

KLINIKINĖ ANTINKSČIŲ VENŲ MĖGINIŲ REIKŠMĖ PACIENTAMS, SERGANTIEMS NUO AKTH NEPRIKLAUSOMU KUŠINGO SINDROMU

Eiginta Bučinskaitė¹, Rytis Stasys Kaupas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Radiologijos klinika

Raktažodžiai: antinksčių venų mėginiai, nuo AKTH nepriklausomas Kušingo sindromas, selektyvumo indeksas, lateralizacijos indeksas.

Santrauka

Nuo AKTH nepriklausomam Kušingo sindromui būdinga autonominė kortizolio sekrecija iš antinksčių ir sumažėjusi AKTH koncentracija plazmoje. Dažniausia priežastis, sukianti autonominę kortizolio sekreciją, yra antinksčių adenoma. Retesnės priežastys: karcinoma, daugiamazgė antinksčių hiperplazija. Nėra patikimų radiologinių vaizdo ar klinikinių tyrimų, kurie tiksliai nustatytų kortizolio hipersekrecijos lateralizaciją antinksčiuose. Antinksčių venų mėginių tyrimas padėtų tiksliau diagnozuoti šį sutrikimą ir leistų parinkti tinkamiausią gydymą, tačiau ši procedūra neturi aiškių tarptautinių gairių, kurios leistų vertinti antinksčių venų mėginių sėkmingo atlikimo dažnį ir padidėjusios kortizolio gamybos lateralizaciją. Mokslinėje literatūroje aprašomi atlitki tyrimai, kuriuose autoriai taiko savo nustatytus antinksčių venų mėginių vertinimo kriterijus. Gauti rezultatai įrodo intervencinės procedūros naudą ir reikšmę, pasirenkant tolimesnį gydymo planą.

Įvadas

Endogeninės kilmės Kušingo sindromas – tai retas susirgimas, kurio metinis paplitimo dažnis yra nuo 2 iki 3 atvejų milijonui žmonių [1]. Šiai etiopatologinei grupei priskiriamas nuo AKTH nepriklausomas Kušingo sindromas, kuris sudaro apie 15-20 proc. nuo visų atvejų [2]. Aprašomam sutrikimui būdinga padidėjusi autonominė kortizolio sekrecija antinksčiuose ir maža AKTH koncentracija plazmoje (<5 pg/ml) [3]. Antinksčių Kušingo sindromo etiologija įvairi: hiperkortizolemiją gali sukelti antinksčių adenoma, daugiamazgė antinksčių hiperplazija, McCune-Albright sindromas, antinksčių karcinoma [2]. Kartais (apie 10 proc.) autonominę kortizolio

sekreciją sukelia abipusiai antinksčių pakitimai [4]. Kušingo sindromui būdingas simptomų intensyvumas priklauso nuo kortizolio koncentracijos padidėjimo kiekio kraujyje ir laiko, kurį pacientas gyvena esant hiperkorticismui [5]. Lėtinė hiperkortizolemija sukelia medžiagų apykaitos sutrikimus, arterinę hipertenziją, dislipidemiją, gliukozės tolerancijos sutrikimą, 2 tipo cukrinį diabetą, aterosklerozę, osteopeniją, didina kaulų lūžių riziką [6]. Sergantiems nuo AKTH nepriklausomu Kušingo sindromu, kuriems kompiuterinėje ar magnetinio rezonanso tomografijoje nustatyti antinksčių pakitimai, tolesnės gydymo taktikos parinkimas sukelia keblumų. Nėra specifinių radiologinių vaizdo ar klinikinių požymių, kurie patikimai identifikuotų kortizolio hiperprodukcijos lateralizaciją. Radiologiniuose vaizdo tyrimuose antinksčių pakitimai ne visada nustatomi, nors yra patloginė hormono produkcija [7,8]. Antinksčių venų mėginių (AVM) tyrimas yra intervencinė diagnostinė procedūra, kurios klinikinė nauda efektyviausiai išanalizuota nustatant pirminio hiperaldosteronizmo potipį – specifškumas siekia >98 proc., jautrumas >95 procentus [9,10]. Ši diagnostinė priemonė nėra plačiai taikoma hiperkortizolemijos, sukeltos antinksčių patologijos, detalesniam tyrimui. Nėra aiškių tarptautinių gairių vertinti AVM tyrimo sėkmę ir kortizolio hiperprodukcijos lateralizaciją. Vis daugiau klinikinių centrų pasaulyje atlieka AVM šiai endokrinei antinksčių disfunkcijai iširti ir pateikia individualius vertinimo kriterijus ir rezultatus.

