

Синдром на Кушинг при първична пигментна нодуларна адренокортикална болест

Д-р Мария Янева, проф. Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

Сред най-честите причините за АКТХ-независимите форми на синдрома на Кушинг са надбъбречните адноми и карциноми. Далеч по-редки са АКТХ-независимите надбъбречни хиперплазии. В зависимост от размерите на надбъбречните нодули те се разделят на макро- (нодули над 1 cm) и микронодуларни (нодули под 1 cm). Причините за по-

явата им, патохистологията и свързаните с тях заболявания са описани на табл. 1.

Както се вижда от таблицата, АКТХ-независимата микронодуларна хиперплазия или дисплазия и най-честият ѝ вариант, първичната пигментна нодуларна адренокортикална болест (ППНАБ, PPNAD), може да възникне изолирано, спорадично или в рамките на

синдрома на множествена неоплазия, т. нар. комплекс на Carney. В над 90% от докладваните случаи ППНАБ се асоциира с комплекса на Carney.

Комплекс на Carney

Комплексът (синдромът) на Carney се характеризира с:²

- Петниста пигментация на кожата – пигменти-

Надбъбречнокорова хиперплазия	Засегната възраст	Патохистология	Свързани заболявания и унаследяване	Засегнат протеин, ген или локус
1. Макронодуларна хиперплазия (множество нодули, повечето над 1 cm)				
БМАХ (ВМАН)	Средна възраст	Видими аденоми (обикновено 2 или 3) с междунодулна атрофия	МЕН1, ФАП, МАС и др. или изолирана (АД)	Менин, ФХ, АПС или GNAS
g-БМАХ (с-ВМАН)	Новородени или ранна детска възраст	Както при БМАХ, рядко микроаденоми	МАС	GNAS
АНМАХ (АИМАН)	Средна възраст	Множествена аденоматозна хиперплазия с междунодулна хиперплазия на зона фасцикулата	Изолирано (АД)	Ектопични рецептори и др.
2. Микронодуларна хиперплазия (множество нодули, повечето под 1 cm)				
и-ППНАБ (i-PPNAD)	Деца и млада възраст	Микроаденоматозна хиперплазия с (предимно) междунодулна атрофия и нодуларен пигмент (липофусцин)	Изолирано (АД)	PRKAR1A, PDE11A, 2p16 и др.
к-ППНАБ(с-PPNAD)	Деца, млада и средна възраст	Микроаденоматозна хиперплазия с (предимно) междунодулна атрофия и (предимно нодуларен) пигмент (липофусцин)	Комплекс на Carney (АД)	PRKAR1A, 2p16 и други
и-МАД (i-MAD)	Предимно деца и млада възраст	Микроаденоматозна структура с хиперплазия на околната зона фасцикулата и минимално количество до липсващ пигмент	Изолирано (АД); В редики случаи в рамките на синдроми на дефекти в развитието	PDE11A, 2p12-p16,5q и други

Табл. 1. Надбъбречнокорови хиперплазии¹

Легенда: АД – автосомно доминантно; АНМАХ – АКТХ-независима макронодуларна адренокортикална хиперплазия; АПС – ген за аденоматозна полипоза на колона; БМАХ – билатерална макронодуларна адренокортикална хиперплазия; g-БМАХ- детска БМАХ; и-МАД – изолирана микронодуларна адренокортикална болест; МАС – McCune Albright синдром; ППНАБ – първична пигментна нодуларна адренокортикална болест; к-ППНАД – Карни-комплекс асоциирана ППНАБ; и-ППНАБ- изолирана-ППНАБ; ФАП – фамилна аденоматозна полипоза; ФХ – фумарат хидратаза, GNAS – ген, кодиращ стимулаторната субединица α на G-протеина; PRKAR1A – ген, кодиращ регулаторната субединица 1α на протеин-киназа А, PDE11A – ген, кодиращ фосфодиестераза 11А

рано лентиго и сини невуси по лицето, шията и тялото, включително върху устните, конюнктивата и склерата. Абнормната пигментация на кожата може да бъде представена при раждането, но лентиго се развива по време на пубертета, а средната възраст на диагностициране на заболяването е 20 години.

- Ендокринни тумори, включително ППНАБ (най-честата ендокринна находка при комплекса на Carney), тестикуларни тумори, хипофизни аденоми, секретирани растежен хормон, тиреоидни аденоми и карциноми, овариални кисти.

