

SYNDROMA CUSHING I HIPERTENZIJA

Zorana Penezić

S a ž e t a k: Cushing-ov sindrom je kliničko stanje nastalo zbog dugotrajne ekspozicije prekomernoj sekreciji kortizola, a karakteriše se gubitkom normalnog feedback mehanizma osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, kao i gubitkom normalnog cirkadijalnog ritma sekrecije kortizola. Pacijent, 31 godina, upućen je u Institut u cilju ispitivanja, a pod sumnjom na hiperkorticism. Poslednjih 6 meseci primećuje tamniju prebojenost kože, nagli porast u telesnoj težini i slabost mišića potkolenica. Na prijemu tipičan kušingoidni habitus, pletora lica, centripetalna gojaznost uz redukciju glutealne muskulature, hipotrofija ekstremiteta i lividne strije sa defektom potkožnog tkiva, uz hipertenziju u rasponu od 150/90 do 200/110mmHg. Rutinske laboratorijske analize pokazale su hiperglikemiju i hipokalemiju uz značajnu kaliurezu. Nadjen je izostanak dnevnog ritma sekrecije kortizola; izostanak supresije kortizola u niskodoznom i visokodoznom deksametazon supresionom testu; uz granično povišen ACTH. Nivo 5-HIAA u urinu povišen. MR pregled abdomena i hipofizne regije pokazao je uredan nalaz. U CRF stimulacionom testu ne dolazi do značajnog odgovora kortizola, samo 7% u odnosu na bazalnu vrednost, uz značajan skok ACTH od 87%. CT grudnog koša pokazao je u apikalnom segmentu gornjeg rebrnja desno kružnu promenu promera 14mm. Uradjena je klinasta resekcija gornjeg desnog rebrnja. Imunohistohemijski tumorske ćelije pokazuju izrazitu imunopozitivnost na sinaptofizin i NSE. Postoperativni tok uredan, uvedena supstitucija hidrokortizonom. Šest meseci posle pacijent normotenzivan bez terapije uz normalnu glikoregulaciju, a stigmata hiperkorticism u značajnoj regresiji. Hipertenzija se javlja u oko 80% bolesnika sa Cushing-ovim sindromom. Karakteriše se izmenom cirkadijalnog ritma sa gubitkom noćnog pada arterijskog pritiska, a često su prisutni i klinički znaci oštećenja ciljnih organa. Etiologija je multifaktorijalna, razvoj hipertenzije rezultat je interreakcije faktora koji regulišu volumen plazme, perifernu vaskularnu rezistenciju i minutni volumen, a svi su povećani u Cushing-ovom sindromu. Kod pacijenata sa ACTH-zavisnim Cushing-ovim sindromom hipertenzija je češća, što upućuje na ulogu prekursora sa mineralokortikoidnom aktivnošću kao što su kortikosteron i DOC. Značajni su i mineralokortikoid nezavisni mehanizmi razvoja hipertenzije u hiperkorticismu kao što su: povećana sinteza angiotenzinogena, time i povećan nivo angiotenzina; pojačana glukokortikoidima posredovana vaskularna reaktivnost na vazokonstriktorne supstance; inhibicija ekstraneuronskog preuzimanja i degradacije kateholamina posredstvom COMT; supresija vazodilatatornih sistema uključujući azot oksid sintazu, prostacikline i kinin-kalikrein sistem; postoji povećan volumen plazme i ekstracelularne tečnosti kao posledica premeštanja tečnosti iz intracelularnog u ekstracelularni prostor; a povećanje minutnog volumena nastaje i zbog povećanja produkcije adrenalina usled porasta aktivnosti PNMT u srčini nadbubrega. Glukokortikoidi imaju i efekte na kardiovaskularnu regulaciju preko mineralokortikoidnih i glikokortikoidnih receptora u CNS-u. Epidemiološki podaci upućuju da hipertenzija doprinosi morbiditetu i mortalitetu u Cushing-ovom sindromu.

