

Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα - Αιτιολογία

Μαρία Ανδρίκουλα, Γεώργιος Φιλίππου

Ενδοκρινολόγοι, Ενδοκρινολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Cushing αποτελείται από ένα σύνολο κλινικών εκδηλώσεων που εμφανίζονται λόγω μακρόχρονης έκθεσης σε περίσσεια γλυκοκορτικοειδών. Η πιο συχνή αιτία υπερκορτιζολαιμίας είναι η εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε δόσεις που υπερβαίνουν τις φυσιολογικές ποσότητες που εκκρίνει ο οργανισμός. Το σ. Cushing που οφείλεται σε ενδογενή υπερκορτιζολαιμία είναι σπάνια νόσος, με επίπτωση μικρότερη του 0,1% στο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σ. Cushing εμφανίζουν πέντε φορές μεγαλύτερη θνησιμότητα, αν και αυτό μπορεί να μην ισχύει για ασθενείς με άτυπα κλινικά και βιοχημικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που διαγνωσκονται συχνά με το σύνδρομο.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετάται κάθε φορά, η επίπτωση του συνδρόμου κυμαίνεται από 0,7 σε 2,4 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος⁽¹⁾. Νέα δεδομένα, όμως, υποσημαίνουν ότι το σύνδρομο είναι πιο συχνό απ' όσο πιστεύονταν μέχρι τώρα. Σε μελέτες ασθενών με παχυσαρκία και τύπου 2 διαβήτη, ειδικά αυτών με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και υπέρταση, ο αναφερόμενος επιπολασμός του σ. Cushing κυμαίνεται μεταξύ 2% και 5%⁽²⁾. Σε αυτές τις μελέτες, η διάγνωση δε θεωρήθηκε πιθανή με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, αλλά ο μεταβολικός έλεγχος του ασθενούς βελτιώθηκε μετά από παρέμβαση για αντιμετώπιση του σ. Cushing. Εάν τα δεδομένα αυτά επιβεβαιωθούν και σε περαιτέρω, μεγάλης κλίμακας, προοπτικές μελέτες, αυτό υποδηλώνει ότι σε τέτοιους ασθενείς επιβάλλεται πιο εκτεταμένος έλεγχος (screening) για το σ. Cushing.

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cushing είναι μη ειδικές και επομένως, με εξαίρεση τις τυπικές περιπτώσεις, η κλινική εικόνα δεν θέτει πάντα τη διάγνωση, αλλά σηματοδοτεί την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης με βιοχημικά μέσα. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με σ. Cushing αναφέρονται στον Πίνακα 1⁽³⁾.

Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι ένα από τα πιο πρώιμα κλινικά σημεία του συνδρόμου, με μια χαρακτηριστική ανακατανομή του λίπους από περιφερικές σε κεντρικές περιοχές του σώματος, κυρίως στην κοιλιακή χώρα. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν κυρίαρχο ρόλο στην συσσώρευση του σωματικού λίπους στην κοιλιακή χώρα. Η αυξημένη τοπική δημιουργία κορτιζόλης στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό εξαιτίας αυξημένης δραστηριότητας της 11β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 1, οδηγεί σε αυξημένες τοπικά συγκεντρώσεις κορτιζόλης, με μετατροπή της ανενεργού κορτιζόνης σε ενεργό κορτιζόλη. Η σπλαχνική παχυσαρκία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μικρότερο προσδόκιμο ζωής και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές όπως η αντίσταση στην ίνσουλίνη και ο συνεπαγόμενος σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαιών, εγκεφαλικών και περιφερικών αγγείων.

Η υποψία για διάγνωση του σ. Cushing τίθεται όλο και συχνότερα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, που μπορεί να έχουν ήπια κλινικά χαρακτηριστικά βραδείας έναρξης. Τα σημεία που διακρίνουν με μεγαλύτερη αξιοπιστία το σ. Cushing από την παχυσαρκία είναι η απώλεια πρωτεΐνων, η ύπαρξη λεπτού δέρματος σε νέα άτομα, η εύκολη δημιουργία εκχυμώσεων και η κεντρική μυϊκή αδυναμία. Στα παιδιά τα κλινικά χαρακτηριστικά διαφέρουν, με την παχυσαρκία και την καθυστερημένη καθ' ύψος (linear) ανάπτυξη να είναι ιδιαίτερα εμφανής⁽⁴⁾.

Η αρτηριακή υπέρταση συναντάται συχνά (70%-80% των ασθενών με σ. Cushing) και μπορεί να είναι το πρώτο κλινικό σημείο του συνδρόμου. Δεν υπάρχει εμφανής διαφορά στην επίπτωση της υπέρτασης μεταξύ ασθενών με επινεφριδικό ή υποφυσιακό Cushing. Οι ασθενείς με σοβαρή υπερκορτιζόλαιμία μπορεί να εμφανίσουν, επίσης, υποκαλιαιμία εξαιτίας της αλατοκορτικοειδούς δράσης της κορτιζόλης. Η επίπτωση της υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία, αλλά είναι συχνό χαρακτηριστικό στα παιδιά και στους εφήβους με σ. Cushing⁽⁵⁾ παρόλο που συναντάται πιο σπάνια σε σύγκριση με τους ενήλικες (έως 50%). Παρόλο που η υπέρταση στο σ. Cushing είναι συνήθως ήπια έως μέτρια, μπορεί να είναι και σοβαρή, ενώ μπορεί να απουσιάζει και η φυσιολογική νυκτερινή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Είναι συχνή η καταστροφή οργάνων από την υπέρταση, ειδικά η υπερτροφία της καρδιάς. Η υπέρταση υποστρέφει στους περισσότερους ασθενείς μετά από επιτυχή θεραπεία, αλλά μπορεί και να παραμείνει, προφανώς εξαιτίας μικροαγγειακής αναδιάταξης και/ή συνυπάρχουσας υποκείμενης ιδιοπαθούς υπέρτασης⁽⁶⁾.

Στην παθογένεια της υπέρτασης που επάγεται από γλυκοκορτικοειδή συμπε-

ριλαμβάνονται πολλαπλοί μηχανισμοί, όπως: η αγγειακή καταστροφή, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η αύξηση της καρδιαγγειακής αντιδραστικότητας σε αγγειοδραστικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων των κατεχολαμινών, βαζόπρεσοίνης, αγγειοτενσίνης II και ερυθροποιητίνης), η καταστολή των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, όπως της συνθετάσης μονοξειδίου του αζώτου, της προστακυκλίνης και της κινίνης-καλλικρεΐνης. Επιπλέον, η κορτιζόλη έχει ενδογενή αλατοκορτικειδή δράση και σε παρουσία πολύ υψηλών επιπέδων κορτιζόλης, το ρυθμιστικό ένζυμο των νεφρών 11β-υδροξυστεροειδική-αφυδρογονάση τύπου 2 μπορεί να μην είναι ικανό να απενεργοποιήσει την ορμόνη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης και υποκαλιαιμίας, ειδικά στο σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH. Κάποιοι επινεφριδικοί όγκοι μπορεί να εκκρίνουν άλλα ενδιάμεσα της στεροϊδογένεσης αλατοκορτικοειδή όπως η δεοξυκορτικοστερόνη.

