

Κορτικοτρόπα αδενώματα - Νόσος Cushing

Στυλιανός Τσαγκαράκης

Τα αδενώματα της υπόφυσης που υπερεκκρίνουν ACTH αποτελούν το 10% περίπου των αδενωμάτων της υπόφυσης. Στη μεγάλη τους πλειονότητα (>90%) πρόκειται για μικρο-αδενώματα. Η υπερέκκριση ACTH έχει σαν αποτέλεσμα την υπερέκκριση κορτιζόλης η οποία κλινικά εκδηλώνεται με χαρακτηριστικό σύμπλεγμα συμπτωμάτων και σημείων – σύνδρομο Cushing. Η πλέον συχνή αιτία σ. Cushing είναι η εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Το σύνεπεία ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας σύνδρομο Cushing είναι σπάνια νόσος, με επίπτωση μικρότερη του 0,1% στο γενικό πληθυσμό. Το 80% περίπου των περιπτώσεων αυτών οφείλεται σε υποφυσιακή υπερέκκριση ACTH.

1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αδενώματα που παράγουν ACTH προέρχονται από νεοπλασματική μετατροπή των κορτικοτρόπων κυττάρων του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Στον άνθρωπο, σε αντίθεση με άλλα ζωικά είδη, η ανάπτυξη κορτικοτρόπων αδενωμάτων από κύτταρα του διαμέσου λοβού της υπόφυσης είναι αμφισβητούμενη. Από τις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι στην πλειονότητα τους πρόκειται για μονοκλωνική ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων. Σε λίγες μόνο περιπτώσεις η υπερέκκριση ACTH προέρχεται από διάχυτη ή οζώδη υπερπλασία των κορτικοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης. Η παθογένεια των κορτικοτρόπων αδενωμάτων της υπόφυσης δεν είναι πλήρως γνωστή. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποια συχνή μετάλλαξη σε ογκοδιεγερτικά ή ογκοανασταλτικά ογκογονίδια που να συνδέεται με την εμφάνιση κορτικοτρόπων αδενωμάτων. Μόνο σε λίγες σποραδικές περιπτώσεις έχουν αποκαλυφθεί μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά. Πρόσφατα έχει ενοχοποιηθεί η μεθυλίωση γονιδίων σαν μηχανισμός αδρανοποίησης της δράσης τους με αποτέλεσμα τη νεοπλασματική μετατροπή των κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 55% των κορτικοτρόπων αδενωμάτων παρουσιάζουν μεθυλίωση (και άρα αδρανοποίηση) του γονιδίου p16. Επίσης σε κορτικοτρόπα αδενώματα έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση και υπερδραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt) που μπορεί να οδηγήσει τόσο σε αύξηση της φωσφορυλίωσης της p27 όσο και σε αύξηση της δραστηριότητας του mTOR. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να ενέχονται είναι διαταραχές του pituitary tumour transforming gene (PTTG ή securin) ή των Fibroblast growth factors (FGFs) και των υποδοχών τους. Τα κλινικά

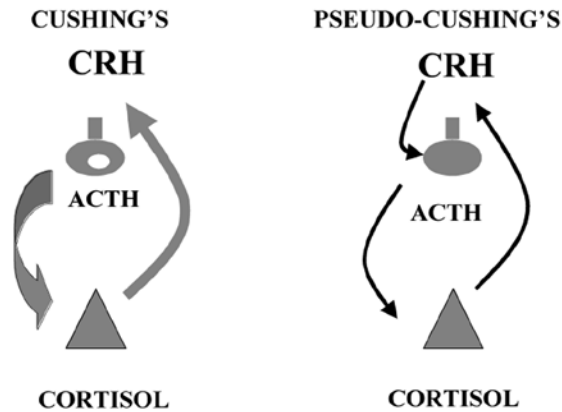
δεδομένα όμως που στοιχειοθετούν σημαντικό ρόλο των μεταβολών αυτών στην παθογένεια των κορτικοτρόπων αδενωμάτων είναι περιορισμένα.

Τα περισσότερα κορτικοτρόπα αδενώματα είναι σποραδικά. Ελάχιστα εμφανίζονται στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων. Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με αδενώματα της υπόφυσης περιλαμβάνουν το σύνδρομο McCune–Albright που οφείλεται σε μεταλλάξεις του GNAS1 (στο χρωμόσωμα 20q13), την πολλαπλή ενδορινική νεοπλασία τύπου 1 (multiple endocrine neoplasia type 1-MEN1) που συνδυάζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της μενίνης (στο χρωμόσωμα 11q13) και το σύμπλεγμα Carney (Carney complex-CNC) που οφείλεται σε μεταλλάξεις της ρυθμιστικής υπομονάδας-1-α της πρωτεϊνικής κινάσης A (PRKAR1A, στο χρωμόσωμα 17q24). Επιπλέον πρόσφατα αναγνωρίστηκαν δύο νέα γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ανάπτυξη υποφυσιακών αδενωμάτων. Το MEN4, ένας νέος τύπος MEN, που φαινοτυπικά μοιάζει με το MEN1 χωρίς όμως τον αντίστοιχο γονότυπο. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CDKN1B (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) στο χρωμόσωμα 12p13, το οποίο κωδικοποιεί έναν αναστολέα κινάσης τον p27kip1 (p27), που ρυθμίζει τη μετάβαση των κυττάρων από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Επίσης το σύνδρομο προδιάθεσης για υποφυσιακά αδενώματα (pituitary adenoma predisposition-PAP), ένα υποσύνολο του συνδρόμου οικογενών μεμονωμένων υποφυσιακών αδενωμάτων (familial isolated pituitary adenomas-FIPA), το οποίο πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι σχετίζεται με μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) που επίσης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13.

Στα σποραδικά κορτικοτρόπα αδενώματα ενεργοποιητικές σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS1 (G α) που να αφορούν τα κωδικόνια που τυπικά σχετίζονται με το σύνδρομο McCune–Albright (Q227 και R201) είναι εξαιρετικά σπάνιες. Μόνο 3 περιπτώσεις έχουν για την ώρα αναφερθεί. Η επίπτωση μεταλλάξεων της μενίνης σε ασθενείς με σποραδικά αδενώματα είναι επίσης σπάνια. Σε πρόσφατη μελέτη 74 παιδιών βρέθηκαν μόνο 2 θετικά. Στην ίδια μελέτη αναγνωρίστηκε ένας ασθενής με μετάλλαξη του AIP ενώ ο έλεγχος για μεταλλάξεις στα PRKAR1A, CDKN1B, CDKN2C και GNAS1 ήταν αρνητικός. Μεταλλάξεις του γονιδίου της AIP παρατηρούνται σε περίπου 15% των περιπτώσεων FIPA και περίπου 5% των περιπτώσεων μεγαλακρίας αλλά η συχνότητά τους στα κορτικοτρόπα αδενώματα δεν είναι γνωστή. Γενικά όμως τα κορτικοτρόπα αδενώματα παρατηρούνται σπάνια στα πλαίσια FIPA.