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinės literatūros duomenis ir supažindinti įvairių specialybių gydytojus su antinksčių venų mėginių nauda, diagnozuojant nuo AKTH nepriklausomą Kušingo sindromą.

Tyrimo objektas ir metodai

Literatūros paieška buvo vykdoma PubMed ir Springer-Link duomenų bazėse, analizuojant anglišką visą teksto straipsnius. Naudoti raktažodžiai: adrenal vein sampling, ACTH-independent Cushing syndrome, selectivity index,

lateralization index (antinksčių venų mėginiai, nuo AKTH nepriklausomas Kušingo sindromas, selektyvumo indeksas, lateralizacijos indeksas).

Tyrimo rezultatai

AVM procedūros atlikimas vertinamas pagal selektyvumo indeksą (SI), kuris apibūdina sėkmingą antinksčių venos kaniuliaciją. Esant patikimai SI reikšmei, galimas tolesnis paimto kraujo analizavimas. Intervencinio tyrimo klinikinis naudingumas, tiriant nuo AKTH nepriklausomą Kušingo sindromą, vertinamas pagal du aspektus. Tai skirtingų antinksčių pusių autonominės kortizolio hipersekrecijos nustatymas ir tolesnio gydymo plano pasirinkimas. Šiam požymiui įvertinti naudojamas lateralizacijos indeksas (LI). Nustačius lateralizaciją, gydymo metodas dažniausiai yra chirurginis - šalinamas patologiškai kortizolį išskiriantis antinkstis (adrenalektomija). Nesant nustatytų vienareikšmiškų tarptautinių SI ir LI vertinimo kriterijų, atliekama vis daugiau klinikinių tyrimų šioms reikšmėms integruoti diagnozuojant antinksčių sukeltas hiperkortizolemijas.

Klinikinis efektyvumas vertintas pagal sėkmingai taikytą gydymą, kurį lėmė atlikto AVM tyrimo rezultatai. Intervencinės diagnostinės procedūros klinikinis efektyvumas įvertintas dviejuose tyrimuose. W. Young ir bendraautorių [11] atliktoje retrospektyvinėje studijoje išanalizuotas AVM 10 pacientų ištyrimas, sergančių nuo AKTH nepriklausomu Kušingo sindromu. Sėkmingai antinksčių venų katetrizacijai vertinti pasirinktas epinefrino santykis tarp antinksčių venos ir išorinės klubinės venos >100 pg/ml. Lateralizacijai apibrėžti naudotas kortizolio lateralizacijos indeksas (angl. Cortisol lateralization ratio, CLR) – kortizolio koncentracijos santykis tarp antinksčių venos ir periferinės venos (AV/PV). Apskaičiavus AV/PV, palygintos skirtingų pusių gautos reikšmės, siekiant išsiaiškinti, kuris antinkstis yra dominuojantis. Esant vienos pusės AV/PV kortizolio santykiui $>6,5$, vertinta, kad neabejotinai yra vienus kortizolį sekretuojanti adenoma, $\geq 2,3$ indikavo autonominę kortizolio sekreciją iš vieno dominuojančio antinksčio. Reikšminga abipusė autonominė kortizolio sekrecija diagnozuota, kai CLR buvo $\leq 2,0$. Rasta vienus kortizolio sekrecija 5 pacientams ir visiems buvo taikytas chirurginis gydymas – 4 pacientams atlikta vienus adrenalektomija, 1 – abipusė totali adrenalektomija (kartu su kortizolio autonominė sekrecija priešingame antinkstyje buvo nustatyta aldosterono hipersekrecija dėl pirminio hiperaldosteronizmo). Pacientai po operacijos vidutiniškai 36,1+36,4 mėn. (diapazonas: 0,7–123 mėnesiai) buvo stebimi. Kušingo sindromas arba kliniškai svarbi kortizolio sekrecijos autonomija stebėjimo laikotarpiu regresavo: atlikus 1 mg nakties deksametazono supresijos testą kortizolio reikšmė buvo mažesnė nei 50

nmol/l. Visi operuoti pacientai bus stebimi 5 metus, kasmet atliekant deksametazono nakties supresijos testą [11].

