



Viti i VII-të i Botimit, Nr.1,
Qershorë 2016

VLERA E KORTIZOLIT TË LIRË URINAR NË DIAGNOSTIKIMIN E SINDROMËS CUSHING: EKSPERIENCA JONË

Blertina Dyrmishi*; Taulant Olldashi*, Gentian Vyshka; Elvana Rista*; Zamira Ylli**; Agron Ylli**.**

***Hygeia Hospital Tirana, Albania**

****UHC "Mother Theresa", Tirana, Albania**

Adresë kontakti: gentianvyshka@yahoo.com

Përmbledhje

Qëllimi i këtij studimi ka qenë vlerësimi i sensitivitetit të përdorimit të kortizolit të lirë urinar në diagnostikimin e sindromës Cushing dhe krahasimi i saj me testin e frenimit me dexametazon. Nëntëmbëdhjetë raste të diagnostikuara me sindromën Cushing, insuficiencën adrenale kronike dhe incidentalomë adrenale për periudhën janar 2011- dhjetor 2014 u morën në një studim retrospektivë për vlerësimin e sensitivitetit të kortizolit të lirë urinar në diagnostikimin e sindromës Cushing. Sensitiviteti i kortizolit të lirë urinar në rastet e marra në studim ishte i ulur 28%. Nga pacientët e diagnostikuara me sindromën Cushing raporti femra/meshkuj ishte 1:6. Shpërndarja sipas faktorit etiologjik: 28% të rasteve adenoma surenale, 28% të rasteve me mikroadenomë hipofizare dhe 46% të rasteve me makroadenomë hipofizare. 28% të rasteve kishin edhe diabet mellitus si edhe HTA si diagnoza bashkë shoqëruese të sindromës Cushing. Si përfundim, në studimin tonë u vu re një sensitivitet i ulur i kortizolit të lirë urinar, si një nga testet fillestare të diagnostikimit të sindromës Cushing, duke venë në pikëpyetje përdorimin ose jo të këtij testi diagnostik në të ardhmen.

Fjalë çelës: sindroma Cushing, kortizoli i lirë urinar, testi i frenimit me dexametazon.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF FREE URINARY CORTISOL IN THE DIAGNOSIS OF CUSHING SYNDROME: OUR EXPERIENCE

Abstract

The present study aims at assessing the value of free urinary cortisol in the diagnosis of Cushing syndrome, and the comparison of this value with another test, namely with the dexamethasone suppression test. Eleven cases diagnosed with Cushing syndrome, chronic adrenal failure and adrenal incidentaloma during the period January 2011 – December 2014 were recruited in a retrospective study assessing the value of free urinary cortisol in the diagnosis of Cushing syndrome. The free urinary cortisol sensitivity in the recruited cases was low, equalling 28%. Such a finding raises doubts about the value of this test, and the wide application of the same for diagnostic purposes.

Keywords: Cushing syndrome, free urinary cortisol, dexamethasone suppression test.

Hyrje

Sëmundja Cushing është përshkruar për herë të parë në 1932 nga neurokirurgu amerikan Harvey Cushing (1). Incidenca e sindromës Cushing nuk është e saktë. Kjo për shkak të rasteve të padiagnostikuara me hiperkortizolemi të lehtë, si edhe të mungesës së të dhënave edhe për Cushing jatrogjenik (1). Në testet fillestare për diagnostikimin e sindromës Cushing rekomandohet (2).

Kortizoli i lirë urinar (të paktën dy matje):

- 1- Kortizoli i lirë salivar në mesnatë (dy matje në dy dite, njëra pas tjetrës);
- 2- Testi i frenimit me 1 mg dexametasonë (overnight test);
- 3- Testi i zgjatur me 2 mg dexametasonë/ditë për 48 orë.