Τα κορτικοτρόπα αδενώματα υπερεκκρίνουν ACTH η οποία προκαλεί αύξηση της παραγωγής κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η αύξηση της κορτιζόλης σε ασθενείς με ACTH αδενώματα αναστέλλει την παραγωγή CRH στον υποθάλαμο. Αντίθετα, στις περιπτώσεις ψευδο-Cushing η υπερέκκριση ACTH δεν είναι αυτόνομη αλλά οφείλεται σε αυξημένη έκκριση της υποθαλαμικής CRH (Εικόνα 1).

Η λειτουργία των αδενωμάτων της υπόφυσης που παράγουν ACTH χαρακτηρίζεται συνήθως από σχετική αντίσταση στην ανασταλτική δράση που ασκούν τα γλυκοκορτικοειδή. Δηλαδή, απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδούς για την αναστολή των νεοπλασματικών από ότι των φυσιολογικών κορτικοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης. Με αυτό το δεδομένο έχουν μελετηθεί τυχόν διαταραχές στη ρύθμιση της λειτουργίας των κορτικοτρόπων ως αίτιο ανάπτυξης αδενωμάτων. Η ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών στην έκκριση ACTH μεσολαβείται κυρίως από τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR). Για την ώρα σωματική μετάλ-



Εικόνα 1. Διαφορές στην παθοφυσιολογία της νόσου Cushing από το ψευδο- Cushing. Στη νόσο Cushing η υπερέκκριση ACTH-κορτιζόλης προκαλεί αναστολή της έκκρισης CRH. Το ψευδο- Cushing προκαλείται από αυξημένη έκκριση CRH.

λαξη του GR έχει βρεθεί μόνο σε μία περίπτωση συνδρόμου Nelson ενώ σε αρκετά κορτικοτρόπα αδενώματα παρατηρείται υπερέκφρασή του. Έχει όμως παρατηρηθεί ότι μεγάλο ποσοστό των κορτικοτρόπων αδενωμάτων έχουν απουσία έκφρασης των πρωτεϊνών Brg1 και histone deacetylase-2 (HDAC2) που είναι απαραίτητες για τη μέσω της ενεργοποίησης του GR καταστολή του γονιδίου του POMC και άρα της παραγωγής ACTH. Η απώλεια της Brg1 συνδυάζεται με υπερέκφραση της κυκλίνης E η οποία σε συνδυασμό με απώλεια της p27(Kip1) ενοχοποιείται στην παθογένεια υποφυσιακών αδενωμάτων. Επίσης έχει μελετηθεί το ενδεχόμενο της τοπικής μεταβολής των επιπέδων κορτιζόλης μέσω αλλαγής της ενζυμικής δραστηριότητας των δύο ισομορφών της 11β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης (11β-HSD 1 και 2). Έχει βρεθεί αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας της 11β-HSD2 και μείωση της δραστηριότητας της 11β-HSD1 με αποτέλεσμα χαμηλότερα τοπικά επίπεδα κορτιζόλης και θεωρητικά μείωση της ανασταλτικής επίδρασης της κορτιζόλης. Παραμένει άγνωστο όμως αν αυτός ο μηχανισμός είναι σημαντικός στην παθογένεια των κορτικοτρόπων αδενωμάτων.

Υποδοχείς που υπερεκφράζονται στα νεοπλασματικά κορτικοτρόπα κύτταρα είναι οι υποδοχείς της βαζοπρεσσίνης (V2R, V3R) και οι υποδοχείς της ghrelin (GHS). Η βαζοπρεσσίνη φυσιολογικά συμμετέχει στη διέγερση των κορτικοτρόπων μέσω της παρουσίας υποδοχέων V3 (V3R). Μεταλλάξεις του V3R δεν έχουν βρεθεί στα κορτικοτρόπα αδενώματα που έχουν μελετηθεί αλλά πολλά από αυτά έχουν έκτοπη έκφραση του υποδοχέα V2R. Δεν είναι γνωστό αν η έκφραση του V2R συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια των κορτικοτρόπων αδενωμάτων. Η υπερέκφραση των CRH-R, V2R, V3R και GHS έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη απάντηση των κορτικοτρόπων αδενωμάτων στην εξωγενή χορήγηση CRH, δεσμοπρεσσίνης και GHRP-6. Ο υποδοχέας της ACTH (ACTH-R), ο οποίος εκφράζεται σε φυσιολογικά κορτικοτρόπα κύτταρα, απουσιάζει στην πλειοψηφία των κορτικοτρόπων αδενωμάτων. Όμως δεν αναδείχθηκαν μεταλλάξεις του και ενδεχομένως η απουσία του να αποτελεί το αποτέλεσμα και όχι το αίτιο της αδενωματώδους εξαλλαγής. Ενδιαφέρον επίσης

παρουσιάζει ο πιθανός ρόλος τοπικά παραγόμενων κυτταροκινών. Η IL-6 διεγείρει την παραγωγή POMC και ACTH σε κοτρικοτρόπα αδενώματα ενώ η έκφρασή της έχει βρεθεί αυξημένη σε υποφυσιακά αδενώματα.

2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις των αδενωμάτων της υπόφυσης που υπερεκκρίνουν ACTH είναι αυτές του συνδρόμου Cushing και περιλαμβάνουν την εμφάνιση: κεντρικής παχυσαρκίας, πανσεληνοειδούς προσώπριου, υπέρτασης, ακμής, λέπτυνσης του δέρματος με αποτέλεσμα την πρόκληση εύκολα εκχυμώσεων και ερυθροιδών ραβδώσεων, και εγγύς μυοπάθειας. Επίσης, αρκετά συχνά εμφανίζονται ψυχιατρικές εκδηλώσεις με τη μορφή κυρίως μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης. Στις γυναίκες προκατηρούνται υπερτρίχωση και διαταραχές της εμμήνου ρυσεως. Στις τυπικές περιπτώσεις η κλινική εικόνα του συνδρόμου είναι χαρακτηριστική (Εικόνα 2). Σε πολλές περιπτώσεις όμως οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ηπιότερες και απαιτείται υψηλός βαθμός υποψίας για την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης με βιοχημικά μέσα. Επί υποψίας συνδρόμου Cushing η διερεύνηση του ασθενούς ακολουθεί 2 στάδια: (1) τεκμηρίωση της διάγνωσης της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας (2) καθορισμό της ακριβούς αιτίας του συνδρόμου. Τόσο η διάγνωση όσο και η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου αρκετά συχνά παρουσιάζουν δυσχέρειες λόγω της απουσίας 100% ευαισθησίας και ειδικότητας των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑΣ

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τεκμηριωθεί η διάγνωση της υπερκορτιζολαιμίας



Εικόνα 2. Κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cushing.

πριν προχωρήσει κανείς στη αναζήτηση αδενώματος που υπερεκκρίνει ACTH. Η βιοχημική τεκμηρίωση της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας βασίζεται στην κατάδειξη αυξημένης έκκρισης κορτιζόλης και αδυναμίας αναστολής του υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικού άξονα (ΥΥΕ). Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του συνδρόμου Cushing είναι: (1) Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου, (2) Ταχεία και μικρή αναστολή με δεξαμεθαζόνη, (3) Μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης.