K l j u č n e r e č i: Cushing-ov sindrom, hipertenzija, ektopična ACTH sekrecija.

Ass. dr Zorana Penezić
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije

S u m m a r y: Endogenous Cushing's syndrome is a clinical state resulting from prolonged, inappropriate exposure to excessive endogenous secretion of cortisol and hence excess circulating free cortisol, characterized by loss of the normal feedback mechanisms of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the normal circadian rhythm of cortisol secretion. The etiology of Cushing's syndrome may be excessive ACTH secretion from the pituitary gland, ectopic ACTH secretion by nonpituitary tumor, or excessive autonomous secretion of cortisol from a hyperfunctioning adrenal adenoma or carcinoma. A 31 year-old men with 6-month history of hyperpigmentation, weight gain and proximal myopathy was referred to Institute of Endocrinology for evaluation of hypercortisolism. At admission, patient had classic cushingoid habit with plethoric face, dermal and muscle atrophy, abdominal striae rubrae and centripetal obesity, with hypertension ranging from 150/90 to 200/110mmHg. The standard laboratory data showed hyperglycaemia and hypokaliemia with high potassium excretion level. The circadian rhythm of cortisol secretion was blunted, with moderately elevated ACTH level, and without cortisol suppression after low-dose and high-dose dexamethasone suppression test. Urinary 5HIAA was elevated. Abdominal and sellar region magnetic resonance imaging was negative. CRH stimulation resulted in ACTH increase of 87% of basal, but without significant increase of cortisol level, only 7%. Thoracal CT scan revealed 14mm mass in right apical pulmonary segment. A wedge resection of anterior segment of right upper lobe was performed. Tumor cells were immunoreactive for synaptophysin and neuron-specific enolase. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged on glucocorticoid supplementation. Signs of Cushing's syndrome were in regression, and patient remained normotensive and normoglycaemic without therapy.

The prevalence of hypertension in Cushing's syndrome is approximately 80% with high diagnostic utility. The hypertension is characterized by an alteration in the blood pressure circadian rhythm with loss of the nocturnal drop, and clinical evidence of end-organ damage. The development of hypertension reflects interplay of factors regulating plasma volume, peripheral vascular resistance, and cardiac output, and all of them are increased in Cushing's syndrome. In patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome hypertension is more frequent implying that, in addition to cortisol, hypersecretion of other steroid biosynthesis intermediates such corticosteron and DOC, contributes to hypertension. Glucocorticoides appear to cause hypertension by mineralocorticoid-independent mechanisms including: increased production of angiotensin II; enhanced glucocorticoid-mediated vascular reactivity to vasoconstrictors; inhibition of extraneuronal uptake and degradation of catecholamines; inhibition of vasodilatory systems such as kinins and prostaglandin's, shift in Na⁺ from intracellular to extracellular compartment; and increased cardiac output from the increased production of adrenalin due to enhanced PNMT activity in adrenal medula. In addition, glucocorticoids may exert some hypertensive effects on cardiovascular regulation through the CNS, via glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. It is likely that the hypertension contributes to morbidity and mortality in Cushing's syndrome.

Uvod

Cushing-ov sindrom je multisistemska bolest nastala kao posledica dejstva povišenih koncentracija kortikosteroida koji dovode do promena praktično svih organa i tkiva, najčešće u direktnoj proporciji sa dužinom i stepenom hiperkorticizma. Takođe se može definisati kao skup simptoma i znakova nastalih kao rezultat izloženosti svih tkiva

