενείς που δεν έχουν λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας χαρακτηρίζεται συνήθως από τη βραδεία ανάπτυξη οζιδίων και κοιλοτήτων και συνοδεύεται από αμβληχρά κλινικά συμπτώματα.²² Το μεγαλύτερο πρόβλημα στη διάγνωση της λοίμωξης από μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια συνίσταται στη διάκρισή της από τον απλό αποικισμό του τραχειοβρογχικού δένδρου από αυτά τα μικρόβια. Για το λόγο αυτόν, η American Thoracic Society θέσπισε το 1997 κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες καθορίζουν τις προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της λοίμωξης από μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια.²³

Ευρήματα από το πάγκρεας. Όπως αναφέρθηκε, ο απεικονιστικός έλεγχος του ασθενούς, εκτός από τις βλάβες του πνεύμονα, έδειξε και την ύπαρξη ογκομόρφης εξεργασίας στην περιοχή του σώματος του παγκρέατος. Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της βλάβης και ιδιαίτερα η πλούσια αγγείωσή της διέφεραν σημαντικά από την κλασική εικόνα των αδενοκαρκινωμάτων του παγκρέατος και δημιουργούσαν την υποψία της ύπαρξης κάποιου νευροενδοκρινικού όγκου. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με τα ευρήματα του συνδρόμου Cushing, καθιστούσαν πιθανή την ύπαρξη ενός λειτουργικού νευροενδοκρινικού όγκου, ο οποίος παρήγαγε έκτοπα ACTH.

Οι λειτουργικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος είναι σπάνιοι και η επίπτωσή τους δεν ξεπερνά τους 10 ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος μπορούν να παράγουν ACTH.²⁴ Σε μια σειρά που δημοσιεύθηκε πρόσφατα και αφορούσε σε ασθενείς με έκτοπη παραγωγή ACTH, η συχνότητα αυτών των όγκων ήταν περίπου 16%. Έτσι, μόνο το 1% του συνόλου των περιπτώσεων του συνδρόμου Cushing οφείλεται σε τέτοιους όγκους. Η πρόγνωση των όγκων του παγκρέατος που εκκρίνουν ACTH είναι πτωχή.²⁴ Πράγματι, συνήθως πρόκειται για πολύ επιθετικούς όγκους, που δίνουν γρήγορα μεταστάσεις στους επικώριους λεμφαδένες και στο ήπαρ. Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος είναι το γεγονός ότι μπορεί να εκκρίνουν περισσότερες από μία ορμόνες. Έτσι, η έκτοπη παραγωγή ACTH από αυτούς τους όγκους συχνά συνυπάρχει με την έκκριση γαστρίνης.²⁵ Παρότι

ο ασθενής δεν είχε τα τυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Zollinger-Ellison (διάρροιες, έλκη), η ανεύρεση φλεγμονής στον οισοφάγο, το στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο δημιουργούσε την υπόνοια της υπεργαστριναιμίας. Ανάλογα περιστατικά με άτυπες εκδηλώσεις του συνδρόμου Zollinger-Ellison σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing έχουν δημοσιευτεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, δεδομένου ότι στο δικό μας ασθενή δεν προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της γαστρίνης, η συνύπαρξη αυτή των δύο συνδρόμων παρέμεινε καθαρά υποθετική.

ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λοίμωξη από μύκητες, νοκάρδια ή άτυπα μυκοβακτηρίδια σε ασθενή με σύνδρομο Cushing εξαιτίας έκτοπης παραγωγής ACTH από νευροενδοκρινικό όγκο του παγκρέατος.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Την 25η ημέρα της νοσηλείας του ασθενούς έγινε νέα αναρρόφηση με λεπτή βελόνη από συμπαγή βλάβη του δεξιού πνεύμονα. Η κυτταρολογική εξέταση ήταν αρνητική για κακοήθεια. Ωστόσο, ενδιαφέροντα ευρήματα προέκυψαν από τη μικροβιολογική εξέταση του υλικού της παρακέντησης. Για την απομόνωση των κοινών παθογόνων μικροβίων (βακτηρίων και μυκήτων) έγιναν χρώση Gram και καλλιέργεια σε διάφορα θρεπτικά υλικά. Για την αναζήτηση των μυκοβακτηριδίων, όλα τα κλινικά δείγματα εξετάστηκαν με την οξεάντοχη χρώση Ziehl-Neelsen, με καλλιέργεια σε ειδικά θρεπτικά υλικά (Lowenstein-Jensen και Middlebrook 7H9), καθώς και με PCR για την αναζήτηση του *M. tuberculosis* και του *M. avium*.