Η υπερκορτιζολαιμία προάγει την ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας και την ελαττωμένη ανοχή σε υδατάνθρακες με την αύξηση του ηπατικού γλυκογόνου και της παραγωγής γλυκόζης καθώς και την ελάττωση της πρόσληψης και κατανάλωσης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ποικιλή επίπτωση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης: 20-50% των ασθενών έχουν κλινικό σακχαρώδη διαβήτη, ενώ 30-60% εμφανίζουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η επίπτωση των διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης έχει πιθανόν υποεκτιμηθεί, καθώς δεν πραγματοποιείται πάντοτε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) σε ασθενείς με ενεργό σ. Cushing. Συνεπώς, μια δοκιμασία OGTT μπορεί να αποβεί χρήσιμη για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Στην υπερκορτιζολαιμία υπάρχει μια αύξηση της κυκλοφορούσας πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης VLDL και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης LDL, αλλά όχι της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης HDL, με επακόλουθη την αύξηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτές τις μεταβολές είναι πιθανώς πολυπαραγοντικοί και συμπεριλαμβάνουν τις άμεσες επιδράσεις της κορτιζόλης στη σύνθεση της VLDL, στην παραγωγή των ελευθέρων λιπαρών οξέων και στη δραστηριότητα της ηπατικής ενδοθηλιακής λιπάσης⁽⁷⁾. Η κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη που επάγεται από την περίσσεια γλυκοκορτικοειδών είναι πιθανόν να παιζει έναν ρόλο-κλειδί στον καθορισμό των διαταραχών των λιπιδίων.

Η θρομβοφιλική κατάσταση που παρατηρείται σε ασθενείς με σ. Cushing οφείλεται σε μια σύνθετη διαταραχή του αιμοστατικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από υπερπηκτικότητα και ελαττωμένη ινωδόλυση. Τα αυξημένα επί-

πεδα κορτιζόλης προάγουν τη σύνθεση διαφόρων παραγόντων πήξης, όπως το ινωδογόνο από το ήπαρ και τον παράγοντα Von Willebrand από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα γλυκοκορτικοειδή, επίσης, προκαλούν αύξηση της σύνθεσης του τύπου 1 αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor type 1), του κύριου αναστολέα του ινωδολυτικού συστήματος⁽⁸⁾. Αυτή η κατάσταση υπερπηκτικότητας είναι ένας σημαντικός παράγοντας που προδιαθέτει τους ασθενείς με σ. Cushing σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, κυρίως μετά από χειρουργική επέμβαση και κατά τη λήψη δειγμάτων από τους κάτω λιθοειδείς κόλπους. Συνεπώς, όσοι έχουν ενεργό σ. Cushing θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν να έχουν μια προθρομβωτική διαταραχή και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αντιθρομβωτικής προφύλαξης. Λόγω απουσίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, υπάρχει μια γενική συμφωνία ότι οι παραπάνω ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ηπαρίνη κατά τη λήψη δειγμάτων από τους λιθοειδείς κόλπους, ενώ θα πρέπει να εξεταστεί και το ενδεχόμενο αγωγής με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη στην άμεση περιεγχειρητική περίοδο.

Συνοπτικά, οι ασθενείς με σ. Cushing αναπτύσσουν τις εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου ή συνδρόμου X, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της σπλαχνικής παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας, της δυσανεξίας στους υδατάνθρακες και/ή του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, της διαταραχής πηκτικότητας και της αρτηριακής υπέρτασης ως άμεσης ή έμμεσης συνέπειας της χρόνιας περίσσειας γλυκοκορτικοειδών. Οι παραπάνω διαταραχές αυξάνουν το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που ευθύνεται για την αυξημένη θνησιμότητα αυτών των ασθενών. Κατά συνέπεια είναι σημαντική η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ειδικά εάν η θεραπευτική αγωγή δεν επαναφέρει στα φυσιολογικά τα επίπεδα κορτιζόλης ή εάν οι ασθενείς υποτροπιάσουν.

Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να μην επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την ύφεση του συνδρόμου. Η υπερομοκυστεΐναιμία και η ελαττωμένες συγκεντρώσεις φυλλικού που διαπιστώνονται σε ενεργό νόσο επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της ύφεσης, υποδηλώνοντας ότι ο συνεχής καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν σχετίζεται με αυτούς τους παράγοντες. Το διαταραγμένο μεταβολικό προφίλ είναι, επίσης, εμφανές από απεικονιστικές μελέτες που δείχνουν στεάτωση ήπατος (20% των ασθενών)⁽⁹⁾ και αυξημένο σπλαχνικό λίπος⁽¹⁰⁾. Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο χρήζουν αντιμετώπισης της υπερκορτιζόλαιμίας καθώς και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Ο σωματοτρόπος άξονας επηρεάζεται αρνητικά από την εξωγενή ή ενδογενή

υπερκορτιζόλαιμία (11), ο οποίος ελαττώνει την έκκριση αυξητικής ορμόνης GH καθώς και την ανταπόκριση της GH σε ποικίλα ερεθίσματα, προκαλώντας, όμως, ελάχιστες μεταβολές στον κυκλοφορούντα παράγοντα IGF-I.

Η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης που παρατηρείται στα παιδιά, οφείλεται κυρίως στην ιδιότητα των γλυκοκορτικοειδών να αναστέλλουν άμεσα την ανάπτυξη επιφυσιακού χόνδρου στα αναπτυσσόμενα μακρά οστά των παιδιών. Μετά από επάνοδο των επιπέδων κορτιζόλης στα φυσιολογικά, τα παιδιά με καθυστερημένο ρυθμό καθ' ύψους ανάπτυξης θα πρέπει να εκτιμηθούν και να αντιμετωπιστούν με GH όσο το δυνατόν συντομότερα, καθώς υπάρχει ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα που δίνει τη δυνατότητα πρόκλησης μιας αύξησης στην καθ' ύψους ανάπτυξη και απόκτησης ενός φυσιολογικού ύψους ενήλικου ατόμου. Εάν κριθεί απαραίτητη η καθυστέρηση της σύγκλεισης των επιφύσεων, μπορεί να γίνει αναστολή της ήβης των ασθενών με GnRH ανάλογα, παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητα αυτής της τακτικής.

Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με την αξία της θεραπείας υποκατάστασης GH σε ενήλικες. Μια ελαττωμένη ανταπόκριση GH σε GH εκκριταγωγά μπορεί να παραμείνει σε ενήλικες ασθενείς έως και 2 χρόνια μετά από επιτυχή θεραπεία του συνδρόμου⁽¹²⁾. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να γίνει υποκατάσταση GH, καθώς η GH προάγει την αύξηση της μυϊκής μάζας, την ελάττωση της μάζας του λιπώδους ιστού, την αύξηση της οστικής πυκνότητας και ένα αίσθημα καλής γενικής κατάστασης (well-being).

Υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που δείχνουν διαφορά στις κλινικές εκδηλώσεις του σ. Cushing μεταξύ ανδρών και γυναικών, με τις ερυθροϊώδεις ραβδώσεις, τη μυϊκή ατροφία, την οστεοπόρωση και τη νεφρολιθίαση να εμφανίζονται συχνότερα σε άνδρες⁽¹³⁾. Νεφρολιθίαση διαπιστώνεται περίπου στο 50% όλων των ασθενών, αλλά συνήθως οι λίθοι δεν είναι κλινικά εμφανείς. Η γοναδική δυσλειτουργία είναι συχνή και στα δύο φύλα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των γλυκοκορτικοειδών στον οστικό μεταβολισμό εκδηλώνονται με ελάττωση της οστικής πυκνότητας, παρόλο που η ακριβής επίπτωση δεν είναι γνωστή. Με βάση δεδομένα από μετρήσεις οστικής πυκνότητας με DEXA, η επίπτωση της οστεοπόρωσης σε ενήλικες με σ. Cushing ήταν περίπου 50%⁽¹⁴⁾. Η οστική απώλεια μπορεί να είναι πιο σοβαρή στο μη-ACTH εξαρτώμενο σε σχέση με το ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing⁽¹⁵⁾. Η υπερκορτιζόλαιμία στα παιδιά μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε ελάττωση της μέγιστης οστικής μάζας, αυξάνοντας προφανώς μακροπρόθεσμα τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν το οστικό μεταβολισμό σε πολλά επίπεδα, παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Η αναστολή της έκκρισης GH, ο υπογοναδισμός και οι επιδράσεις των αυξητικών παραγόντων στους ιστούς-στόχους, καθώς και οι άμεσες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στους οστεοβλάστες, μπορούν να ελαττώσουν την οστική πυκνότητα⁽¹¹⁾. Τα γλυκοκορτικοειδή ελαττώνουν τη σύνθεση του οστικού κολλαγόνου και αυξάνουν την αποδόμησή του, αναστέλλουν την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο με μηχανισμό ανεξάρτητο από τη βιταμίνη D και αναστέλλουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου από το νεφρικό σωληνάριο. Η παραθορμόνη PTH δεν φαίνεται να παίζει μείζονα ρόλο στην οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή.

Μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν συνολική βελτίωση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με σ. Cushing που θεραπεύηκαν επιτυχώς, ακόμα και επαναφορά της οστικής πυκνότητας στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από μια μέση χρονική περίοδο 9 ετών⁽¹⁶⁾. Κάτι τέτοιο μπορεί να εξηγηθεί με τη διατήρηση της δοκιδώδους αρχιτεκτονικής στην οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή, παρά την λέπτυνση των δοκίδων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την απώλεια δοκιδωτού οστού που χαρακτηρίζει τις άλλες μορφές οστεοπόρωσης. Ασθενείς με σοβαρή οστεοπενία διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος, με αποτέλεσμα η χρήση αντιαπορροφητικών φαρμάκων να είναι χρήσιμη και σε αυτούς. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η αλενδρονάτη επάγει ταχύτερη βελτίωση της οστικής πυκνότητας σε σχέση με την μεμονωμένη αντιμετώπιση της υπερκορτιζολαιμίας, προφανώς αποκαθιστώντας την ισορροπία μεταξύ οστικού σχηματικού και οστικής απορρόφησης. Παρά την έλλειψη μεγάλων προοπτικών μελετών σε ασθενείς με σ. Cushing, θεωρείται ωφέλιμη η επαρκής χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D και η υποκατάσταση ορμονών του φύλου σε άνδρες ή γυναίκες με υπογοναδισμό. Είναι ενθαρρυντικά και τα νέα δεδομένα για τη χρήση PTH σε οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή υποδηλώνοντας έναν δυνητικό ρόλο για αυτή την αναβολική θεραπεία⁽¹⁷⁾. Ο κίνδυνος κατάγματος παραμένει για κάποιο διάστημα μετά τη θεραπεία της υπερκορτιζολαιμίας και η απόφαση διακοπής της αντιαπορροφητικής αγωγής θα πρέπει να βασιστεί σε κλινική παρακολούθηση και μετρήσεις DEXA.

Τα γλυκοκορτικοειδή, επίσης, επηρεάζουν τη συμπεριφορά, τη διάθεση, τη δραστηριότητα και έναν αριθμό βιοχημικών αντιδράσεων του νευρικού συστήματος. Κατά συνέπεια, περισσότεροι από 70% των ασθενών με σ. Cushing - ανεξαρτήτως της αιτιολογίας του- μπορεί να παρουσιαστούν με πλήθος ψυχιατρικών ή ψυχολογικών διαταραχών (κατάθλιψη, αγχώδη διαταραχή, μανία, γνωσιακή δυσλειτουργία ή και ψύχωση). Σε αντίθεση με τους ενήλικες, η υπερκορτιζολαιμία στα παιδιά έχει συσχετιστεί με ψυχαναγκαστική συμπεριφορά

(obcessive-compulsive) ⁽⁴⁾.

Η επαναφορά των επιπέδων κορτιζόλης στα φυσιολογικά (με χειρουργική επέμβαση κατά προτίμηση, αλλά και με φαρμακευτική αναστολή της παραγωγής στεροειδών) είναι ο ιδανικός τρόπος αντιμετώπισης της κατάθλιψης και των άλλων ψυχολογικών συμπτωμάτων ⁽¹⁸⁾. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι λιγότερο αποτελεσματικά, μπορεί, όμως, να είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή κατά τη διάρκεια διερεύνησης των ασθενών.

Είναι συχνή η ελάττωση της βραχύχρονης μνήμης και της γνωσιακής λειτουργίας που μπορεί να παραμείνει για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά τη θεραπεία. Αυτές οι επιδράσεις σχετίζονται με ελάττωση του εμφανούς όγκου του εγκεφάλου που υποστρέφει βραδέως μετά τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας. Απαιτούνται μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης για να καθοριστεί εάν οι γνωσιακές, συναισθηματικές ή ανατομικές διαταραχές είναι πλήρως αναστρέψιμες. Μετά από επαναφορά των επιπέδων κορτιζόλης στα φυσιολογικά, η αγωγή μπορεί να συμπεριλάβει τόσο ψυχοθεραπευτικές στρατηγικές, όσο και χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων (αντικαταθλιπτικών, τρικυκλικών και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRIs) ή και βενζοδιαζεπινών σε περιπτώσεις σοβαρής αγχώδους διαταραχής (π.χ κλοναζεπάμης σε μικρές δόσεις).

Η αναπαραγωγική λειτουργία επηρεάζεται και αυτή συχνά σε ασθενείς με σ. Cushing. Οι άνδρες συνήθως εμφανίζουν χαρακτηριστικά υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, ενώ οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζουν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια, επινεφριδικό υπερανδρογονισμό με ακμή και/ή υπερτρέχωση και μεταβολικό σύνδρομο. Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να διαπιστωθεί και ήπια υπερπρολακτιναιμία.

Δε συνιστάται συνήθως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά την ενεργό φάση της νόσου στις γυναίκες, εξαιτίας του υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποκατάσταση της γοναδικής λειτουργίας μετά τη θεραπεία, οι άνδρες και οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θα πρέπει να επανελέγχονται 3 μήνες μετά από την επιτυχή θεραπεία και εάν δεν έχει αποκατασταθεί η γοναδική λειτουργία, μπορεί να γίνει υποκατάσταση των στεροειδών των γονάδων. Στις γυναίκες είναι δυνατή και η διαδερμική χορήγηση οιστρογόνων ώστε να ελαττωθούν οι επιδράσεις των οιστρογόνων στην ηπατική λειτουργία και πιθανώς και ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου.