visokim koncentracijama kortikosteroida. Etiološki hiperkorticizam se deli u dve kategorije, egzogeni i endogeni. Endogeni Cushing-ov sindrom deli se u dve osnovne kategorije: ACTH zavisni Cushing-ov sindrom (60–80%) u koji spadaju Morbus Cushing i ektopična sekrecija ACTH/CRH (oko 15%); i ACTH nezavisni Cushing-ov sindrom kome pripadaju adenom i karcinom nadbubrega, mikronodularna adrenalna hiperplazija i makronodularna adrenalna hiperplazija (1, 2). Meador i saradnici 1962. godine uvode koncept ektopične sekrecije hormona (3), a najčešće je kod mikrocelularnog karcinoma pluća, zatim karcinoida, posebno bronha i timusa, medularnog karcinoma, feohromocitoma, paraganglioma, tumora pankreasnih ostrvaca, ovarijuma, cerviksa, prostate, a opisana je i kod ne-neoplastične inflamatorne mase. Postoje i nove još uvek neprecizno klasifikovane varijante, a to su: tumor intermedijarnog lobusa, hipofizna hiperplazija, preklinički i subklinički Cushing-ov sindrom i GIP zavisna hipersekrecija kortizola.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, 31 godina, hospitalizovan u cilju ispitivanja, a pod sumnjom na Cushing-ov sindrom. Poslednjih 6 meseci primećuje tamniju prebojenost kože, nagli porast u telesnoj težini uz pojavu ljubičastih strija i slabost mišića potkolenica. Nekoliko godina unazad ima povišen pritisak, a poslednjih meseci verifikovane vrednosti do 200/110 mmHg. zbog pogoršanja opšteg stanja, hiperglikemije sa ketonurijom i hipokalemijske alkalozije primljen u regionalnu bolnicu odakle je upućen u Institut. Druge tegobe, oboljenja i operacije negira.

Klinički nalaz na prijemu: centripetalna gojaznost, ITM 32,1 kg/m², znak Cushing-ovog sindroma, „facies lunata” sa pletorom, „buffalo hump”, redukcija glutealne muskulature uz hipotrofiju ekstremiteta i lividne strije sa defektom potkožnog tkiva u aksilama, na truhu i butinama. Ostali nalaz uredan. Rutinske laboratorijske analize pokazale su ubrzanu sedimentaciju, hiperglikemiju sa glikozurijom, hipertrigliceridemiju i hipokalijemiju uz povećanu kaliurezu. Intenzifikovanom insulinskom terapijom postignuta zadovoljavajuća glikoregulacija, a elektrolitni disbalans korigovan primenom visokih doza kalijuma.

Primenjena višestepena antihipertenzivna terapija: enalapril 40 mg/dan, furosemid 40 mg/dan, nifedipin 60 mg/dan i spironolaktom 100 mg/dan. Vrednosti arterijskog pritiska održavaju se u rasponu od 150/90 do 200/100 mmHg.

Endokrinološkim testiranjem nađen je izostanak dnevnog ritma sekrecije kortizola; izostanak supresije kortizola u niskodoznom i visokodoznom deksametazon supresionom testu; izostanak odgovara kortizola u testu insulinske hipoglikemije, uz granično povišen nivo ACTH. Tiroksin, TSH, prolaktin, FSH i LH u granicama normalnih vrednosti. Nivo 5-HIAA u urinu povišen u dva uzorka (103; 106 mmol/24h). Kateholamini u 24h urinu u granicama normalnih vrednosti.

Rendgenografija srca i pluća, ultrasonografski pregled abdomena i štitaste žlezde, oftalmološki pregled i magnetna rezonanca hipofize i abdomena, pokazali su uredan nalaz.

Obavljenim funkcionalnim ispitivanjima potvrđena dijagnoza hiperkorticizma, ali rezultati nisu bili dovoljno konkluzivni u diferenciranju hipofizne i ektopične forme bolesti zbog čega je urađen CRF stimulacioni test (Tabela 1). U testu ne dolazi do značajnog odgovora kortizola (skok od 7% u odnosu na bazalnu vrednost), uz značajan skok ACTH (skok od 87%).

Tabela 1.