Τα μικροβιακά στελέχη που απομονώθηκαν ταυτοποιήθηκαν με τις κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους, ενώ τα οξεάντοχα βακτηρίδια ταυτοποιήθηκαν, αρχικά, με τις ειδικές δοκιμές της κλασικής Μικροβιολογίας²⁶ και, τελικά, με μοριακές τεχνικές (PCR-ανάστροφος υβριδισμός, INNO-LIPA Mycobacteria, Innogenetics).²⁷

Ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά πραγματοποιήθηκε με τον προσδιορισμό της MIC (Minimal Inhibitory Concentration),²⁸ με τη μέθοδο E-test. Ελέγχθηκαν τα αντιβιοτικά αμικασίνη, κεφοξιτίνη, σιπροφλοξασίνη και κλαριθρομυκίνη.

Από την ειδική καλλιέργεια του υγρού παρακέντησης απομονώθηκαν την 7η και 8η ημέρα της επώασης στελέχη *Mycobacterium peregrinum* (*Mycobacterium*

fortuitum complex), τα οποία ήταν ευαίσθητα στην αμικασίνη και την κλαριθρομυκίνη.

Το *Mycobacterium peregrinum* ανήκει στην ομάδα των ταχέως αναπτυσσόμενων μυκοβακτηριδίων, τα οποία ανευρίσκονται στο νερό και προκαλούν συνήθως λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.²³ Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί και νοσοκομειακές ψευδοεπιδημίες από το *Mycobacterium fortuitum*, οι οποίες οφείλονταν σε μολύνσεις των συστημάτων ύδρευσης ή σε επιμόλυνση χειρουργικών εργαλείων.²⁹ Ωστόσο, οι πνευμονικές λοιμώξεις από τα μυκοβακτηρίδια αυτής της ομάδας είναι σπάνιες. Αν και το ενδεχόμενο της αερογενούς μόλυνσης δεν μπορεί να αποκλειστεί στον ασθενή μας, είναι πιθανό οι αλλοιώσεις του πνεύμονα να συσχετίζονται με το ιστορικό της οστεομυελίτιδας του δακτύλου του άνω άκρου. Αυτή η οστεομυελίτιδα αναπτύχθηκε μετά από τραυματισμό σε υδάτινο περιβάλλον (όπου συνήθως ανευρίσκονται τα μυκοβακτηρίδια αυτής της ομάδας), δεν ανταποκρίθηκε στην αγωγή με κοινά αντιβιοτικά και οδήγησε στον ακρωτηριασμό της ονυχοφόρου φάλαγγας του ασθενούς. Έτσι, αν και η αιματογενής διασπορά των μυκοβακτηριδίων μετά από λοίμωξη των μαλακών μορίων και των οστών δεν είναι συνηθισμένη σε ανοσοεπαρκή άτομα, η ανοσοκαταστολή του ασθενούς μας εξαιτίας της υπερκορτιζολαιμίας μπορεί να ευνόησε την αιματογενή διασπορά στους πνεύμονες. Ένα εντυπωσιακό χαρακτηριστικό των αλλοιώσεων του πνεύμονα στον ασθενή μας ήταν η ταχύτητα της εξέλιξής τους. Πράγματι, στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη των πνευμόνων από άτυπα μυκοβακτηρίδια ακολουθεί πολύ αργή πορεία. Ωστόσο, φαίνεται ότι σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής η εξέλιξη των βλαβών επιταχύνεται και μπορεί να απειλήσει άμεσα τη ζωή του ασθενούς.