- Неендокринни тумори, като кожни или предсърдни миксоми, дуктусни аденоми на гърдата, шваноми и остеохондромиксоми.^{3, 4, 13, 14, 16, 17} В серия от 88 пациенти с ППНАБ в 40 от случаите заболяването е част от комплекса на Carney.³ При 32 от тези пациенти (80%) се установяват пигментни кожни лезии или кожни миксоми, при 29 (72%) – един или повече сърдечни миксоми, и при 18 (45%) – синдром на Кушинг. Тумори на гърдата и тестиса са установени съответно при 10 жени (42% от всички жени) и 9 мъже (56% от всички мъже).

Резултатите от редица проучвания показват, че 2/3 от случаите на комплекс на Carney са фамилни и макар да не се наблюдава полово предразположение, трансмисията се осъществява чрез жените-носителки в 80% от случаите, вероятно поради понижения фертилитет, дължащ се на Сертолиевоклетъчните тумори, които се установяват при 1/3 от засегнатите мъже.¹⁴

Синдромът на Кушинг поради ППНАБ се изявява при 25–45% от пациентите с комплекс на Carney; субклиничен, атипичен или периодичен синдром на Кушинг се развива при други, а хистологични

промени в надбъбречната кора се установяват аутопсионно при почти всички пациенти.^{3, 14}

Клинична картина

Пациентите с ППНАБ могат да се представят с типични белези и симптоми на хиперкортизолизъм – повишение на телесното тегло, затлъстяване, хипертония, нарушения в менструалния цикъл и т.н. Към клинично-лабораторните характеристики, които подпомагат диагностиката на заболяването, се отнасят:

- Младата възраст на пациентите – преди 30 години (50% от пациентите са на възраст под 15 години).³⁻⁵

- Остеопорозата е основна характеристика; има съобщения и за асептична бедрена некроза.⁶

- При много пациенти с ППНАБ белезите и симптомите на хиперкортизолизъм са слабо изразени и се развиват бавно в продължение на години.³ При други хиперкортизолизмът може да бъде непостоянен⁶ или цикличен,^{7, 8} с прогресивен или бързо развиващ се Кушинг хабитус, последван от период на ремисия.

- При деца с цикличен хиперкортикозолизъм типичният растежен дефицит, наблюдаван при повечето деца със синдром на Кушинг, може да липсва.

- При пациенти с лек или периодичен хиперкортизолизъм диагностичирането на синдром на Кушинг може да бъде затруднено, тъй като плазменото ниво на АКТХ може да бъде само отчасти потиснато.

- Обикновено се наблюдава слаба стимулация на кортизола след стимулация със Синактен имедия (АКТХ).³

Парадоксално повишение на свободния уринен кортизол на ден по време на супресионен тест с Дексаметазон (тест на Liddle).

Патология

Хистологично по-голямата част от нодулите са с размер под 4 mm, некапсулирани, но ясно отграничени от околната атрофична кортикална тъкан, в която не се установяват типичните зони.^{3, 4, 13-15} Нодулите при ППНАБ са изградени от големи и глобуларни клетки с еозинофилна цитоплазма; много от тези клетки съдържат грануларен кафяв пигмент, идентифициран като липофусцин.³ Високата експресия на синаптофизин в нодулите при ППНАБ свидетелства за невроендокринен фенотип на тези клетки.^{3, 11, 14} Макроскопски надбъбречните жлези са нормални или леко увеличени, с тегло между 4 и 17 g.³

Диагноза

Диагностицирането на ППНАБ може да бъде трудно, особено когато настъпва без други клинични белези (а не като част от комплекса на Carney) или когато няма други засегнати родственици. Освен това, пациентите с ППНАБ или други форми на микронодуларна хиперплазия (МНХ) могат да имат епизодична или циклична изява на хиперкортизолизъм, образните изследвания могат да бъдат нормални или да показват само слаба нодуларност. Диагностичните стъпки са същите, както при съмнение за синдром на Кушинг – потвърждаване на хиперкортизолизъм (чрез изследване на свободен уринен кортизол, експресен блокаж с Дексаметазон, изследване на вечерен кортизол в плазма или слюнка), определяне дали хиперкортизолизмът е АКТХ-зависим или независим и идентифициране на причината за хиперкортизолизма чрез различни изследвания.