3.1. Μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου

Παρά το ότι η μέθοδος προσφέρει το «ολοκλήρωμα» της ημερήσιας έκκρισης κορτιζόλης και επομένως χρήσιμο δείκτη υπερκορτιζολαιμίας, εν τούτοις η μέθοδος εμφανίζει υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (10-20%), ιδιαίτερα εκείνων με ήπιες εκδηλώσεις του συνδρόμου, εμφανίζουν τιμές κορτιζόλης ούρων 24ώρου εντός των φυσιολογικών ορίων. Επίσης, το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ιδίως σε παχύσαρκα άτομα, είναι υψηλό (5%). Όταν η μέτρηση γίνεται με ανοσολογική μέθοδο τα επίπεδα κορτιζόλης στα ούρα 24ώρου κυμαίνονται μέχρι 80-120 μg. Η μέτρηση επηρεάζεται από διάφορους μεταβολίτες των στεροειδών ορμονών ή από εξωγενώς χορηγούμενα στεροειδή. Όταν η μέτρηση της κορτιζόλης των ούρων γίνεται με ειδικότερες μεθόδους που δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα δομικά συναφή στεροειδή, όπως HPLC, GC-MS, LC-MS, τα ανώτερα φυσιολογικά όρια είναι μέχρι 50 μg. Η HPLC παρά το ότι θεωρείται ακριβέστερη της μέτρησης με ανοσομετρικές μεθόδους μπορεί να επηρεάζεται από διάφορες ουσίες (π.χ. φάρμακα) που εμφανίζουν παρεμφερή κλασματική απέκκριση.

3.2. Ταχεία και μικρή αναστολή με δεξαμεθαζόνη

Η ταχεία αναστολή με δεξαμεθαζόνη (overnight dexamethasone suppression test) συνίσταται στη χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μμ και μέτρηση της κορτιζόλης αίματος το επόμενο πρωί. Αρχικά το όριο της κορτιζόλης που θεωρούνταν ενδεικτικό επαρκούς αναστολής ήταν <5 μg/dl. Πρόσφατα σαν όριο επαρκούς αναστολής θεωρούνται επίπεδα κορτιζόλης <1,8 μg/dl. Η μέθοδος, παρά το πλεονέκτημα της απλότητας της, δεν είναι απολύτως διαγνωστική δεδομένου του μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (10-30%). Η κύρια χρησιμότητα της συνίσταται στο ότι επί επίτευξης αναστολής σχεδόν αποκλείεται η διάγνωση της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας.

Η μικρή αναστολή με δεξαμεθαζόνη (LDDST – low dose dexamethasone suppression test) συνίσταται στη χορήγηση 0,5 mg δεξαμεθαζόνης ανά 6ωρο για 2 ημέρες, και μέτρηση στη συνέχεια της κορτιζόλης αίματος. Υπό τις συνθήκες αυτές η τιμή της κορτιζόλης είναι συνθηθέστατα με τις τρέχουσες μεθόδους μη μετρητή. Η μέθοδος σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους εμφανίζει τα χαμηλότερα ποσοστά ψευδώς θετικών (3%) και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (2%). Ως εκ τούτου αποτελεί τη χρησιμότερη μέθοδο για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας. Φάρμακα όπως η φαινυλδαντοΐνη, η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη κ.λπ., που δρουν στην επαγωγή ηπατικών ενζύμων, έχουν σαν αποτέλεσμα την ταχύτερη αποδόμηση

της χορηγούμενης δεξαμεθαζόνης, με αποτέλεσμα μικρότερη ανασταλτική δράση και εμφάνιση ψευδώς θετικού αποτελέσματος. Επίσης, καταστάσεις που αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη της κορτιζόλης (CBG) (π.χ. αντισυλληπτικά, εγκυμοσύνη) καθιστούν τη δοκιμασία αναξιόπιστη. Για το λόγο αυτό η χορήγηση των προαναφερθέντων φαρμάκων πρέπει να διακόπτεται πριν τη διενέργεια της δοκιμασίας.

3.3. Μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης

Φυσιολογικά οι βραδυνές τιμές κορτιζόλης είναι σαφώς χαμηλότερες από τις πρωινές. Τά όρια των διακυμάνσεων όμως που θεωρούνται διαγνωστικά ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας είναι ασαφή. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η μέτρηση τιμών κορτιζόλης τα μεσάνυκτα με τον ασθενή να κοιμάται. Υπό τις συνθήκες αυτές η κορτιζόλη είναι φυσιολογικά $<1,8$ $\mu\text{g}/\text{dl}$. Η ανεύρεση ψηλότερων τιμών έχει αξιαιρετική ευαισθησία (100%) για την αναγνώριση του συνδρόμου Cushing, ιδιαίτερα χαμηλή όμως ειδικότητα (20,2%). Τιμές κορτιζόλης $>7,5$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ τα μεσάνυκτα εμφανίζουν υψηλότερη ειδικότητα (87%) για τη διάγνωση της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας. Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν κοιμάται τιμή μεσονύχτιας κορτιζόλης $>7,5$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ θεωρείται ότι περίπου 96% ειδικότητα και ευαισθησία για τη διάγνωση του συνδρόμου Cushing. Εντούτοις η ειδικότητα φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε παχύσαρκους. Η χρήση της μεσονύχτιας κορτιζόλης ορού λόγω των τεχνικών προβλημάτων στη συλλογή του δείγματος τείνει να περιορισθεί σε νοσηλευόμενους ασθενείς και να αντικατασταθεί από τη μεσονύχτια μέτρηση της κορτιζόλης στο σάλιο. Η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να γίνει εκτός νοσοκομείου. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι ότι καθώς το σάλιο δεν περιέχει δεσμευτικές πρωτεΐνες η μετρούμενη κορτιζόλη αντανakλά τα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης και δεν επηρεάζεται από καταστάσεις που μεταβάλλουν τα επίπεδα της CBG (π.χ. εγκυμοσύνη, λήψη αντισυλληπτικών). Απαιτούνται όμως μέθοδοι μέτρησης κορτιζόλης με ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία. Οι πλέον χρησιμοποιούμενες είναι η μέθοδος ELISA καθώς και η LC-MS, οι οποίες δεν είναι ακόμη ευρέως διαθέσιμες. Φυσιολογικά άτομα έχουν μεσονύχτιες τιμές κορτιζόλης σιέλου χαμηλότερες από 0,145 $\mu\text{g}/\text{dl}$ αλλά τα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο Cushing δεν έχουν απόλυτα καθοριστεί και ποικίλουν ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης της κορτιζόλης σιέλου. Συνήθως απαιτούνται τουλάχιστον δύο δείγματα. Η συλλογή του δείγματος είναι μη-επεμβατική, ανώδυνη, δεν απαιτεί νοσηλεία και γίνεται με ειδικά απορροφητικά υλικά που μασάει ο ασθενής για κάποια λεπτά. Τα δείγματα είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον μία εβδομάδα ενώ τα επίπεδα της κορτιζόλης σιέλου δεν επηρεάζονται από τη ροή της σιέλου παρά μόνο ελάχιστα από την παρουσία μικρών ποσοτήτων αίματος στο στόμα. Χρειάζεται προσοχή στο να ακολουθηθούν σωστά κάποιες οδηγίες σχετικά με αποφυγή οδοντιατρικών επεμβάσεων ή λήψης τροφής ή φαρμάκων.

