

**Ορμονικές εκδηλώσεις συστηματικών νοσημάτων
και νεοπλασιών (σύνδρομα απρόσφορης
έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης-
υπερασβεστιαμία-έκτοπη έκκριση ορμονών)**

Γρηγόριος Καλτσάς

Καθηγητής Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας

ΑΠΠΚ

Συνήθη κλινικά σύνδρομα απότοκα έκκρισης βιοδραστικών ουσιών (πεπτίδια ή αμίνες) από συστηματικά νοσήματα

Paraneoplastic syndrome

Common

Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM)

Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH)

Cushing's syndrome

Less common

Non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH)

Gynaecomastia/virilisation (β -hCG)

Rare

Acromegaly

Hypertension

Ovarian hyperstimulation syndrome/PCOS like

Hyperprolactinaemia

Hyperthyroidism

Secretory diarrhoea

Tumour induced osteomalacia (TIO)

Ileus

Acute inflammatory reaction/pyrexia

Tumour types

Squamous cell (head and neck, lung, skin), breast, genitourinary (ovary, testis), lymphomas, renal, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukaemia, lung (SCLC), colorectal, GI-NETs

Lung (squamous, SCLC, LCLC, bronchial carcinoids), prostate, breast, adrenal, GI

Lung (SCLC, bronchial carcinoids, LCLC), thymus, MTC, pNET, pheochromocytomas, paragangliomas, neuroblastomas

Mesenchymal tumours (sarcomas, GIST), renal, ovary, NETs

Lung (SCLC, bronchial carcinoids), GCT (seminomas, teratomas, choriocarcinomas, yolk sac), pNETs

pNETs, lung (bronchial carcinoids), choristomas, hamartomas, gliomas, gangliocytomas

Lung (SCLC, bronchial carcinoids), paragangliomas, renal, DSRCT

pNETs, lung (bronchial carcinoids)

Lung (SCLC), mesenchymal tumours

Ectopic pituitary adenomas, struma ovarii

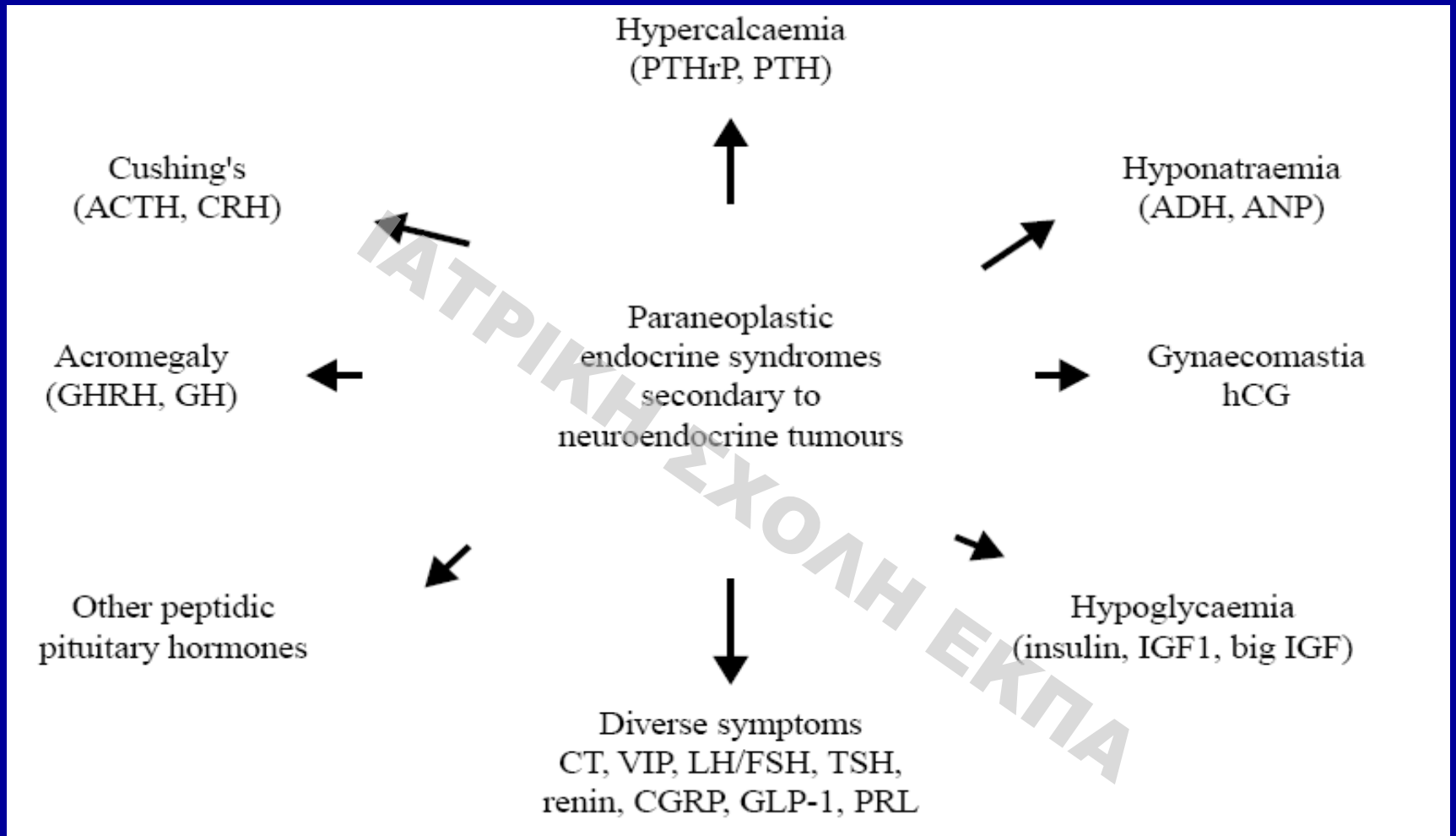
Lung (SCLC), MTC, pheochromocytoma, renal

Mesenchymal tumours, prostate, colon

Glomus tumours (skull base)

Pheochromocytomas, mesenchymal tumours, angiomatoid fibrous histiocytoma

β -hCG, beta-human chorionic gonadotrophin; DSRCT, desmoplastic round cell tumours; GI-NETs, gastrointestinal neuroendocrine tumours; GIST, gastrointestinal stromal tumours; LCLC, large cell lung carcinoma; MTC, myeloid thyroid carcinoma; PCOS, polycystic ovary syndrome; pNETs, pancreatic neuroendocrine tumours; SCLC, small cell lung carcinoma.



Kaltsas et al. Endocrine-Related Cancer (2010) 17 R173-193

Bollanti et al Endocrine vol 14,2, 151-157

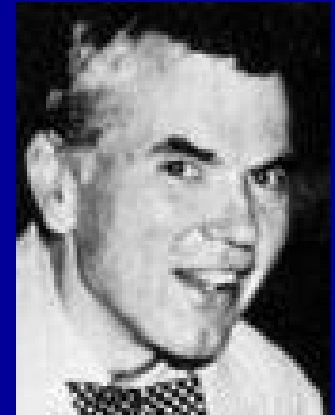
Κριτήρια Παρανεοπλασματικού συνδρόμου

1. Κλινικά ή βιοχημικά σημεία παραγωγής υπεύθυνης ορμόνης/κυττοκίνης
2. Υποχώρηση κλινικών σημείων μετά από αντιμετώπιση του όγκου
3. Επανεμφάνιση νόσου μετά από υποτροπή της κακοήθειας
4. Ύπαρξη gradient επιπέδων ορμόνης ανάμεσα στο αρτηριακό αίμα και στη φλεβική απορροή του όγκου
5. Ανοσοιστοχημική παρουσία υπεύθυνης ουσίας
6. Παρουσία mRNA υπεύθυνης ουσίας στο νεοπλασματικό ιστό

Baylin et al, Endocr Rev (1980) 1, 45-47, Wajchenberget al Endocr Rev (1994) 15, 752-787,
Bollanti et al (2001), Endocrine 14, 151-157

Υπερασβεστιαμία (I)

1. Η πιο συχνή ενδοκρινική παρανεοπλασματική διαταραχή (5% κακοηθειών-15% νοσηλευόμενων για \uparrow Ca)
2. Απότομη έναρξη- Κακή πρόγνωση με επιβίωση ~ 2 μήνες (εξαίρεση Ca μαστού / Πολλαπλό μυέλωμα)
3. Η πρώτη ενδοκρινική παρανεοπλασματική διαταραχή που αναγνωρίστηκε από Dr Fuller Albright στη Μασαχουσέτη (1941)- Ca νεφρού με οστική μετάσταση



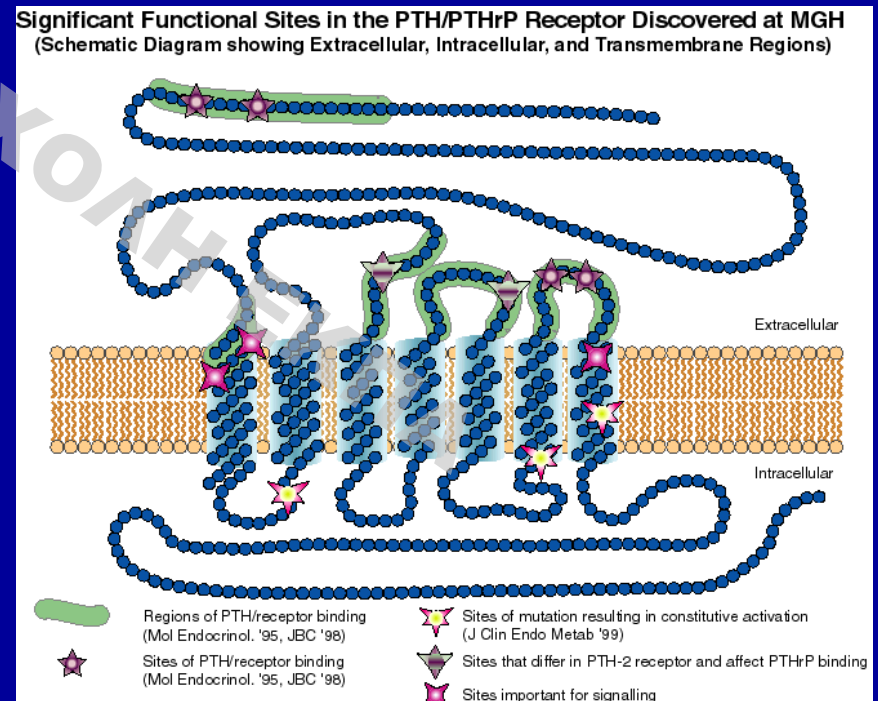
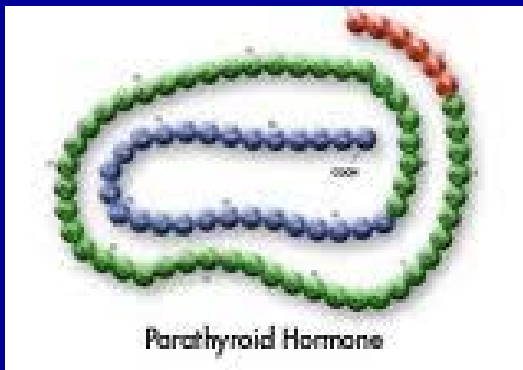
Υπερασβεστιαμία (II)

- Χυμική Υπερασβεστιαμία (Humoral Hypercalcemia-HHM) (PTHrP ή PTH)
- Οστεολυτικές βλάβες (Local osteolytic-LOH)

Mechanism	Malignancies	Frequency (%)*
PTHrP production	Squamous cell carcinomas: lung, cervical, esophageal, oral and laryngeal cancers	88
	Certain lymphomas: non-Hodgkin's, T-cell lymphoma	
	Adenocarcinomas: breast and ovary	
	Renal cell carcinoma	
	Transitional cell carcinoma	
	Multiple myeloma (rare)	
Local osteolysis	Multiple myeloma (frequent)	12
	Solid malignancies: breast, prostate, and lung cancers	
	Lymphomas	
Secretion of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)	Multiple myeloma	12
	Lymphomas: Hodgkin's, non-Hodgkin's	

Υπερασβεστιαμία (III)

1. Συχνότερη η παραγωγή PTHrP (1-34)
2. Παρουσιάζει ομολογία με αμινοτελικό άκρο της PTH με δυνατότητα σύνδεσης με PTHr/PTHrPr
3. Σπανιότερη η δράση της ως παρακρινικό παράγοντας σε οστεολυτικές βλάβες



Υπερασβεσταιμία (IV)

- Σπανιότερη η παραγωγή PTH (NET, SCLC, MTC)
- Παρουσία οστικών μεταστάσεων (LOH) (~12%)

Table 2. Tumor-Associated Osteoclast-Activating Factors

Transforming growth factor α
Interleukin-1
Interleukin-6
Tumor-derived hematopoietic colony stimulating factor
Tumor necrosis factor (especially lymphotoxin)
Vascular cell adhesion molecule-1
Hepatocyte growth factor
Prostaglandin E

PTHrP

- Συχνό αίτιο κακοήθους υπερασβεστιαμίας (5% κακοηθειών κυρίως επιθηλιακών)
- (+) Ανοσοιστοχημεία για PTHrP αναφέρεται συχνά σε PETs αλλά κλινικό σύνδρομο σπάνια
- 25 case reports (20 PETs, 5 GI NETs) με ανοσοϊστοχημική ανίχνευση PTHrP ή/και κλινικό σύνδρομο
- 2 αναφορές σε Φαιοχρωμοκύττωμα

