

Choroba Cushinga: podobieństwa i różnice w profilu hormonalnym mikro- i makrogruczolaków kortykotropowych przysadki

Cushing's disease: similarities and differences in hormonal profile of pituitary micro- and macroadenomas

Marcin Ozdarski,¹ Aleksandra Stasiewicz,² Adam Durma,² Agnieszka Wojciechowska-Luźniak,² Katarzyna Szamotulska,³ Przemysław Witek²

¹ SPZOZ Garnizonowa Przychodnia Lekarska w Nowym Dworze Mazowieckim; dyrektor: Marek Malczewski

² Klinika Gastroenterologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM;

kierownik: dr hab. n. med. Przemysław Witek

³ Zakład Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie; dyrektor: dr n. med. Tomasz Maciejewski

Streszczenie. Choroba Cushinga jest rzadką, lecz niezwykle groźną endokrynopatią powodowaną przez gruczolaki kortykotropowe przysadki, których wymiar w większości przypadków nie przekracza 1 cm. Celem pracy było wykazanie odrębności klinicznych i hormonalnych makrogruczolaków kortykotropowych, stanowiących rzadką przyczynę ACTH-zależnej hiperkortyzolemii. Przeanalizowano ogółem 36 pacjentów z chorobą Cushinga (30 kobiet i 6 mężczyzn w wieku $36,3 \pm 12,9$ roku). W grupie tej znalazło się 6 makrogruczolaków (17%) i 30 mikrogruczolaków (83%). Wykazano istotne różnice w stężeniu kortykotropiny (ACTH) w osoczu pomiędzy makro- i mikrogruczolakami (odpowiednio: $178,3 \pm 69,3$ pg/ml i $84,2 \pm 37,6$ pg/ml; $p = 0,005$) oraz pomiędzy stosunkiem ACTH/kortyzol (odpowiednio: $7,35 \pm 4,65$ i $3,6 \pm 2,1$; $p = 0,044$) i ACTH/DHEAS (odpowiednio: $92,2 \pm 50,7$ i $41,7 \pm 44,4$; $p = 0,013$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy bezwzględnymi stężeniami kortyzolu i DHEAS w surowicy ani między zmianami stężeń kortyzolu w teście z dużą dawką deksametazonu. Na podstawie uzyskanych wyników potwierdzono istnienie różnic w profilu hormonalnym pomiędzy makro- i mikrogruczolakami kortykotropowymi. Przyczyna mniejszej reaktywności kory nadnerczy na stymulację ACTH w przypadku makrogruczolaków kortykotropowych wymaga jednak dalszych badań.

Słowa kluczowe: gruczolak przysadki, kortyzol, kortykotropina, makrogruczolak kortykotropowy

Abstract. Cushing's disease is a rare but extremely dangerous endocrinopathy caused by corticotroph pituitary adenomas, the size of which in most cases does not exceed 1 cm. The aim of the study was to show clinical and hormonal differences of corticotroph macroadenomas as a rare cause of ACTH-dependent hypercortisolemia. A total of 36 patients with Cushing's disease were analyzed (30 females and 6 males, 36.3 years ± 12.9). This group included 6 macroadenomas (17%) and 30 microadenomas (83%). There were significant differences in plasma corticotropin (ACTH) concentrations between macro- and microadenomas (178.3 ± 69.3 pg/ml and 84.2 ± 37.6 pg/ml, respectively, $p = 0.005$), and between the ACTH/cortisol ratio (7.35 ± 4.65 and 3.6 ± 2.1 , respectively, $p = 0.044$) and ACTH/DHEAS (92.2 ± 50.7 and 41.7 ± 44.4 , respectively, $p = 0.013$). However, there were no significant differences between the absolute serum concentrations of cortisol and DHEAS, or changes in cortisol concentrations in the high-dose dexamethasone test. On the basis of the results, there were confirmed differences in the hormonal profile between macro- and corticotroph microadenomas, however, the cause of the lower adrenal cortex reactivity to ACTH stimulation in the case of corticotroph macroadenomas requires further investigation.