Η μάza της κεφαλής του παγκρέατος δεν διερευνήθηκε περαιτέρω σε αυτή τη νοσηλεία. Εξαιτίας της επιβάρυνσης της γενικής κατάστασης του ασθενούς αποκλείστηκε το ενδεχόμενο της ανοικτής βιοψίας. Επιπρόσθετα, λόγω της αγγειοβρίθειας του όγκου δεν έγινε προσπάθεια για αναρρόφηση με λεπτή βελόνη. Έτσι, η πολύ πιθανή κλινική διάγνωση του νευροενδοκρινικού όγκου με έκτοπη παραγωγή ACTH δεν επιβεβαιώθηκε ιστολογικά.

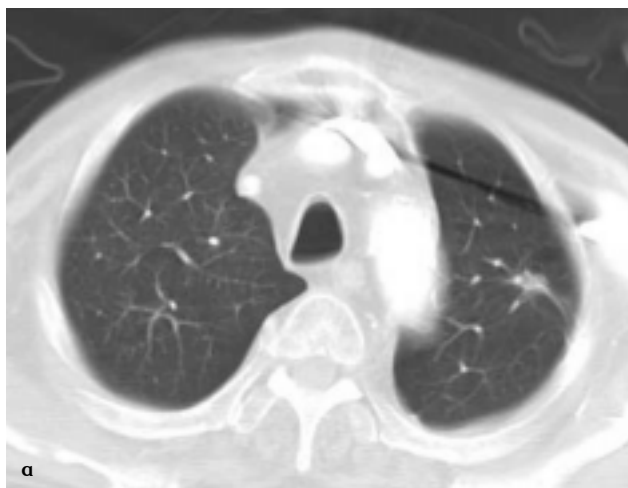
ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πνευμονική λοίμωξη από *Mycobacterium peregrinum* σε ασθενή με σύνδρομο Cushing εξαιτίας έκτοπης παραγωγής ACTH.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Για τη λοίμωξη του πνεύμονα, με βάση τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ευαισθησίας, ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με αμικασίνη (1 g × 1) και κλαριθρομυκίνη (500 mg × 2). Εξαιτίας της αδυναμίας χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου του παγκρέατος, το σύνδρομο Cushing αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Αρχικά, χορηγήθηκε κετοκοναζόλη (χωρίς σημαντική βελτίωση), ενώ, στη συνέχεια, ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με μετυραπόνη σε δόση 1 g × 4. Την 60ή ημέρα της νοσηλείας ο ασθενής εξήλθε οικειοθελώς από το νοσοκομείο. Στον εργαστηριακό έλεγχο της εξόδου, οι συγκεντρώσεις της κορτι-

ζόλης (13,4 μg/dL), της γλυκόζης (88 mg/dL) και του καλίου (4,4 mEq/L) ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αγωγή εξόδου ήταν μετυραπόνη και κλαριθρομυκίνη από το στόμα σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Τρεις μήνες αργότερα, ο απεικονιστικός επανέλεγχος έδειξε σχεδόν πλήρη υποχώρηση των βλαβών του πνεύμονα (εικ. 4). Η μάζα του παγκρέατος παρέμεινε σταθερή σε μέγεθος και δεν συνοδευόταν από ανάπτυξη λεμφαδενικών ή ηπατικών μεταστάσεων. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στον απεικονιστικό επανέλεγχο του ασθενούς 9 μήνες μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο.



Εικόνα 4. Αξονική τομογραφία θώρακα: (α) Υποχώρηση της κοιλότητας του αριστερού άνω λοβού. Στη θέση της κοιλότητας παραμένει οζώδης σκίαση με ακτινωτή παρυφή, ενδεικτική υπολειμματικής βλάβης, με ανάπτυξη ινώδους ιστού. (β) Υποχώρηση των περιοχών «θολής υάλου» και των υπεζωκοτικών συλλογών.