	-15	0 min.	15	30	45	60	90	120
ACTH (pg/mL)	144	307	422	195	149	292	212	174
kortizol (nmol/L)	1846	1810	1770	1952	1943	1956	1785	1940

Kompjuterizovana tomografija grudnog koša: u apikalnom segmentu gornjeg režnja desno vidi se kružna promena, oštro ograničena, mekotkivna formacija promera 14x12 mm. U bazalnom posteriornom segmentu donjeg režnja desno mekotkivna formacija 18 mm koja je peteljkom vezana za pleuru, karakteristikama odgovara pleuralnim adhezivnim promenama. Bronhoskopija je pokazala u celosti uredan endoskopski nalaz. Mikroskopski, dobijeni materijal čini sluz i fragmenti regularnog epitela bronha respiratornog tipa. Fiberaspirat bakteriološki sterilan.

Na osnovu svih obavljenih, u datom momentu dostupnih ispitivanja, zaključeno je da se radi o ACTH sekretujućem tumoru pluća. Pacijent preveden u Centar za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti, gde je urađena parcijalna resekcija desnog gornjeg i desnog donjeg plućnog režnja.

Histopatološki nalaz: naizgled jasno ograničen tumor promera 14x22 mm, beličasto žućkaste boje, homogene građe (vrh gornjeg režnja). U donjem režnju promena sličnih makroskopskih osobina 8x8 mm. Tumor gornjeg režnja građen od solidnih polja uniformnih, okruglih, sitnih ćelija sa eozinofilnom citoplazmom i tamnim centralno postavljenim jdrima. Mitoze su retke, stroma oskudna. U okolini tumora polje nekroze sa dosta limfocita i makrofaga. Imunohistohemijski tumorske ćelije pokazuju izrazitu imunopozitivnost na sinaptofizin i neuron-specifičnu enolazu (NSE), što ukazuje na tumor porekla APUD ćelija sa varijabilnom hormonskom aktivnošću. U daljem segmentu nema infiltracije tumorskog tkiva, jasno polje kompletne koagulacione nekroze sa obstruisanim, tromboziranom krvnim sudom u centru.

Postoperativni tok uredan, uvedena supstitucija hidrokortizonom. Pacijent normotenzivan bez terapije, dobra glikoregulacija održava se samo dijetetskim režimom. ACTH stimulacionim testom potvrđen hipokorticizam. Supstitucionna doza hidrokortizona redukovana na 15 mg/dan. Šest meseca posle operacije klinički značajna regresija stigmata hiperkorticizma uz održavanje jatrogenog hipokorticizma.

Diskusija

Poznato je da je u praksi najveći problem diferencijalna dijagnoza ACTH sekretujućeg adenoma hipofize i ektopične ACTH sekrecije. Novija istraživanja iz oblasti molekularne biologije objašnjavaju osnovu problema, zbog čega je predložena podela na dva entiteta, sindrom ektopičnog kortikotrofa i aberantna ACTH sekrecija (4). Dominantni predstavnik za sindrom ektopičnog kortikotrfa je karcinoid bronha. Kliničke karakteristike odgovaraju onima kod Cushingove bolesti, a deo u klasičnim dinamskim testovima odgovara kao pituitarni kortikotrofni adenom. Skoro trećina suprimuje sekreciju kortizola u visokodoznom deksametazon supresionom testu, a opisan je i skok ACTH na CRH stimulaciju. Ovi tumori eksprimiraju „kortikotropni fenotip”: visok nivo prohormon konvertaza, POMC mRNA 1200 nt, glukokortikoidne receptore i receptore za vazopresin. Prikazan je pacijent koji odgovara ovom podtipu ektopične sekrecije. Nasuprot tome kod aberantne ACTH sekrecije, čiji je glavni predstavnik karcinom pluća, dominira gubitak mišićne mase, kaheksija, hiperpigmentacija, sa najčešće brzim fatalnim ishodom. Laboratorijski nivo ACTH je veoma visok uz klasičan odgovor u dinamskim testovima. Ovi tumori ne eksprimiraju pomenuti fenotip.