DeLellis & Xia 2003

Fukumoto et al 1991

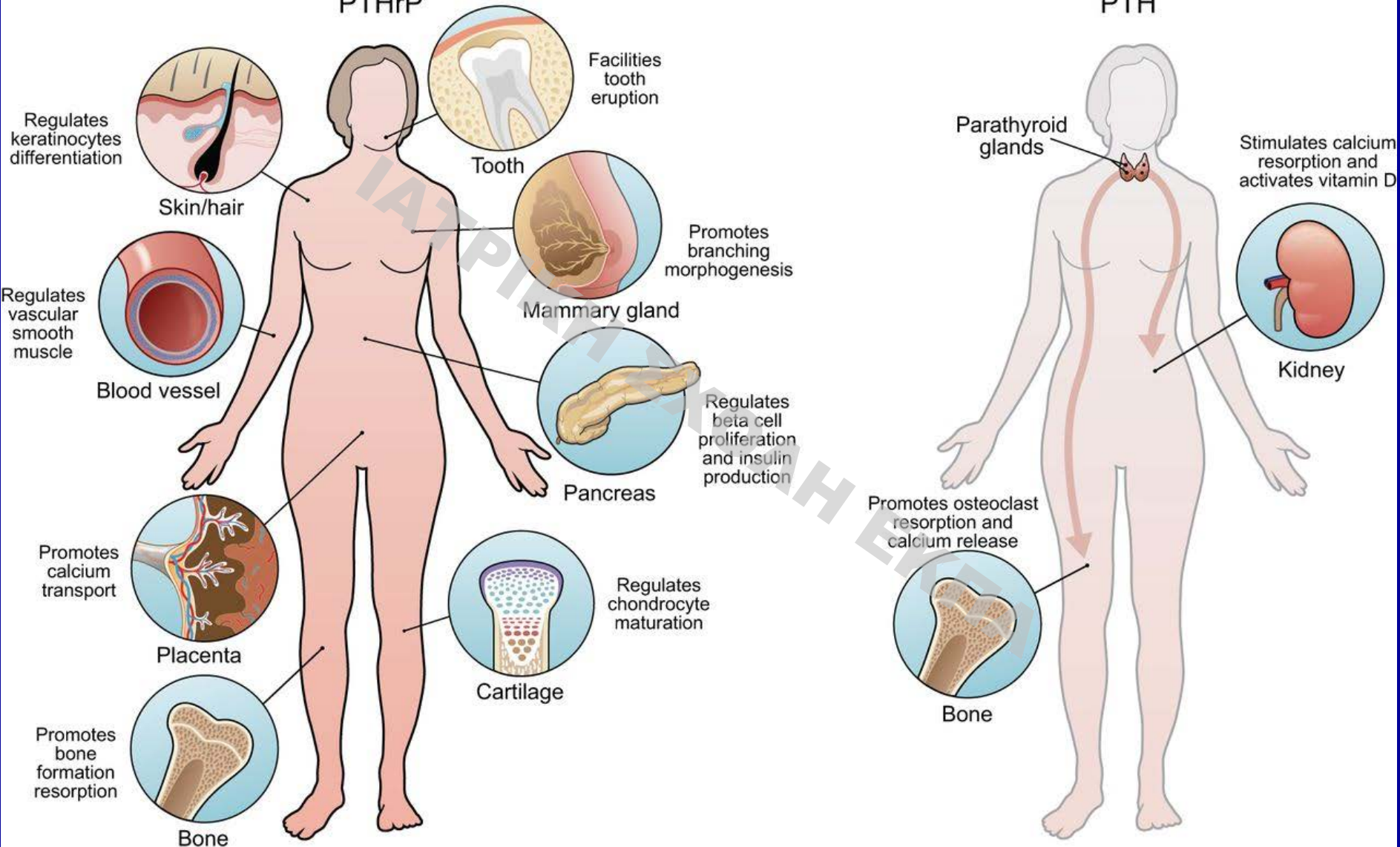
Mao et al 2005,

Srirajaskanthan et al 2009

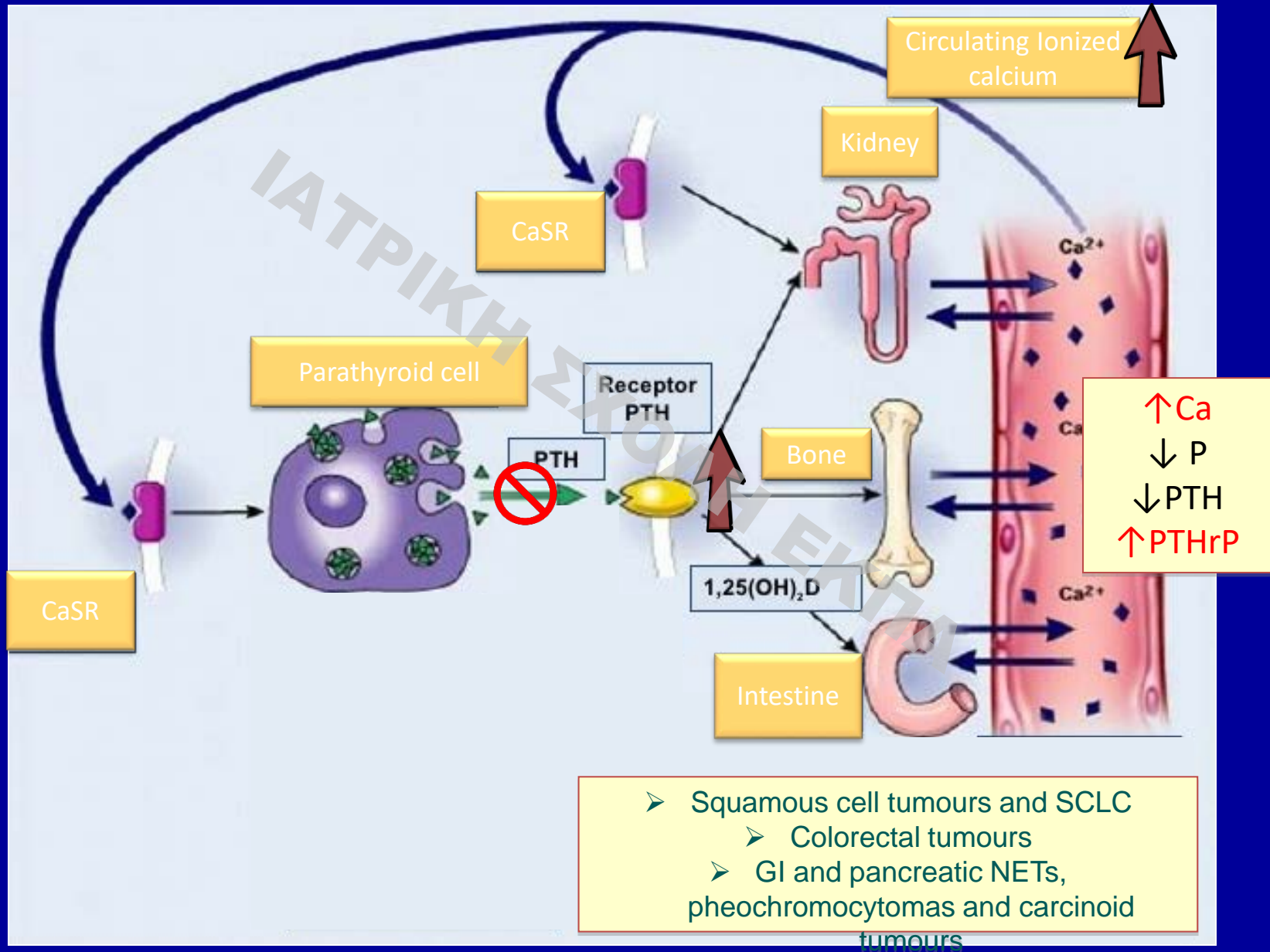
PTHrP δράσεις

PTHrP

PTH



PTHrP παθοφυσιολογία



Υπερασβεστιαμία (V)

- Κλινική εικόνα εξαρτάται από το βαθμό ιστικής αφυδάτωσης

Table 3. Clinical Manifestations of Hypercalcemia of Malignancy

Symptoms	Signs
General	
Fatigue, lethargy, pruritus	Dehydration
Cardiac	
Palpitations	Atrial arrhythmias, ventricular arrhythmia, shortened QT interval, prolonged PR interval, bradycardia
Neurologic	
Muscle weakness, confusion	Hyporeflexia, obtundation, psychosis, seizure, coma
Gastrointestinal	
Nausea, vomiting, constipation	Intestinal ileus and distension
Renal	
Polyuria	Renal failure
Skeletal	
Bone pain	Bone fracture

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

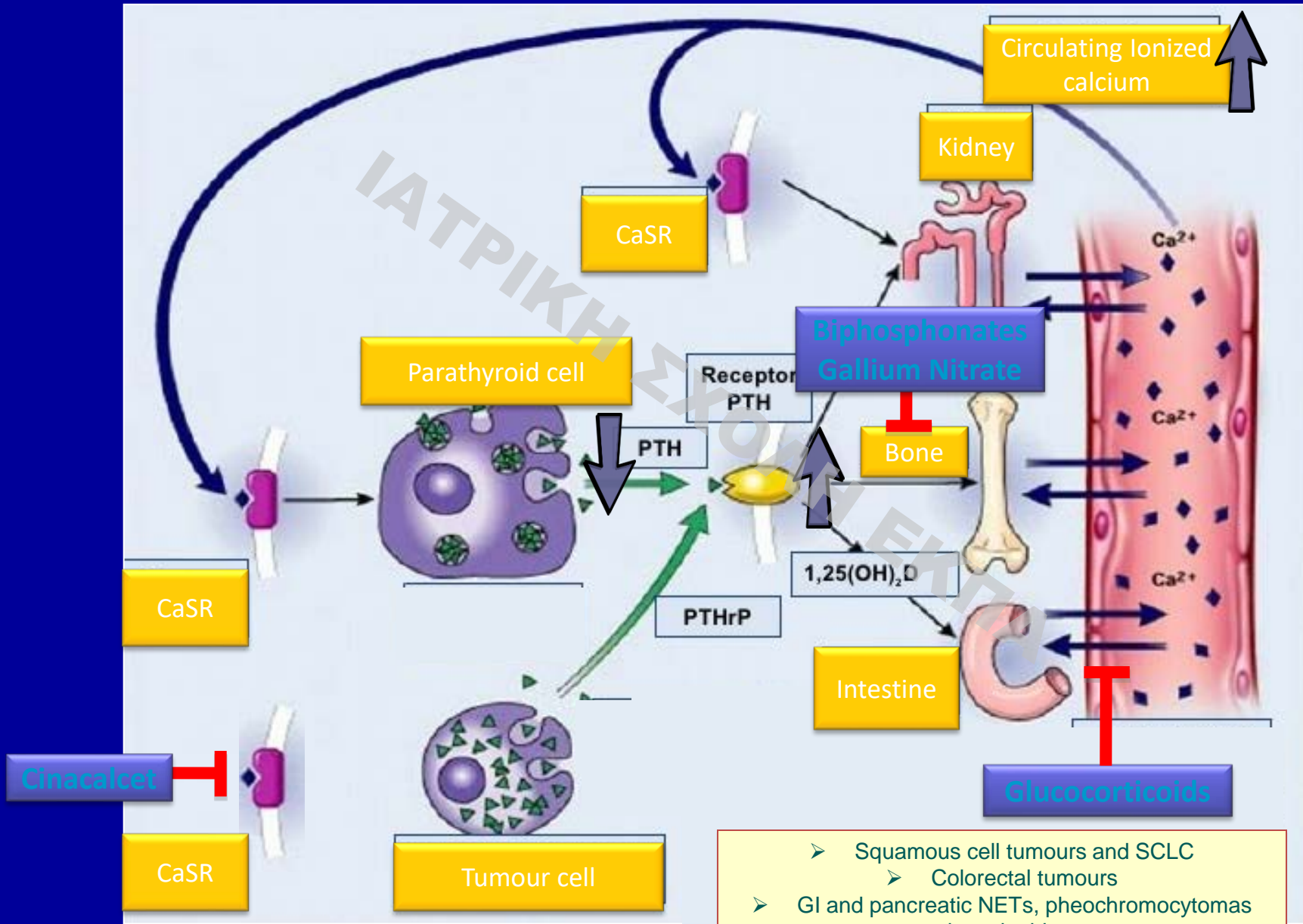
- \uparrow Ca
- \downarrow P
- \downarrow PTH
- \uparrow PTHrP
- \downarrow 1,25(OH)₂VitD

Υπερασβεστιαμία (VI)-Αντιμετώπιση

Table 2. Pharmacologic Therapy for Hypercalcemia Associated with Cancer.*

Intervention	Dose	Adverse Effect
Hydration or calciuresis		
Intravenous saline	200–500 ml/hr, depending on the cardiovascular and renal status of the patient	Congestive heart failure
Furosemide	20–40 mg intravenously, after rehydration has been achieved	Dehydration, hypokalemia
Phosphate repletion		
Oral phosphorus (if serum phosphorus ≤ 3.0 mg/dl)†	For example, 250 mg Neutraphos orally, four times daily until serum phosphorus level >3.0 mg/dl or until serum creatinine level increases	Renal failure, hypocalcemia, seizures, abnormalities of cardiac conduction, diarrhea
First-line medications		
Intravenous bisphosphonates‡		
Pamidronate	60–90 mg intravenously over a 2-hr period in a solution of 50–200 ml of saline or 5% dextrose in water§	Renal failure, transient flu-like syndrome with aches, chills, and fever
Zoledronate	4 mg intravenously over a 15-min period in a solution of 50 ml of saline or 5% dextrose in water	Renal failure, transient flu-like syndrome with aches, chills, and fever
Second-line medications		
Glucocorticoids¶	For example, prednisone, 60 mg orally daily for 10 days	Potential interference with chemotherapy; hypokalemia, hyperglycemia, hypertension, Cushing's syndrome, immunosuppression
Mithramycin	A single dose of 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight over a 4-to-6-hour period in saline	Thrombocytopenia, platelet-aggregation defect, anemia, leukopenia, hepatitis, renal failure
Calcitonin	4–8 IU per kilogram subcutaneously or intramuscularly every 12 hr	Flushing, nausea
Gallium nitrate	100–200 mg/m ² of body-surface area intravenously given continuously over a 24-hr period for five days	Renal failure

Παθοφυσιολογία & Θεραπεία PTHrP υπερασβεσταιμίας



- Squamous cell tumours and SCLC
 - Colorectal tumours
- GI and pancreatic NETs, pheochromocytomas and carcinoid tumours

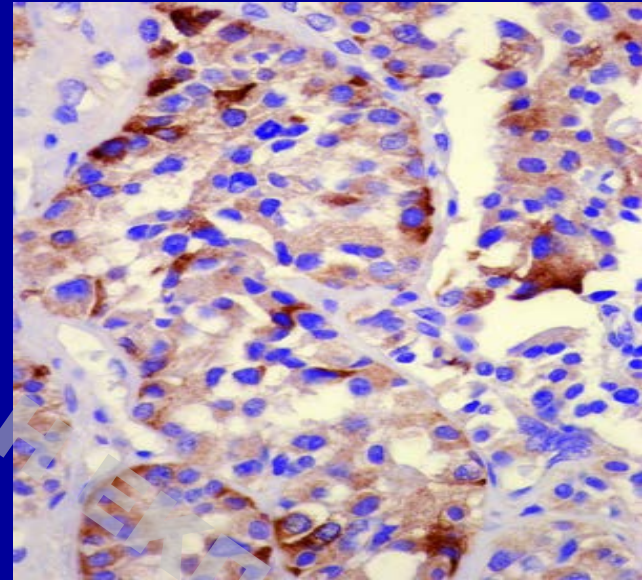
Διάγνωση

Υποψία

- $\text{Ca} \uparrow$
- $\text{PO}_4 \downarrow$
- $\text{PTH} \downarrow$

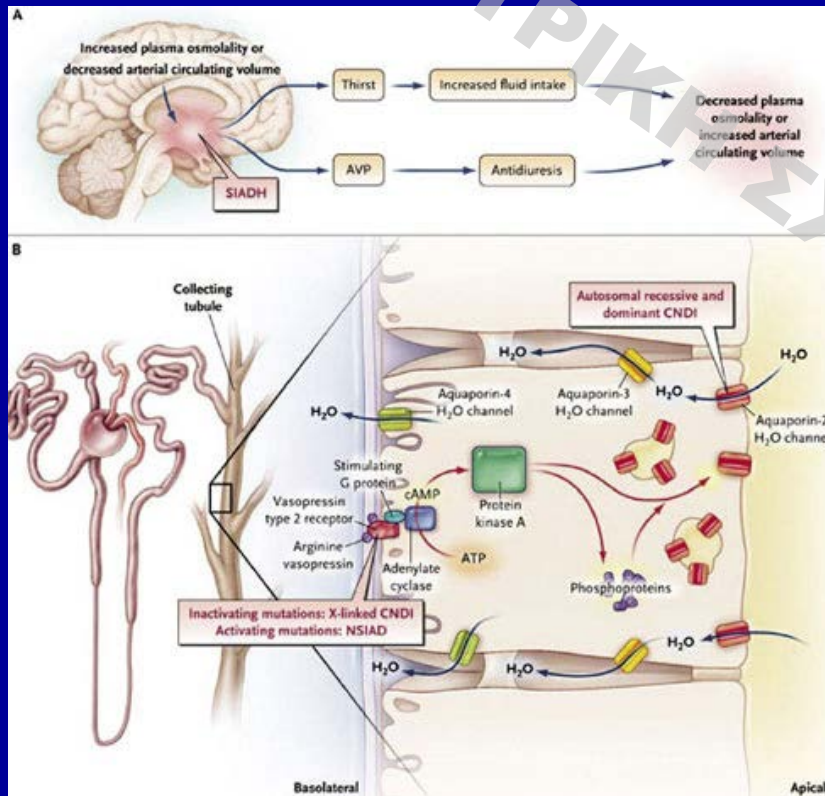
Απόδειξη

- $\text{PTHrP} \uparrow$
- IHC (+)
- Συσχέτιση υπερασβεστιαμίας με πορεία της νόσου (ύφεση με αντινεοπλασματική αγωγή <-> επιδείνωση με πρόοδο νόσου)



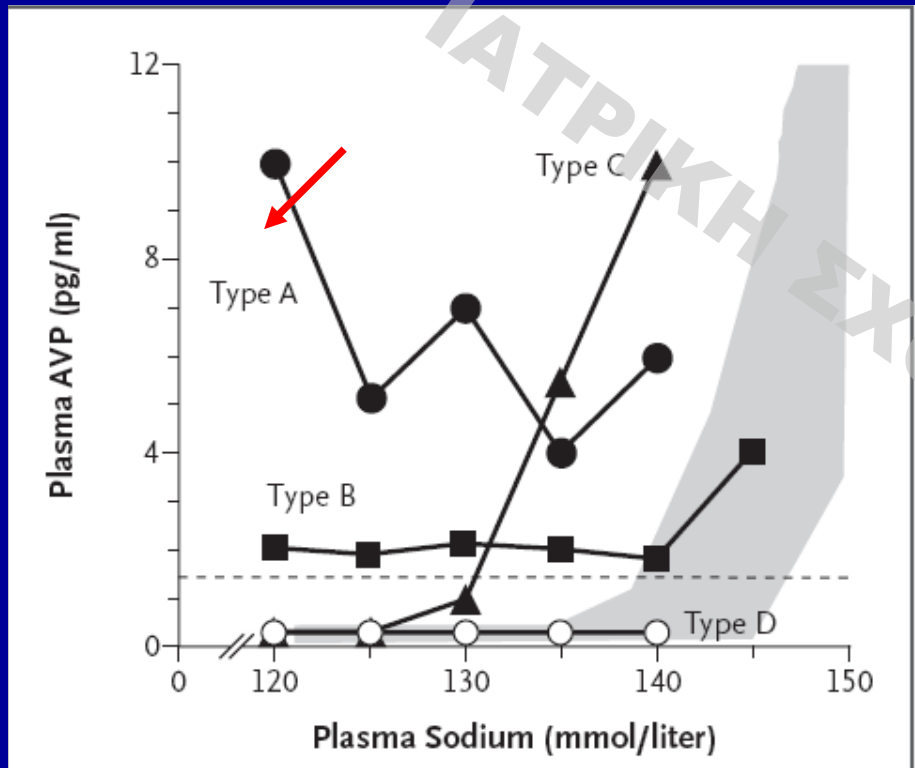
Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (I)