Vlefshmëria e rezultateve të kortizolit të lirë në urinë varet nga funksioni renal. Pacientët me filtrim glomerular më të vogël se 60 mL/min dhe insuficiencë renale stadi IV-V kanë një ulje progresive të ekskretimit të kortizolit (3). Sekretimi i kortizolit urinar rritet edhe rritjen e konsumimit të lëngjeve (4). Kortizoli i lirë në urinën e 24 orëve është një nga testet e linjës së parë që përdoret për diagnostikimin e sindromës Cushing (5,6,7).

Qëllimi: Vlerësimi i sensitivitetit të përdorimit të kortizolit të lirë urinar në diagnostikimin e sindromës Cushing dhe krahasimi i saj me testin e frenimit me dexametasonë. Vlerësimi i kortizolit të lirë në urinën e 24 orëve si test diagnostik për vlerësimin e hypo dhe hyperprodhimit endogjen të kortizolit.

Metoda: Në një studim retrospektivë ne analizuam rastet me dyshime klinike për hyper apo hypoprodhim adrenal të kortizolit, rastet me incidentalomë adrenale dhe hipofizare, për vlerësimin e kortizolit të lirë urinar si test diagnostik dhe krahasimin e tij me testin e frenimit me dexametasonë.

Rezultatet: Në një studim retrospektivë u futën në studim 19 raste të diagnostikuara për periudhën janar 2011- dhjetor 2014. Nga rastet tek të cilët ishte kryer analizimi i kortizolit të lirë urinar ne përjashtuam rastet me funksion normal adrenal dhe në studim u morën pacientët e diagnostikuar me sindromën Cushing dhe pacientët me insuficiencë adrenale. Meqenëse matja e kortizolit në serum ka sensitivitet të lartë për diagnostikimin e insuficiencës adrenale, vetëm pak raste me insuficiencë adrenale kishin realizuar matjen e kortizolit të lirë urinar.

Tek të gjitha rastet e suspektuar me sindromën Cushing ishte realizuar testi i frenimit me 1mg dexametasonë dhe matja e kortizolit të lirë në urinën e 24 orëve. Të gjitha rastet me sindromën Cushnig kishin realizuar edhe rezonancën magnetike të kokës ose CT abdominal. Në studim nuk u përfshinë rastet me Cushing jatrogjenik si edhe rastet me carcinoma ACTH sekretuese ekstra surenaliene dhe hipofizare. Të gjitha rastet e konfirmuara me sindromën Cushing i ishin nënshtruar interventit kirurgjikal sipas etiologjisë, kirurgji transfenoidale në rastet me adenomë hipofizare dhe adrenalectomi në rastet me tumor surenaliën.

Nga 19 raste të marra në studim dymbëdhjetë ishin femra dhe gjashtë meshkuj raporti 2:1. Nga rastet e marra në studim shtatë ishin me sindromën Cushing, dy raste nuk kishin vazhduar ndjekjen pas suspektimit të diagnozës Cushing, shtatë raste më insuficiencë adrenale primare dhe sekondare, dy raste me incidentaloma dhe një rast me sindromën Conn.

Tabela 1: Shpërndarja e rasteve sipas diagnozave dhe seksit

Diagnoza	Sindromë Cushing	Susp. Sindromë Cushing	Insuficiencë adrenale kronike	Incidentalomë	Sindromë Conn
Femra	6	1	4	0	1
Meshkuj	1	1	3	2	0
Totali	7	2	7	2	1