Η υπερκορτιζολαιμία καταστέλλει τη θυρεοειδική λειτουργία, πιθανόν λόγω αναστολής της έκκρισης TRH και TSH και καταστολής του ενζύμου 5'-αποϊωδινάση που μετατρέπει την T4 σε ενεργό T3. Ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός

συνήθως επιμένει για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από τη χειρουργική αντιμετώπιση της υπερκορτιζολαιμίας, προκαλώντας κόπωση και άλλα μετεγχειρητικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με παρατεταμένα ελαττωμένα επίπεδα ελεύθερης T₄ (FT₄) θα πρέπει να λάβουν αγωγή υποκατάστασης με T₄, χρησιμοποιώντας ως τελικό θεραπευτικό στόχο τα επίπεδα της FT₄ στο πλάσμα και όχι της TSH. Σε υπερκορτιζολαιμία μειώνεται, επίσης, το ολικό κλάσμα των θυρεοειδικών ορμονών από τη μείωση της θυρεοσφαιρίνης TBG. Επιπλέον, η επιτυχής θεραπεία της υπερκορτιζολαιμίας μπορεί να αποκαλύψει μια προϋπάρχουσα πρωτοπαθή αυτοάνοση θυρεοειδική διαταραχή, που μπορεί να παρουσιαστεί ως υποθυρεοειδισμός ή ως παροδικός υπερθυρεοειδισμός⁽¹⁹⁾.

Η υπερκορτιζολαιμία όμως, μπορεί να είναι και υποκλινική (ελάχιστη αυτόνομη υπερέκκριση κορτιζόλης) σε τουλάχιστον 10% των επινεφριδικών τυχαιωμάτων (incidentalomas) (20). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το υποκλινικό σ. Cushing των επινεφριδικών αδενωμάτων μπορεί να σχετίζεται με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως ελαττωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένη αρτηριακή πίεση, υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξημένη μάζα σπλαχνικού λίπους. Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη έδειξαν, επίσης, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου που είχαν το ίδιο φύλο, ηλικία και δείκτη μάζας σώματος⁽²¹⁾. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με τυχαιώματα των επινεφριδίων και μικρού βαθμού υπερέκκριση κορτιζόλης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά και τακτικά για την ανίχνευση και αντιμετώπιση όλων των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου.

Πίνακας 1. Κλινική εικόνα συνδρόμου Cushing

1. Κεντρική παχυσαρκία, αύξηση βάρους, συσσώρευση λίπους στις υπερκλείδεις περιοχές, βουβάλειος ήβος
2. Πλασεληνοειδές, πληθωρικό προσωπείο
3. Εγγύς μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία
4. Λέπτυνση δέρματος, εκχυμώσεις και ερυθροϊώδεις ραβδώσεις
5. Διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή σακχαρώδης διαβήτης
6. Υπερλιπιδαιμία
7. Διαταραχή πηκτικότητας
8. Μεταβολικό σύνδρομο
9. Καθυστέρηση της καθ' ύψους ανάπτυξης στα παιδιά
10. Οστεοπενία ή κάταγμα
11. Ψυχιατρικές εκδηλώσεις, κυρίως με τη μορφή κατάθλιψης, μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης, συναισθηματικής αστάθειας

12. Υπέρταση
 13. Υπερτρίχωση
 14. Διαταραχές εμμήνου ρύσεως
 15. Ακμή
 16. Νεφρολιθίαση
 17. Ελαττωμένη libido
-

4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Από άποψη αιτιολογίας το ενδογενές σύνδρομο Cushing διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το αν οφείλεται σε υπερέκκριση ACTH (ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing) ή σε αυτόνομη υπερέκκριση κορτιζόλης (μη ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing) (Πίνακας 2).

4.1. *ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing*

Το ACTH-εξαρτώμενο σ.Cushing μπορεί να οφείλεται: 1) σε υπερέκκριση υποφυσιακής ACTH (νόσος Cushing), 2) σε έκτοπη υπερέκκριση ACTH (από μη υποφυσιακούς όγκους), και 3) σε έκτοπη υπερέκκριση CRH (υποφυσιακή υπερέκκριση ACTH εξαιτίας υπερέκκρισης CRH από μη υποθαλαμικούς όγκους). Το ιατρογενές ή τεχνητό σ. Cushing από εξωγενή χορήγηση ACTH είναι σπάνιο. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις προκαλούν αμφοτερόπλευρη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων και υπερέκκριση κορτιζόλης.

Συνολικά οι αιτίες του κορτικοτρόπο-εξαρτώμενου Cushing ευθύνονται για το 80-85% περίπου των περιστατικών. Το 80% αυτών οφείλονται σε αδενώματα υποφύσεως (νόσος Cushing), ενώ το υπόλοιπο 20% περίπου σε σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH⁽²²⁾.

Παρόλο που η νόσος Cushing είναι η πιο συχνή μορφή ενδογενούς σ. Cushing, λίγα είναι γνωστά για την υποκείμενη παθογένεια αυτών των υποφυσιακών όγκων. Σύμφωνα με την υποθαλαμική υπόθεση, η υπερέκκριση CRH (ή άλλων υποθαλαμικών παραγόντων) προκαλεί υπερπλασία των κορτικοτρόφων κυττάρων, τα οποία υφίστανται αδενωματώδη μεταβολή, πολλαπλασιάζονται και εκκρίνουν ACTH ανεξάρτητα από τη διέγερση από την CRH. Η έκκριση αυτή καταστέλλεται στη συνέχεια από την προκαλούμενη υπερκορτιζολαιμία. Σύμφωνα με την υποφυσιακή υπόθεση, το κορτικοτρόφο αδένωμα αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της απώλειας των φυσιολογικών περιορισμών στην κυτταρική ανάπτυξη. Το αδένωμα εκκρίνει στην περίπτωση αυτή μεγάλα ποσά ACTH και η χρόνια υπερκορτιζολαιμία καταστέλλει την έκκριση CRH. Καμία, όμως,

από τις δύο υποθέσεις δεν εξηγεί την αιτία της υπερέκκρισης CRH από τη μια πλευρά ή της αυτόνομης ανάπτυξης των κορτικοτρόφων από την άλλη.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η νόσος Cushing είναι μια πρωτοπαθής υποφυσιακή διαταραχή. Η διατομή του μίσχου της υπόφυσης δεν θεραπεύει τη νόσο Cushing. Η παρατεταμένη περίοδος ανεπάρκειας ACTH και κορτιζόλης και η επακόλουθη αποκατάσταση του φυσιολογικού κιρκάδιου ρυθμού των επιπέδων ACTH στο πλάσμα, η καταστολή με δεξαμεθαζόνη και ανταπόκριση στη CRH που διαπιστώνονται μετά από επιτυχή μικροαδενωματεκτομή, υποστηρίζουν την υποφυσιακή υπόθεση. Η νόσος Cushing επανεμφανίζεται στο 20% περίπου των ασθενών έως και 8 χρόνια μετά από αποδεδειγμένα επιτυχή θεραπεία, προφανώς εξαιτίας της ανάπτυξης υπολειμματικών κυττάρων του όγκου. Επιπλέον, τα κορτικοτρόφα αδενώματα είναι μονοκλωνικά, ενώ τα υπερπλαστικά κορτικοτρόφα είναι πολυκλωνικά, κάτι που έρχεται σε αντίθεση (αν και δεν το αποκλείει) με την υποθαλαμική υπερδιέγερση.