1. Παραγωγή ADH από υποθάλαμο-νευροϋπόφυση
2. Ρύθμιση επαναρρόφησης ύδατος από αθροιστικά σωληνάρια μέσω V2 υποδοχέων (φυσιολογική λειτουργία)



Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (II)

1. Η δεύτερη πιο συχνή ενδοκρινική παρανεοπλασματική διαταραχή



Malignant Diseases

Carcinoma

Lung

Small-cell

Mesothelioma

Oropharynx

Gastrointestinal tract

Stomach

Duodenum

Pancreas

Genitourinary tract

Ureter

Bladder

Prostate

Endometrium

Endocrine thymoma

Lymphomas

Sarcomas

Ewing's sarcoma

Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (III)

1. Κριτήρια SIADH

Table 2. Diagnosis of SIAD.*

Essential features

Decreased effective osmolality (<275 mOsm/kg of water)

Urinary osmolality >100 mOsm/kg of water during hypotonicity

Clinical euvolemia

No clinical signs of volume depletion of extracellular fluid

No orthostasis, tachycardia, decreased skin turgor, or dry mucous membranes

No clinical signs of excessive volume of extracellular fluid

No edema or ascites

Urinary sodium >40 mmol/liter with normal dietary salt intake

Normal thyroid and adrenal function

No recent use of diuretic agents

Supplemental features

Plasma uric acid <4 mg/dl

Blood urea nitrogen <10 mg/dl

Fractional sodium excretion >1%; fractional urea excretion >55%

Failure to correct hyponatremia after 0.9% saline infusion

Correction of hyponatremia through fluid restriction

Abnormal result on test of water load (<80% excretion of 20 ml of water per kilogram of body weight over a period of 4 hours), or inadequate urinary dilution (<100 mOsm/kg of water)

Elevated plasma AVP levels, despite the presence of hypotonicity and clinical euvolemia

Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (IV)

1. Απαραίτητος ο αποκλεισμός καταστάσεων με έκκριση ADH (ΔΔ SIADH)

Pulmonary Disorders	Disorders of the Central Nervous System	Drugs
Infections	Infection	Drugs that stimulate release of AVP or enhance its action
Bacterial pneumonia	Encephalitis	Chlorpropamide
Viral pneumonia	Meningitis	SSRIs
Pulmonary abscess	Brain abscess	Tricyclic antidepressants
Tuberculosis	Rocky Mountain spotted fever	Clofibrate (Atromid-S, Wyeth–Ayerst)
Aspergillosis	AIDS	Carbamazepine (Eptol, Lemmon; Tegretol, Ciba–Geigy)
Asthma	Bleeding and masses	Vincristine (Oncovin, Lilly; Vincasar, Pharmacia and Upjohn)
Cystic fibrosis	Subdural hematoma	Nicotine
Respiratory failure associated with positive-pressure breathing	Subarachnoid hemorrhage	Narcotics
	Cerebrovascular accident	Antipsychotic drugs
	Brain tumors	Ifosfamide (Ifex, Bristol-Myers Squibb)
	Head trauma	Cyclophosphamide (Cytosan, Bristol-Myers Squibb; Neosar, Pharmacia and Upjohn)
	Hydrocephalus	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
	Cavernous sinus thrombosis	MDMA (“ecstasy”)
	Other	AVP analogues
	Multiple sclerosis	Desmopressin (DDAVP, Rhone–Poulenc Rorer; Stimate, Centeon)
	Guillain–Barré syndrome	Oxytocin (Pitocin, Parke–Davis; Syntocinon, Novartis)
	Shy–Drager syndrome	Vasopressin
	Delirium tremens	
	Acute intermittent porphyria	

Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (V)

- Αντιμετώπιση ανάλογα με την ταχύτητα εμφάνισης του συνδρόμου και την βαρύτητα της κλινικής κατάστασης

Χρόνια Υπονατριαιμία

Restrict fluid intake

Encourage dietary intake of salt and protein if hyponatremia continues

Demeclocycline, 300–600 mg twice daily, or urea, 15–60 g daily

Vasopressin-receptor antagonists (if available)

Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (VI)

- Αντιμετώπιση ανάλογα με την ταχύτητα εμφάνισης του συνδρόμου και την βαρύτητα της κλινικής κατάστασης

Οξεία Υπονατριαιμία
Βαριά κλινική εικόνα

Οξεία Υπονατριαιμία
Ήπια κλινική εικόνα

Begin correction immediately
3% Saline infusion at 1–2 ml/kg
of body weight/hr
Furosemide, 20 mg intravenously
Aim for increase of 2 mmol/
liter/hr in serum sodium level
Check serum sodium level every
2 hr and adjust infusion rate
Stop when symptoms improve
Begin diagnostic evaluation

Rule out extracellular-fluid volume
depletion
If present, use 0.9% saline
infusion alone
Begin correction
0.9% Saline infusion with
furosemide, 20 mg
Aim for increase of 0.5–2 mmol/
liter/hr
Stop when serum sodium level
rises by 8–10 mmol/liter within
the first 24 hr
Consider conivaptan
Check serum sodium level every
4 hr and adjust infusion rate

Απρόσφορη έκκριση ADH (SIADH) (VII)

1. Αντιμετώπιση με αναστολείς των υποδοχέων ADH (V1/V2)

Table 3. Vasopressin-Receptor Antagonists.*

Drug	Dose of Drug	Vasopressin Receptor	Route of Administration	Urinary Volume	Urinary Osmolality	Sodium Excretion over 24 hr
Conivaptan (Vaprisol, Astellas Pharma)†	20–40 mg daily	V _{1A} and V ₂	Intravenous	Increased	Decreased	No change
Tolvaptan (Otsuka)	15–60 mg daily	V ₂	Oral	Increased	Decreased	No change
Lixivaptan (CardioKine)	100–200 mg	V ₂	Oral	Increased	Decreased	No change with low dose; increased with high dose
Satavaptan (Sanofi-Aventis)	12.5–50 mg	V ₂	Oral	Increased	Decreased	No change

Σύνδρομο Cushing - Αιτιολογία

TABLE 15-11

Classification of Causes of Cushing's Syndrome

ACTH-Dependent Causes

Cushing's disease (pituitary-dependent)

Ectopic ACTH syndrome

Ectopic CRH syndrome

Macronodular adrenal hyperplasia

iatrogenic (treatment with 1-24 ACTH)

ACTH-Independent Causes

Adrenal adenoma and carcinoma

Primary pigmented nodular adrenal hyperplasia and Carney's syndrome.

McCune-Albright syndrome

Aberrant receptor expression (gastric inhibitory polypeptide, interleukin-1 β)

iatrogenic (e.g., pharmacologic doses of prednisolone, dexamethasone)

Pseudo-Cushing's Syndromes

Alcoholism

Depression

Obesity

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CRH, corticotropin-releasing hormone.

➤ Πιο συχνή αιτία συνδρόμου Cushing (CS) (αν εξαιρέσει κανείς το εξωγενές-ιατρογενές Cushing) είναι η **ΝΟΣΟΣ Cushing (CD) ~70%**

➤ Ectopic ACTH Syndrome (EAS) **10-15% CS - 20%** σε ACTH-dependent Cushing

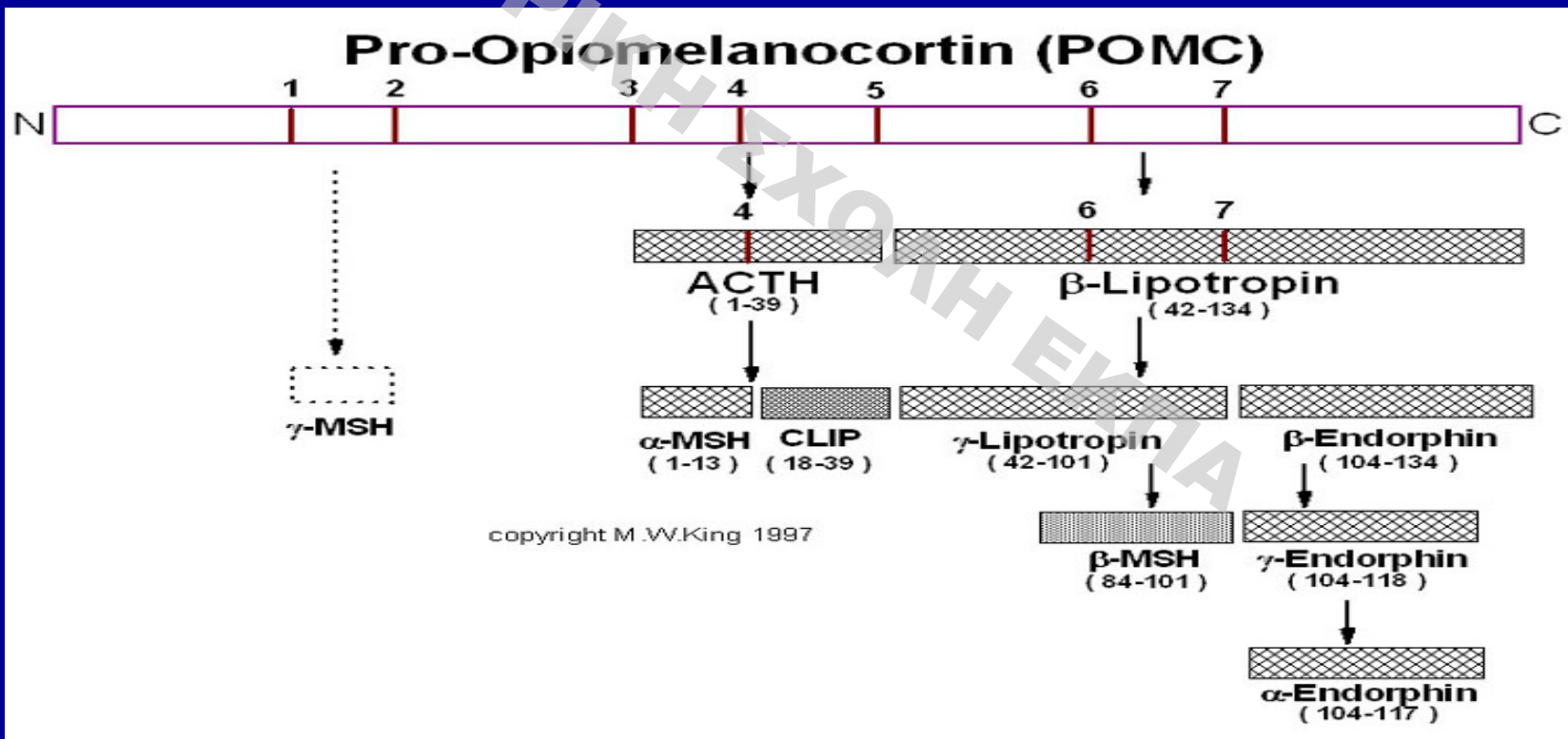
➤ Ectopic CRH (σπάνια οντότητα)

➤ **10-15%** Αδένωμα επινεφριδίων

➤ **5%** Καρκίνωμα επινεφριδίων

Υπερκορτιζολαιμία (I)

- Οφείλεται σε έκκριση ACTH (big ACTH) ή CRH
- Αποτελεί το 10-20% των περιπτώσεων με σύνδρομο Cushing
- Συχνότερο σε ♂
- Απότομη έναρξη – γρήγορη εξέλιξη



The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up

(*J Clin Endocrinol Metab* 91: 371–377, 2006)

Andrea M. Isidori, Gregory A. Kaltsas, Carlotta Pozza, Vanni Frajese, John Newell-Price, Rodney H. Reznek, Paul J. Jenkins, John P. Monson, Ashley B. Grossman, and G. Michael Besser

TABLE 2. Clinical, hormonal, and biochemical characteristics of all the patients with histologically proven EAS (n = 35) according to the type of the tumor or the clinical presentation

	Histology of tumor		Presentation	
	SCC (n = 9)	NET (n = 26)	Overt EAS (n = 26)	Covert EAS (n = 9)
Clinical features, no. (%)				
Psychiatric disease	2 (22)	17 (65) ^a	13 (50)	6 (66)
Pigmentation	6 (67)	5 (19) ^a	7 (27)	3 (33)
Hypertension	4 (44)	16 (61.5)	15 (58)	5 (55)
Weight gain	4 (44)	13 (50)	13 (50)	4 (44)
Acne	3 (33)	18 (69)	16 (62)	5 (55)
Weakness	5 (55)	18 (69)	17 (65)	6 (67)
Bruising	5 (55)	12 (46)	12 (46)	5 (56)
Ankle edema	6 (67)	7 (27) ^a	8 (31)	5 (55)
Biochemical features, median values (25th–75th percentiles)				
ACTH (ng/liter)	828 (409–1502)	117 (92–237) ^a	207 (97–501)	125 (76–858)
Cortisol (nmol/liter)	2450 (1278–5177)	1117 (918–1590) ^a	1422 (1021–2425)	1065 (918–2133)
Cortisol (μg/dl)	89 (46–188)	40 (33–58) ^a	51 (37–88)	39 (33–77)
Hb (g/dl)	11.3 (9.5–15.3)	12.7 (10.9–14.7)	12.5 (11.1–14.6)	10.8 (9.6–15.8)
WBC	11.6 (8.4–16.7)	8.0 (5.3–11.2)	8.0 (6.0–13.4)	10.7 (8.8–14.3)
Na ⁺ (mmol/liter)	140 (139–143)	142 (140–144)	142 (140–144)	141 (139–146)
K ⁺ (mmol/liter)	2.4 (2.0–2.7)	2.9 (2.5–3.5) ^a	2.7 (2.1–3.4)	2.8 (2.3–3.1)
HCO ₃ ⁻ (mmol/liter)	40 (29–44)	30 (28–39)	30 (28–40)	31 (28–38)
Glucose (mmol/liter)	214 (128–408)	183 (124–292)	183 (131–281)	220 (114–370)

Hb, Hemoglobin; WBC, white blood cells.

^a $P < 0.05$ in comparing the SSC to the NET. All other comparisons are not statistically significant.