3.4. Συμπληρωματικές δοκιμασίες

Όταν από τις παραπάνω δοκιμασίες συντρέχουν αμφιβολίες για τη διάγνωση της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικές μέθοδοι, οι οποίες από μόνες τους δεν είναι απολύτως διαγνωστικές αλλά βοηθούν στο να ενισχύσουν ή να μειώσουν τις πιθανότητες ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας.

Παραδοσιακά για τον σκοπό αυτό είχε χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν η δοκιμασία υπογλυκαιμίας. Το 80% των ασθενών με ενδογενή υπερκορτιζολαιμία δεν παρουσιάζουν αύξηση της κορτιζόλης τους μετά από πρόκληση υπογλυκαιμίας. Η δοκιμασία δεν χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στη διάγνωση του σ. Cushing. Άλλες υπό διερεύνηση μέθοδοι είναι: η δοκιμασία dexamethasone-CRH και η δοκιμασία δεσμοπρεσίνης.

Η δοκιμασία dexamethasone-CRH συνίσταται στη διενέργεια δοκιμασίας CRH αμέσως μετά από μικρή αναστολή με δεξαμεθαζόνη. Στο κέντρο που έχει μελετηθεί η παραπάνω δοκιμασία τιμές κορτιζόλης $>1.4 \mu\text{g/dl}$ θεωρούνται ενδεικτικές υπερκορτιζολαιμίας. Επομένως η δοκιμασία είναι χρήσιμη μόνο για τις σπάνιες περιπτώσεις που η κορτιζόλη ορού μετά από μικρή αναστολή είναι $<1.4 \mu\text{g/dl}$. Λόγω του κόστους της δοκιμασίας συνιστάται ο περιορισμός της σαν συμπληρωματικής μόνο στις περιπτώσεις αυτές.

Η δοκιμασία δεσμοπρεσίνης βασίζεται στο γεγονός ότι τα φυσιολογικά άτομα στην πλειονότητα τους δεν παρουσιάζουν αύξηση της ACTH και κορτιζόλης μετά από χορήγηση δεσμοπρεσίνης (DDAVP 10 μg bolus iv). Αντιθέτως ασθενείς με κορτικογόνα αδενώματα της υπόφυσης παρουσιάζουν σημαντική αύξηση των επιπέδων ACTH και κορτιζόλης. Η δοκιμασία έχει χαμηλή ευαισθησία (63-75%) με ειδικότητα 85-91%. Ενδεχομένως η διαγνωστική της αξία εξαρτάται από τα επιλεγόμενα κριτήρια στις διάφορες μελέτες. Έτσι, σε μία πρόσφατη μελέτη η χρήση διαφορετικών κριτηρίων αξιολόγησης της δοκιμασίας (βασική τιμή κορτιζόλης $>12\mu\text{g/dl}$ και αύξηση της ACTH κατά τουλάχιστον 18pg/ml), αύξησε την ευαισθησία στο 90,3% και την ειδικότητα στο 91,5%.

3.5. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διάγνωση της υπερκορτιζολαιμίας

Επί κλινικής υποψίας συνδρόμου Cushing η πιο εύκολη δοκιμασία είναι η ταχεία αναστολή με δεξαμεθαζόνη. Αν η αναστολή είναι πλήρης, σχεδόν αποκλείεται η πιθανότητα υπερκορτιζολαιμίας. Αν η δοκιμασία είναι παθολογική, επιβάλλεται περαιτέρω διερεύνηση με μέτρηση της κορτιζόλης ούρων 24ώρου, μέτρηση της μεσονύκτιας τιμής κορτιζόλης και μικρή αναστολή αναστολή με δεξαμεθαζόνη. Αν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών είναι αμφίβολα συνιστάται περαιτέρω έλεγχος με δοκιμασία dexamethasone-CRH αν στη δοκιμασία μικρής αναστολής οι τιμές κορτιζόλης αναστέλλονται πλήρως αλλά υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ύποπτες υπερκορτιζολαιμίας. Η δοκιμασία δεσμοπρεσίνης συνιστάται στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Αν από το σύνολο της διερεύνησης εξακολουθούν να υπάρχουν αμφιβολίες ως προς τη διάγνωση επιβάλλεται επανέλεγχος σε δεύτερο χρόνο.

4. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ύπαρξη αδενώματος που υπερεκκρίνει ACTH πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τα υπόλοιπα αίτια που ευθύνονται για την πρόκληση του συνδρόμου Cushing. Απο άποψη αιτιολογίας το ενδογενές σύνδρομο Cushing διακρίνεται σε 2 μεγάλες κατηγορίες ανάλογα από το αν οφείλεται σε υπερέκκριση ACTH (ACTH εξαρτώμενο σ. Cushing) ή σε αυτόνομη υπερέκκριση κορτιζόλης (μη ACTH εξαρτώμενο σ. Cushing). Το ACTH εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing οφείλεται σε (1) υπερέκκριση υποφυσιακής ACTH (νόσος Cushing), (2) έκτοπη υπερέκκριση ACTH, (3) έκτοπη υπερέκκριση CRH. Το μη ACTH εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing οφείλεται σε (1) αδένωμα ή (2) καρκίνο

του επινεφριδίου. Σπάνιες μορφές μη ACTH εξαρτώμενου συνδρόμου Cushing είναι οι μακρο- και μικρο- οζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων.

Το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Cushing συνίσταται στη διάκριση μεταξύ ACTH εξαρτώμενης ή μη υπερκορτιζολαιμίας. Η διάκριση αυτή είναι συνήθως εύκολη δεδομένου ότι σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με όγκο (καλοήθη ή κακοήθη) των επινεφριδίων τα επίπεδα ACTH είναι < 10 pg/ml και η αξονική τομογραφία των επινεφριδίων αναδεικνύει την παρουσία επινεφριδικής μάζας. Εξαιρέση αποτελούν περιπτώσεις μακροχρόνιας νόσου Cushing στις οποίες έχει αναπτυχθεί μερικώς αυτόνομη μονο- ή πολυοζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων. Το κύριο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα όμως συνίσταται στη διάκριση μεταξύ των αιτιών του ACTH-εξαρτώμενου σ. Cushing. Δηλαδή, αν πρόκειται για κορτικοτρόπο αδένωμα της υπόφυσης ή έκτοπη παραγωγή ACTH. Το σύνδρομο έκτοπης υπερέκκρισης ACTH οφείλεται σε υπερπαραγωγή ACTH και άλλων προδρόμων πεπτιδίων του μορίου της προ-οπιομελανοκορτίνης από κακοήθεις ή καρκινοειδείς όγκους. Ο πλέον συχνός κακοήθης όγκος είναι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος. Οι περιπτώσεις αυτές διακρίνονται από το βραχύ ιστορικό, την απώλεια βάρους, την έντονη μυοπάθεια, την εμφάνιση μελάγχρωσης, και την εκσεσημασμένη υποκαλιαιμία. Αντίθετα, οι καρκινοειδείς όγκοι (πνεύμονος, θύμου, μεσοθωρακίου, παγκρέατος) που υπερεκκρίνουν ACTH προκαλούν την εμφάνιση κλινικής εικόνας παρόμοιας με τη νόσο Cushing και κατά συνέπεια αποτελούν το κύριο πρόβλημα στη διαφορική διάγνωση του ACTH-εξαρτώμενου συνδρόμου Cushing. Η τελική διάγνωση τίθεται από σειρά βιοχημικών και ακτινολογικών μέσων που περιλαμβάνουν: (1) Μέτρηση των επιπέδων της ACTH (2) Μεγάλη αναστολή με δεξαμεθαζόνη (3) Δοκιμασία CRH (4) Δοκιμασία μετυραπόνης (5) Δοκιμασία δεσμοπρεσσίνης ή συνδυασμένη δοκιμασία CRH-δεσμοπρεσσίνης (6) Αξονική ή μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης, πνευμόνων και κοιλίας (7) Αμφοτερόπλευρο καθετηριασμό των λιθοειδών κόλπων. Πρέπει να σημειωθεί ότι από τις χρησιμοποιούμενες για τον σκοπό αυτό δοκιμασίες καμία δέν είναι απόλυτα διαγνωστική.