Οι κορτικοτρόποι όγκοι έχουν συνήθως διάμετρο μόνο λίγων χιλιοστών, κατά μέσο όρο 6 mm, και είναι μεγαλύτεροι από 1 cm (μακροαδενώματα) μόνο στο 6% των περιπτώσεων⁽²³⁾. Είναι γνωστό ότι εμφανίζουν ειδικά χαμηλή έκφραση του κυκλο-εξαρτώμενου αναστολέα p27 (cyclin-dependent inhibitor), υπερέκφραση της κυκλίνης E⁽²⁴⁾ και υψηλή έκφραση Ki67, ενδεικτική υψηλής δραστηριότητας κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η συχνότερη εντόπιση του συνδρόμου σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας πιθανόν να υποδηλώνει ότι τα οιστρογόνα παίζουν κάποιο ρόλο, ενώ διαπιστώνεται επικράτηση των άρρενων ασθενών στην προεφηβική νόσο Cushing⁽²⁵⁾.

Περισσότερα είναι γνωστά για τη σύνθεση και έκφριση της ACTH. Οι κορτικοτρόποι όγκοι εκφράζουν το γονίδιο της προπιομελανοκορτίνης (POMC), το πεπτιδικό προϊόν του οποίου διασπάται στη συνέχεια σε ACTH. Σε αντίθεση με τα περισσότερα μικροαδενώματα, αυτή η αντίδραση είναι σχετικά ανεπαρκής στα κορτικοτρόπα μακροαδενώματα, τα οποία εκκρίνουν μεγάλα ποσά POMC. Κάποια υποφυσιακά μακροαδενώματα είναι σιωπηλά και μπορούν να εκδηλωθούν μόνο με επιδράσεις από τη μάζα του όγκου (π.χ συμπίεση στο οπτικό χίασμα). Οι όγκοι αυτοί μπορεί να διαγνωστούν προεγχειρητικά και να παρακολουθηθούν μετεγχειρητικά με τη μέτρηση του ποσού POMC στο πλάσμα⁽²⁶⁾.

Οι όγκοι που προκαλούν νόσο Cushing είναι ανθεκτικοί στις αρνητικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών, αλλά παρόλα αυτά η έκφραση POMC και η έκφριση ACTH καταστέλλονται μερικώς από τις υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης στο 80% των περιπτώσεων⁽²⁷⁾. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν απώλεια έκφρα-

σης του υποδοχέα της ACTH στα κορτικοτρόφα, αυξημένη απενεργοποίηση της κορτιζόλης από την 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση (28) και ελαττωμένη έκφραση μιας πρωτεΐνης, η οποία σχετίζεται με την παλίνδρομη ρύθμιση των γλυκοκορτικοειδών⁽²⁹⁾. Αυτά τα δεδομένα εξηγούν κατά κάποιον τρόπο την αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή που εμφανίζεται στη νόσο Cushing. Το 90% περίπου των όγκων εκφράζουν τον υποδοχέα CRH-1, όπως διαπιστώνεται με την απελευθέρωση ACTH ως απάντηση στην εξωγενώς χορηγούμενη ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH). Οι όγκοι εκφράζουν, επίσης, τον υποδοχέα βαζοπρεσσίνης-3 (Vasopressin-3 receptor) και απαντούν στην βαζοπρεσσίνη και δεσμοπρεσσίνη in vitro και in vivo.

Έκτοπη έκκριση ACTH και άλλων POMC πεπτιδίων συνήθως εμφανίζεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα και καρκινοειδείς όγκους του βρογχικού δένδρου, αλλά και σε οποιοδήποτε σχεδόν ενδοκρινή όγκο πολλών διαφορετικών οργάνων (π.χ σε φαιοχρωμοκύττωμα, παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους, καρκινοειδές εντέρου). Το POMC mRNA στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς είναι μικρότερο από αυτό στην υπόφυση, ενώ το mRNA σε όγκους που εκκρίνουν ACTH τείνει να έχει το ίδιο ή μεγαλύτερο μέγεθος, υποδηλώνοντας ότι εναλλακτικές θέσεις έναρξης είναι υπεύθυνες για την μεταγραφή του γονιδίου σε φυσιολογικούς και νεοπλαστικούς μη υποφυσιακούς ιστούς. Εκτός από κάποιες σπάνιες εξαιρέσεις, η παραγωγή ACTH από αυτούς τους όγκους δεν υπόκειται σε αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση με γλυκοκορτικοειδή, είτε εξαιτίας της απουσίας υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών ή της ύπαρξης βλάβης σε αυτούς, είτε εξαιτίας μιας περισσότερο απόμακρης διαταραχής στη δράση των στεροειδών. Η έκφραση του γονιδίου POMC εμφανίζεται σε όλους τους τύπους καρκίνου των πνευμόνων, αλλά το σύνδρομο έκτοπης ACTH εμφανίζεται μόνο με τον κατά περίπτωση όγκο που εκφράζει μεγάλα ποσά mRNA υποφυσιακού μεγέθους.

Το σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH, όταν οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, ή μεταστατικό καρκίνο, μπορεί να έχει ταχεία έναρξη με σοβαρά κλινικά σημεία (υπέρταση, οίδημα, υποκαλιαιμία, μυϊκή αδυναμία και δυσανεξία στη γλυκόζη), παρόλο που σε μερικούς ασθενείς η παρανεοπλασματική καχεξία μπορεί να καλύψει την υπερκορτιζολαιμία. Αντίθετα, ο κλινικός φαινότυπος (και κάποια βιοχημικά χαρακτηριστικά) των καρκινοειδών μπορεί να μην διακρίνονται από αυτά της νόσου Cushing⁽²²⁾. Στο σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH, η μελέτη της ανθρώπινης κυτταρικής σειράς DMS-79 (ενός μοντέλου μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα), έχει δείξει ότι το POMC ενεργοποιείται από μεταγραφικούς παράγοντες διαφορετικούς από αυτούς της

υπόφυσης (συμπεριλαμβανομένων των E2F παραγόντων) (30), που έχουν την ικανότητα σύνδεσης με τον υποκινητή (promoter) σε μια μη μεθυλιωμένη κατάσταση⁽³¹⁾. Αντίθετα, τα καρκινοειδή που εμφανίζουν μια περισσότερο καλοήθη συμπεριφορά, δείχνουν έναν μοριακό φαινότυπο που πλησιάζει περισσότερο αυτόν των υποφυσιακών κορτικοτρόπων όγκων⁽³²⁾.

4.2. Μη ACTH-εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing

Το μη ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing μπορεί να οφείλεται σε υπερέκκριση κορτιζόλης από: 1) μονήρεις όγκους των επινεφριδίων, καλοήθεις (αδενώματα) ή κακοήθεις (καρκινώματα), ή 2) αμφοτερόπλευρη υπερπλασία ή δυσπλασία των επινεφριδίων⁽²⁷⁾. Το ιατρογενές ή τεχνητό σ. Cushing είναι συνήθως μη ACTH-εξαρτώμενο και προκαλείται από τη χορήγηση συνθετικών γλυκοκορτικοειδών, συνήθως για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το μη ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing οφείλεται σε μονήρη όγκο: αδένωμα επινεφριδίων στο 60% και καρκίνωμα επινεφριδίων στο 40% των περιπτώσεων. Πολύ σπάνιες επινεφριδικές αιτίες σ. Cushing είναι η μη ACTH-εξαρτώμενη μακροοζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων, η πρωτοπαθής μελαγχρωματική οζώδης επινεφριδική νόσος (είτε μεμονωμένη είτε ως μέρος του συμπλέγματος Carney) και το σύνδρομο McCune Albright^(27,33).