Cushing Syndrome Secondary to Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Secretion

The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience

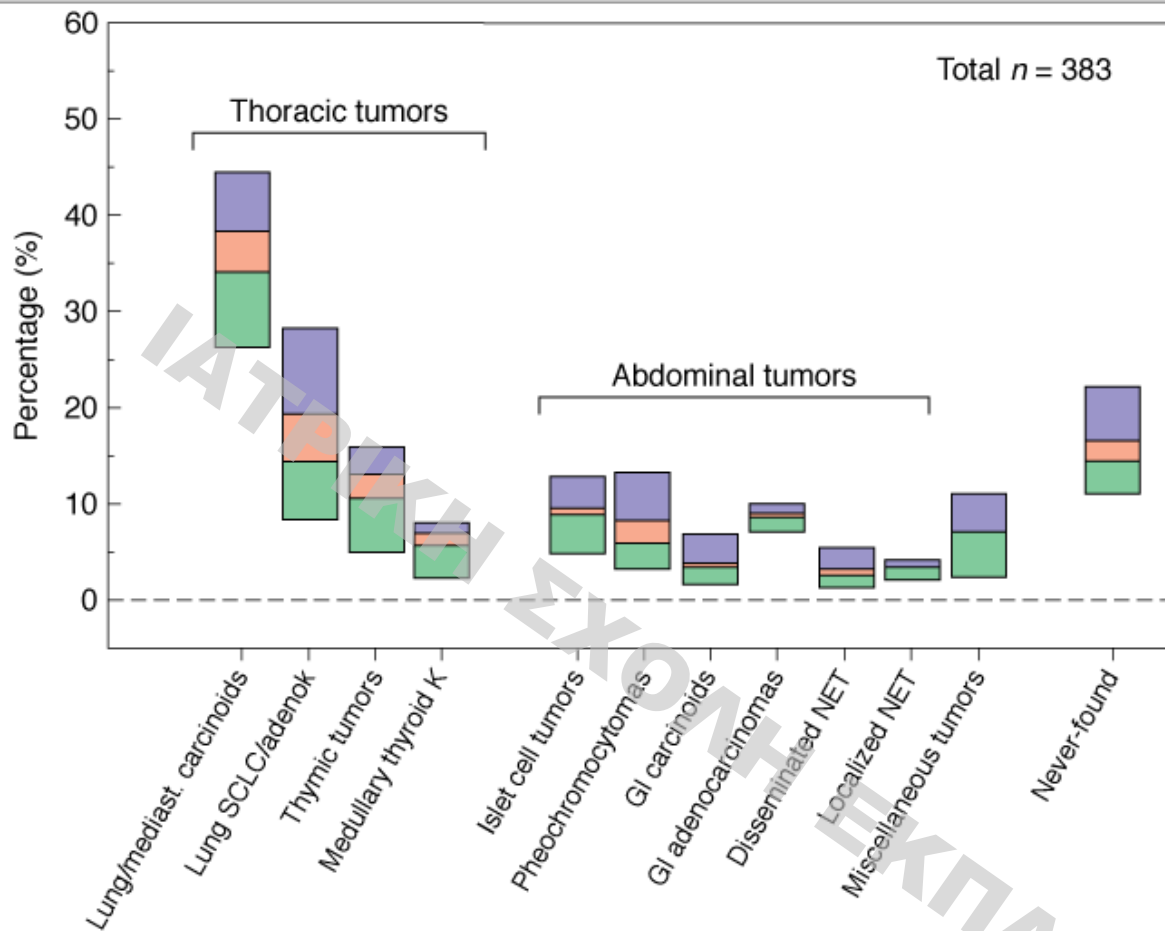
Ectopic Cushing Syndrome/Ejaz et al

Table 2. Causes of Cushing Syndrome Secondary to Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Secretion in the Current Study and in Previously Published Case Series

Tumor	No. of Patients (%)					
	Liddle 1969, ⁵ n = 104 ^a	Aniszewski 2001, ⁴ n = 106	Ilias 2005, ⁶ n = 90	Isidori 2006, ⁷ n = 40	Current Study, n = 43	Combined Data, n = 383
Bronchial carcinoid	5 (4.8)	26 (24.5)	35 (38.9)	12 (30)	9 (21)	87 (22.7)
SCLC	52 (50)	12 (11.3)	3 (3.3)	7 (17.5)	9 (21)	83 (21.7)
Thymic carcinoid	11 (10.6)	5 (4.7)	5 (5.6)	2 (5)	3 (6.9)	26 (6.8)
MTC	2 (1.9)	9 (8.5)	2 (2.2)	3 (7.5)	5 (11.6)	21 (5.5)
GEP NET	14 (13.5)	18 (17)	8 (8.9)	5 (12.5)	6 (14)	51 (13.3)
Pheochromocytoma/ paraganglioma	4 (3.8)	3 (2.8)	5 (5.6)	1 (2.5)	0 (0)	13 (3.4)
NET of unknown primary	0 (0)	7 (6.6)	13 (14.4)	2 (5)	3 (6.9)	25 (6.5)
Occult	7 (6.7)	17 (16)	17 (18.9)	5 (12.5)	4 (9.3)	50 (13.1)
Other	9 (8.7)	9 (8.5)	2 (2.2)	3 (7.5)	4 (9.3)	27 (7)

SCLC, small cell lung carcinoma; MTC, medullary thyroid carcinoma; GEP, gastroenteropancreatic; NET, neuroendocrine tumor.

^aLiterature review.



Source: Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition*: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Prevalence of the most common tumors causing ectopic ACTH secretion. (K, carcinoma; NET, neuroendocrine tumor; SCLC, small cell lung carcinoma).

(From: Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1217.)

Figure 1. Distribution of the most frequent source (> 2%) of ectopic ACTH secretion in a group of 383 patients with EAS syndrome based on the following published series: Aniszewski et al. (16), Findling et al. (13), Imura et al. (15), Doppman et al. (12), Howlett et al. (14), Ilias et al. (11), Isidori et al. (9), Salgado et al. (17).

Υπερκορτιζολαιμία (II)

1. Καρκινοειδή βρόγχων 35%
2. Καρκινοειδή θύμου 15%
3. SCLCC 10%
4. NET παγκρέατος 10%
5. Άλλα καρκινοειδή 5%
6. MTC 2%
7. Φαιοχρωμοκυτώματα 2%
8. ΑδενοCA Ωοθηκών 1%

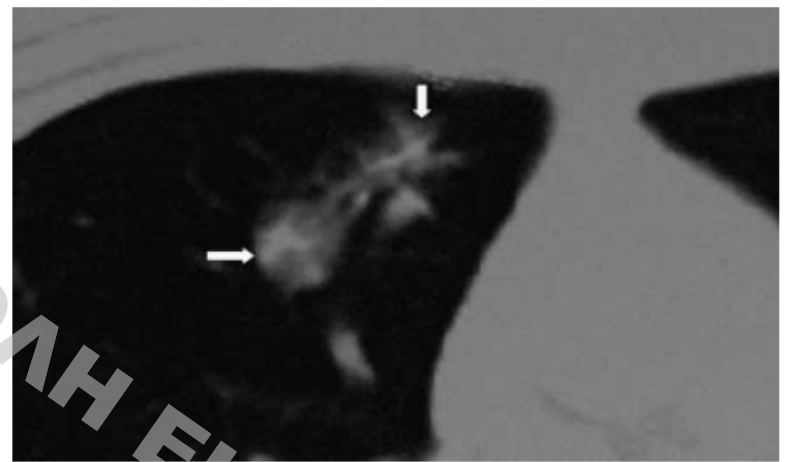


Figure 3 High-resolution CT scan of the chest in a patient with Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion from a typical carcinoid tumour with surrounding atelectasis.

Έκτοπο Cushing - Κλινική εικόνα

- Γενικά ο βαθμός υπερκορτιζολαιμίας παρά η διάρκεια της νόσου, σχετίζεται περισσότερο με τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά
- SCLCs : **γρηγορότερη** εμφάνιση συμπτωμάτων - σημείων
- NETs : βαθμιαία εμφάνιση
- Χρόνος διάγνωσης είναι συντομότερος στα SCLCs και τα pNETs σε σχέση με τα βρογχικά NET

Υπερκορτιζολαιμία (III)

- Κλινική εικόνα τυπική υπερκορτιζολαιμίας σε πιο καλοήθεις καταστάσεις (καρκινοειδή βρόγχων)
- Σε SCLC προεξάχει η κλινική εικόνα της κακοήθειας + (μελάχρωση-υποκαλιαιμία)



Υπερκορτιζολαιμία (IV)



Διάγνωση

1. Διάγνωση της υπερκορτιζολαιμίας
2. Διαφορική διάγνωση ACTH-dependent vs. ACTH-independent
3. Διαφορική διάγνωση Νόσου Cushing vs. Έκτοπου Cushing
4. Εντοπισμός εστίας έκτοπου Cushing
5. Επιβεβαίωση (Ανοσοϊστοχημικά, κλινική πορεία μετά θεραπεία)

Ectopic Cushing vs Cushing's disease

- Διαγνωστική πρόκληση
- **ΛΟΓΙΚΗ:** Στα υποφυσιακά αδενώματα τα κορτικοτρόφα κύτταρα διατηρούν την ικανότητα απάντησης στο αρνητικό feedback (σε υψηλότερες τιμές λόγω μετακίνησης του set point) και στην διέγερση από CRH/DDAVP.

Υπερκορτιζολαιμία (V)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ↑ UFC
- ↑ Κορτιζόλη αίματος
- Παθολογικό ODST ή LDST
- ↑ ACTH
- Παθολογικό CRH test
- CT/MRI

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Ectopic Cushing vs Cushing's disease

- **HDDST:** 2mg Dexamethasone ανά 6 ώρες για 48 ώρες (+) : >50% μείωση UFC ή F → CD
- Ευαισθησία: 60-90% - Ειδικότητα 65-100%
- 6-40% ασθενών με EAS απαντούν θετικά
- Cut-off >60% : μόνο 3% ασθενών με EAS απάντησαν θετικά
- Cut-off>80% : 0 ασθενείς με EAS
- **CRH test:** *i.v. 100μg CRH (ovine ή human) ή 1μg/kg*
- Αύξηση ACTH >35% και F>20% →CD (ovine CRH)
- Αύξηση ACTH >105% και F>14% →CD (human CRH)
- Ευαισθησία: 94%
- 5-17% ασθενών με EAS (+) απάντηση ανάλογα με το cut-off

Ectopic Cushing vs Cushing's disease

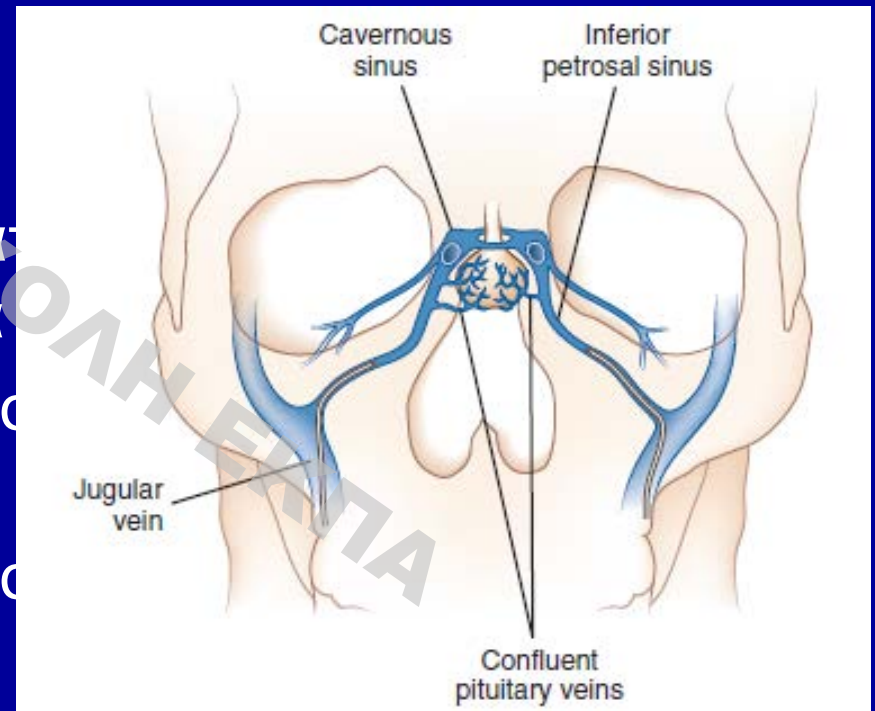
- **DDAVP (Desmopressin) test:**
- 40% ασθενών με EAS (+) απάντηση
- Ευαισθησία 77-84%
- Ειδικότητα 73-83%
- Παρουσία υποδοχέων V2R σε όγκους που παράγουν ACTH (EAS)

Συνδυασμός CRH - HDDST : θετική απάντηση αποκλείει με ασφάλεια το EAS (1 από 64 ασθενείς με EAS).
69-75% ασθενών με CD απαντούν και στα 2 τεστ
3-22% ασθενών με CD δεν απαντούν σε κανένα

Συνδυασμός CRH-DDAVP: δεν προσφέρει σημαντικά στην ειδικότητα/ευαισθησία

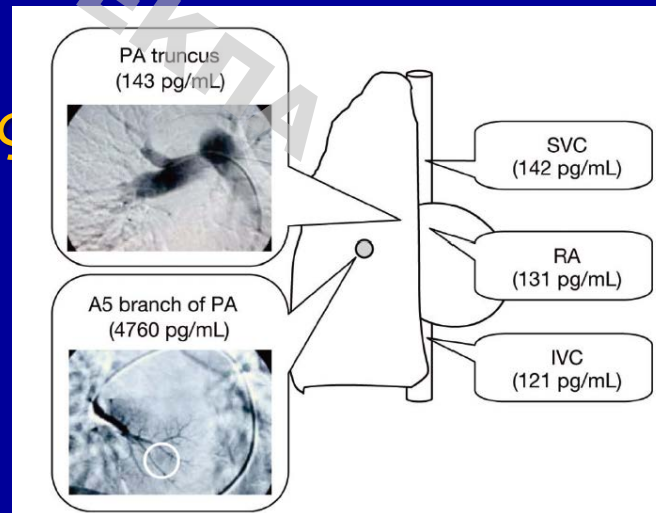
Ectopic Cushing vs Cushing's disease

- **Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling (BIPSS)** μετά από διέγερση με CRH ή CRH+DDAVP
 - Μέτρηση ACTH από τους κάτω λιθοειδείς και την περιφέρεια
 - Sinus : Peripheral ACTH ratio >2 (baseline)
 - Sinus : Peripheral ACTH ratio >3 (after stimulation)
- ➔ ***Cushing's Disease***
(GOLD STANDARD)



Εντοπισμός εστίας έκτοπης έκκρισης

- Απεικονιστικές εξετάσεις (MRI, CT)
 - 8-50% αποτυχία
- Octreoscan
 - Σπάνια εντοπίζει εστίες που δεν απεικονίζονται με κλασσικές μεθόδους
 - Προσφέρει επιπλέον πληροφορίες (υποδοχείς σωματοστατίνης)
- ^{18}F FDG PET/CT
 - (οι περισσότεροι occult όγκοι έχουν χαμηλό μεταβολικό ρυθμό)
- ^{11}C -5HTP PET/CT (occult NET)
- ^{131}I -MIBG, EUS, US θυρεοειδούς
- Εκλεκτική αγγειογραφία
- Whole Body Catheterization Sampling (WBCS)



Management ασθενών με EAS

- Overt EAS: **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ** αφαίρεση της εστίας έκτοπης έκκρισης (83% ίαση αν είναι μονήρης - 30-47% ίαση συνολικά ← συχνά μεταστατική νόσος κατά τη διάγνωση)
- 30-37% ασθενών υποβάλλονται σε **αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή** όταν
 - Δεν ελέγχεται η υπερκορτιζολαιμία με φαρμακευτική αγωγή
 - Φαρμακευτική αγωγή μη ανεκτή
 - Άρνηση φαρμακευτικής αγωγής από τον ασθενή
 - Νέες γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη
 - Occult EAS ή για πολλά χρόνια Covert EAS

The ectopic ACTH syndrome

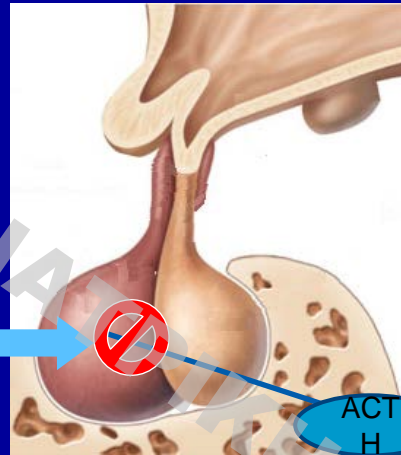
Krystallenia I. Alexandraki • Ashley B. Grossman

Αντιμετώπιση ασθενών με EAS

- Αδρενολυτική φαρμακευτική αγωγή (αναστολή έκκρισης κορτιζόλης)
 - Προεγχειρητικά για την επίτευξη ευκορτιζολαιμίας
 - Πριν την έναρξη μυελοτοξικής χημειοθεραπείας
 - Κατά την παρακολούθηση σε covert/occult EAS
- Μετυραπόνη (πιο γρήγορη δράση από τα per os φάρμακα)
- Κετοконаζόλη
- Μιτοτάνη
- Ετομιδάτη (i.v. σε σοβαρή νόσο, αδυναμία per os)
- SSA's/DA's (σε ορισμένες περιπτώσεις)

PITUITARY-TARGETED

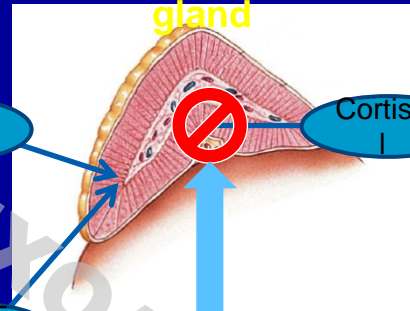
Somatostatin
Analogues
Dopamine agonists
PPAR- γ agonists
Chemotherapy
Temozolomide
Retinoic acid