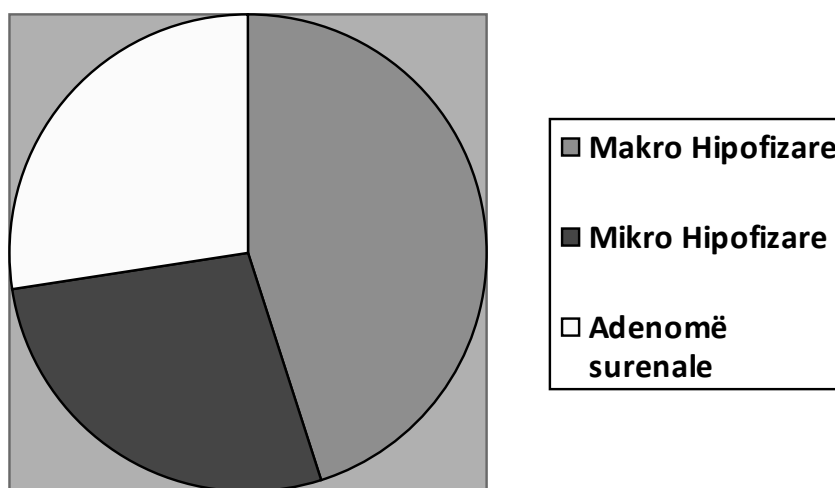
Tek të shtatë rastet e diagnostikuara me sindromën Cushing ishte kryer matja e kortizolit të lirë në urinë, prova e frenimit me 1 mg dexametasonë të dhënë në mesnatë, imazheria në bazë të dyshimit klinik si edhe matja e ACTH dhe kortizolemisë në serum. Në 100% të rasteve niveli i kortizolit nuk ishte frenuar pas marrjes së 1 mg dexametasonë. E kundërta u vu re në analizimin e kortizolit të lirë në urinën e 24 orëve. Vetëm në dy raste niveli i kortizolit të lirë urinar ishte dy herë më i madh se norma. Në pesë rastet e tjera, pavarësisht konfirmimit histologjik të sindromës Cushing, niveli i kortizolit të lirë urinar ishte në normë ose vetëm 1,5 herë më i lartë se norma. Në rastet e diagnostikuara me sindromën Cushing pesë raste ishin me adenomë hipofizare nga të cilat dy raste mikroadenoma dhe dy raste me adenomë adrenale. Moshë mesatare e rasteve të marra në studim ishte 41.6 ± 11.4 vjeç.

Tabela nr. 2: Të dhënat e rasteve të marra në studim

NR	MOSHA	SEX	CLU	diagnoza	ACTH/8	KORTIZOL/8	ACTH 20	KORTIZOL 20	DEXAMETAS	MRI KOKE	CT Abdomen	DT2	HTA	AMENORE
1	48	F	305	CUSHING	142.8	204	170	219	150	MIKRO 4 X 3mm	HIPERPLAZI SURENALE	JO	PO	PO
2	28	F	790	CUSHING	194	341	103	257	189	MAKRO		JO	JO	PO
3	40	F	462	CUSHING	123	155			89	MAKRO		PO	JO	JO
4	34	F	28.3	CUSHING	151	91.9	98.3	40.5	112	MAKRO		PO	PO	PO
5	41	F	730	CUSHING	42.6	250			146	Ad Adrenale		JO	PO	JO
6	31	M	350	CUSHING	96	227			210	Ad Adrenale		JO	JO	JO
7	60	F	234	CUSHING	101	192			97	MIKRO		PO	JO	JO
8	34	M	1200	susp cushing	98.3			278				JO	JO	JO
9	25	F		susp cushing			34	127		MAKRO JO SEKRETUESE-POST OP		JO	JO	JO
10	50	M	20.1	In Adrenale	12.9	1				MAKRO adenome- JO SEKRETUESE		JO	JO	JO
11	45	F	18.9	In Adrenale	981	20.2				MAKRO -HYPOFIZARE E OP		JO	JO	JO
12	22	F		In Adrenale	29.6	0.1	17.3	1.3		NORMALE		JO	JO	JO
13	44	F	1.2	In Adrenale	18.6	11.5		6.5		MAKRO JO SEKRETUESE-POST OP		JO	JO	JO
14	30	M	332	In Adrenale	9.9	1.1		22.4		NORMALE		JO	JO	JO
15	50	M	25.6	In Adrenale	9.97	1.3				MAKRO JO SEKRETUESE		JO	JO	JO
16	56	F	20	In Adrenale	165	1				META ADRENALE/MELANOME		JO	JO	JO
17	46	M	964.5	INCIDENTALOME	32	163			8	incidentalome adrenale		JO	PO	JO
18	60	M	400.1	INCIDENTALOME	25	123			12.3	incidentalome adrenale		JO	PO	JO
19	47	F	140	CONN	46	98			3	Ad Adrenale		JO	JO	PO

Në të gjitha rastet e diagnostikuara me insuficiencë surenale kronike, niveli i kortizolit në serum ishte më i ulur se norma, në 100% të rasteve, tre rastet e tjera përkatësisht dy raste me incidentalomë jo sekretuese dhe një rast me sindromën Conn, niveli i kortizolit ishte frenuar me vlera të cut off në rastet tona < 50 ng/ml.