4.1. Μέτρηση ACTH

Τα επίπεδα ACTH δεν επιτρέπουν στην πλειονότητα των περιπτώσεων καμία διάκριση μεταξύ υποφυσιακής ή έκτοπης υπερέκκρισης ACTH. Εντούτοις, αν τα επίπεδα ACTH είναι πολύ υψηλά το εύρημα είναι ενδεικτικό έκτοπης υπερέκκρισης. Επίσης ενδεικτικό εύρημα έκτοπης υπερέκκρισης είναι η ανεύρεση χρωματογραφικά υψηλών συγκεντρώσεων προδρόμων μορφών της προοπιομελανοκορτίνης («big ACTH»). Στις περιπτώσεις αυτές η μέτρηση της ACTH με την ευρύτητα πλέον χρησιμοποιούμενη IRMA είναι δυνατόν να δώσει παραπλανητικά χαμηλά επίπεδα.

4.2. Μεγάλη αναστολή με δεξαμεθαζόνη

Συνίσταται στη χορήγηση 2 mg δεξαμεθαζόνης ανά 6ωρο για 48 ώρες. Μείωση των επιπέδων κορτιζόλης $> 50\%$ της βασικής τιμής είναι ενδεικτική υποφυσιακής υπερέκκρισης ACTH. Με βάση τις δημοσιευμένες σειρές ποσοστό 10-40% των ιστολογικά τεκμηριωμένων περιπτώσεων κορτικοτρόπων αδενωμάτων δέν αναστέλουν την κορτιζόλη αίματος $> 50\%$, ενώ ποσοστό 10% των περιπτώσεων έκτοπης υπερέκκρισης

ACTH παρουσιάζουν θετική αναστολή. Παραλλαγή της δοκιμασίας αυτής αποτελεί η χορήγηση 8 mg δεξαμεθαζόνης στις 11 μμ και μέτρηση κορτιζόλης το επόμενο πρωί.

4.3. Δοκιμασία CRH

Συνίσταται στη χορήγηση 100 μg CRH και μέτρηση των επιπέδων ACTH και κορτιζόλης ανά 15 min για 2-3 ώρες. Η χορήγηση CRH συνεπάγεται αύξηση της έκκρισης ACTH και κορτιζόλης στα φυσιολογικά άτομα. Η απάντηση στη χορήγηση CRH εμφανίζεται υπέρμετρα σε άτομα με κορτικοτρόπο αδένωμα της υπόφυσης, ενώ σε περιπτώσεις έκτοπης υπερέκκρισης ACTH συνηθέστατα δεν παρατηρείται καμμία απάντηση. Εν τούτοις ποσοστό 10% των ιστολογικά επιβεβαιωμένων περιπτώσεων κορτικοτρόπων αδενωμάτων δεν εμφανίζουν απάντηση στη χορήγηση CRH.

4.4. Δοκιμασία μετυραπόνης

Η δοκιμασία συνίσταται στη χορήγηση του αναστολέα της 11β-υδροξυλάσης και εκτιμάται ανάλογα με την απάντηση των επιπέδων ACTH στο πλάσμα και 17-OGS στά ούρα. Διπλασιασμός των επιπέδων ACTH και 17-OGS θεωρείται ενδεικτικός υποφυσιακής αιτιολογίας σ. Cushing. Εν τούτοις αύξηση των επιπέδων ACTH και 17-OGS παρατηρείται συχνότατα σε περιπτώσεις μικρών καρκινοειδών όγκων και επομένως η δοκιμασία έχει περιορισμένη χρησιμότητα στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υποφυσιακής και έκτοπης υπερέκκρισης ACTH.

4.5. Δοκιμασία δεσμοπρεσσίνης ή συνδυασμένη δοκιμασία CRH-δεσμοπρεσσίνης

Η δοκιμασία δεσμοπρεσσίνης βασίσθηκε σε αρχικές παρατηρήσεις που έδειξαν ότι η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης προκαλεί αύξηση της ACTH και κορτιζόλης στο 80% περίπου των ασθενών με κορτικοτρόπα αδενώματα της υπόφυσης αλλά όχι σε ασθενείς με έκτοπη έκκριση ACTH. Η συνδυασμένη χορήγηση CRH-δεσμοπρεσσίνης μάλιστα δείχθηκε ότι διαχωρίζει πλήρως ασθενείς με νόσο Cushing από ασθενείς με έκτοπη έκκριση ACTH. Σε πρόσφατη μελέτη όμως δείχθηκε ότι οι όγκοι με έκτοπη παραγωγή ACTH εκφράζουν συχνά υποδοχείς βαζοπρεσσίνης και επίσης συχνά απαντούν στη χορήγηση δεσμοπρεσσίνης ή CRH-δεσμοπρεσσίνης. Για τον λόγο αυτό η δοκιμασία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υποφυσιακής και έκτοπης έκκρισης ACTH.

4.6. Ακτινολογική απεικόνιση

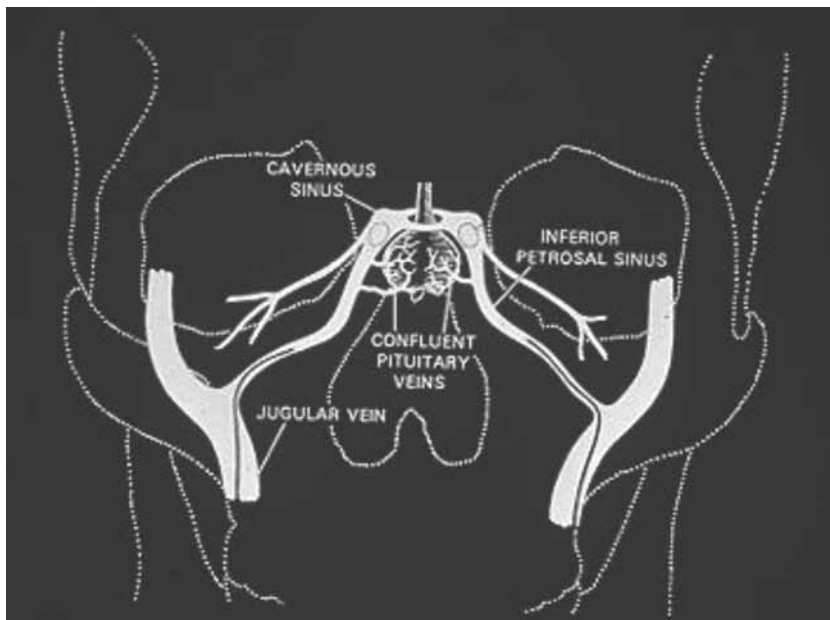
Ο ακτινολογικός έλεγχος ασθενών με σύνδρομο Cushing παίζει σημαντικό ρόλο για την εντόπιση κορτικοτρόπων αδενωμάτων στην υπόφυση ή την ανεύρεση των μικρών καρκινοειδών όγκων που συνήθως ευθύνονται για την έκτοπη υπερέκκριση ACTH. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των κορτικοτρόπων αδενωμάτων είναι <1 cm η αξονική τομογραφία της υπόφυσης είναι συχνά αρνητική. Η μέθοδος εμφανίζει ευαισθησία 20-40% στην απεικόνιση κορτικοτρόπων αδενωμάτων. Αντίθετα η μαγνητική τομογραφία ιδίως όταν συνδυάζεται με έγχυση παραμαγνητικής ουσίας