При фамилна ППНАБ или други форми на МНХ субклиничен хиперкортизолизъм мо-

же да бъде доказан дори при пациенти с нормално ниво на кортизол в урината чрез използване на супресионен тест с Дексаметазон (т.нар. парадоксална реакция на кортизола след прилагане на Дексаметазон).

Супресионен тест на Liddle с постепенно увеличаващи се дози Дексаметазон

Този тест може да разграничи ППНАБ от другите първични адренортикални лезии. Тестът се състои в последователно приложение на ниска и висока доза Дексаметазон. Тестът започва със събиране на 24-часова урина за определяне на кортизоловата секреция в два последователни дни. През третия и четвъртия ден се приема Дексаметазон в доза 0.5 mg/6 h, а на петия и шестия ден приемът на Дексаметазон продължава в повишени дози (2 mg/6 h). На петия и шестия ден отново се събира 24-часова урина за определяне на нивата на свободен уринен кортизол. За разлика от повечето пациенти с други форми на първична надбъбречна болест, които не показват промяна на кортизоловото ниво в урината, повечето пациенти с ППНАБ имат парадоксално повишена екскреция на кортизол с урината. В проучване на Stratakis и сътр.¹⁰ се установява повишение на нивото на свободния кортизол в урината с 50% и повече на 6 ден от теста на Liddle при 9 от 13 пациенти (69.2%) с ППНАБ. Освен това, тестът изключва всички пациенти с макронодуларна адренортикална болест и се позитивира при 3 от 15 пациенти с единичен надбъбречен аденом (20%). Повишение на екскрецията на свободния кортизол в урината със 100% и повече на 6 ден се установява само при пациенти с ППНАБ. В същото проучване се демонстрира,

че дори еуортикоидни пациенти с ППНАБ показват подобно парадоксално повишение на свободния уринен кортизол. До скоро се смяташе, че Дексаметазон повишава кортизоловата продукция и че този отговор е в корелация със свързекспресията на глюкокортикоидни рецептори в нодулите.¹¹ Последни проучвания демонстрират, че Дексаметазон парадоксално стимулира освобождаването на кортизол посредством медицирания от глюкокортикоидния рецептор ефект върху протеинкиназа А (ПКА) каталитичните субединици.⁹

Образни изследвания на надбъбречната жлеза

При пациентите с АКТХ-независим синдром на Кушинг компютърната томография (КТ) и ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) на надбъбречните жлези помагат да се определи дали хиперкортизолизмът се дължи на едностранен надбъбречен тумор или на двустранна хиперплазия.¹⁸

Образът на надбъбречните жлези на КТ и ЯМР при ППНАБ в началните стадии често се интерпретира като нормален, за разлика от образ при други АКТХ-независими заболявания, където се установяват относително големи туморни формации.^{3, 10, 15} При ППНАБ размерът на надбъбречните жлези често не е увеличен, но често надбъбречите се представят като малки нодули, разпръснати сред атрофичната кортикална тъкан (образ тип „наниз от мъниста“ при тънкослоен високорезолуционен КТ скан).

При серия от 88 пациенти с потвърдена ППНАБ е проведено образно изследване на надбъбречните жлези при 33 пациенти. Надбъбречните жлези изглеждат нормални в 45% от случаите и двустранно уголемени – в 27%.³ Едно-

странна маса е установена при 15%, а двустранна нодуларна формация – само при 12%. Надбъбречната сцинтиграфия с холестерол, маркиран с ¹³¹I, показва двустранно натрупване при 16, едностранно натрупване при 1 пациент и липса на натрупване при 1.³

Генетика

Изолирани са следните генетични локуса за комплекса на Carney – 17q22–24 (CNC1), 2p16 (CNC2) и 17p12–13.1.^{19, 20} До днес са установени 4 гена, отговорни за заболяването – PRKAR1A, PDE11A, PDE8B и MYH8.