Sensitiviteti i kortizolit të lirë urinar në rastet e marra në studim ishte i ulur 28%. Nga pacientët e diagnostikuar më sindromën Cushing raporti femra/meshkuj ishte 1:6. Shpërndarja sipas faktorit etiologjik: 28% të rasteve adenoma surenale, 28% të rasteve me mikroadenomë hipofizare dhe 46 % të rasteve me makroadenomë hipofizare. 28% të rasteve kishin edhe diabet mellitus si edhe HTA si diagnoza bashkë shoqëruese të sindromës Cushing.



Grafiku nr. 1: Shpërndarja e rasteve sipas diagnozës etiologjike.

Diskutim: Në studimin tonë kortizoli i lirë urinar kishte një sensibilitet të ulur për evidentimin e sindromës Cushing, si një nga testet fillestare të përdorura në endokrinologji. Pavarësisht numrit të vogël të rasteve të marra në studim, kjo lidhet më shumë faktorë që kanë influencuar në rezultat. Testi i frenimit më 1 mg dexametasonë në rastet tona të marra në studim kishte një sensibilitet të lartë. Në vitet e marra në studim ne ende nuk kishim filluar të përdornim matjen e kortizolit në salivë në mesnatë si një nga testet e preferuara me sensibilitet dhe specifitet të lartë për diagnostikimin e sindromës Cushing (8,9,10,11).

Pavarësisht se për matjen e kortizolit të lirë urinar të dhënat tona nuk ishin shumë të plota, këto të lidhura me faktin se sa korrekte ishte grumbullimi i urinës së 24 orëve tek këta pacientë, si ishte diureza e tyre dhe balanca hidrike dhe si ishte funksioni renal tek rastet e marra në studim, të dhëna që ndoshta duhet të rivlerësohen në të ardhmen në një studim prospektivë, me protokolle të përcaktuara më parë rivlerësimin e vazhdimin ose jo të përdorimit të kortizolit të lirë urinar si test diagnostik i sindromës Cushing.

Konkluzion: Në studimin tonë u vu re një sensibilitet i ulur i kortizolit të lirë urinar, si një nga testet fillestare të diagnostikimit të sindromës Cushing, duke vënë në pikëpyetje përdorimin ose jo të këtij testi diagnostik në të ardhmen.

REFERENCAT

- 1- Larsen K, Polonsky M. Williams test book of endocrinology, 2003; pp. 508-509.
- 2- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May; 93(5):1526-40.
- 3- Chan KC, Lit LC, Law EL, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Chem* 2004; 50;757.
- 4- Mericq MV, Cutler GB, Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83; 682.
- 5- Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of diagnostic test for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol* 2008; 98: 1553.
- 6- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome : an Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 98: 1526.
- 7- Pecori Giraldi F, Ambragio AG, De Martin M, et al. Specificity of first line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4123.
- 8- Raff H, Raff JL, Finling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 86 2681-2683.
- 9- Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP & Moreira AC. Out -patient screening for Cushing's: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexametasone suppression salivary cortisol test. *Journal of Clinical of Endocrinology and Metabolism* 1999 84 878-882.
- 10- Papanicolau DA, Yanovski JA, Cutler GB, Jr, Chrousos GP & Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing stades. *Journal of Clinical Endocrinolog and Metabolism*. 1998 83 1163-1167.
- 11- Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U & Muller B. Reproducibility of night time salivary cortisol and its use in the diagnosis of hyperkortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexametasone suppression test. *Journal of Clinical of Endocrinol Metabolism* 2005 90 5730-5736.