Klinička slika Cushing-ovog sindroma obuhvata skup simptoma i znakova kao što su: centripetalna gojaznost; pletora; slabost, proksimalna miopatija; intolerancija glukoze; hipertenzija, psihičke izmene; pojava hematoma; hirsutizam; oligomenoreja ili amenoreja, odnosno impotencija; akne; masna koža; strije, edemi u predelu skočnog zgloba; bolovi u leđima, suženje intervertebralnih prostora, frakture; polidipsija, poliurija; kalkuloza bubrega; hiperpigmentacije; glavobolja; Pitiriasis versicolor; abdominalni bolovi i dr., ali ni jedan od njih ponaosob nije uvek prisutan ili patognomičan (5). Hipertenzija se javlja u oko 80% bolesnika sa Cushing-ovim sindromom, diskriminacioni index za dijagnozu je 5,1 (6). Kod dece i adolescenata sa Cushing-ovim sindromom hipertenzija se javlja u 45% obolelih (7) i u oko 20% pacijenata na terapiji sintetskim glukokortikoidima. Hipertenzija se karakteriše izmenom cirkadijalnog ritma sa gubitkom noćnog pada arterijskog pritiska. Često su prisutni i klinički znaci oštećenja ciljnih organa uključujući retinopatiju, kardiomegaliju i elektrokardiografske znake ishemije miokarda i hipertrofije leve komore.

Etiologija hipertenzije u Cushing-ovog sindromu je multifaktorijalna. Razvoj hipertenzije rezultat je interrekciju faktora koji regulišu volumen plazme, perifernu vaskularnu rezistenciju i minutni volumen, a svi su povećani u Cushing-ovom sindromu (8). Na multifaktorijalnu etiologiju ukazuje i odsustvo korelacije između nivoa slobodnog kortizola u 24h urinu i arterijskog pritiska.

Jedan od mehanizama je povećana mineralokortikoidna aktivnost, koja se ostvaruje bilo povećanom sintezom prekursora sa mineralokortikoidnom aktivnošću (kortikosteron, DOC, 19-OH androstenedion), što je naročito izraženo u ektopičnom aCTH sindromu (9), bilo vezivanjem kortizola za mineralokortikoidne receptore. Ovaj receptor zaštićen je blisko postavljenom 11 β hidrosisteroid dehidrogenazom, koja konvertuje kortizol u

kortizon koji ima mali afinitet za mineralokortikoidni receptor. U slučaju smanjene inaktivacije bilo zbog zasićenja enzima povećanim koncentracijama kortizola, bilo direktnim dejstvom ACTH, glukokortikoidi ostvaruju mineralokortikoidni efekat (10). Činjenica da većina pacijenata ne ispoljava znake hipermineralokorticizma kao što su hipokalemija i hiponatremija ukazuje na značaj mineralokortikoid nezavisnog mehanizma u razvoju hipertenzije.

Postoji povećan volumen plazme i ekstracelularne tečnosti kao posledica premeštanja tečnosti iz intracelularnog u ekstracelularni prostor, a u odsustvu viška vode i soli (11). Ovi bolesnici su uvek opterećeni volumenom. Takođe, kod bolesnika sa Cushing-ovim sindromom povišen je nivo ANF-a, koji ukazuje na povišen ekstracelularni natrijum (12). Glukokortikoidi direktnim dejstvom na hepatocyte skoro dvostruko povećavaju sintezu angiotenzinogena (PRS), tako da je za oko 40% povećan nivo angiotenzina, uz normalan ili lako snižen nivo PRA (13). Takođe, postoji i pojačana glukokortikoidima posredovana vaskularna reaktivnost na vazokonstriktorne supstance. Kortizol povećava senzitivnost arteriola na dejstvo kateholamina najverovatnije preko 11 β hidrosisterod dehidrogenaze (14).