G. Ueland ir bendraautorių [7] atliktame perspektyviame tyrime AVM atlikta 39 pacientams. Tiriamųjų atrankos kriterijai: kompiuterinėje tomografijoje rasti antinksčių pakitimai ir po endokrinologinio ištyrimo diagnozuota nedidelė autonominė kortizolio sekrecija arba antinksčių Kušingo sindromas. AVM tyrimo SI vertintas pagal metanefrino koncentraciją. Procedūros sėkmę parodė >12 kartų didesnis reprezentacinio hormono kiekis antinksčių venoje negu periferinėje. Metanefrinas yra puikus rodiklis selektyvumui vertinti dėl keleto priežasčių: stresas nesukelia koncentracijos svyravimų plazmoje, iki 10 proc. metanefrino skyla į epinefriną, o pusinės eliminacijos pusperiodis siekia 60–105 min. [12,13]. Lateralizacijai apibūdinti pasirinktos tokios pat reikšmės kaip W. Young ir bendraautorių atliktame tyrime. Svarbu paminėti, kad tarp kompiuterinės tomografijos (KT) ir AVM buvo neatitikimų: iš 20 pacientų, kuriems KT buvo diagnozuotas vienus židynys antinkstyje, 11 AVM rezultatai buvo tapatūs. Kitiems 9 tiriamiesiems AVM nustatė abipusę kortizolio hipersekreciją. Iš 14 tiriamųjų su abipusiais antinksčių pakitimais KT, AVM 4 pacientams rado vienus kortizolio hipersekreciją. Visiems pacientams (n=15), kuriems buvo nustatyta lateralizacija AVM tyrimo metu, rekomenduota vienus adrenalektomija. 7 tiriamieji sutiko su chirurginiu gydymu. 5 pacientai su abipuse kortizolio hipersekrecija buvo operuojami dėl sunkių simptomų sukeltos hiperkortizolemijos. Apibendrintant, 11 iš 12 tiriamųjų, kuriems atlikta adrenalektomija, buvo išgydyti. Vienintelis pacientas, kuris nebuvo išgydytas po operacijos, turėjo abipusius darinius KT ir AVM lateralizacija nebuvo gauta. 11 tiriamųjų, kuriems buvo atlikta adrenalektomija, ištirta rytinio AKTH koncentracija plazmoje atitiko normą. 8 iš 9 pacientų, negaunantiems pakaitinės kortizolio terapijos, po 1 mg deksametazono supresijos testo kortizolio koncentracija serume siekė <50 nmol/l [7].

Kitose klinikinių atvejų arba mažų tiriamųjų grupių analizėse aprašomos AVM tyrimo galimybės hiperkortizolemijos lateralizacijai nustatyti [14-18]. Daugumos šių tyrimų selektyvumui ir lateralizacijai vertinti naudotos W. Young ir bendraautorių pasiūlytos reikšmės. Kitokios AVM vertinimo gairės nei anksčiau aprašytos buvo pasirinktos E. Papakokkinou ir bendraautorių [19] retrospektyviniame tyrime. Reikšmingas SI vertintas pagal aldosterono koncentracijų santykį be AKTH stimuliacijos tarp antinksčių venos ir periferinės venos >2 . LI vertinimui pasiūlytas koncentracijų santykis tarp kortizolio ir pasirinkto hormono (aldosteronas, adrenalinas, noradrenalinas arba dehidroepiandrosterono sulfatas). Tyrime apžvelgta AVM rezultatų įtaka gydymo taktikos pasirinkimui. AVM lėmė vienus adrenalektomi-

jos pasirinkimą 2 iš 10 pacientų - abipusė adrenalektomija arba ilgalaikis gydymas steroidogenezės inhibitoriais tokiu atveju yra netikslingi. Kitokį LI matavimą pasiūlė R. Raj ir bendraautorai [20] klinikinio atvejo analizėje. Lateralizacijai vertinti naudotas kortizolio ir metanefrino santykis antinksčių venoje. Esant santykiui $\geq 2,3$ buvo rekomenduota vienpusė adrenalektomija. AVM tyrimo rezultatai lėmė kairiojo antinksčio adrenalektomiją pacientui, kurio KT aprašyme buvo nurodyti abipusiai pakitimai.

Mokslinės literatūros duomenų analizės rezultatai parodė AVM tyrimo svarbą renkantis gydymo taktiką, nuo kurios priklausė didesnis išgydomumo dažnis. AVM tyrimas gali būti patikima diagnostinė priemonė prieš operaciją, siekiant nustatyti, kurį antinksčių reikia šalinti dėl esamos lateralizacijos.

Išvados

1. Šiuo metu nėra tarptautinių vienareikšmiškų gairių, kurios apibrėžtų nuo AKTH nepriklausomo Kušingo sindromo klinikinio tyrimo antinksčių venų mėginių selektyvumo ir lateralizacijos indeksus.

2. Antinksčių venų mėginių tyrimas yra patikima diagnostinė priemonė identifikuoti autonominės antinksčių hiperkortizolemijos laterališkumą ir padeda pasirinkti gydymo taktiką.