Η αιτιολογία αυτών των όγκων παραμένει άγνωστη. Υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις όπου αδενώματα ή καρκινώματα εμφανίζονται σε καταστάσεις χρόνιας περίσσειας ACTH και οζώδους υπερπλασίας, δεν υπάρχουν, όμως, δεδομένα ότι η υπερβολική διέγερση από την ACTH ή η αυξημένη ευαισθησία σε αυτή παίζουν ρόλο στην ανάπτυξή τους. Είναι μονοκλωνικά νεοπλάσματα, κάποια από τα οποία μπορεί να προκύπτουν από την έκφραση έκτοπων υποδοχέων συνδεδεμένων με G-πρωτεΐνη. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση ως απάντηση σε παράγοντες (π.χ β-αδρενεργικούς αγωνιστές), οι οποίοι δεν υπόκεινται σε αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση από γλυκοκορτικοειδή. Άλλοι όγκοι μπορεί να προκύπτουν από την υπερέκφραση υποδοχέων που ανευρίσκονται σε φυσιολογικά φλοιοεπινεφριδικά κύτταρα, όπως ο υποδοχέας της βαζοπρεσσίνης V3. Δεν φαίνεται να προκύπτουν από ενεργοποίηση μεταλλάξεων του υποδοχέα της ACTH και μπορεί να έχουν ή να μην έχουν μεταλλάξεις της Gai2 αδενυλικής κυκλάσης-ανασταλτικής πρωτεΐνης G. Κάποια αδενώματα μπορεί να έχουν μεταλλάξεις της Gs α-υπομονάδας και κάποια καρκινώματα να έχουν μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53. Είναι γνωστή, επίσης, η έκφραση της ανασταλτίνης (inhibin) σε φυσιολογικά ανθρώπινα επι-

νεφριδικά κύτταρα. Αυτή διεγείρεται από τις οδούς μεταβίβασης σημάτων της πρωτεΐνης κινάσης A και της C, συνδέεται σε επινεφριδικά κύτταρα και εκφράζεται, επίσης, σε αδενώματα επινεφριδίων που σχετίζονται με το σ. Cushing. Η ανασταλτίνη μπορεί να είναι ένας εξωκυττάριος ογκοκατασταλτικός παράγοντας, με αποτέλεσμα η έλλειψη έκκρισής της ή δράσεώς της να εμπλέκεται στη δημιουργία όγκων στα επινεφρίδια.

Νέα δεδομένα δείχνουν υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων της πρωτεΐνης β-catenin, ιδιαίτερα σε αδενώματα⁽³⁴⁾, και σπάνια μεταλλάξεων του PRKAR1A⁽³⁵⁾. Συνεχώς αναγνωρίζονται όλο και περισσότερες μοριακές μεταβολές που διακρίνουν τα φλοιοεπινεφριδικά καρκινώματα από τα αδενώματα: στα καρκινώματα είναι συχνή η απώλεια αλληλόμορφου ή η απώλεια αποτύπωσης στον γενετικό τόπο 11p15⁽³⁶⁾. Η απώλεια αυτή συσχετίζεται με υπερέκφραση του αυξητικού παράγοντα insulin-like growth factor II και ελαττωμένη έκφραση του p57/KIP2⁽³⁶⁾, μια διαταραχή της ισορροπίας που ευνοεί την κυτταρική ανάπτυξη. Μια ειδική μετάλλαξη γαμετικής σειράς του TP53 έχει συσχετιστεί με υψηλό ποσοστό φλοιοεπινεφριδικού καρκινώματος⁽³⁷⁾.

4.3 Σπάνιες αιτίες ACTH-εξαρτώμενον συνδρόμου Cushing

4.3.1 Σύνδρομα ψευδο-Cushing

Ως σύνδρομο Ψευδο-Cushing ορίζονται οι καταστάσεις εκείνες που συνοδεύονται από αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης και εκδηλώνουν όλα ή μερικά από τα κλινικά χαρακτηριστικά του αληθούς συνδρόμου Cushing, τα οποία όμως υποχωρούν αυτόματα, όταν η υποκείμενη διαταραχή διορθωθεί. Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν τον αλκοολισμό ή το σύνδρομο στέρησης αιθανόλης και ψυχιατρικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη, διαταραχές πανικού και ψυχωσικές καταστάσεις. Επίσης, στο σύνδρομο ψευδο-Cushing μπορούν να περιληφθούν καταστάσεις που εκδηλώνουν το φαινότυπο του συνδρόμου Cushing, αλλά δεν έχουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης (Πίνακας 3).

Έχουν προταθεί διάφορες εξηγήσεις για την υπερκορτιζολαιμία που συνοδεύει το ψευδο-Cushing στις περιπτώσεις κατάθλιψης και αλκοολισμού. Πιστεύεται ότι σε ασθενείς με κατάθλιψη η πρώιμη διαταραχή είναι η αυξημένη ενδογενής έκκριση CRH. Κατά συνέπεια, τα επινεφρίδια υπερπλάσσονται και υπεραπαντούν στην ACTH. Η αρνητική παλύνδρομη ρύθμιση της κορτιζόλης στα κορτικοτρόφα διατηρείται μεν, αλλά με αμβλυμμένη ανταπόκριση. Έτσι, η κατάθλιψη θεωρείται ως κατάσταση υπερέκκρισης CRH, ενώ το αληθές Cushing ως κατάσταση μειωμένης έκκρισης CRH. Στον αλκοολισμό παρατηρείται επίσης υπερέκκριση CRH με μερική μείωση της απάντησης των κορ-

τικοτρόφων κυττάρων στη διέγερση με CRH και στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της κορτιζόλης. Επίσης, στον αλκοολισμό, υπάρχει μείωση σύνδεσης της κορτιζόλης στην δεσμευτική σφαιρίνη των κορτικοειδών (CBG) με αποτέλεσμα αύξησης της ελεύθερης κορτιζόλης. Επί πλέον, μπορεί να υπάρχει και διαταραχή του μεταβολισμού της κορτιζόλης στο ήπαρ, λόγω της διαταραχής της ηπατικής βιολογίας από αιθανόλη. Τέλος, γενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την κλινική έκφραση του συνδρόμου στα άτομα με αλκοολισμό (27).

4.3.2 Σύνδρομο έκτοπης έκκρισης CRH

Στο σύνδρομο έκτοπης έκκρισης CRH που είναι σπάνιο, οι ασθενείς έχουν ποικιλία όγκων, συχνότερα καρκινοειδών.

4.3.3 Έκτοπη έκκριση πεπτιδίου απελευθέρωσης γαστρίνης (*gastrin-releasing peptide*)

Έχει αναφερθεί μια περίπτωση μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς με έκκριση πεπτιδίου απελευθέρωσης γαστρίνης, που έδρασε σε συνδυασμό με την υποθαλαμική CRH προκαλώντας σ. Cushing. Υπάρχει, όμως, διαφωνία σχετικά με το αν το πεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης έχει κάποια επίδραση από μόνο του στην έκκριση της ACTH.

