

Subcliticus Cushing syndroma: az enyhe cortisol többlet jelentősége

Bencsik Zsuzsa

2019 október 4-5

Baja

Definíció, kritériumok

- Véletlenül felfedezett mellékvese adenoma (centralis, exogén kizárva)
- Cushing fenotípus hiányzik (variabilis megjelenés, vizsgáló orvos)
- Autonom -ACTH independens- cortisol secretio igazolható

Szinonimák:

SC (subclin.Cushing syndroma) Beierwaltes 1973

PCS (preclanicus Cushing syndroma)

SH (subclanicus hypercortisolismus)

SAGH (subclanicus autonom glucocort. hypersecr.)NIH 2002

Douglas Adams: Galaxis Útikalauz stopposoknak

A válasz az életet, a világmindenséget meg
mindent érintő végső kérdésre: 42

Jó a kérdés? Mi a pontos kérdés?

Amit biztosan tudunk

- A mellékvese incidentaloma gyakorisága 1-6 %
- Incidentalomák 70-80%-a benignus kéregadenoma
- Az incidentalomaként felfedezett kéregadenomák közül klasszikus klinikai tünetekkel járó hormontútermelést (Cushing 0,035%, Conn 7,0%) kevés okoz
- A „néma„ kéregadenomákban is megtalálhatóak a steroidogenezis enzimek (Prof. Rácz K)
- Cushing syndromát okozó és nem okozó kéregadenomás betegekben a populációhoz képest lényegesen gyakoribb metabolikus eltérések (Sereg 2009), (hypertonia 73 vs 54%, diabetes 58 vs 33% osteoporosis 41 vs 19 % 2019 New Orleans
- A két csoportban a metabolikus eltérések gyakorisága azonos, mérték nem. Ok-okozat?

Amit biztosan tudunk

- A néma kéregadenomák 10-25% képes enyhe, autonom cortisol túltermelésre (cholesterol scintigraphia- pm analógia, postoperatív hypoadrenia Prof Gláz E)
- Subclínikus Cushing szindrómának (populáció 0,2-1 %-a, Magyarországon 20 000?)
- Az enyhe cortisol túltermelés foka a betegekben különböző (continuum)
- Az egyes betegekben időben átmenet az inaktív, a SC és a valódi Cushing között létezik, de ritka
- SC jellemzésére nincs 100 % érzékenységű és specifikus egy laboratóriumi teszt

Amit biztosan tudunk

- Cushing diagnosztikájában használatos tesztek (overnight DXM , kis-nagy dózisú DXM szuppressziós teszt, UFC, vér-nyál cortisol diurnális ritmus, CRH teszt, ACTH, DHEAS)
- Hypercortisolismus okozza/rontja a **hypertoniát** (diurnális ritmus, vasodilatáció-vasoconstrictio egyensúlya károsodik-NO, prostacyclin, endothelin-, mineralocorticoid receptor aktiválódik, endothel dysfunctio, bal kamra dysfunctio), a **diabetest** (gluconeogenesis, periferias szövetek insulin dependens glucose felvétele, béta sejt aktivitás), **obesitast** (visceralis zsírszövet), **hyperlipidaemiát** (magasabb össz-és HDL cholesterolin), **osteoporosist** (csontképzés csökken)
- Cushing syndromás beteg kéregadenomájának eltávolítása fenti anyagcsere eltéréseket egyértelműen javítja/megszünteti, a cardiovascularis morbiditás, mortalitas, csonttörés rizikó csökken.

Amit nem tudunk biztosan

- A SC syndroma jellemzésére mely labor. vizsgálatok használhatóak, az értékelésnél hol vannak az elvágási pontok
- Jelent-e fokozott cardiovascularis vagy csonttörési kockázatot az enyhe cortisol túltermelés okozta (gyakoribb) metabolicus zavar
- Ha van fokozott kockázat, ez korrelál-e az önkényesen (és sok különböző módon) meghatározott cut-off értékekkel
- Megfordítva, mely elvágási pontok használatával jellemezhető jobban a fokozott CV és/vagy csonttörési kockázatot (ha van)
- Ha van fokozott kockázat, a megoldás adrenalectomia, vagy a metabolicus eltérések tartós gondos kezelése elegendő

Subclinius Cushing diagnózis

- NIH 2002 **1mg DXM** után cortisol > 5 ug/dl (138 nmol/l)
- AACE és AAES 2009 (sensitivitás alacsony, specificitás jó, overt Cushingban is ugyanezen határ)
- French Society for Endocrinology 2008
1mg DXM után cortisol > 1,8 ug/dl (50 nmol/l) (sensitivitás nő, specificitás csökken)
-
-
- Japán Endocrin Társaság 2019
1 mg DXM után cortisol > 138 nmol = autonom cortisol túltermelés
- 50 nmol/ alatt normál
- 1,8-3,0 ug/dl (83nmol/l) között plusz vizsgálat: ACTH 10 pg/ml alatt vagy éjszakai cortisol > 5 ug/dl kell az SC megerősítéséhez