(Gadolinium) εμφανίζει σαφώς υψηλότερη ευαισθησία (40-70%). Η ειδικότητα όμως όλων των απεικονιστικών μεθόδων της υπόφυσης επηρεάζεται από το γεγονός ότι η «τυχαία» παρουσία μικροαδενωμάτων στην υπόφυση είναι υψηλή (10-20%). Με άλλα λόγια ούτε η αρνητική απεικόνιση αποκλείει, ούτε η ανεύρεση μικροαδενώματος τεκμηριώνει την παρουσία κορτικοτρόπου αδενώματος στην υπόφυση. Επί υποψίας έκτοπης υπερέκκρισης ACTH απαιτείται συστηματικός ακτινολογικός έλεγχος με αξονική ή μαγνητική τομογραφία πνευμόνων και κοιλίας. Δεδομένου ότι το πλείστον των καρκινοειδών είναι μικροσκοπικού μεγέθους απαιτούνται λεπτές τομές (<1-cm) με επικέντρωση με ακόμη λεπτότερες τομές σε τυχόν ύποπτες περιοχές. Σε ορισμένες περιπτώσεις σημαντική βοήθεια για την εντόπιση της έκτοπης εστίας έκκρισης παρέχει το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένο οκτρεοτίδιο (OCTREOSCAN). Το κλασικό FDG-PET δεν προσφέρει σημαντικά στη διάγνωση μικρών καρκινοειδών. Νεότερες τεχνικές PET, που όμως δεν είναι ευρέως διαθέσιμες έχουν εμφανίσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

4.7. Αμφοτερόπλευρος καθετηριασμός των λιθοειδών κόλπων

Δεδομένης της «αβεβαιότητας» των βιοχημικών και ακτινολογικών μεθόδων για την υποφυσιακή ή μη υπερέκκριση της ACTH, η μέθοδος του αμφοτερόπλευρου καθετηριασμού των λιθοειδών κόλπων αποτελεί απαραίτητο συμπλήρωμα στη διερεύνηση ασθενών με ACTH εξαρτώμενο σ. Cushing. Η μέθοδος αποσκοπεί στην τεκμηρίωση της υποφυσιακής προέλευσης της ACTH και επί θετικών ευρημάτων στην εντόπιση του ημιμορίου της υπόφυσης που «φιλοξενεί» το αδένωμα. Η μέθοδος συνίσταται στην εισαγωγή καθετήρων από τις μηριαίες φλέβες οι κορυφές των οποίων υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο προωθούνται στους λιθοειδείς κόλπους (Εικόνα 3). Από τις θέσεις αυτές πραγματοποιούνται αιμοληψίες πριν και 5, 10, και 15min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 100 μg CRH. Λόγος τιμών ACTH δειγμάτων από τους λιθοειδείς προς το περιφερικό αίμα >3 μετά από διέγερση με CRH είναι διαγνωστικός αδενώματος της υπόφυσης που υπερεκκρίνει ACTH.

Η μέθοδος έχει ιδιαίτερα υψηλή ειδικότητα. Ψευδώς θετικά ευρήματα παρατηρούνται μόνο στις σπάνιες περιπτώσεις έκτοπης έκκρισης CRH ή στις περιπτώσεις που ο καθετηριασμός διενεργείται απουσία ενεργού υπερκορτιζολαιμίας. Ανάλογα με την εμπειρία η ευαισθησία του καθετηριασμού ποικίλλει από 80-100%. Συνήθη αίτια ψευδώς αρνητικού καθετηριασμού είναι η κακή τεχνική, η παρουσία σε σπάνιες περιπτώσεις υποπλαστικών λιθοειδών κόλπων και η μη απαντητικότητα στην εξωγενή χορήγηση CRH. Οι τελευταίες περιπτώσεις μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση συνδυασμένου ερεθίσματος CRH-δεσμοπρεσίνης που αποτελεί ισχυρότερο ερέθισμα για την έκκριση της ACTH. Ο λόγος τιμών ACTH δειγμάτων από τους λιθοειδείς προς το περιφερικό αίμα >2 μετά από συνδυασμένη χορήγηση CRH-δεσμοπρεσίνης σε 54 ασθενείς είχε 98% ευαισθησία και 100% ειδικότητα για τη διάκριση της νόσου Cushing. Ειδικότερα στους 18 ασθενείς που είχαν ασυμφωνία στις δοκιμασίες CRH και HDDST τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα ήταν 100%. Λόγος τιμών Δεξιού προς Αριστερό λιθοειδή ή αντίστροφα >2 θεωρείται ενδεικτικός για την εντόπιση του αδενώματος προς την πλευρά του δείγματος με την υψηλότερη ACTH. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι η εντοπιστική ικανότητα του καθετηριασμού δεν ξεπερνά



Εικόνα 3. Αμφοτερόπλευρος καθετηριασμός των λιθοειδών κόλπων. Η τοποθέτηση των καθετήρων γίνεται συμμετρικά στους 2 λιθοειδείς κόλπους και πραγματοποιούνται συγχρόνως αιμοληψίες από τις θέσεις αυτές καθώς και από περιφερική φλέβα τόσο σε βασικές συνθήκες όσο και μετά από διέγερση με CRH ή CRH-DDAVP.

το 70%. Για τον λόγο αυτό από πολλούς ερευνητές η μέθοδος δεν συνιστάται πλέον για τον εντοπισμό εντός της υπόφυσης μικρών κορτικοτρόπων αδενωμάτων. Η μέθοδος απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και οργάνωση και πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