ABSTRACT

A 76-year-old patient with hypokalemia and pulmonary infiltrates

V. TSIMIHODIMOS,¹ Z. METAFRATZI,² S. LEVIDIOTOU-STEFANOU,³ M. ELISAF¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, ³Laboratory of Microbiology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(1):51–62

Key words: Atypical mycobacteria, Ectopic ACTH production, Hypokalemia

Βιβλιογραφία

1. SQUIRES RD, HUTH EJ. Experimental potassium depletion in normal human subjects: I. Relation to ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J Clin Invest* 1959, 38:1134–1148
2. ELISAF M, RIZOS E, SIAMOPOULOS K. Potassium excretion indices in the diagnostic approach to hypokalaemia. *Q J Med* 2000, 93:318–319

3. SHAER AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001, 322:316–332
 4. WARNOCK DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na⁺ channel defects. *Am J Med Sci* 2001, 322:302–307
 5. FUNDER J. Enzymes and the regulation of sodium balance. *Kidney Int* 1992, 41(Suppl 37):S114–S117
 6. ULICK S, WANG JZ, BLUMENFELD JD, PICKERING TG. Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74:963–967
 7. CHRISTY NP, LARAGH JH. Pathogenesis of hypokalemic alkalosis in Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1961, 265:1083–1088
 8. RAFF H, FINDLING JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003, 138:980–991
 9. ARON DC, RAFF H, FINDLING JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:1780–1785
 10. MILLER DL, DOPPMAN JL, PETERMAN SB, NIEMAN LK, OLDFIELD EH, CHANG R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology* 1992, 185:143–147
 11. ORTH DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995, 332:791–803
 12. DOPPMAN JL, FRANK JA, DWYER AJ, OLDFIELD EH, MILLER DL, NIEMAN LK ET AL. Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary gland. *J Comput Assist Tomogr* 1988, 12:728–735
 13. MONSIEUR I, MEYSMAN M, NOPPEN M, DE GREVE J, DELHOVE O, VELCKENIERS B ET AL. Non-small-cell lung cancer with multiple paraneoplastic syndromes. *Eur Respir J* 1995, 8:1231–1234
 14. MURRAY KL, DUVALL E, SALTER DM, MONAGHAN H. Efficacy and pattern of use of sputum cytology as a diagnostic test. *Cytopathology* 2002, 13:350–354
 15. HUGHES LB, BRIDGES SL. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2002, 4:75–82
 16. NOTH I, STREK ME, LEFF AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003, 361:587–594
 17. FAUL JL, KUSCHNER WG. Wegener's granulomatosis and the Churg-Strauss syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001, 21:17–26
 18. BEAMAN BL, BEAMAN L. *Nocardia asteroides* as an invasive, intracellular pathogen of the brain and lungs. *Subcell Biochem* 2000, 33:167–197
 19. BOSCARO M, FALLO F, SONINO N. Disseminated nocardiosis in a patient with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1994, 17:443–445
 20. MARR KA, PATTERSON T, DENNING D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2002, 16:875–894
 21. RUSSIAN DA, LEVINE SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci* 2001, 321:56–65
 22. WON-JUNG K, JUNG K, KYUNG SL. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 2002, 3:145–157
 23. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:S1–S25
 24. BECKER M, ARON DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994, 23:585–606
 25. MATON PN, GARDNER JD, JENSEN RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1986, 315:1–5
 26. NOLTE FS, METCHOCK B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds) *Manual of clinical microbiology*. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1995:400–437
 27. TORTOLI E, NANETTI A, PIERSIMONI C, CICHERO P, FARINA C, MUCIGNAT G ET AL. Performance assessment of new multiplex probe assay for identification of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2001, 39:1079–1084
 28. BROWN BA, WALLACE RJ. Infections due to non-tuberculous Mycobacteria. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. 2000:2630–2636
 29. GEBO KA, SRINIVASAN A, PERL TM, ROSS T, GROTH A, MERZ WG. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium fortuitum* on a human immunodeficiency virus ward: transient respiratory tract colonization from a contaminated ice machine. *Clin Infect Dis* 2002, 35:32–38
- Correspondence:*
- S. Efremidis, Scientific Educational Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece