

Στεροϊδομική ανάλυση στο αίμα ασθενών με όγκους επινεφριδίων

Λαφιωνιάτης Α (1), Βελεσιώτης Χ (2,3), Μυταρέλη Χ (1), Σιαμπανοπούλου Β (1), Παπαλέξης Π (1), Τσίρου Γ (1), Χαλμαντζή Β (1), Τσοπουζίδου Δ (1), Μπεκιαρίδου Λ (1), Μεμή Ε (1), Τεντολούρης Ν (4), Καλτσάς Γ (5), Μουστάσου Π (2,3), Αγγελούση Α (1)

(1) Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Λαϊκό", Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Επινεφριδιακών Νεοπλασμάτων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
 (2) Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»
 (3) Κεντρικό Ερευνητικό Εργαστήριο (CORELAB), ΑΚΙΣΑ – ΑΤΤΙΚΟΝ «ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΡΥΤΑΝΗ ΧΡΗΣΤΟΥ ΚΙΤΤΑ», Μονάδα Φασματομετρίας Μάζας
 (4) Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Λαϊκό"
 (5) Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Λαϊκό", Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Επινεφριδιακών Νεοπλασμάτων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Εισαγωγή

Η ήπια αυτόνομη έκκριση κορτιζόλης (MACS) καθώς και τα μη λειτουργικά επινεφριδιακά τυχαιώματα (NFAI) σχετίζονται αμφότερα με διαφορετικό, αλλά αυξημένο μεταβολικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σκοπός

Η διερεύνηση των επιπέδων πρόδρομων μεταβολιτών της στερεοειδογένεσης σε ασθενείς με MACS, NFAI καθώς και με καρκινώματα του φλοιού των επινεφριδίων (ACC).

Μεθοδολογία

- Πληθυσμός : Συλλέχθηκαν επιδημιολογικά, κλινικά και βιοχημικά δεδομένα από ασθενείς με όγκους επινεφριδίων και υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: μάρτυρες, NFAI, MACS και ασθενείς με ACC.
- Ορισμοί : Οι μάρτυρες ήταν ασθενείς με φυσιολογικά επινεφρίδια στην απεικόνιση. Ο διαχωρισμός των ασθενών σε MACS ή NFAI βασίστηκε σε λειτουργικές ορμονικές εξετάσεις αίματος [δοκιμασία καταστολής δεξαμεθαζόνης 1 mg κατά τη διάρκεια της νύχτας (ODST)] με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Όλες οι περιπτώσεις ACC επιβεβαιώθηκαν ιστοπαθολογικά.
 - Παιδιατρικοί ασθενείς
 - Ιστορικό άλλων κακοηθειών
 - Χρήση οποιασδήποτε θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή εντός < 6 μηνών
- Κριτήρια αποκλεισμού :
- Στεροϊδομική ανάλυση : Χρησιμοποιήθηκε υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης συζευγμένης με διαδοχική φασματομετρία μαζών (LC-MS/MS) για την στεροϊδομική ανάλυση στεροειδών στο αίμα 53 ασθενών.

Αποτελέσματα

- ❖ Τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.
- Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 46 ασθενείς (12 άνδρες) με όγκους επινεφριδίων [(n=20 με NFAI, n=15 με MACS και n=11 με ACC] και 7 μάρτυρες ελέγχου.
- Το μέγεθος του όγκου ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ACC σε σύγκριση με τους ασθενείς με NFAI και MACS.
- Μεταξύ των συννοσηροτήτων, η συχνότητα εμφάνισης υπερλιπιδαιμίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με όγκους επινεφριδίων σε σύγκριση με τους μάρτυρες, καθώς και μεταξύ NFAI και ομάδων ελέγχου, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε για τον σακχαρώδη διαβήτη και την υπέρταση.
- ❖ Η στεροϊδομική ανάλυση παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.
- Η ανάλυση LC-MS/MS έδειξε ότι τα διάμεσα επίπεδα στεροειδών στο αίμα, όπως η **κορτιζόλη, η 11-δεοξυκορτικοστερόνη και η 21-δεοξυκορτιζόλη**, ήταν σημαντικά υψηλότερα (p<0,05) σε ασθενείς με ACC σε σύγκριση με ασθενείς με NFAI και MACS.
- Όσον αφορά τους ασθενείς με MACS/NFAI, τα διάμεσα επίπεδα της πρωινής **κορτιζόλης, της 11-δεοξυκορτικοστερόνης και της 21-δεοξυκορτιζόλης** ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με MACS σε σύγκριση με NFAI (p=0,04, p=0,01, p=0,01 αντίστοιχα).
- Τα διάμεσα επίπεδα της **11-δεοξυκορτικοστερόνης** ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με NFAI σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p=0,03).
- Η προγεστερόνη ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με NFAI και MACS σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p=<0,001).

Table 1: Comparison of epidemiological, clinical and biochemical parameters among patients with adrenal tumors and controls.

Compared groups	NFAI	Cushing	ACC	Control	Statistical significance (p-value)		
					P ₁	P ₂	P ₃
N	20	15	11	7			
SEX(male)	4	4	4	4			
Age median (min-max)	64,5(45-77)	66(45-77)	50(37-75)	43(33-79)	0,26	0,45	0,07
1mg odst (µg/dl) median (min-max)	0,94(0,7-1,7)	3,17(1,9-17)	20,45(8-32,9)	NA			
UFC µg/24h median (min-max)	83(22,8-211)	81(10-402)	170(18,7-640)	NA		0,44	0,26
Lateralization (R/L)	8L,5R,7Bil	7L,4R,4Bil	6L,5R	NA			
Size mm median (min-max)	18(10-30)	35(15-68)	120(46-1150)	NA	0,27	0,25	<0,001
Hypertension, N (%)	7/20, 35%	10/15, 66,6%	5/11, 45,4%	1/7, 14,2%		P=0,097(chi-square)	
DM, N (%)	7/20, 35%	10/15, 66,6%	3/11, 27,2%	2/7, 28,5%		P=0,107(chi-square)	
Hypertlipidemia, N (%)	15/20, 75%	13/15, 86,6%	4/11, 36,3%	3/7, 42,8%		P=0,015(chi-square)	

NFAI: non-functional adrenal incidentalomas, MACS: Mild autonomous cortisol secretion, ACC: adrenocortical carcinomas, odst: overnight dexamethasone-suppression test, UFC: Urinary free cortisol, P₁: control-NFAI, P₂: NFAI-MACS, P₃: ACC-MACS

Table 2: Plasma concentration of steroid metabolites (ng/ml) in different groups of patients. Data are presented as median

Compared groups	NFAI	Cushing	ACC	Control	Statistical significance (p-value)			
					P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
Steroid metabolites								
Cortisol	131(50,8-258)	194,1(82,1-371)	240(51-951)	172(91-232)	0,16	0,04	0,04	0,78
Corticosterone	1,495(0,59-6,35)	1,87(0,69-5,05)	2,06(0,06-10,6)	1,57(0,54-6,06)	0,5	0,54	0,54	0,68
11-Deoxycorticosterone	0,032(<0,012-0,054)	0,041(<0,012-0,072)	0,052(0,019-0,49)	0,023(0,017-0,07)	0,03	0,01	0,03	0,83
11-Deoxycortisole	0,23(0,08-0,75)	0,35(0,086-0,836)	0,405(0,01-26,5)	0,3(0,12-0,58)	0,8	0,11	0,83	0,26
21-Deoxycortisol	<0,01(<0,01-0,52)	0,045(<0,01-0,07)	0,050(<0,01-1,43)	0,026(<0,01-0,09)	0,28	0,01	0,02	0,44
Aldosterone	0,063(0,02-0,352)	0,096(<0,014-0,174)	0,1(<0,014-0,16)	0,07(0,02-0,12)	0,89	0,49	0,54	0,33
Testosterone	0,261(0,07-5,699)	0,29(0,11-6,94)	0,31(0,049-6,258)	0,14(0,11-5,01)	0,57	0,43	0,61	0,23
Dehydrotestosterone	0,023(<0,007-0,08)	0,018(<0,007-0,1)	0,047(0,02-0,08)	0,013(<0,007-0,02)	0,34	0,52	0,28	0,33
Androstenedione	0,44(0,24-1,25)	0,555(0,21-1,01)	0,757(0,01-24,7)	0,77(0,35-1,28)	0,16	0,9	0,41	0,18
Androsterone	0,23(0,12-0,49)	0,23(0,15-0,54)	1,59(<0,11-2,55)	0,45(0,07-0,72)	0,08	0,49	0,9	0,06
DHEAS (µg/dl)	70,55(25,3-264,2)	49,97(24-194)	48,2(0,54-1314)	115(47-288)	0,11	0,26	0,57	0,02
Progesterone	0,047(0,01-0,09)	0,07(0,013-0,13)	1,11(0,09-1,68)	0,115(0,07-3,2)	<0,001	0,93	0,61	<0,001
17-Hydroxyprogesterone	0,217(0,108-0,819)	0,34(0,103-0,95)	0,469(0,006-42,7)	0,38(0,12-0,75)	0,26	0,12	0,21	0,78

NFAI: non-functional adrenal incidentalomas, MACS: Mild autonomous cortisol secretion, ACC: adrenocortical carcinomas, DHEAS: Dehydroepiandrosterone Sulphate, P₁: control-NFAI, P₂: NFAI-MACS, P₃: ACC-MACS, P₄: control-MACS

Συμπεράσματα

- Τα επίπεδα κορτιζόλης, 11-δεοξυκορτικοστερόνης και 21-δεοξυκορτιζόλης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ACC σε σύγκριση με MACS και NFAI
- Στους καλοήθεις όγκους επινεφριδίων, η κορτιζόλη, η 11-δεοξυκορτικοστερόνη, η 21-δεοξυκορτιζόλη και η προγεστερόνη διέφεραν σημαντικά μεταξύ MACS και NFAI και θα μπορούσαν να αποτελέσουν συμπληρωματικούς βιοχημικούς δείκτες της λειτουργικότητας των επινεφριδίων.

Επικοινωνία

- Anna Angelousi, MD, MSc, PhD
email: a.angelousi@gmail.com
- Lafioniatos Alexandros, Endocrinology- Diabetes- Metabolism Resident, PhD Candidate
email: alafios@hotmail.com