Pituitary

ACT
H

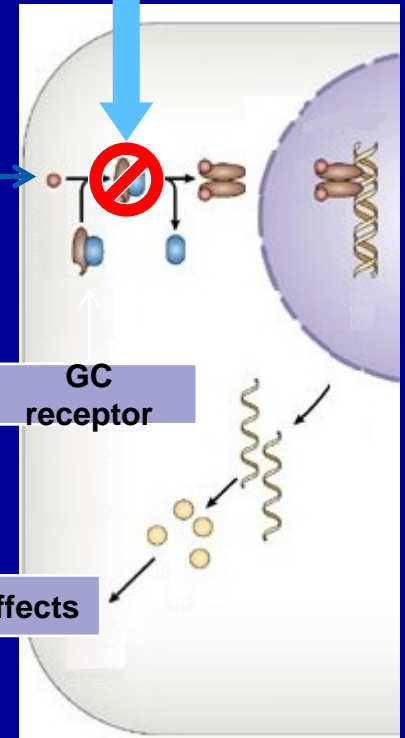
**Adrenal
gland**



Cortiso
l

**PERIPHERAL-
ACTING**

Mifepristone (RU-486)



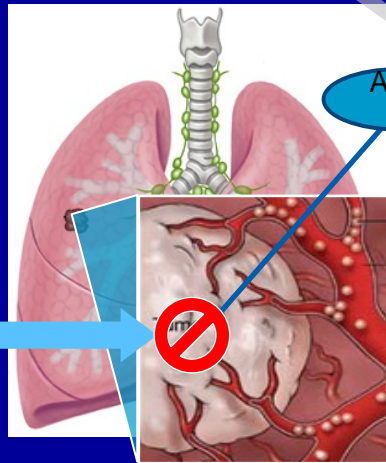
GC
receptor

Effects

Target-cell

TUMOR-TARGETED

Somatostatin
Analogues
Dopamine agonists
Chemotherapy



**tumor
ectopically
secreting ACTH**

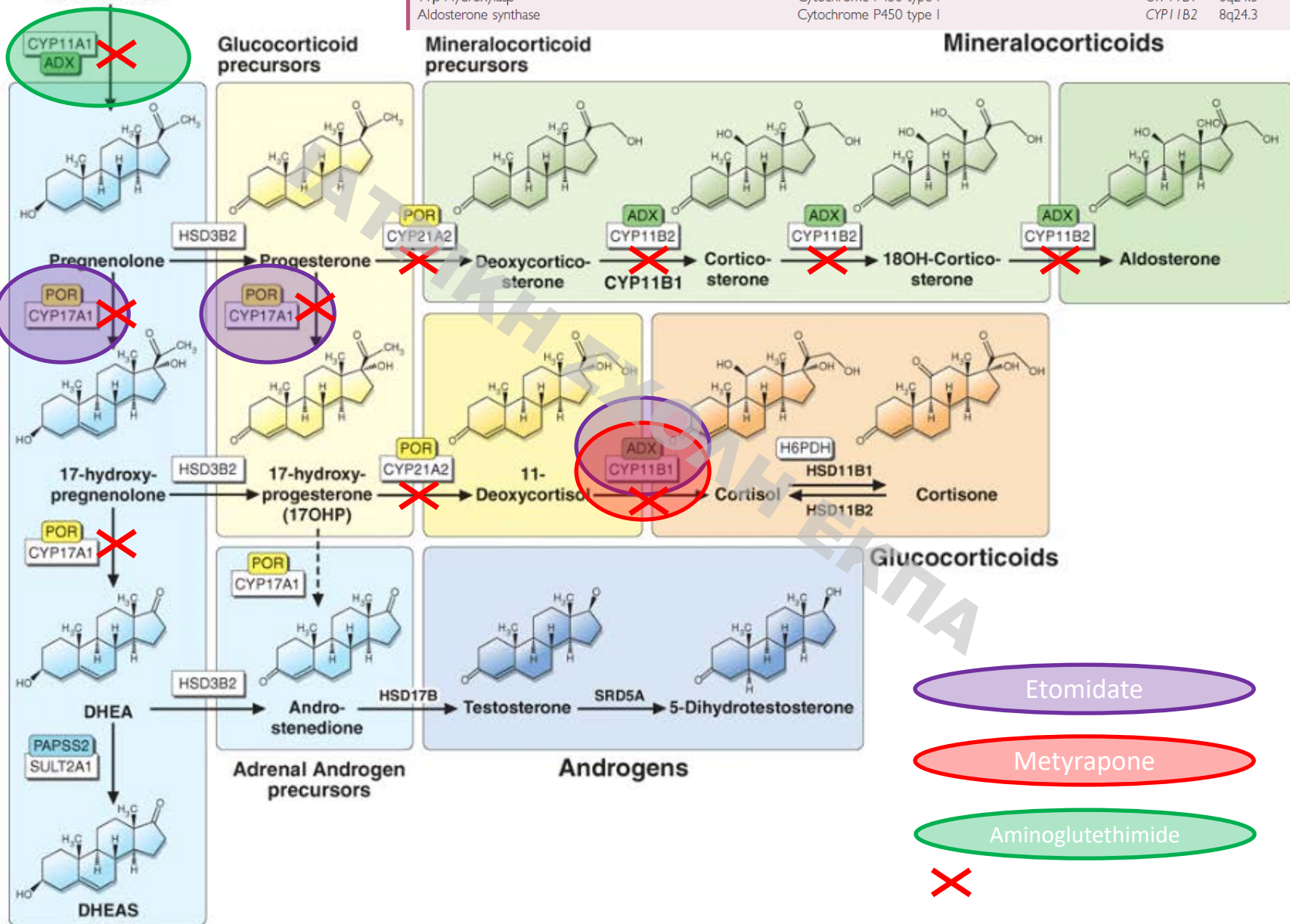
ACT
H

ADRENAL-TARGETED

Metyrapone
Ketoconazole
Mitotane
Aminoglutethimide
Etomidate
LCI699

Nomenclature for Adrenal Steroidogenic Enzymes and Their Genes

Enzyme Name	Enzyme Family	Gene	Chromosome
P450 Cholesterol side-chain cleavage (SCC) (desmolase)	Cytochrome P450 type I	<i>CYP11A1</i>	15q23-q24
3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) (type II isozyme)	Short-chain alcohol dehydrogenase reductase superfamily	<i>HSD3B2</i>	1p13.1
17 α -Hydroxylase/17,20 lyase	Cytochrome P450 type II	<i>CYP17A1</i>	10q24.3
21-Hydroxylase	Cytochrome P450 type II	<i>CYP21A2</i>	6p21.3
11 β -Hydroxylase	Cytochrome P450 type I	<i>CYP11B1</i>	8q24.3
Aldosterone synthase	Cytochrome P450 type I	<i>CYP11B2</i>	8q24.3



Πρόγνωση

- Ιστολογική προέλευση - βαθμός υπερκορτιζολαιμίας
- SCLC's, καρκινοειδή Θύμου: χειρότερη πρόγνωση
- MTC, Pheo's και άλλοι NETs χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τα βρογχικά καρκινοειδή
- Παγκρεατικά NET και MTC - συχνά μεταστατικοί κατά τη διάγνωση
- NET: παρουσία απομακρυσμένων (μη λεμφαδενικών) μεταστάσεων κακός προγνωστικός δείκτης
- Υπερκορτιζολαιμία συσχετίζεται με λοιμώξεις, διάτρηση εντέρου, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή

Υπερκορτιζολαιμία (VI)

- Θεραπεία σκοπεύει στη ↓ κορτιζολαιμίας
- Χορήγηση κετοконаζόλης, μετυραπόνης, ετομιδάτης, αναλόγων σωματοστατίνης, ντοπαμινεργικών αγωνιστών

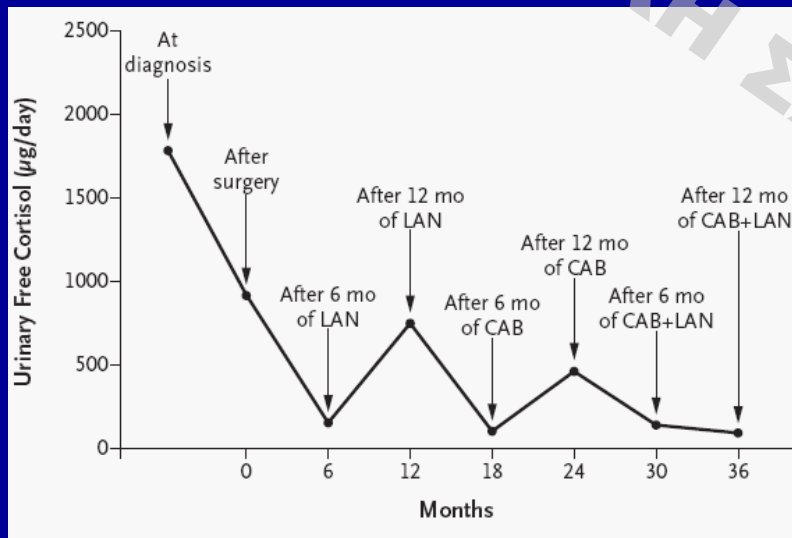
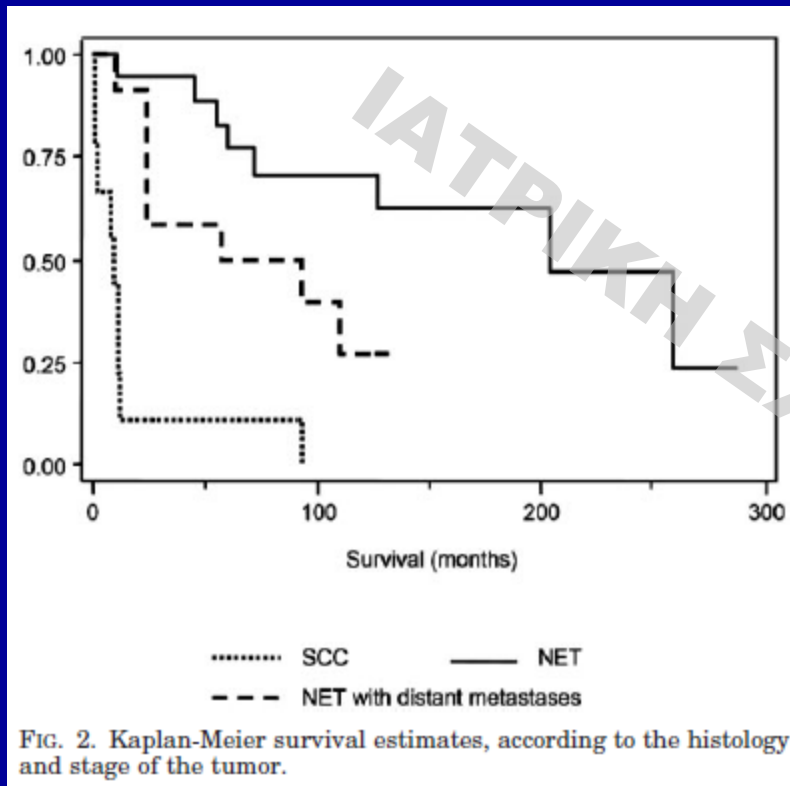


Figure 1. Urinary Cortisol Levels after Various Treatments in a Patient with the Ectopic Corticotropin Syndrome Associated with a Corticotropin-Secreting Lung Carcinoid.

LAN denotes lanreotide, and CAB cabergoline.