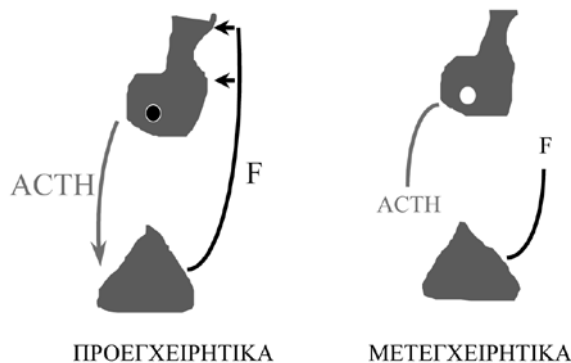
5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με νόσο Cushing είναι η τεκμηρίωση της υποφυσιακής υπερέκκρισης ACTH. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης με διασφηνοειδική προσπέλαση. Στις περιπτώσεις αυτές ο νευροχειρουργός προβαίνει σε εκλεκτική αδενωματεκτομή κάθε ορατού ανώμαλου ενδοϋποφυσιακού ιστού. Σε περιπτώσεις που δεν παρατηρείται παθολογικός υποφυσιακός ιστός γίνεται ευρεία αφαίρεση του τμήματος της υπόφυσης που στον προηγηθέντα καθετηριασμό εντοπίζεται υπερέκκριση ACTH. Η αποτελεσματικότητα της διασφηνοειδικής αφαίρεσης κρίνεται άμεσα μετεγχειρητικά με απλή μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης. Σαν κριτήριο θεραπείας θεωρείται η ανεύρεση μη μετρητών επιπέδων κορτιζόλης 24-72 ώρες μετά τη διακοπή της κάλυψης με υδροκορτιζόνη (Εικόνα 4). Ανεύρεση μετρητών τιμών κορτιζόλης σε επίπεδα <10 μg/dl συνοδεύονται συνήθως από κλινική ύφεση της νόσου αλλά υποδηλώνουν μη πλήρη ίαση και σχετίζονται με υψηλή συχνότητα υποτροπής. Επίσης κριτήρια για αυξημένη πιθανότητα υποτροπής είναι η παρουσία μακροαδενώματος καθώς και η

μετεγχειρητική εμμόνη της παράδοξης απάντησης στη δεσμοπρεσσίνη. Το ποσοστό ίασης νόσου Cushing στον Ελληνικό χώρο μετά διασφηνοειδική αδενωματεκτομή ανέρχεται σε 50%, ενώ ποσοστό 30% εμφανίζει σημαντική βελτίωση. Στους ασθενείς αυτούς συνηθέστατα απαιτείται χορήγηση υδροκορτιζόνης σε δόσεις υποκατάστασης λόγω συμπτωμάτων φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας. Η διάρκεια της υποκατάστασης μπορεί να φθάσει και πάνω από τα 2 έτη. Διακοπή της υποκατάστασης γίνεται μετά από τεκμηρίωση της επάρκειας του υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικού άξονα με δοκιμασία υπογλυκαιμίας ή με δοκιμασία Synacthen. Στη συνέχεια οι ασθενείς πρέπει να επανελέγχονται για το ενδεχόμενο υποτροπής.

Σε ποσοστό 20% των ασθενών η διασφηνοειδική επέμβαση είναι αναποτελεσματική. Για τις περιπτώσεις αυτές συνιστάται είτε άμεση επανεγχείρηση, είτε χορήγηση εξωτερικής ακτινοβολίας που μακροχρόνια οδηγεί σε ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου. Το ποσοστό ίασης σε περιπτώσεις άμεσης επανεπέμβασης δεν ξεπερνά το 50% και συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά υποφυσιακής ανεπάρκειας. Η ακτινοθεραπεία διακρίνεται σε συμβατική ή σε τύπου γάμμα-knife. Η τελευταία έχει το πλεονέκτημα του ταχύτερου αποτελέσματος. Και στις δύο μορφές ακτινοθεραπείας τα ποσοστά υποφυσιακής ανεπάρκειας είναι υψηλά. Επίσης ορισμένοι συνιστούν αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί και λαπαροσκοπικά λόγω του σημαντικού πλεονεκτήματος του μειωμένου κινδύνου περιεγχειρητικών επιπλοκών. Το κύριο μειονέκτημα της αμφοτερόπλευρης επινεφριδεκτομής είναι η εμφάνιση στο 10-20% των περιπτώσεων ιδιαίτερα διηθητικών υποφυσιακών αδενωμάτων (σύνδρομο Nelson). Η ανάπτυξη συνδρόμου Nelson δεν προλαμβάνεται πάντοτε από τη χορήγηση εξωτερικής ακτινοβολίας.

Η υπερκορτιζολαιμία μπορεί να ελεγχθεί επίσης και φαρμακευτικά. Ενδείξεις φαρμακευτικής αγωγής είναι: (1) η προεγχειρητική προετοιμασία, (2) μετά απο ακτινοθεραπεία, (3) σε περίπτωση αδυναμίας σαφούς διάγνωσης, (4) σε περιπτώσεις οξείας ψυχωσικής εικόνας. Τά φάρμακα που χρησιμοποιούνται διακρίνονται σε εκείνα που δρουν (1) στο φλοιό των επινεφριδίων και (2) στο επίπεδο του υποθαλάμου/ υπόφυσης. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η μετυραπόνη, η μιτοτάνη (orDDD), η



Εικόνα 4. Η υπερέκκριση κορτιζόλης προεγχειρητικά έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της υποθαλαμικής έκκρισης CRH και την αναστολή των φυσιολογικών κορτικοτρόπων. Έτσι όταν η εκτομή του αδενώματος είναι πλήρης, μετεγχειρητικά παρατηρούνται μη μετρητές τιμές κορτιζόλης.

κετοκοναζόλη, η ετομιδάτη και η αμινογλουτεθιμίδη. Η δεύτερη κατηγορία ουσιών είναι η λιγότερο αποτελεσματική. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι αγωνιστές ντοπαμίνης, η κυπροεπταδίνη, η βρωμοκρIPTίνη, και το βαλπροϊκό Na. Μία νέα υποσχόμενη θεραπεία είναι το SOM230 (pasireotide), ένα ανάλογο σωματοστατίνης με ισχυρή συγγένεια για όλους τους υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR) εκτός του SSTR4. Τα φυσιολογικά αλλά και τα αδενωματώδη κορτικοτρόπα κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης, κυρίως τον SSTR5 και πολύ λιγότερο τον SSTR2. Η έκφραση των υποδοχέων SSTR5 δεν επηρεάζεται τόσο από τα επίπεδα κορτιζόλης. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης με υψηλή συγγένεια για τον υποδοχέα SSTR5 αναστέλλουν την παραγωγή ACTH σε καλλιέργειες κυττάρων κορτικοτρόπων αδενωμάτων. Πρόσφατα ένα τέτοιο ανάλογο, το pasireotide, είναι διαθέσιμο για κλινική χρήση. Η μελέτη φάσης III χορήγησης του pasireotide έδειξε ανταπόκριση σε 76% ασθενών με νόσο Cushing, κυρίως όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου. Πλήρης ομαλοποίηση της κορτιζόλης ούρων παρατηρήθηκε περίπου στο 25%. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι από πρακτική σκοπιά το γεγονός ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία εμφανίζεται τους πρώτους 3 μήνες. Επομένως αν ο ασθενής δεν απαντήσει στο διάστημα αυτό θα πρέπει να αναζητηθεί εναλλακτική αντιμετώπιση. Η κυριότερη παρενέργεια του pasireotide είναι η επιδείνωση του γλυκαιμικού profile, η οποία όμως αντιστρέφεται με τη διακοπή της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Arvat, E, Giordano, R, Ramunni, J, et al. Adrenocorticotropin and cortisol hyperresponsiveness to hexarelin in patients with Cushing's disease bearing a pituitary microadenoma, but not in those with macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4207.
3. Besser, GM, Edwards, CRW. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1972;1:451.
4. Bochicchio, D, Losa, M, Buchfelder, M. The European Cushing's Disease Survey Study Group. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3114.
5. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:115-22.
6. Booth, GL, Redelmeier, DA, Grosman, H, et al. Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2291.
7. Carey, RM, Varma, SK, Drake, CR Jr, et al. Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic, and biochemical study. *N Engl J Med* 1984;311:13.
8. Castro, M, Elias, PC, Quidute, AR, et al. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:878.
9. Crapo, L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979;28:955.
10. Dieterich, KD, Gundelfinger, ED, Lódecke, DK, Lehnert, H. Mutation and expression analysis of