Key words: corticotroph macroadenoma, corticotropin, cortisol, pituitary adenoma

Nadesłano: 15.11.2018. Przyjęto do druku: 29.01.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (2): 113–117

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Marcin Ozdarski

SPZOZ Garnizonowa Przychodnia Lekarska

ul. 29 Listopada 105, 05-160 Nowy Dwór Mazowiecki

tel. +48 22 713 48 34

e-mail: marcinozdarski@opoczta.pl

Wstęp

Choroba Cushinga jest stanem hiperkortyzolemii spowodowanym przez guz przysadki wydzielający ACTH. W większości przypadków gruczolaki kortykotropowe to niewielkie guzy o średnicy poniżej 10 mm, ale w około 10–20% przypadków są to zmiany większe – tzw. makrogruczolaki o średnicy >1 cm, przebiegające czasem z nacieczeniem sąsiednich struktur i stanowiące wyzwanie dla operującego neurochirurga. Ze względu na rzadkość choroby Cushinga (zapadalność 1–3/mln/rok) brakuje danych na temat odrębności klinicznych i hormonalnych makrogruczolaków kortykotropowych, stanowiących zgodnie z danymi z piśmiennictwa przyczynę 10–20% przypadków choroby Cushinga [1,2].

Cel pracy

Celem pracy było porównanie profilu hormonalnego makro- i mikrogruczolaków kortykotropowych przysadki oraz odpowiedzi kory nadnerczy na endogenną stymulację kortykotropiną (ACTH) u chorych z chorobą Cushinga przygotowywanych do leczenia operacyjnego.

Materiał

Materiał stanowiło 36 kolejnych chorych z potwierdzoną chorobą Cushinga, którzy zostali następnie skierowani do Kliniki Neurochirurgii WIM w Warszawie i operowani przez tego samego neurochirurga według identycznego protokołu operacyjnego. W badanej grupie 36 pacjentów było 30 kobiet i 6 mężczyzn (K:M 5:1) w wieku 36,3 ±12,9 roku (mediana: 33,3 roku; zakres: 16,8–57,6 roku).

Metody

Chorobę Cushinga rozpoznawano na podstawie typowych objawów klinicznych oraz zwiększonego stężenia kortyzolu w surowicy, nieprawidłowego rytmu dobowego kortyzolu w surowicy, zwiększonego stężenia kortykotropiny w osoczu oraz pozytywnego wyniku testu hamowania tzw. dużą dawką deksametazonu (4 × 2 mg przez 2 kolejne doby).

Ocenę radiologiczną wielkości guza przysadki wykonywano metodą rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego aparatem 1,5 T (GE Signa) w projekcjach strzałkowych i czołowych przed podaniem środka kontrastowego i po jego podaniu. Jako mikrogruczolaka kwalifikowano zmianę ogniskową, której każdy wymiar był mniejszy lub równy 10 mm. Za makrogruczolaka uznawano zmianę, której przynajmniej 1 wymiar przekraczał 10 mm.

Stężenie ACTH oznaczano dwuetapową metodą immunoradiometryczną (IRMA) z zastosowaniem zestawu

Tabela 1. Zależność pomiędzy stężeniem kortyzolu (µg/dl) i ACTH (pg/ml) a wielkością gruczolaka przysadki w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (opis w tekście)

Table 1. Relationship between concentration of cortisol (µg/dl) and ACTH (pg/ml) and pituitary adenoma size in magnetic resonance imaging – see the text above for description