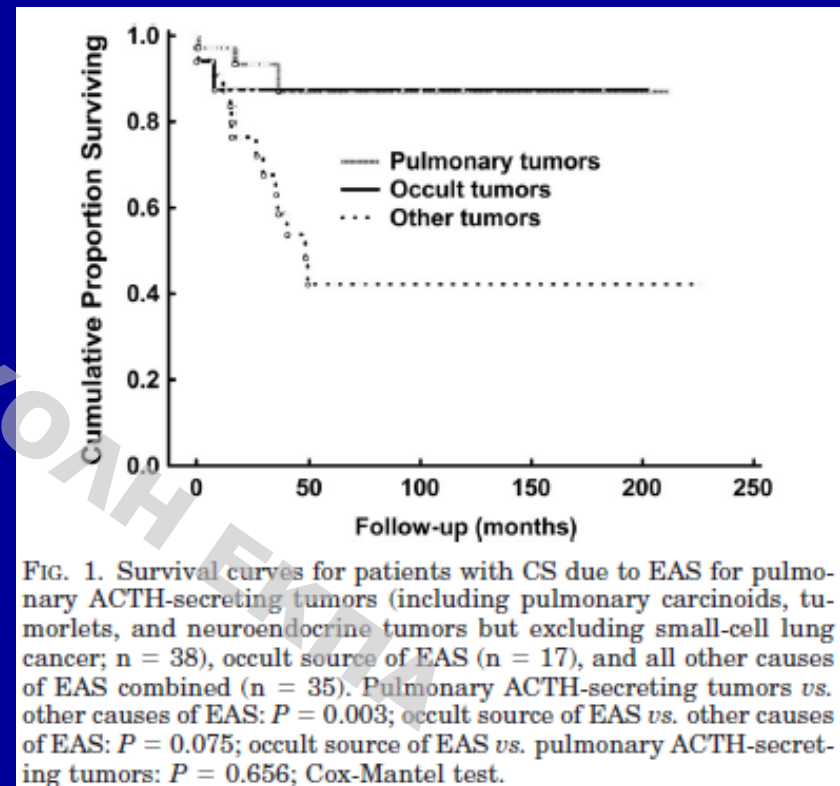
St. Bartholomew's series

Isidori et al 2006

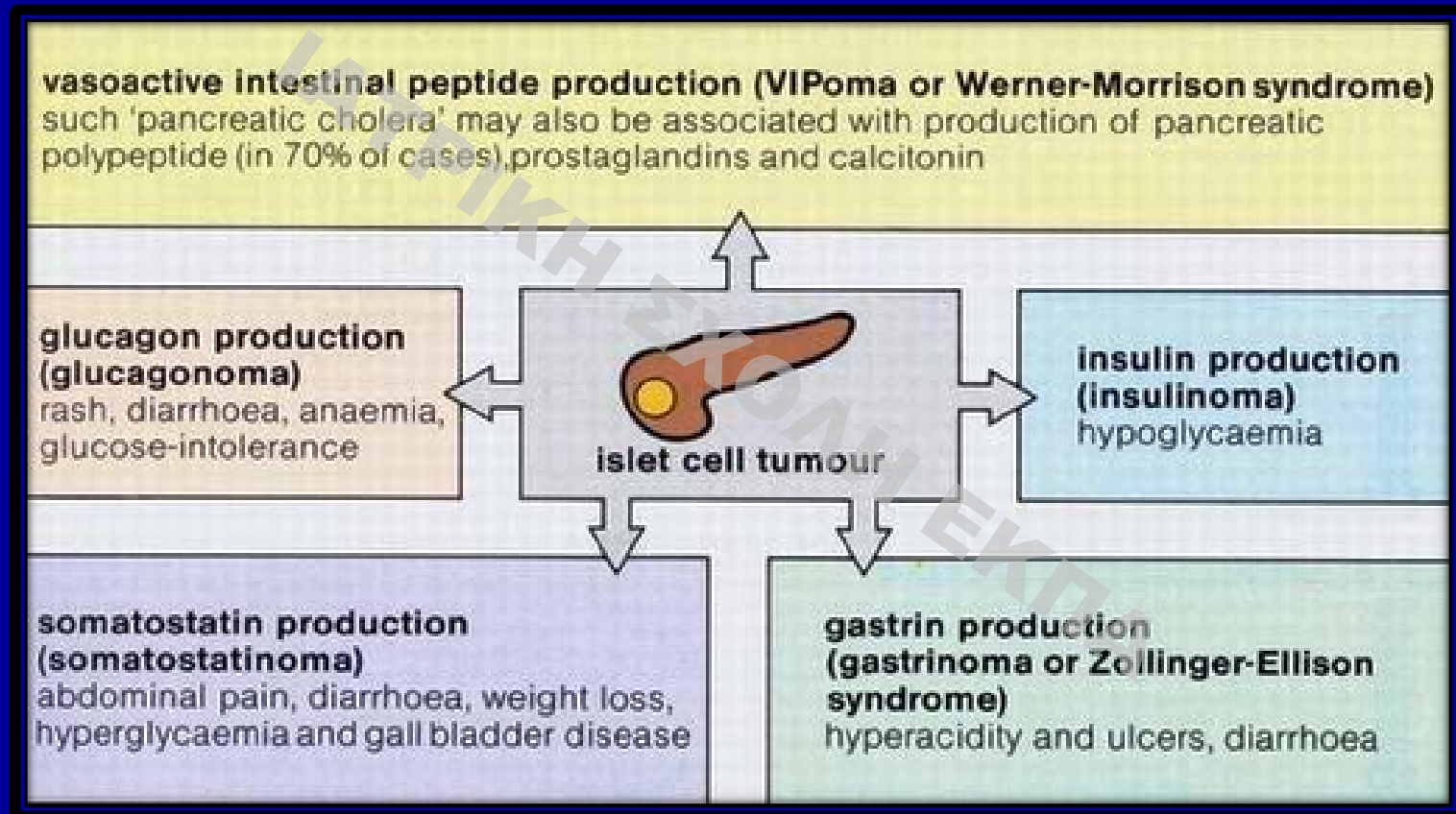


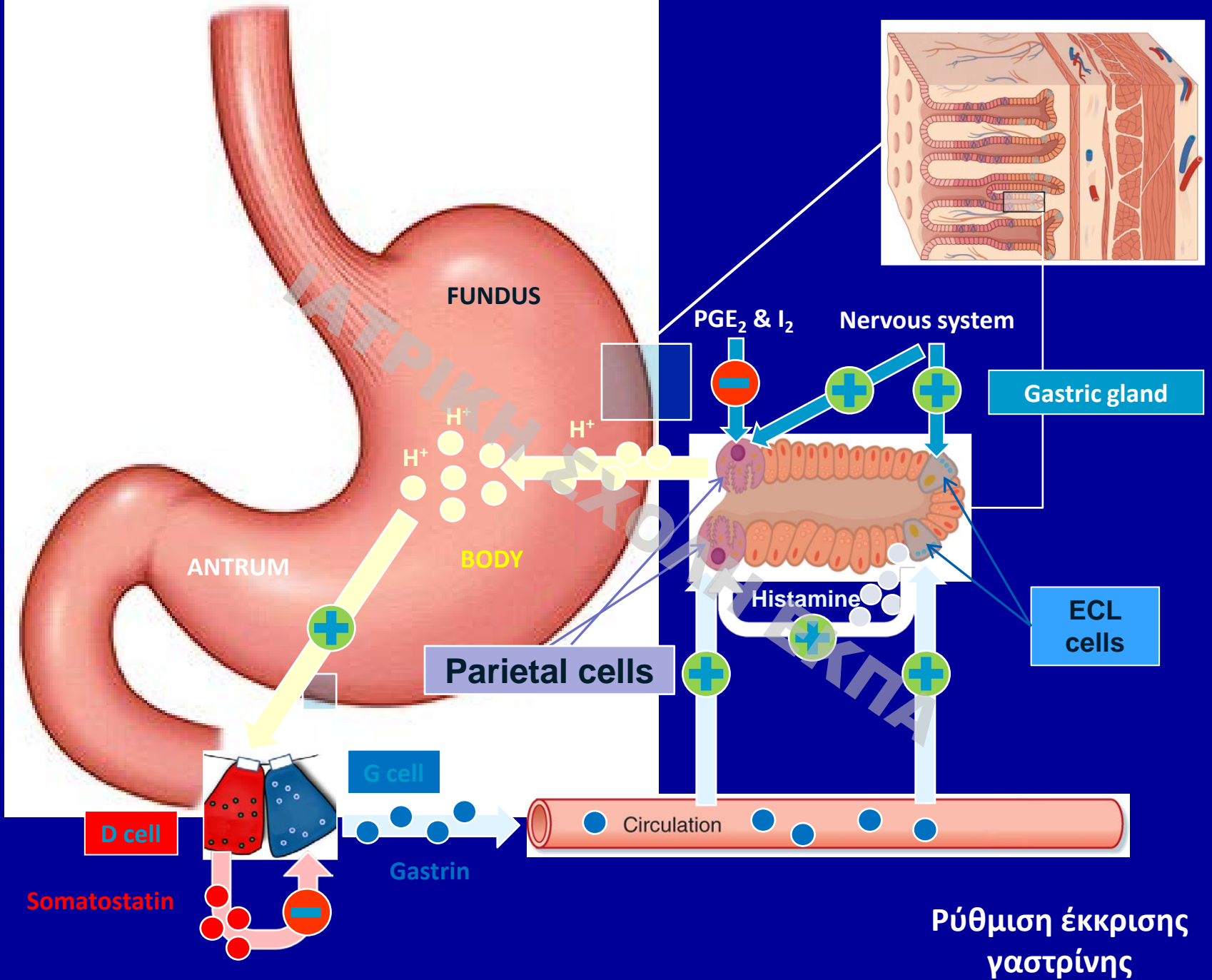
NIH series

Ilias et al 2005



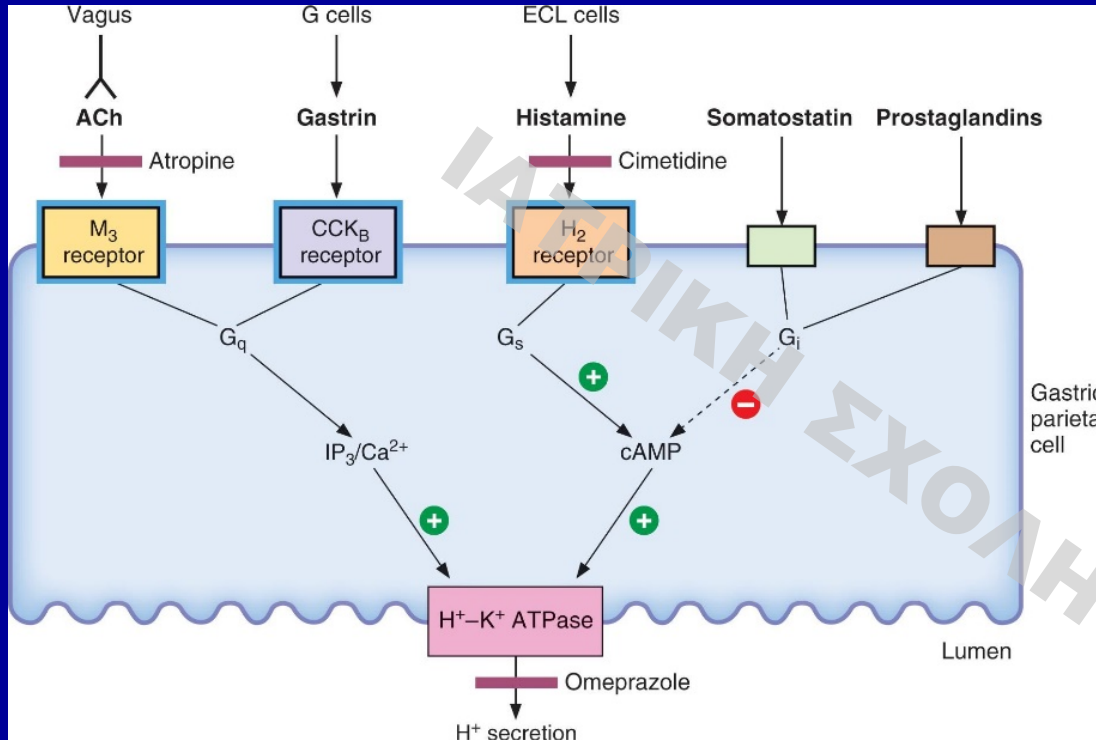
Λειτουργικοί όγκοι παγκρέατος





Ρύθμιση έκκρισης
γαστρίνης

Γαστρίνωμα



- PPIs (40-80 mg omeprazole)
- ± H₂ blockers
- SS analogs
- CCK-B antagonists
- 25-30% MEN1
- Hypercalcemia
- Pituitary tumors
- Adrenocortical tumors
- 'Foregut' NETs

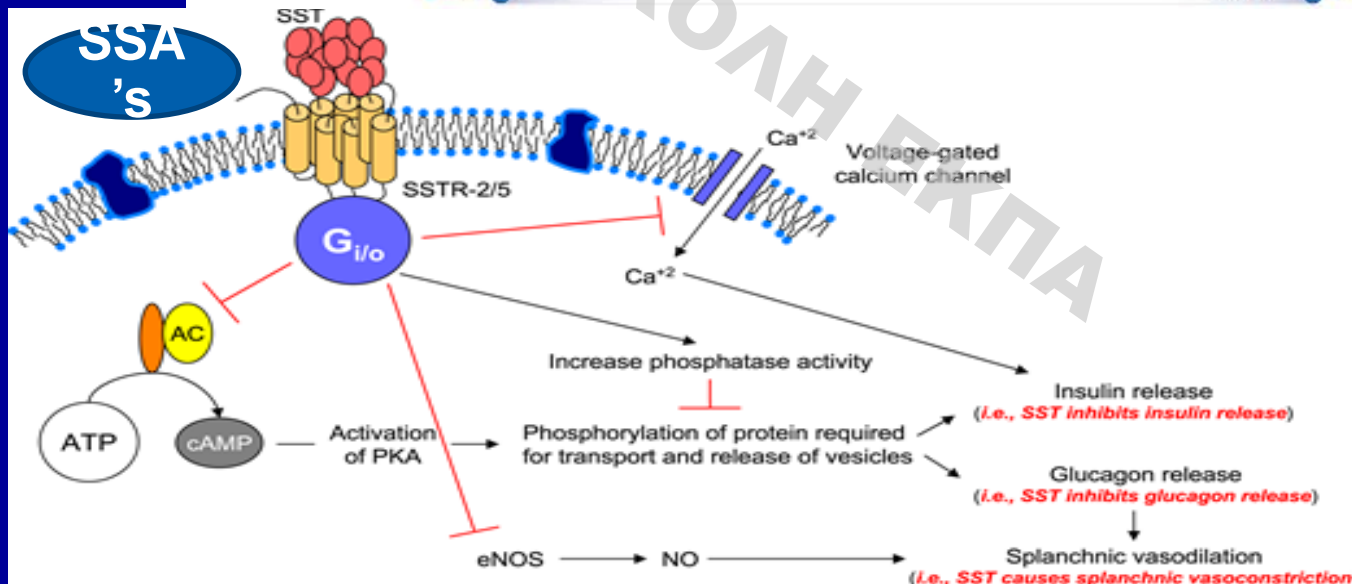
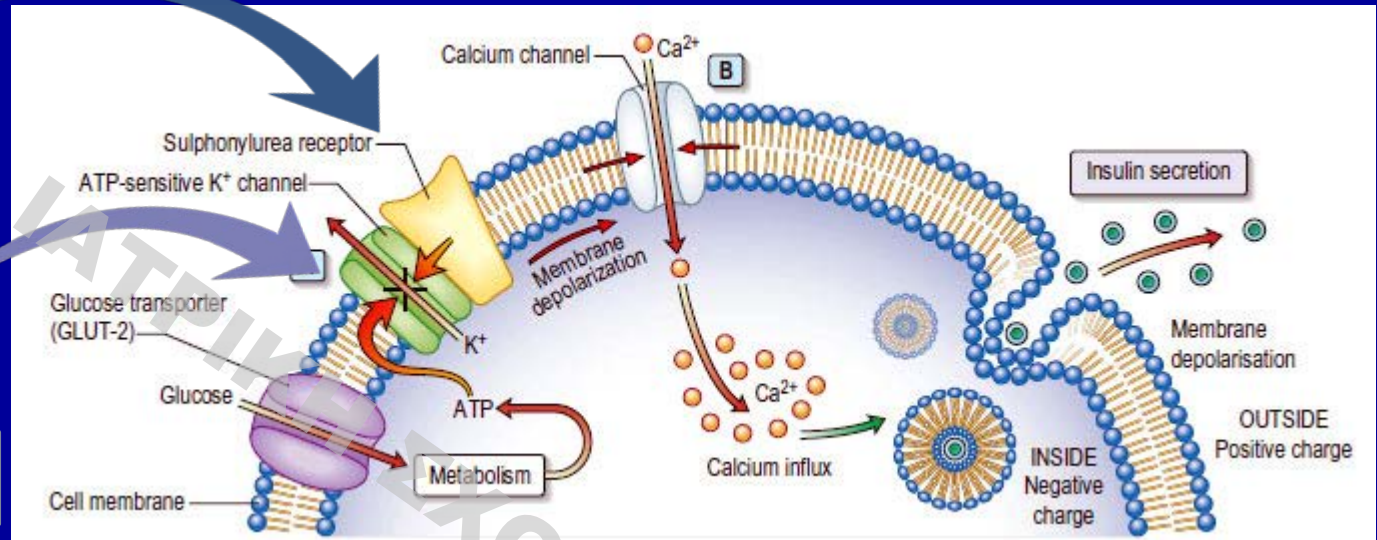
Ινσουλίνωμα

Sulfonylurea

Closes ATP-sensitive K channels

Diazoxid

Opens ATP-sensitive K channels



Εκκριτικοί όγκοι παγκρέατος

- Γλυκαγόνωμα (3%)
 - Χαρακτηριστική κλινική εικόνα
 - Somatostatin analogs
 - Υπολευκωματιναιμία
 - Κίνδυνος θρομβώσεων



ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ



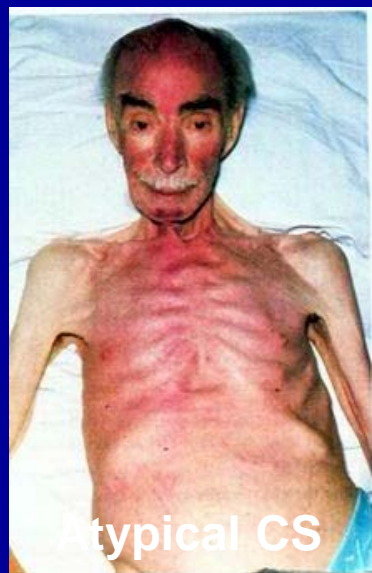
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

Καρκινοειδές Σύνδρομο Carcinoid - Syndrome (CS)

CARCINOID CRISIS



Typical CS



Atypical CS

Heart
- pulmonic and tricuspid valve thickening and stenosis
- endocardial fibrosis