- corticotropin-releasing factor 1 receptor in adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3327.
11. De Keyzer, Y, Lenne, F, Bertagna, X. Widespread transcription of the growth hormone-releasing peptide receptor gene in neuroendocrine human tumors. *Eur J Endocrinol* 1997;137:715.
 12. Dichek, HL, Nieman, LK, Oldfield, EH, et al. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:418.
 13. Doppman, JL, Nieman, LK, Chang, R, et al. Selective venous sampling from the cavernous sinuses is not a more reliable technique than sampling from the inferior petrosal sinuses in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2485.
 14. Doppman, JL, Chang, R, Oldfield, EH, et al. The hypoplastic inferior petrosal sinus: A potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:533.
 15. Dworakowska D, Grossman AB. The molecular pathogenesis of corticotroph tumours. *Eur J Clin Invest*. 2011 Oct 19.
 16. Dwyer, AJ, Frank, JA, Doppman, JL, et al. Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: Initial experience with Gd-DTPA-enhanced imaging. *Radiology* 1987;163:421.
 17. Estrada, J, Garc'a-Ur'a, J, Lamas, C, et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5695.
 18. Estrada, J, Boronat, M, Mielgo, M. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:172.
 19. Grossman, AB, Howlett, TA, Perry, L, et al. CRF in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: A comparison with the dexamethasone suppression test. *Clin Endocrinol* 1988;29:167.
 20. Hall, WA, Luciano, MG, Doppman, JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817.
 21. Hoybye, C, Grenback, E, Rahn, T, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2001;49:284.
 22. Howlett, TA, Plowman, PN, Wass, JAH, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol* 1989;31:309.
 23. Huizenga, NATM, de Lange, P, Koper, JW, et al. Human adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas show frequent loss of heterozygosity at the glucocorticoid receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:917.
 24. Invitti, C, Giralaldi, FP, De Martin, M, et al. Diagnosis and management of Cushing's syndromes: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440.
 25. Kaltsas, GA, Giannulis, MG, Newell-Price, JD, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:487.
 26. Karl, M, Von Wichert, G, Kempter, E, et al. Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift mutation in the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:124.
 27. Korbonits, M, Bujalska, I, Shimajo, M, et al. Expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes in the human pituitary: induction of the type 2 enzyme in corticotropinomas and other pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2728.
 28. Liddle, GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539.
 29. Lin, C-L, Wu, T-J, Machacek, DA, et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high

- performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:151.
30. Ludecke, DK. Intraoperative measurement of adrenocorticotrophic hormone in peripituitary blood in Cushing's disease. *Neurosurgery* 1989;24:201.
 31. Mampalam, TJ, Tyrrell, JB, Wilson, CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988;109:487.
 32. McCance, DR, Besser, M, Atkinson, AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1996;44:1.
 33. Miller, J, Crapo, L. The biochemical analysis of hypercortisolism. *Endocrinologist* 1994;4:7.
 34. Nelson, DH, Meakin, JW, Thorn, GW. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1960;52:560.
 35. Nieman, LK, Oldfield, EH, Wesley, R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1308.
 36. Nieman LK, Biller BM, 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;93:1526-40.
 37. Newell-Price, J, Trainer, P, Besser, M, Grossman, A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647.
 38. Newell-Price, J, Trainer, P, Perry, L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100 percent sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43:545.
 39. Newell-Price, J, Perry, L, Medbak, S, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:176.
 40. Oldfield, EH, Chrousos, GP, Schulte, HM, et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 1985;312:100.
 41. Oldfield, EH, Doppman, JL, Nieman, LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897.
 42. Orth, DN. Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr Rev* 1992;13:164.
 43. Orth, DN, Kovacs, WJ, DeBold, CR. The adrenal cortex. In: Williams' Textbook of Endocrinology. 9th ed, Wilson, JD, Foster, DW (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1996.
 44. Orth, DN, Liddle, GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971;285:243.
 45. Papanicolaou, DA, Yanovski, JA, Cutler, GB Jr, et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1163.
 46. Pluta, RM, Nieman, L, Doppman, JL, et al. Extrapituitary microadenoma in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2912.
 47. Raff, H, Raff, JL, Findling, JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2681.
 48. Raff, H, Findling, JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989;35:596.
 49. Ram, Z, Nieman, LK, Cutler Jr, GB, et al. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg* 1994;80:37.
 50. Schteingart, DE, Lloyd, RV, Akil, H, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic corticotropin-releasing hormone-adrenocorticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:770.

51. Skinner, MM, Nass, R, Lopes, B, et al. Growth hormone secretagogue receptor expression in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4314.
52. Sonino, N, Zielesny, M, Fava, GA, et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2647.
53. Streeten, DH, Anderson, GH Jr, Brennan, S, Jones, C. Suppressibility of plasma adrenocorticotropin by hydrocortisone: potential usefulness in the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1114.
54. Swearingen, B, Biller, BM, Barker, FG II, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Ann Intern Med* 1999;130:821.
55. Tahir, AH, Sheeler, LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med* 1992;152:977.
56. Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G. Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1115-22.
57. Tyrrell, JB, Findling, JW, Aron, DC, et al. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:180.
58. Tsagarakis, S, Giannakenas, K, Vassilakos, P, et al. Successful localisation of an occult ACTH-secreting bronchial carcinoid tumour with ¹¹¹Indium-DTPA labelled ocreotide. *Clinical Endocrinology* 1995;43:763.
59. Tsagarakis, S, Kokkoris, P, Roboti, C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998;48:627.
60. Tsagarakis, S, Kaskarelis, IS, Kokkoris, P, et al. The application of a combined stimulation with CRH and desmopressin during bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:355.
61. Tsagarakis, S, Tsigos, C, Vasiliou, V, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:1646.
62. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, Komninos J, Souvatzoglou E, Thalassinou N. The application of the combined corticotropin-releasing hormone plus desmopressin stimulation during petrosal sinus sampling is both sensitive and specific in differentiating patients with Cushing's disease from patients with the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2080-6.
63. Tyrrell, JB, Brooks, RM, Fitzgerald, PA, et al. Cushing's disease. Selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas. *N Engl J Med* 1978;298:753.
64. Yanovski, JA, Nieman, LK, Doppman, JL, et al. Plasma levels of corticotropin-releasing hormone in the inferior petrosal sinuses of healthy volunteers, patients with Cushing's syndrome, and patients with pseudo-Cushing's states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1485.
65. Yanovski, JA, Cutler, GB Jr, Chrousos, GP, Nieman, LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration: A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993;269:2232.
66. Wiggam, MI, Heaney, AP, McIlrath, EM, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1525.
67. Wilson, CB, Mindermann, T, Tyrrell, JB. Extrasellar, intracavernous sinus adrenocorticotropin-releasing adenoma causing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1774.