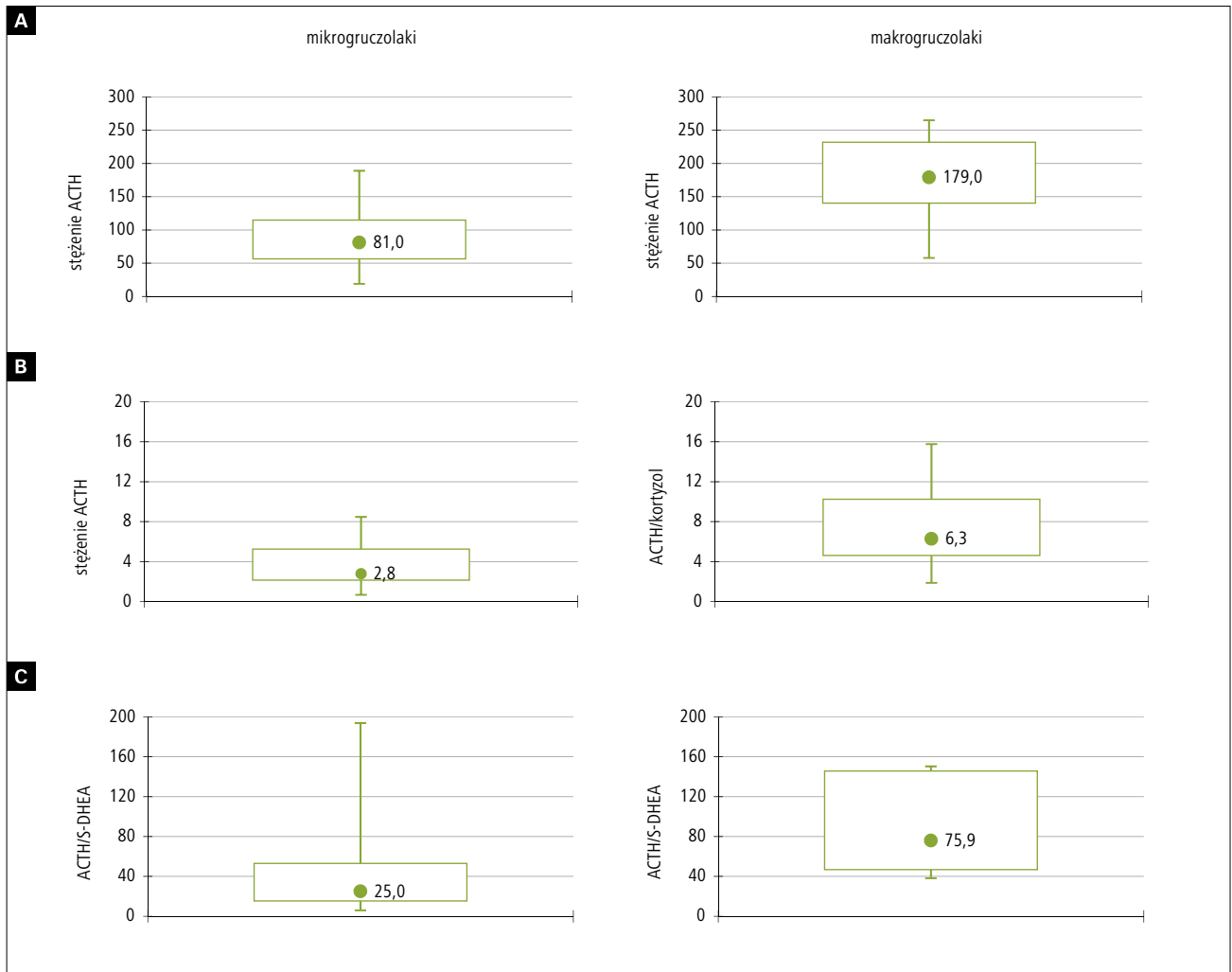
hormon	wielkość guza	mikrogruczolak lub MR niejednoznaczne	makrogruczolak (guz >1 cm)	p
kortyzol (µg/dl)	N	30	6	0,702
	średnia	25,7	26,98	
	±SD	7,74	5,4	
	mediana	24	28,25	
ACTH (pg/ml)	N	30	6	0,005
	średnia	84,21	178,33	
	±SD	37,57	69,31	
	mediana	81	179	
ACTH/kortyzol	N	30	6	0,044
	średnia	3,63	7,35	
	±SD	2,064	4,65	
	mediana	2,78	6,27	
DHEAS (ng/ml)	N	30	6	0,777
	średnia	3410,93	2774,8	
	±SD	1990,54	1917,62	
	mediana	2970	3492	
ACTH/DHEAS	N	30	6	0,013
	średnia	41,69	92,2	
	±SD	44,4	50,73	
	mediana	25,02	75,89	

ELSA – ACTH, CIS bio International, Francja. Czulość analityczna stosowanego testu wynosiła 2 pg/ml. Za wartości prawidłowe przyjęto stężenia ACTH w osoczu w godzinach porannych w granicach 10–60 pg/ml.

Stężenie kortyzolu oznaczano metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) z zastosowaniem zestawu Elicys 2010, Roche Diagnostics, Szwajcaria. Czulość analityczna testu wynosi 0,02 µg/dl. Za wartości prawidłowe w godzinach porannych przyjmowano stężenia kortyzolu: 6,2–19,4 µg/dl. Tą samą metodą oznaczano stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS). Czulość analityczna testu wynosiła 3 µg/dl (0,08 µmol/l).