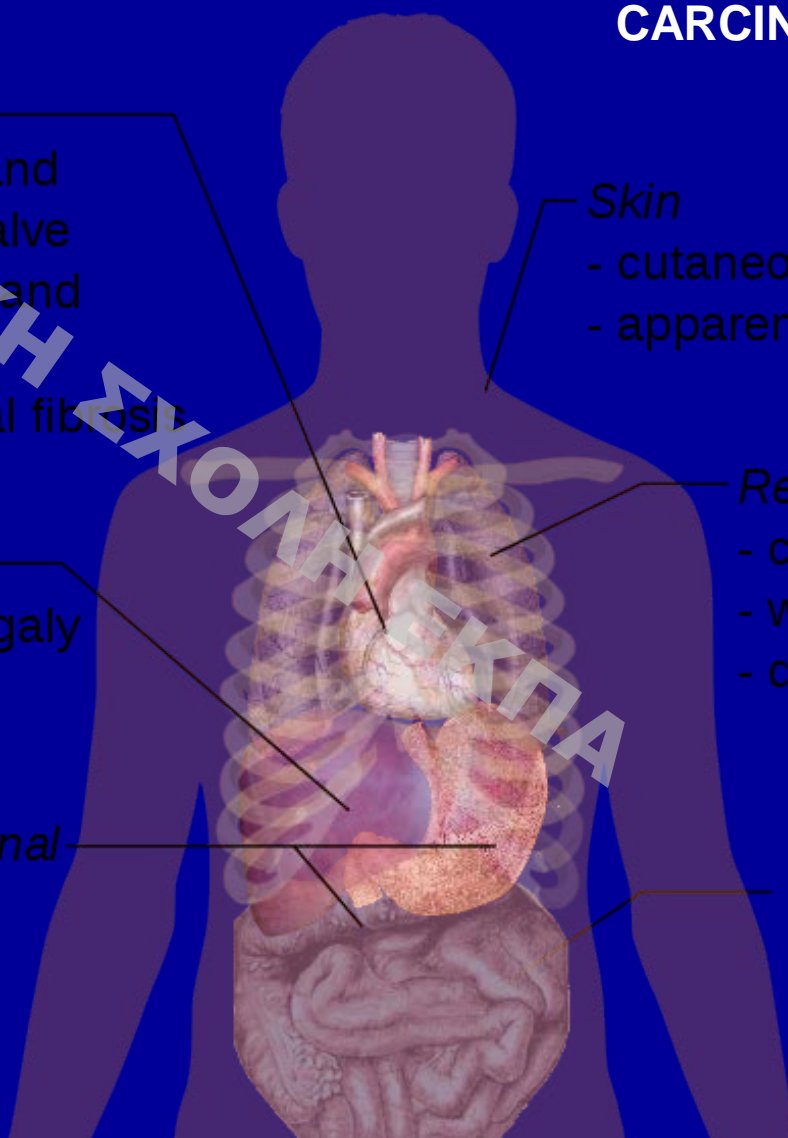
Liver
- hepatomegaly

Gastrointestinal
- diarrhea
- cramps
- nausea
- vomiting

Skin
- cutaneous flushes
- apparent cyanosis

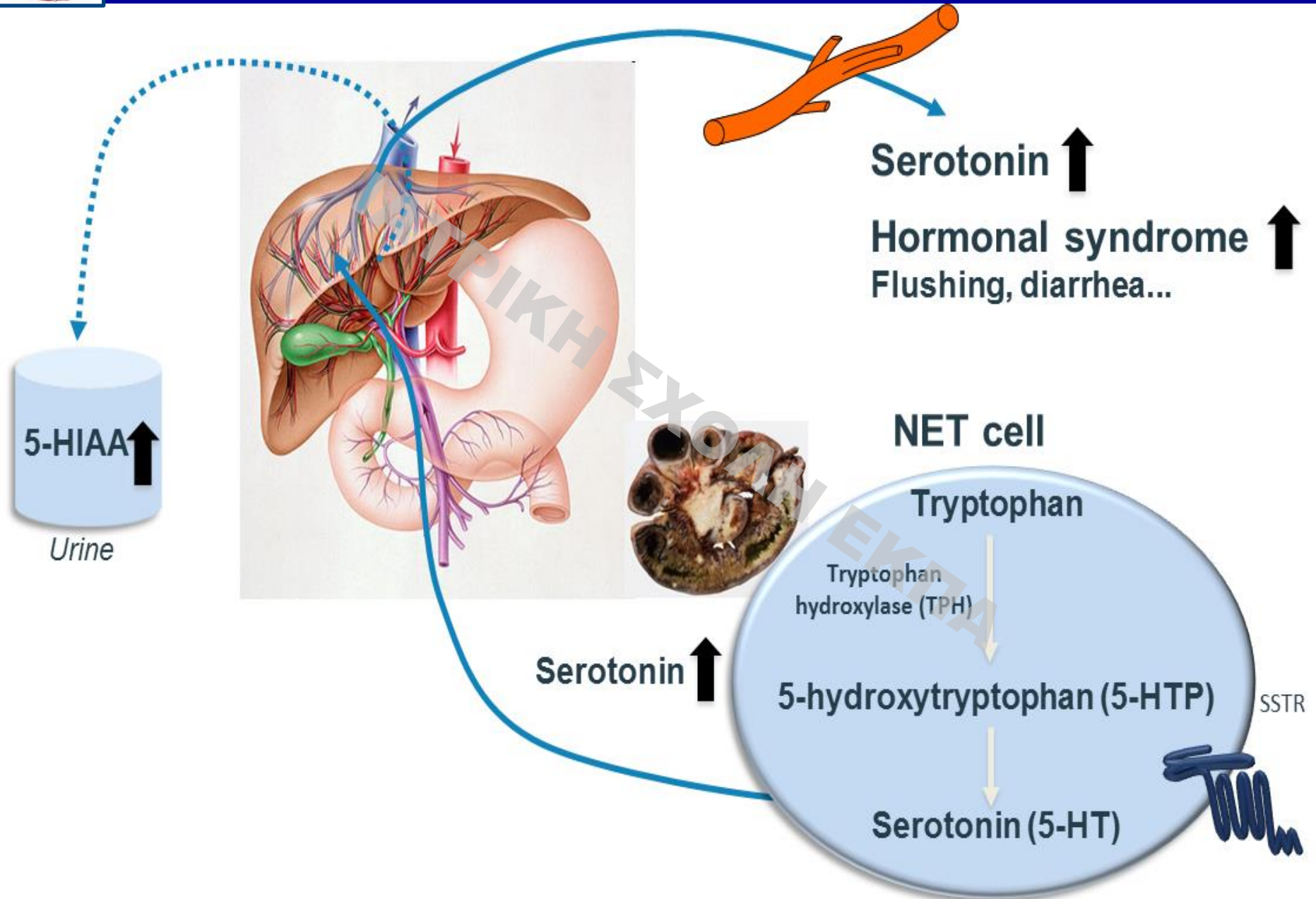
Respiratory
- cough
- wheezing
- dyspnea

50%
retro-peritoneal and pelvic fibrosis

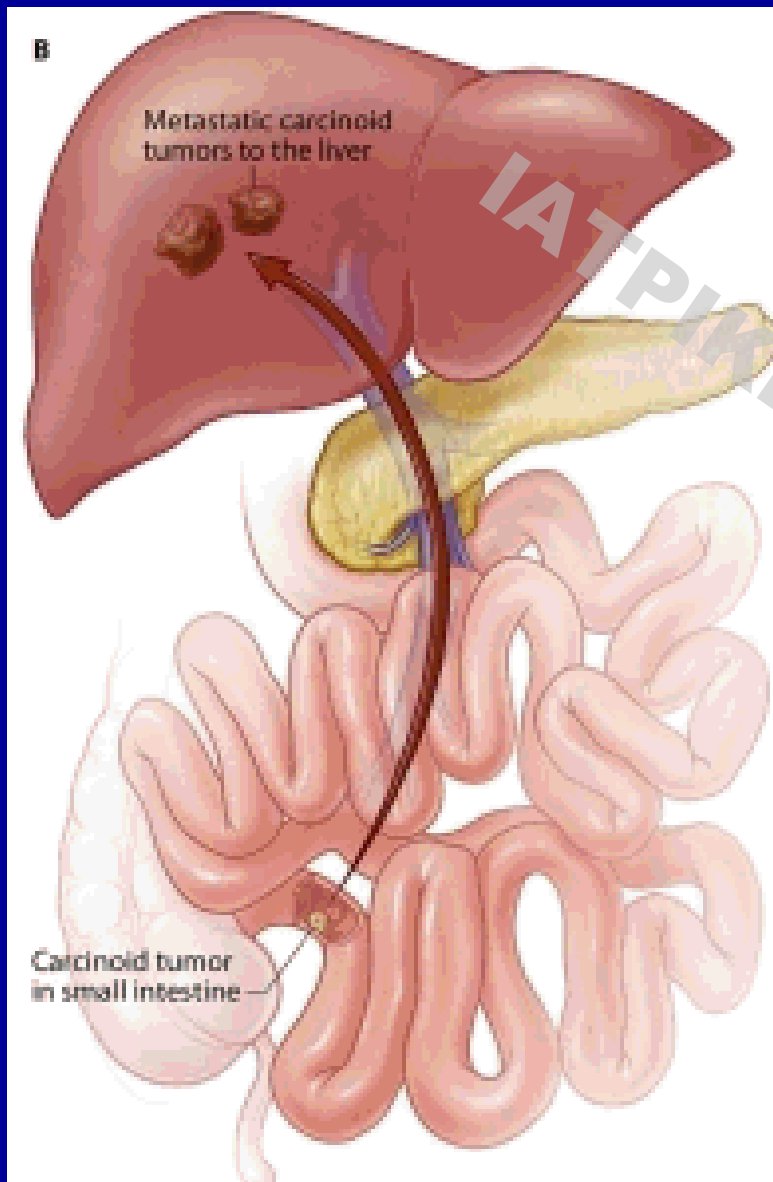




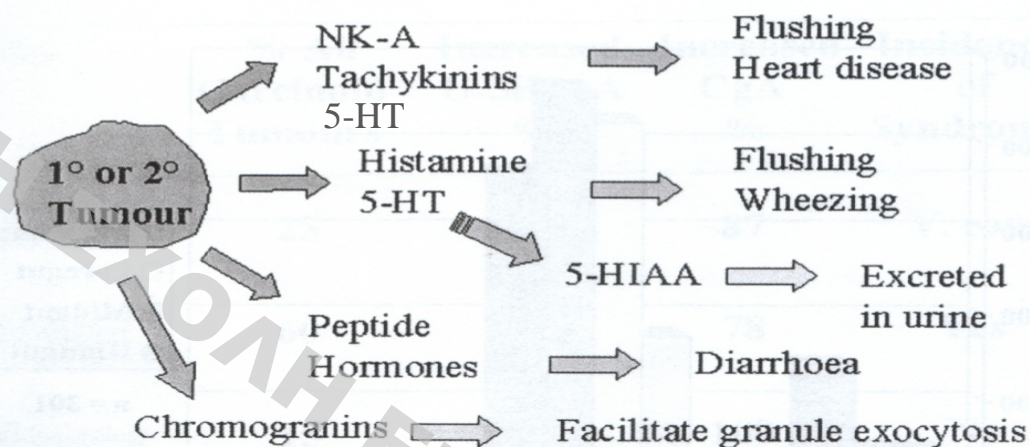
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ



Εκκριτικοί παράγοντες και somatostatin receptors



Mediators Secreted by Carcinoid Tumours and their Effects



	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Carcinoids	76%	99%	43%	68%	77%
Gastrinomas	79%	93%	36%	61%	93%
Insulinomas	76%	81%	38%	58%	57%
NF-NET	58%	88%	42%	48%	50%

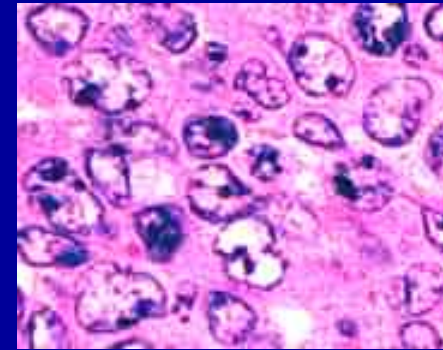
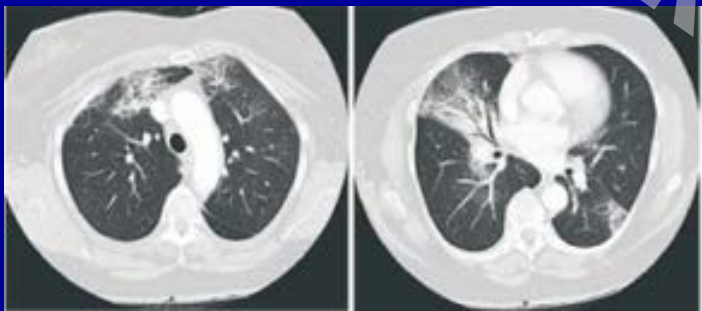
Καρδιακή συμμετοχή



Very high pro-BNP levels

Υπεραλδοστερονισμός (I)

1. Non Hodgkin Lymphoma
2. Ca ωοθηκών



NHL large cell

Υπέρταση - Υποκαλιαιμία - \uparrow Ald - \downarrow PRA

Υπεραλδοστερονισμός (II)

Απαραίτητος ο καθετηριασμός επινεφριδίων για αποκλεισμό νόσου Conn

TABLE 1. PLASMA RENIN ACTIVITY AND ADRENAL STEROID CONCENTRATIONS IN A PATIENT WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND HYPERALDOSTERONISM.*

VARIABLE	AT PRESENTATION	AT TIME OF ADRENAL-VEIN SAMPLING	ONE MONTH AFTER CHEMOTHERAPY	AFTER RELAPSE
Plasma renin activity (ng/ml/hr)†	0.06	—	0.5	0.1
Plasma aldosterone (ng/dl)†	52	—	15	43
Left adrenal vein				
Plasma aldosterone (ng/dl)	—	67	—	—
Plasma cortisol (μg/dl)	—	76	—	—
Right adrenal vein				
Plasma aldosterone (ng/dl)	—	64	—	—
Plasma cortisol (μg/dl)	—	78	—	—
Inferior vena cava				
Plasma aldosterone (ng/dl)	—	68	—	—
Plasma cortisol (μg/dl)	—	7	—	—

*The normal ranges (on peripheral-vein measurement) are as follows: plasma renin activity, 1.1 to 4.1 ng per milliliter per hour; plasma aldosterone, 8 to 16 ng per deciliter; and plasma cortisol, 4 to 19 μg per deciliter.

Μεγαλακρία (I)

- Παραγωγή κυρίως GHRH (~70 αναφορές) και σπανιότερα GH
- Υπερπλασία GH κυττάρων σε MRI υποφύσεως (έκτοπη GHRH)

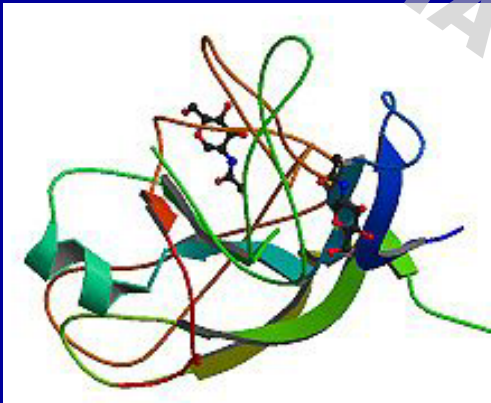
1. Carcinoid
2. SCLC
3. PICTs
4. Pheochromocytoma

↑ GH - ↑ IGF1 – Μη καταστολή σε OGTT

Θεραπευτική χορήγηση αναλόγων Σωματοστατίνης

hCG / hPL (I)

- hCG σε Ηπατοβλάστωμα, Ca νεφρού, Ca στομάχου LCLC
- Εκδηλώνεται με πρώιμη ήβη - Υπερανδρογοναιμία



hCG



hPL

- hPL σε SCLC και Pheochromocytoma
- Εκδηλώνεται με γυναικομαστία

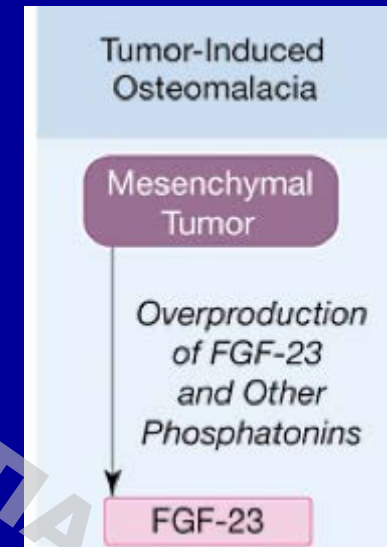
Kaltsas et al. Endocrine-Related Cancer (2010) 17 R173-193

Bollanti et al (2001), Endocrine 14, 151-157

Υποφωσφαταιμική οστεομαλακία (I)

1. Οφείλεται σε παραγωγή FGF-23 και διαταραχή επιμετάλλωσης νεοσχηματιζόμενου οστού

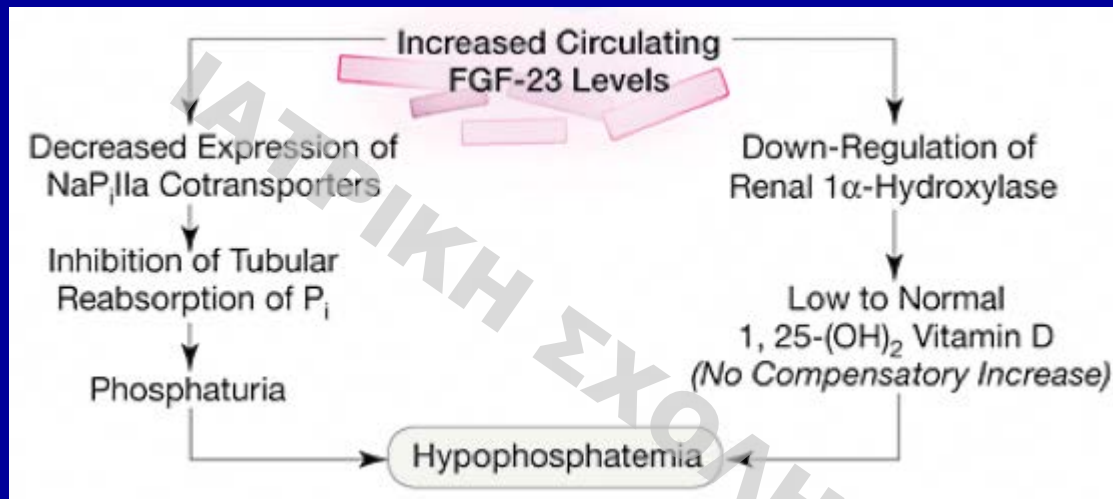
1. Μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι (αιμαγγειοπερικυτώματα)
2. Χονδροβλαστικά ή οστεοβλαστικά φибπρώματα
3. Ca προστάτη



Μυική αδυναμία, οστικά κατάγματα

↓ P, ↑ ALP, 1,25(OH)₂ VITD ↓, PTH, Ca κφ

Υποφωσφαταιμική οστεομαλακία (II)