4.3.4 Σύνδρομο Cushing από εξωγενή χορήγηση ACTH

Οι ασθενείς αυτοί έχουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις με αυτούς που εμφανίζουν ενδογενή υπερέκκριση ACTH, γι' αυτό και χρειάζεται προσεκτική λήψη ιστορικού και αναζήτηση των σημείων των ενέσεων.

4.4 Σπάνιες αιτίες μη ACTH-εξαρτώμενου συνδρόμου Cushing

4.4.1 Αμφοτερόπλευρη μικροοζώδης υπερπλασία

Η παθογένεια αυτής της κατάστασης παραμένει άγνωστη. Υπάρχουν ενδείξεις για την εντόπιση του γονιδίου στο χρωμόσωμα 2p16, ενώ θεωρείται ότι το γονίδιο POMC δεν ευθύνεται. Το γονίδιο μπορεί να κωδικοποιεί έναν ογκοκατασταλτικό παράγοντα που επηρεάζει πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους, φαίνεται, όμως, απίθανο να υπάρχει ένα γονίδιο που να λειτουργεί ως ογκογονίδιο, αυξητικός παράγοντας ή διαρκώς ενεργός υποδοχέας αυξητικού παράγοντα. Έχει αναφερθεί μια κυκλοφορούσα ανοσοσφαιρίνη που διεγέρει τη στεροϊδογένεση

και την ανάπτυξη των επινεφριδικών κυττάρων, παραμένει, όμως, αδιευκρίνιστο γιατί μόνο τα κύτταρα που σχηματίζουν τα οξίδια, και όχι τα παρεμβάλλοντα κύτταρα είναι ευαίσθητα στη διέγερση από αυτά τα αυτοαντισώματα. Σε τέτοιους ασθενείς ή στις οικογένειές τους δεν εντοπίζονται συχνά άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, ούτε έχει διαπιστωθεί από άλλους ερευνητές μια ανοσοολογική διαταραχή ή ανοσοσφαιρίνες που διεγείρουν τα επινεφρίδια.

4.4.2 Αμφοτερόπλευρη μακροοξώδης υπερπλασία

Η μη ACTH-εξαρτώμενη μακροοξώδης υπερπλασία των επινεφριδίων χαρακτηρίζεται σε πολλές περιπτώσεις από έκτοπη έκφραση υποδοχέων που δεν είναι παρόντες υπό φυσιολογικές συνθήκες ή από αυξημένη έκφραση υποδοχέων που είναι συνήθως παρόντες (eutopic expression)⁽³³⁾. Η έκκριση κορτιζόλης σε αυτούς τους ασθενείς προκαλείται από την ενεργοποίηση λειτουργικών μεμβρανικών υποδοχέων, όπως π.χ για το γαστρικό αναστατικό πεπτίδιο GIP (τροφο-εξαρτώμενο Cushing), την αγγειοπεσίνη, τις κατεχολαμίνες, την ιντερλευκίνη-1, τη λεπτίνη, την ωχρινοποιητική ορμόνη LH, τη σεροτονίνη ή και πιθανότατα άλλα μη αναγνωρισμένα προσδετικά μόρια⁽³³⁾. Το γεγονός ότι αυτοί οι υποδοχέις μπορεί να είναι παρόντες στην αμφοτερόπλευρη μακροοξώδη υπερπλασία των επινεφριδίων που σχετίζεται με υποκλινικό σ. Cushing δίνει έμφαση στον δυνητικό αιτιοπαθογενετικό τους ρόλο. Οι αιτίες της μη φυσιολογικής έκφρασης αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστές. Τέτοιοι υποδοχέις εκφράζονται και σε μονήρη αδενώματα, αλλά πολύ σπανιότερα. Επινεφρίδια ασθενών με ACTH-εξαρτώμενη νόσο δείχνουν, επίσης, έκφραση υποδοχέων του γαστρικού αναστατικού πεπτιδίου⁽³⁸⁾. Η ενεργοποίηση της οδού του υποδοχέα ACTH μπορεί να σχετίζεται με περίσσεια έκφραση υποδοχέων του GIP, που προκαλεί τελικά μη ACTH-εξαρτώμενη νόσο. Τέλος, έχει ταυτοποιηθεί ένας διαρκώς ενεργός μεταλλαγμένος υποδοχέας ACTH σε ασθενή με μη ACTH-εξαρτώμενο σ. Cushing⁽³⁹⁾.

4.4.3 Πρωτοπαθής μελαγχρωματική οξώδης επινεφριδική νόσος

Η πρωτοπαθής μελαγχρωματική οξώδης επινεφριδική νόσος χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία μικρών οξιδίων στα επινεφρίδια που μπορεί να μην διακρίνονται στον απεικονιστικό έλεγχο. Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς τα κλινικά σημεία μπορεί να είναι ήπια και να εμφανίζονται κυκλικά. Μπορεί να είναι σποραδική ή μέρος του συμπλέγματος Carney (ενός αυτοσωμικά επικρατούς συνδρόμου πολλαπλής νεοπλασίας). Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφα-

νίζονται στην όψιμη παιδική ηλικία ή σε νέους ενήλικες⁽⁴⁰⁾.

Από τις σπάνιες μορφές οικογενεούς σ. Cushing, το σύμπλεγμα Carney είναι το πιο συχνό και απαιτεί επαγρύπνηση εφ' όρου ζωής για δυνητικές θανάσιμες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών μυξωμάτων. Σε περίπου 45% των ασθενών με το σύμπλεγμα αυτό και ασθενών με τη σποραδική πρωτοπαθή μελαγχρωματική οξώδης επινεφριδική νόσο διαπιστώνονται μεταλλάξεις γαμετικής σειράς της ρυθμιστικής υπομονάδας R1A της πρωτεΐνικης κινάσης A (PRKAR1A). Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν μια παράδοξη αύξηση της έκκρισης κορτιζόλης ως απάντηση στη δεξαμεθαζόνη, που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών.

4.4.4 Σύνδρομο McCune-Albright

Το σύνδρομο McCune Albright οφείλεται σε μια μεταζυγωτική ενεργοποιητική μεταλλάξη στο γονίδιο GNAS1. Ο ιστικός μωσαϊκισμός που προκύπτει οδηγεί σε έναν φαινότυπο που ποικίλλει και η νόσος μπορεί να εμφανιστεί στις πρώτες λίγες εβδομάδες ζωής. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε συνεχή στεροϊδογέννεση στα προσβεβλημένα επινεφριδικά οξίδια. Μεταλλάξεις του GNAS1 έχουν εντοπιστεί, επίσης, και στην μη ACTH-εξαρτώμενη μακροοξώδη υπερπλασία των επινεφριδίων.