Povećanje minutnog volumena nastaje i zbog povećanja produkcije adrenalina usled porasta aktivnosti fenil-etanolamin N metil transferaze (PNMT) u srži nadbubrega. Postoji i inhibicija ekstraneuronskog preuzimanja i degradacije kateholamina posredstvom katehol-O-metil transferaze (COMT). Jedan od mehanizama je i supresija vazodilatatornih sistema uključujući azot oksid sintazu, prostacikline i kinin-kalikrein sistem. Povećana sinteza makrokortina, proteina koji inhibiše fosfolipaze A₂ a time i sintezu cikloosingenaze, čime je smanjena sinteza vazodilatatornih prstaglandina (15). glukokortikoidi imaju i efekte na kardiovaskularnu regulaciju preko mineralokortikoidnih i glikokortikodinih receptora u centralnom nervnom sistemu (16).

Hipertenzija, dislipidemije i diabetes mellitus u Cushing-ovom sindromu favorizuju nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Plotz je 1952. godine objavio da je mortalitet u Cushing-ovom sindromu 50%, od čega su u 40% slučajeva uzrok smrti bile kardiovaskularne komplikacije. Etxabe 1994. godine navodi mortalitet od 5% (17), pri čemu su kardiovaskularne komplikacije i dalje vodeći uzrok smrti, što ukazuje na značaj kontrole arterijske hipertenzije u Cushing-ovom sindromu.

Literatura

1. Boscaro M., Barzon L., Fallo F., Sonino N.: Cushing's syndrom. *The Lancet* 2001; 357:783-791.
2. 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: 647-672.

3. Meador C. K., Liddle G. W., Island D. P. et al.: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from „nonendocrine” tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1962; 22: 6893-6703.
4. De Keyzer I., Raffin-Sanson M. L., Picon A., Bertagna X.: Syndromes of ectopic ACTH secretion. In: Margioris A. N., Chrousos P. G. (Eds) *Adrenal disorders*. 2001 Humana Pres Inc., Totowa, New Jersey, p. 165-177.
5. Orth D. N., Kovacs W. J., Debold C. R.: The adrenal cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th edition. Eds. Wilson J. D., Foster D. W. W. B. Saunders Co. 1992; p. 536.
6. Danese R., Aron D. C.: Cushing's syndrome and hypertension. *Endocrinol. Metabl. Clin. North. Am.* 1994; 23: 299-323.
7. Magiakou M. A., Mastorakos g., Zachman K., Chrousos G. P.: Blood pressure in children and adolescent with Cusing's syndrome before and after surgical cure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1734-1738.
8. Buri Rd., Schambelan M.: Endocrine hypetension. In: Greenspan F. S., Gardner D. G. (Eds). *Basic and clinical endocrinology*, 6th edition, 2001, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, p. 386.
9. Whitworth R. J., Scoggins B. A.: A hypertensive class of steroid hormone activity in man? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1990; 17: 163-166.
10. Williams G. H.: Guardian on the gate: Receptors, enzymes, and mineralocorticoid function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 961-2.
11. Connell J. M. C., Whitworth J. A., Davies D. L. et al.: Effects of ACTH and cortisol administration on blood pressure, electrolyte metabolism, atrial natriuretic peptide, and renal function in normal man. *J. Hypertension* 1988; 6:17-23.
12. McKnight J. A., McCance D. R., Roberts G. et al.: Basal and saline-stimulated plasma atrial natriuretic hormone in Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol.* 1991; 124: 7-11.
13. Klett C., Ganten D., Hellmann W. et al.: Regulation of hepatic angiotensinogen synthesis and secretion by steroid hormones. *Endocrinology* 1992; 130: 3660-8.
14. Walker b. R., Williams B. C.: Corticosteroids and vascular tone: Mapping the messenger maze. *Clin. Sci.* 1992; 82: 597-605.
15. Yanovski J. A., Cutler G. B. Jr.: Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 1994; 23: 487-509.
16. Van den Berg D. T. W. M., de Kloet E. R., van Dijken H. H., de Jong W.: Differential central effects of mineralocorticoid and glucocorticoid agonists and antagonists on blood presure. *Endocrinology* 1990; 126: 118-124.
17. Etxabe J., Vazquez J. A.: Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin. Endocrinol.* 1994; 40: 479-84.