Literatūra

- Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34:1010380. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101380>
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367(9522):1605-1617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68699-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68699-6)
- Nieman LK, Beverly MK, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(5):1526-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
- Lacroix, I. Bourdeau, Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2): 441-458. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.004>
- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology* 2015;173(4): M33-38. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>
- Sharma ST, Nieman LK, et al. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015;7:281-293. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336>
- Ueland GA, Methlie P, Jossang DE, Sagen JV, Viste K, Thorardarson HB et al. Adrenal venous sampling for assessment of autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(12): 4553-4560. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01198>
- Maghrabi A, Yaqub A, Denning KL, Benhamed N, Faiz S, Saleem T. Challenges in the diagnostic work-up and management of patients with subclinical Cushing's syndrome and bilateral adrenal masses. *Endocr Pract* 2013;19(3):515-521. <https://doi.org/10.4158/EP12277.RA>
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136(6), 1227-1235. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.051>
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5):1889-916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Young WF Jr, du Plessis H, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World J Surg* 2008; 32(5):856-862. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9332-8>
- Campbell KA, Joseph SP, Whiting MJ, Doogue MP. The half-lives of plasma free metanephrines. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(5):764-766. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04273.x>
- Dekkers T, Deinum J, Schultzekeool L.J, Blondin D, Vonend O, Hermus A.R. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension* 2013; 62(6):1152-1157. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01601>
- Acharya R, Dhir M, Bandi R et al. Outcomes of Adrenal Venous Sampling in Patients with Bilateral Adrenal Masses and ACTH-Independent Cushing's Syndrome. *World J Surg* 2019; 43:527-533. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4788-2>
- Johnson P, Thompson S, Adamo D, Fleming C, Bancos I, McKenzie T, Chevillie J, Young W, Andrews J. Abstract No. 191 Adrenal venous sampling for lateralization of cortisol hypersecretion in patients with adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing syndrome and bilateral adrenal masses. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2021; 32(5):84. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.03.197>
- Seki T, Yasuda A, Kitajima N, Oki M, Takagi A, Nakamura N, et al. Adrenal venous sampling is useful for a definitive diagnosis in Cushing's syndrome with bilateral adrenal tumors. *Tokai J Exp Clin Med* 2015;40(4):149-156. <https://doi.org/10.1530/endoabs.41.EP77>

17. Guo YW, Hwu CM, Won JG, Chu CH, Lin LY. A case of adrenal Cushing's syndrome with bilateral adrenal masses. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016: 150118. <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0118>
18. Builes-Montano CE, Villa-Franco CA, Roman-Gonzalez A, Velez-Hoyos A, Echeverri-Isaza S. Adrenal venous sampling in a patient with adrenal Cushing syndrome. *Colomb Med* 2015; 46(2): 84-87. <https://doi.org/10.25100/cm.v46i2.1938>
19. Papakokkinou E, Jakobsson H, Sakinis A, Muth A, Wängberg B, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling in patients with ACTH-independent hypercortisolism. *Endocrine* 2019; 66(2):338-348. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02038-0>
20. Raj R, Kern PA, Ghanta N, Uy EM, Asadipooya K. Adrenal Vein Cortisol to Metanephrine Ratio for Localizing ACTH-Independent Cortisol-Producing Adenoma: A Case Report. *J Endocr Soc* 2021;5(4): bvab009. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab009>

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADRENAL VENOUS SAMPLING IN PATIENTS WITH ACTH-INDEPENDENT CUSHING SYNDROME

E. Bučinskaitė, R.S. Kaupas

Keywords: adrenal vein sampling, ACTH-independent Cushing syndrome, selectivity index, lateralization index.

Summary

ACTH-independent Cushing's syndrome is characterized by autonomous secretion of cortisol from the adrenal glands and decreased plasma ACTH levels. The most common cause of autonomic cortisol secretion is an adrenal adenoma. Less common causes: carcinoma, primary macronodular adrenal hyperplasia. There are no reliable radiological imaging or clinical tests to accurately determine the lateralization of cortisol hypersecretion in the adrenal glands. Adrenal vein sampling would help diagnose this disorder more accurately and allow to select the most appropriate treatment. However, this procedure does not have established clear international guidelines to assess the success rate of adrenal vein sampling and the lateralization of increased cortisol production. In the scientific literature, there are performed studies in which the authors apply their own criteria for evaluating adrenal vein sampling. The obtained results prove the usefulness and significance of the interventional procedure in choosing a further treatment plan.

Correspondence to: eigabucinskaite@gmail.com

Gauta 2023-05-08