Πίνακας 2: Αιτίες συνδρόμου Cushing

Αναλογία	Γυναίκες: άνδρες
----------	------------------

ACTH-εξαρτώμενο

Νόσος Cushing	70%	3,5: 1,0
Σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH	10%	1:1
Άγνωστη πηγή ACTH	5%	5:1

Μη ACTH-εξαρτώμενο

Αδένωμα επινεφριδίων	10%	4:1
Καρκίνωμα επινεφριδίων	5%	1:1
Μακροοξώδης υπερπλασία	<2%	1:1
Πρωτοπαθής μελαγχρωματική οξώδης νόσος επινεφριδίων	<2%	1:1
Σύνδρομο McCune-Albright	<2%	1:1

Πίνακας 3. Καταστάσεις ψευδο-Cushing

α. Καταστάσεις με υπερκορτιζόλαιμία και φαινότυπο Cushing:

- Καταστάσεις stress:
 - φυσικό stress
 - συναισθηματικό
 - σοβαρή νόσος
- Αλκοολισμός:
 - χρόνιος ενεργός αλκοολισμός
 - σύνδρομο στέρησης αιθανόλης
- Ψυχιατρικές διαταραχές: κατάθλιψη
 - νευρογενής ανορεξία
 - βιουλιμία
 - ψυχώσεις
 - διαταραχές πανικού
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Παθολογική παχυσαρκία
- Πρωτοπαθής αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή
- Αρρύθμιστος διαβήτης

β. Καταστάσεις με ευκορτιζόλαιμία και φαινότυπο Cushing:

- Παχυσαρκία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στον ενήλικα
- Λοίμωξη HIV
- Υπερευαισθησία στη δράση των γλυκοκορτικοειδών
- Διαταραχή καταβολισμού κορτιζόλης

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:117-123
2. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, 44:717-722
3. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006, 367:1605-1617
4. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler Jr GB, Nieman LK, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis and therapy. *N Engl J Med* 1994, 331:629-636
5. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP. Blood pressure in children and

- adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical care. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:1734-1738
6. Fallo F, Sonino N, Barzon L, Pistorello M, Pagotto U, Paoletta A, Boscaro M. Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *Am J Hypertens* 1996, 9:77-80
 7. Melanson KJ, McInnis KJ, Rippe JM, Blackburn G, Wilson PF. Obesity and cardiovascular disease risk: research update. *Cardiol Rev* 2001, 9:202-207
 8. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3662-3666
 9. Rockall Ag, Sohaib SA, Evans D et al. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *Eur J Endocrinol* 2003, 149:543-548
 10. Rockall Ag, Sohaib SA, Evans D et al. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2003, 149:561-567
 11. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998, 19:717-797
 12. Feldt-Rasmussen U, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Bramnert M, Hernberg-Stahl E et al. KIMS International Study Board on behalf of KIMS Study Group. Growth hormone deficiency and replacement in hypopituitary patients previously treated for acromegaly or Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2002, 146:67-74
 13. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:1554-1558.
 14. Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB. Osteoporosis in Cushing's syndrome. *Front Horm Res* 2002, 30:60-72
 15. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J* 2003, 50:1-7
 16. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, 36:229-234
 17. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000, 15:944-951
 18. Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR, Besser GM. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. *Q J Med* 1979, 48:465-472
 19. Stratakis C, Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield E, Chrousos GP. Thyroid function in children with Cushing disease before and after transphenoidal surgery. *J Paediatr* 1997, 131:905-909
 20. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:637-644
 21. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:998-1003
 22. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to

- ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4955-4962
23. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:4963-4969
24. Jordan S, Lidhar K, Korbonits M, Lowe DG, Grossman AB. Cyclin D and cyclin E expression in normal and adenomatous pituitary. *Eur J Endocrinol* 2000, 143: R1-6
25. Storr HL, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Savage MO. Prepubertal Cushing's disease is more common in males, but there is no increase in severity at diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3818-3820
26. Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003, 149: 79-90
27. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998, 19:647-672
28. Morris DG, Kola B, Borboli N et al. Identification of adrenocorticotropin receptor messenger ribonucleic acid in the human pituitary and its loss of expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 6080-6087
29. Bilodeau SSV-K, Figarella-Branger D, Brue T, Drouin J. [OR32-2] Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in Cushing's disease. Endocrine Society's 87th Annual Meeting 2005, San Diego, CA, June 4-7, 2005. (<http://www.endo-society.org>) (accessed October 2005)
30. Picon A, Bertagna X, de Keyzer Y. Analysis of the human proopiomelanocortin gene promoter in a small cell lung carcinoma cell line reveals an unusual role for E2F transcription factors. *Oncogene* 1999, 18: 2627-2633
31. Newell-Price J, King P, Clark AJ. The CpG island promoter of the human proopiomelanocortin gene is methylated in nonexpressing normal tissue and tumors and represses expression. *Mol Endocrinol* 2001, 15: 338-348
32. Pascual-Le Tallec L, Dulmet E, Bertagna X, de Keyzer Y. Identification of genes associated with the corticotroph phenotype in bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:5015-5022
33. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001, 22:75-110
34. Tissier F, Cavard C, Groussin L et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2005, 65: 7622-7627
35. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F et al. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res* 2003, 63: 5308-5319
36. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2001, 61: 6762-6767
37. Iatronico AC, Pinto EM, Domenice S et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4970-4973

38. Swords FM, Aylwin S, Perry L et al. The aberrant expression of the gastric inhibitory polypeptide (GIP) receptor in adrenal hyperplasia: does chronic adrenocorticotropin exposure stimulate up-regulation of GIP receptors in Cushing's disease? *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:3009-3016
39. Swords FM, Baig A, Malchoff DM et al. Impaired desensitization of a mutant adrenocorticotropin receptor associated with apparent constitutive activity. *Mol Endocrinol* 2002, 16: 2746-2753
40. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4041-4046

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

- 1. Η επίπτωση των σ. Cushing ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος είναι:**
- α) 0,5 – 2,2
 - β) 2,5 – 10
 - γ) 10 – 15
 - δ) 15 – 20
- 2) Ποιό είναι καλύτερο κλινικό σημείο για διάγνωση σ. Cushing**
- α) Η κεντρική παχυσαρκία
 - β) Το πανσεληνοειδές προσωπείο
 - γ) Η εύκολη δημιουργία εκχυμώσεων
 - δ) Οι ερυθρές ραβδώσεις στην κοιλιά
- 3) Η αρτηριακή υπέρταση στο σ. Cushing**
- α) Παρατηρείται σε ποσοστό <50%
 - β) Είναι πολυπαραγοντική
 - γ) Απουσιάζει συνήθως στα παιδιά
 - δ) Είναι συχνότερη στο μη ACTH εξαρτώμενο Cushing
- 4) Ποιό είναι λάθος**
- α) Στο σ. Cushing έχουμε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης
 - β) Αυξάνονται οι VLDL λιποπρωτεΐνες
 - γ) Αυξάνεται η HDL
 - δ) Όλα τα ανωτέρω

5) Τα γλυκοκορτικοειδή

- α) Ελαττώνουν τη σύνθεση του οστικού κολλαγόνου
- β) Εμποδίζουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο
- γ) Αναστέλλουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάρια
- δ) Ολα τα ανωτέρω

6) Το ACTH εξαρτώμενο σ. Cushing

- α) Είναι το 80% του συνόλου του σ. Cushing
- β) Πιστεύεται ότι είναι πρωτοπαθής υποφυσιακή νόσος
- γ) Είναι συνήθως μακροαδενώματα
- δ) Το Α και Β

7) Στο σ. έκτοπης έκκρισης ACTH

- α) Είναι σπάνια η υποκαλιαιμία
- β) Δεν παρατηρείται αρτηριακή υπέρταση
- γ) Προκαλείται υπολειτουργία του ενζύμου 11β υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση
- δ) Είναι συχνό στο βρογχογενές καρκίνωμα των πνευμόνων και στο καρκινοειδές

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

α, β, γ, δ, δ, γ