Wyniki

W analizowanej grupie chorych znalazło się 6 pacjentów z makrogruczolakiem i 30 pacjentów z mikrogruczolakiem



Rycina 1. Wykresy ramkowe obrazujące porównanie oznaczeń hormonalnych w zależności od wielkości gruczolaka przysadki w badaniu MR. Przedstawiono zakres (min–max); 25. i 75. centyl (ramka); wewnątrz ramki – wartość środkowa (mediana). **A.** Stężenia ACTH a wielkość gruczolaka przysadki w obrazowaniu metodą MR ($p = 0,005$). **B.** Stosunek ACTH/kortyzol a wielkość gruczolaka przysadki w obrazowaniu metodą MR ($p = 0,044$). **C.** Stosunek ACTH/DHEAS a wielkość gruczolaka przysadki w obrazowaniu metodą MR ($p = 0,013$).

Figure 1. Frame charts showing the comparison of hormonal determinations depending on the size of pituitary adenoma in MR study. Range (min–max) is presented; 25 and 75 percentile (frame); inside the frame – middle value (median). **A.** ACTH levels and size of pituitary adenoma in MR imaging ($p = 0.005$). **B.** ACTH/cortisol ratio and size of pituitary adenoma in MR imaging ($p = 0.044$). **C.** ACTH/DHEAS ratio and size of pituitary adenoma in MR imaging ($p = 0.013$).

kortykotropowym przysadki (odpowiednio: 17% i 83%). W obu grupach sprawdzono, czy stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy różnią się w zależności od wielkości guza kortykotropowego przysadki. W teście t-Studenta nie wykazano istotnych różnic w zakresie średnich stężeń kortyzolu w obu podgrupach ($p = 0,702$). W teście nieparametrycznym dokładnym Manna-Whitneya wykazano istotnie większe stężenia ACTH w grupie chorych z makrogruczolakiem przysadki ($p = 0,005$) i potwierdzono, że stosunek stężenia ACTH do stężenia kortyzolu jest większy w przypadku makrogruczolaków przysadki, a różnica ta jest istotna statystycznie ($p = 0,044$).

W odniesieniu do DHEAS również nie stwierdzono różnic pomiędzy podgrupami mikro- i makrogruczolaków ($p = 0,777$). Porównując stosunek ACTH/DHEAS, wykazano jednak istotną różnicę pomiędzy pacjentami z mikrogruczolakami przysadki z jednej strony a podgrupą pacjentów z makrogruczolakiem kortykotropowym z drugiej ($p = 0,013$). Szczegółowe wyniki analiz przedstawiono w tabeli 1. oraz na rycinie 1.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla testu hamowania deksametazonem (HDDST). W teście nieparametrycznym dokładnym Manna-Whitneya porównano wartości bezwzględne stężeń kortyzolu w 2. i 4. dobie

Tabela 2. Zależności między przedoperacyjnymi stężeniami kortyzolu w teście z deksametazonem (HDDST) a wielkością guza przysadki w badaniu MR: porównanie mikro- i makrogruczolaków
Table 2. Relationships between preoperative cortisol concentrations in the dexamethasone test (HDDST) and pituitary tumor size in the MR study: comparison of micro- and macroadenomas

wielkość guza w obrazie MR		wyjściowe stężenie kortyzolu (µg/dl)	kortyzol w teście hamowania deksametazonem (HDDST)					
			wartości bezwzględne w µg/dl		różnica bezwzględna (Δ) w µg/dl		różnica względna (Δ%) (% wartości wyjściowej)	
			2. doba	4. doba	2. doba	4. doba	2. doba	4. doba
mikrogruczolak	N	30	30	30	30	30	30	30
	średnia	25,70	12,03	6,85	13,67	18,85	45,89	26,51
	±SD	7,74	8,19	7,15	7,43	8,96	24,54	24,55
	mediana	24	9,7	3,75	13,21	17,96	41,47	14,84
makrogruczolak (guz >1 cm)	N	6	6	6	6	6	6	6
	średnia	26,98	12,89	6,12	14,09	20,86	50,5	23,46
	±SD	5,40	5,37	4,58	8,25	7,22	23,74	17,39
	mediana	28,25	13,55	4,81	12,95	22,6	54,91	18,91
p		0,520	0,493	0,725	0,918	0,548	0,725	0,852

testu, a także różnice bezwzględne (Δ) i względne ($\Delta\%$) kortyzolu wyjściowego oraz zmierzonego w 2. i 4. dobie testu z deksametazonem. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy podgrupą mikrogruczolaków a podgrupą makrogruczolaków korykotropowych przysadki (tab. 2.).