PRKAR1A

В семейства с комплекс на Carney при картографиране на 17q22–24 са установени хетерозиготни мутации в PRKAR1A – изразен тумор-супресорен ген, който кодира регулаторната субединица 1 на протеин-киназа А.^{21, 22} В доклад, съобщаващ резултатите от изследване на 51 пациенти с комплекс на Carney, се установява мутация на PRKAR1A при 65% от тях,²⁴ а същата мутация се намира при 82% от пациентите с ППНАБ и комплекс на Carney в друга серия.²⁴

Всяка мутация е свързана със загубата на протеин, което от своя страна е причина за повишена активация на протеин-киназа А от цАМФ. При мишки дисфункцията на PRKAR1A води до активация на циклина тип D, което посочва вероятния механизъм на туморогенеза при този синдром.²⁵

Една мутация – малка интронна делеция на PRKAR1A, е асоциирана с ниска пенетрантност и по-лека фенотипна изява (изолирана ППНАБ, но без комплекс на Carney).²⁶

PDE11A

Инактивираща мутация на гена за фосфодиестераза 11A изоформа 4 (PDE11A), локализиран на хромозома 2q31–35, е установена

при трима родственика с непигментна микронодуларна хиперплазия без мутация на PPKAR1A.¹ PDE11A е двойно-специфична фосфодиестераза, катализираща хидролизата на цАМФ и цГМФ; тя се експресира в няколко ендокринни тъкани, но само A4 вариантът се експресира в надбъбречната тъкан.^{28, 29} Понижената експресия на PDE11A води до повишение на надбъбречните нива на цАМФ и фосфорилация на цАМФ-отговорния елемент, което води до надбъбречна хиперплазия.²⁹ Инактивиращи мутации на PDE11A са наблюдавани също в общата популация; тези мутации вероятно създават предразположение към развитие на други тумори, освен асоциацията си с надбъбречните хиперплазии.³⁰ PDE11A е проследен в 117 надбъбречни тумори и 192 контроли; точкови мутации са установени при 5.7% от контролите и при 18.8% при пациенти с надбъбречни тумори – адренортикални карциноми, аденоми и двустранна макронодуларна надбъбречна хиперплазия.³¹

PDE8B

Установена е единична субституция на база (с.914A>T или H305P) при момиче с непигментна МНХ и синдром на Кушинг.³⁴ Бащата на момичето носи същата мутация и страда от хипертония, абнормно нощно кортизолово ниво и лека надбъбречна хиперплазия при КТ. Трансфекцията на мутантния ген PDE8B в клетъчна линия доведе до повишение на нивото на цАМФ, което потвърждава неспособността на мутантния протеин да разгражда цАМФ.

MYH8

В едно семейство е описан вариант на комплекса на Carney, включващ наличие на предсърдни миксоми и дистална артрогрипоза (множествени ставни контрактури), но без засягане на надбъбречни-

те жлези. Артрогрипозата се изразява първично под формата на тризъм и псевдокатодактилия (контрактура на 4 и 5 пръст). В наблюдаваното семейство заболяването е свързано с локуса 17p12–13.1.³² В този locus е установена мутация на гена за тежката верига на перинаталния миозин (MYH8); тази мутация е установена и в две семейства с изолирана артрогрипоза без предсърдни миксоми.

Мутации на бета-катенин

Ново проучване установи мутации на бета-катенин в големи нодули при 2 от 18 пациенти (11%) с ППНАБ, което подсказва, че вторични явления в сигналния път Wnt/бета-катенин могат да способстват туморогенезата при ППНАБ.³³

Терапия

Хирургична интервенция

Двустранната адреналектомия е еднакво ефективна при спорадични и фамилни форми на двустранна микронодуларна надбъбречна хиперплазия, тъй като това е първично надбъбречно заболяване.^{3, 13}

Адреналектомията води до трайна надбъбречнокорова недостатъчност. За разлика от пациентите с болест на Кушинг, при пациентите с АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия няма риск за развитие на синдром на Нелсън (прогресия на кортикоконтропния тумор), тъй като хипофизата е интактна.

Няма индикации за извършване на субтотална или едностранна адреналектомия, освен в много редките случаи на големи унилатерални функционални надбъбречни нодули при контралатерална надбъбречна жлеза с нормални размери. При контролен преглед на един пациент 27 години след извършена унилатерална адреналектомия е установен абнормен дневен ритъм на серумния кортизол и клинични признаци на повишена кортизолова концентрация.³⁴

Медикаментозна терапия

Медикаментозната терапия не повлиява АКТХ-независимата ППНАБ. Надбъбречните ензимни инхибитори (кетоназол, метирапон) обаче редуцират кортизоловата секреция и подобряват физическото състояние на пациенти с тежък синдром на Кушинг преди провеждането на хирургична интервенция.

За разлика от пациентите с болест на Кушинг, секрецията на АКТХ не нараства и не преодолява фармакологичната блокада, ако тя е непълна.