Subclinius Cushing diagnosisa

- **Egyoldali radiocholesterol felvételt** használva arany standardként overnight DXM után reggeli serum cortisol:
 - >5,0 ug/dl: sens.44-58%, spec.83-100%
 - >1,8 ug/dl :sens. 75-100% spec:67-74%
 - >3 ug/dl: sens. 69% spec 75%
 -
- **Postoperatív hypadrenia** nem mutatott jó korrelációt a concordans radiocholesterol felvétellel
- Egyéb vizsgálatokat (ACTH, DHEAS, éjféle cortisol), illetve ezek kombinációját használják a legtöbb vizsgálatban.
- UFC, ACTH :sok technikai probléma, éjféle serum cortisol kórházi felvétel, éjféle nyál cortisol kevés adat

Subclanicus Cushing kezelése

- Gyakoribbak a metabolicus eltérések, melyek CV, csonttörés rizikót jelenthetnek. A metabolicus eltérések javulása a rizikót csökkenti
- **Kérdés:** a műtét vagy a konzervatív kezelés mellett változnak kedvezőbben a metabolicus paraméterek, illetve csökken inkább a CV és csonttörés rizikó
- Nagyon sok retrospectív vizsgálat.
Kis betegszámú, nem randomizált, a SC diagnosisa nem egységes, a követés időtartama rövid, a betegek (műtöttek és konzervatív módon kezelték) követése, kezelése nem egységes, nem összehasonlítható.

Subclenicus Cushing kezelése

- A CV kockázatot jelentő eltérésekből a hypertonia javulása a legkifejezettebb, műtét után más paraméterek javulását is több tanulmányban észlelték, mások ezt nem tudták megerősíteni (Prof. Tóth M)
- Toniato A et al 2009 Ann Surg. Prospectív randomizált study 23 sebészi 22 konzervatíván kezelt beteg, a metabolicus paraméterek szignifikánsan nagyobb százalékban javultak a műtött betegekben.
- A műtét mellett egyértelműen kevesen foglalnak állást
- Kemény végpontot (törés, CV morbiditás, mortalitás) vizsgáló tanulmány SC-s betegekben nincs.
- Prospectív, randomizált, multicentricus, egységes diagnosticus, therapias és követési kritériumok szerinti tanulmányok szükségesek az egyértelmű ajánláshoz

Lesz válasz?

- 2014 Dél-Korea multicentricus prospectiv study (NCT01383420)
- 2010 Skandináv prospectiv multicentricus study (NCT01246739) (dán, norvég, svéd centrumok) 2019 az utolsó bevétel, 2024 eredmény
- 60 SC (overnight DXM tesztben cortisol>50 nmol/l + 1 a következő 3 kritériumból: alacsony vagy supprimált ACTH, alacsony vagy supprimált DHEAS, nincs, vagy kóros cortisol diurnális ritmus
- Műtét vagy konzervatív kezelés
- Primer végpont: **hypertonia** két évvel a beavatkozás után, elhagyható vagy csökkenthető a gyógyszer
- Másodlagos végpont: **diabetes, BMI, csontdensitas** (DEXA), **hyperlipidaemia** (cholesterin, LDL, VLDL, HDL, triglicerid), **bal kamra functio** echo: EF, végdiastoles bal kamrai átmérő LVDD, bal kamra tömegindex LVMI, E/A, **cognitiv functio** MMSE, **quality of life, arteriosclerosis** carotis UH, intima vastagság, plaque, **postop. mellékvesekéreg elégtelenség**
- Kicsi a beteglétszám. Hosszú távú CV morbiditást, mortalitást, csonttörést nem vizsgál .

Mit tegyünk?

A prospectiv, magas minőségű tanulmányok eredményének megszületéséig

- Massimo Terzolo, Clinical Endocrinology 2011
 - Diagnosis:
 - A:** 1 mg DXM után serum cortisol <50 nmol/l subclanicus Cushingot kizár.
 - B:** cortisol >138 nmol/l megerősít.
 - C:** cortisol kettő között és van metabolikus eltérés vagy osteoporosis , más vizsgálat , ACTH,UFC, éjféli serum vagy nyál cortisol
 - Kezelés:műtét fiatalabb betegeknél, ha van a cortisol excessushoz köthető vascularis, metabolicus, csontbetegség, ha ezen betegségek rendszeres, gondos és tartós kezelése nem megoldott, vagy gyorsan romlanak
- Ez a stratégia inkább gyakorlati megfontolásokon,mint a solid evidenciákon alapul

Összefoglalva

A válasz: 42

Subclinius Cushing syndroma: létezik, de nem tudjuk pontosan jellemezni, mit tekintünk annak.

Az enyhe cortisol többletnak feltehetően van **jelentősége**, de nem eldöntött, hogy, ennek mértéke jelent-e fokozott CV, csonttörés rizikót, illetve hogy ezen betegeknél adrenalectomia szükséges, vagy elegendő a metabolicus eltérések konzervatív kezelése.