W ujęciu jakościowym stwierdzono zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy w 4. dobie przedoperacyjnego testu z deksametazonem (HDDST) u 25 z 30 badanych osób w podgrupie obejmującej osoby z mikrogruczolakiem i niejasnym obrazem MR łącznie, co stanowi 83,3%, oraz u 5 z 6 osób z makrogruczolakiem korykotropowym, co również stanowi 83,3% ($p = 1,0$ w teście Fishera).

Omówienie

W przedstawianej pracy wykazano istotne statystycznie różnice w przedoperacyjnych oznaczeniach hormonalnych pomiędzy mikrogruczolakami a makrogruczolakami przysadki. Wykazanie istotnie większych stężeń ACTH w grupie makrogruczolaków przy porównywalnych stężeniach kortyzolu i DHEAS może świadczyć o słabszej reaktywności kory nadnerczy w zakresie wydzielania kortyzolu i androgenów w odpowiedzi na produkowaną w nadmiarze kortykotropinę. Dodatkowym potwierdzeniem tych obserwacji jest wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosunkiem ACTH/kortyzol oraz ACTH/DHEAS w obu podgrupach. Nie można wykluczyć, że fakt ten związany jest ze zmienioną strukturą cząsteczki ACTH wydzielanej przez makrogruczolaki, która wywiera słabszy efekt biologiczny w korze nadnerczy

[3]. Nie wydaje się jednak, by ten odmienny profil biochemiczny mikro- i makrogruczolaków wynikał z bardzo istotnych różnic w biologii nowotworu, wcześniej wykazano bowiem, że niezależnie od swej wielkości gruczolaki korykotropowe są monoklonalne [4,5]. Oznacza to, że u ich źródła leży (pomijając zespół MEN-1) mutacja o charakterze sporadycznym, która prowadzi do niekontrolowanej proliferacji zmutowanych komórek korykotropowych. Prawdopodobne jest natomiast to, że różnice w aktywności antygenu proliferacyjnego Ki-67 istniejące pomiędzy mikrogruczolakami i inwazyjnymi makrogruczolakami odzwierciedlają różnicę pomiędzy mutacją prowadzącą przede wszystkim do nadmiernego wydzielania ACTH (i niewielkiej progresji zmiany) a mutacją prowadzącą do niekontrolowanego wzrostu guza (przy mniejszych zaburzeniach czynnościowych) [4-7].

W omawianym materiale nie potwierdzono obserwacji poczynionych przez Woo i wsp. oraz Cannavo i wsp., dotyczących większej „oporności” makrogruczolaków przysadki na hamowanie deksametazonem [3,6]. Po przeanalizowaniu wyników oznaczeń stężeń kortyzolu w surowicy uzyskanych w dwudobowym teście z deksametazonem nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy mikro- a makrogruczolakami. Obserwacja ta przeczy sugestiom, iż makrogruczolaki w chorobie Cushinga wykazują większy stopień autonomii i są mniej podatne na diagnostyczne hamowanie deksametazonem [3].

Wnioski

Makrogruczolaki korykotropowe charakteryzują się odmiennym profilem wydzielniczym, który cechuje

się większą produkcją kortykotropiny w porównaniu z mikrogruczolakami.

Kortykotropina produkowana przez makrogruczolaki wykazuje jednak mniejszą aktywność biologiczną w odniesieniu do stymulacji produkcji kortyzolu i siarczanu dehydroepiandrosteronu w korze nadnerczy.

Wielkość gruczolaka kortykotropowego przysadki nie wpływa na wyniki ilościowej i jakościowej oceny wyników testu hamowania deksametazonem wykonywanego w diagnostyce choroby Cushinga.

Piśmiennictwo

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson BA, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5593–5602
2. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2454–2462
3. Woo SY, Isidori AM, Wat WZ, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4963–4969
4. Biller BM, Alexander JM, Zervas NT, et al. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1303–1309
5. Losa M, Barzaghi RL, Mortii P, et al. Determination of the proliferation and apoptotic index in adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors: comparison between micro- and macroadenomas. *Am J Pathol.* 2000; 156: 245–251
6. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenoma. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 195–200
7. Shimon I, Melmed S. Pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1675–1681