Обобщение и препоръки

- Първичната пигментна нодуларна адренортикална болест (ППНАБ) е АКТХ-независимо заболяване, което води до развитие на синдром на Кушинг. Хиперкортизолизмът се дължи на множествени, пигментирани, автозомно функциониращи адренортикални нодули. Той може да се развие като спорадично или фамилно заболяване, като изолирана ППНАБ или като част от комплекса на Carney.

- Комплексът на Carney е синдром на автозомно доминантно унаследена множествена неоплазия, характеризираща се с петниста пигментация, ендокринни тумори (най-често ППНАБ) и неендокринни тумори.

- Синдромът на Кушинг при ППНАБ се развива в ранна възраст. При някои пациенти хиперкортизолизмът се развива много бавно. При други той може да бъде цикличен или интермитентен, с прогресивен ход или с бързо начало на изява, последван от периоди на ремисия. Диагнозата на синдрома на Кушинг може да бъде затруднена в някои от тези случаи.

- Често разграничаването на пациенти с ППНАБ от тези с други АКТХ-независими

причини за развитие на синдром на Кушинг е затруднено. Характерно е парадоксалното повишение на свободния уринен кортизол в хода на удължен супресинен тест с Дексаметазон с постепенно повишаващи се дози. Образното изследване на надбъбречните жлези с КТ или ЯМР може да даде привидно нормални резултати в много случаи, в които надбъбречните жлези не са уголемени.

- При някои пациенти с микронодуларна надбъбречна хиперплазия не се установява липофузинов пигмент в надбъбречните нодули и синдромът на Кушинг при тях се манифестира в ранна възраст (2–7 години). МНХ не е фамилно заболяване и не е асоциирана с други тумори и състояния (табл. 1).

- Метод на избор за лечение на пациенти със спорадична или фамилна форма (синдром на Carney) на билатерална микронодуларна надбъбречна хиперплазия със синдром на Кушинг е двустранната адrenaлектомия. Молекулярно тестване за носителство на PRKAR1A и PDE11A се препоръчва за установяване на засегнати пациенти в семейства с известна мутация с цел избягване на излишно медицинско проследяване на неносителите на мутацията.

Литература

1. Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 Nov; 3(11):748–57.
2. Horvath A, Stratakis C. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007 Nov; 51(8):1238–44.
3. Carney, JA, Young, WF Jr. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist* 1992; 2:6.
4. Larsen, JL, Cathey, WJ, Odell, WD. Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome: case report and review of the literature. *Am J Med* 1986; 80:976.
5. Young, WF Jr, Carney, JA, Musa, BU, et al. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. Reinvestigation 50 years later. *N Engl J Med* 1989; 321:1659.
6. Ruder, HJ, Loriaux DL, Lipsett, MB. Severe osteopenia in young adults associated with Cushing's syndrome due to micronodular adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:1138.
7. Carson, DJ, Sloan, JM, Cleland, J, et al. Cyclical Cushing's syndrome presenting as short stature in a boy with recurrent atrial myxomas and freckled skin pigmentation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28:173.
8. Gunther, DF, Bourdeau, I, Matyakhina, L, et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3173.
9. Stratakis, CA, Sarlis, N, Kirschner, LS, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med* 1999; 131:585.
10. Bourdeau, I, Lacroix, A, Schurch, W, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3931.
11. Caticha, O, Odell, WD, Wilson, DE, et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:494.
12. Carney, JA, Gordon, H, Carpenter, PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:270.
13. 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.
14. Doppman, JL, Travis, WD, Nieman, L, et al. Cushing syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 172:415.
15. Stratakis, CA, Jenkins, RB, Pras, E, et al. Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentation, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3607.
16. Stratakis, CA, Courcoutsakis, NA, Abati, A, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and Schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2037.
17. Rockall, AG, Babar, SA, Sohaib, SA, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent cushing syndrome. *Radiographics* 2004; 24:435.
18. Stratakis, CA, Carney, JA, Lin, JP, et al. Carney complex: a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996; 97:699.
19. Casey, M, Mah, C, Merliss, AD, et al. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation* 1998; 98:2560.
20. Kirschner, LS, Carney, JA, Pack, SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 2000; 26:89.
21. Casey, M, Vaughan, CJ, He, J, et al. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest* 2000; 106:R31.
22. Veugelers, M, Wilkes, D, Burton, K, et al. Comparative PRKAR1A genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and prkar1a haploinsufficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:14222.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.