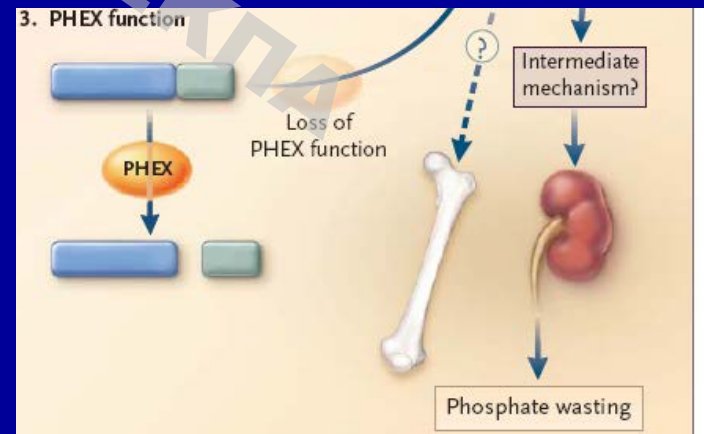
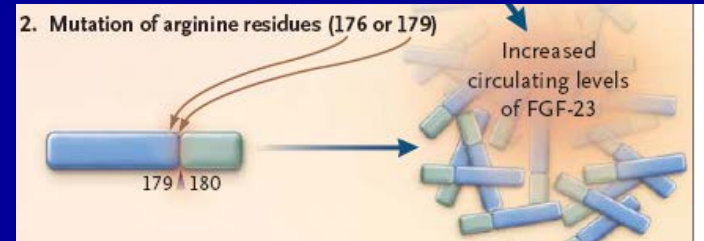
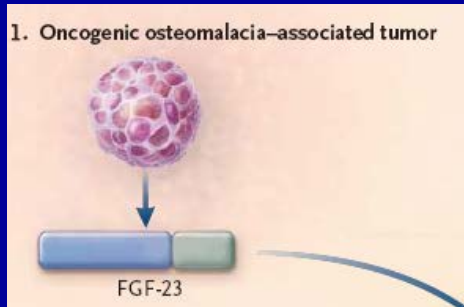


Μυική αδυναμία, οστικά κατάγματα

↓ P, ↑ ALP, 1,25(OH)₂ VITD ↓, PTH, Ca κφ

Υποφωσφαταιμική οστεομαλακία (I)

1. Σημαντικός ο ρόλος της αδρανοποιητικής μετάλλαξης του γονιδίου PHEX
(Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X)



Χειρουργική αφαίρεση

Χορήγηση P, VitD (calcitriol), Ca, Octreotide

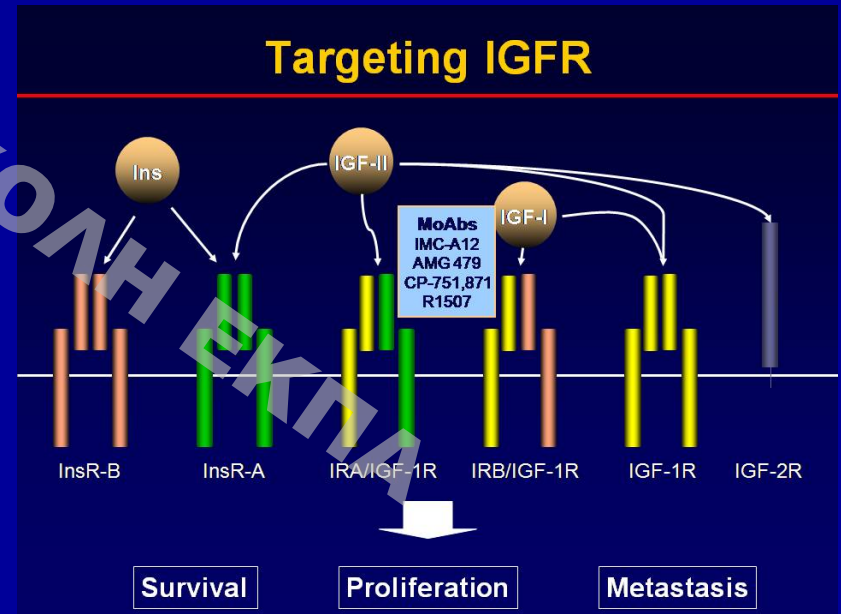
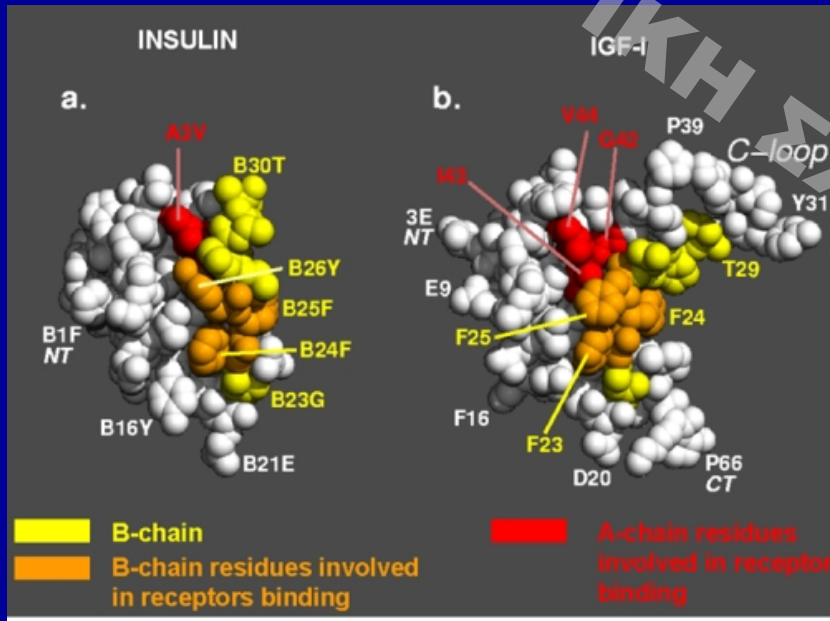
Neurological PNS

Neurological PNS	Responsible Auto-Ab	NET
Lambert–Eaton myasthenic syndrome (LEMS)	Anti-voltage-gated calcium channels (P/Q type)	SCLC, carcinoid
Cerebellar degeneration	-	SCLC
Limbic encephalitis	Anti-Hu, anti-Ma2	SCLC, carcinoid
Visceral plexopathy	Type 1 anti-neuronal nuclear antibodies	SCLC
Cancer-associated retinopathy	Anti-23 kDa CAR antigen	SCLC
Autonomic dysfunction	-	SCLC, carcinoid

PNS, paraneoplastic syndromes; NET, neuroendocrine tumours; SCLC, small cell lung carcinoma.

Μη Νησιδιακής προέλευσης υπογλυκαιμία (NICTH) (I)

1. Οφείλεται σε IFGII (big) ή IFGI ή Ινσουλίνη με παρόμοια τριτοταγή δομή που αλληλεπιδρούν σε επίπεδο υποδοχέων



Αίτια ενδογενούς υπογλυκαιμίας

- Ενδογενής υπερινσουλιναίμια [ινσουλίωμα, υπερπλασία β κυττάρων (νησιδιοβλάστωση), έκτοπη έκκριση ινσουλίνης]
- Καταστροφή ήπατος, επινεφριδίων, υποφύσεως
- Αντισώματα έναντι ινσουλίνης (αιματολογικές κακοήθειες, νόσος Hodgkin)
- Εκκρίση κυτοκινών TNF- α , IL-6, IL-1
- Κατεχολαμίνες (φαιοχρωμοκύττωμα)
- Υπερέκκριση IGF-I, IGF-II (NICTH)

Μη Νησιδιακής προέλευσης υπογλυκαιμία (NICTH) (V)

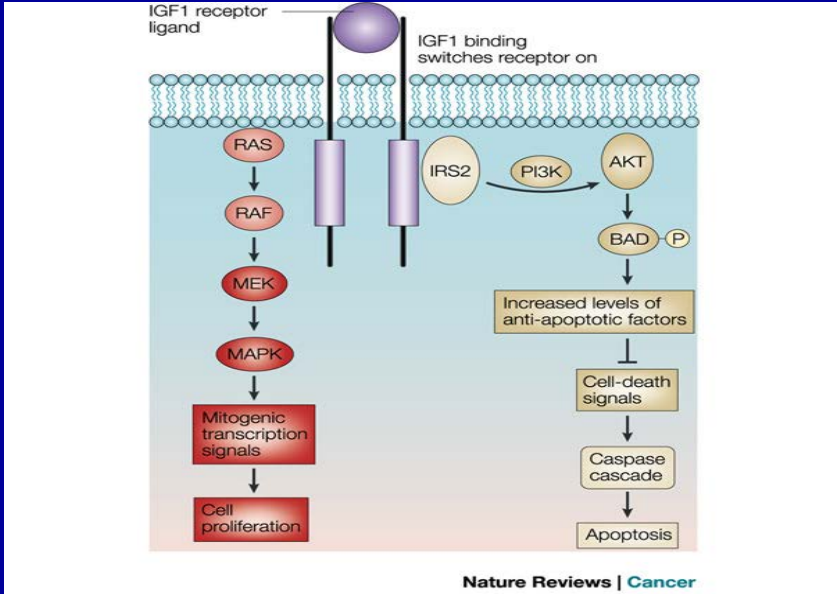
•Βιβλιογραφικές αναφορές για έκτοπη παραγωγή Ινσουλίνης

1. Καρκινοειδή βρόγχων
2. Ca ωοθηκών / τραχήλου μήτρας

•Αντιμετώπιση της NICTH χειρουργικά, με χορήγηση GH και κορτικοστεροειδών

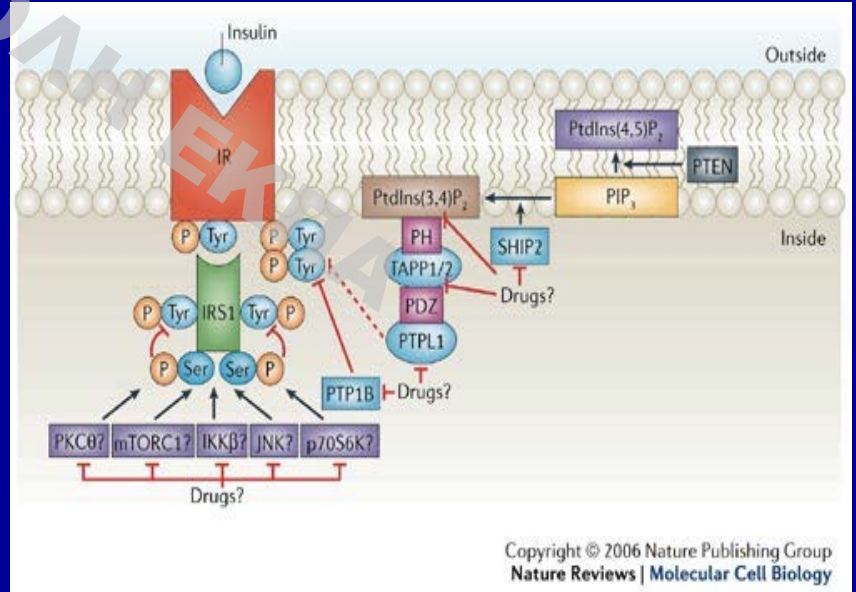
- **IGF1-R** είναι υποδοχέας κινάσης τυροσίνης (tyrosine kinase receptor)

- Διαφοροποίηση
- Κακοήθη εξαλλαγή
- Κυτταρική συγκόληση

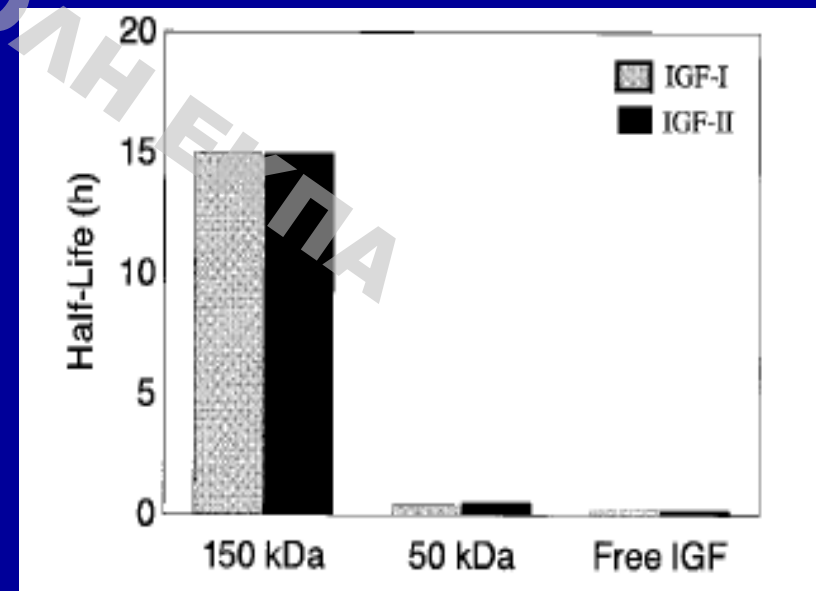
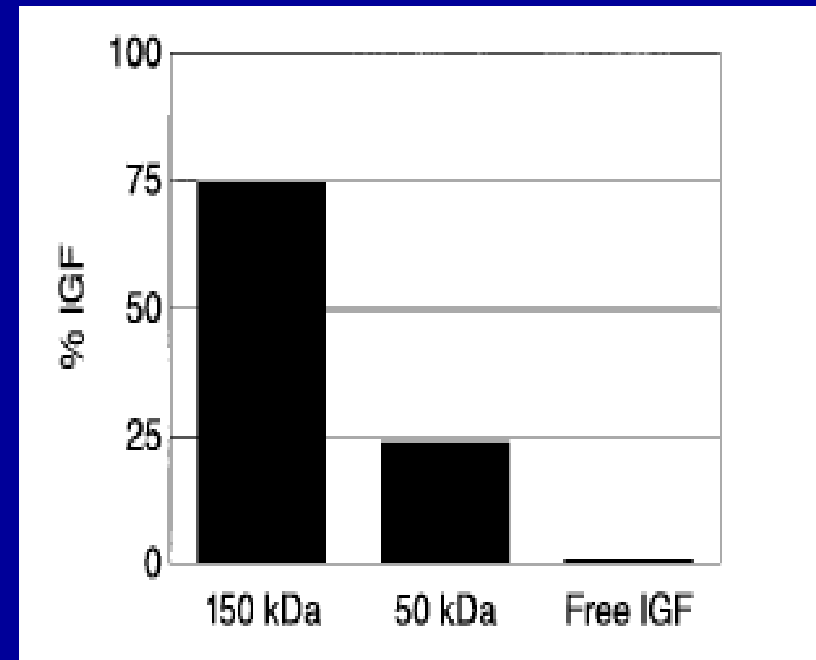


- **INS-R** είναι υποδοχέας κινάσης τυροσίνης

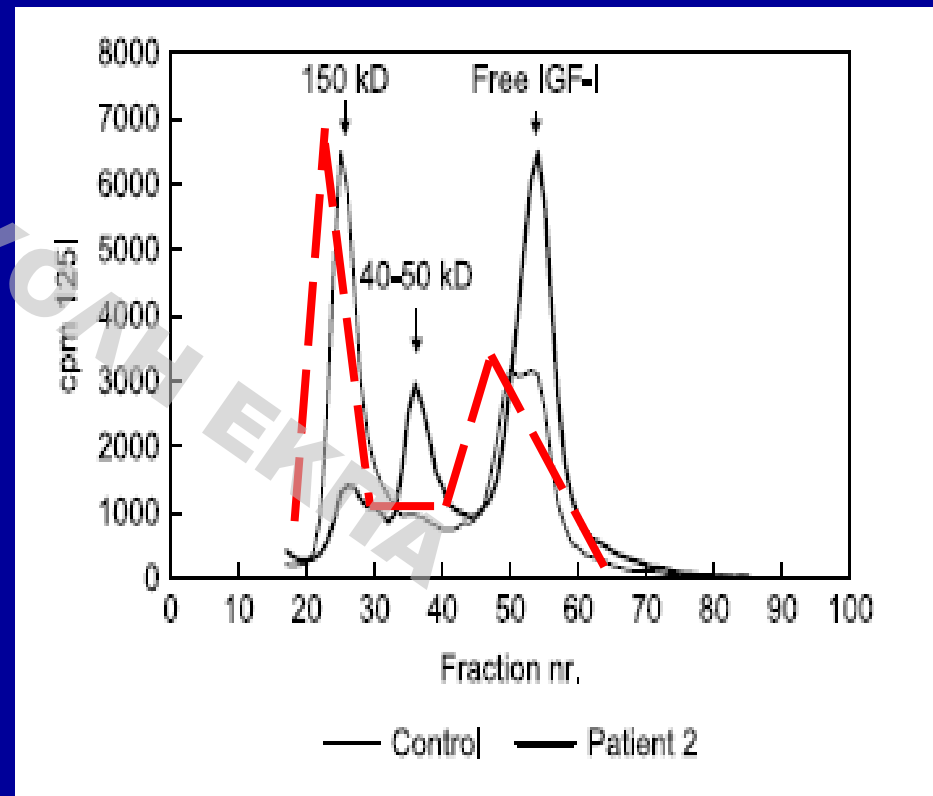
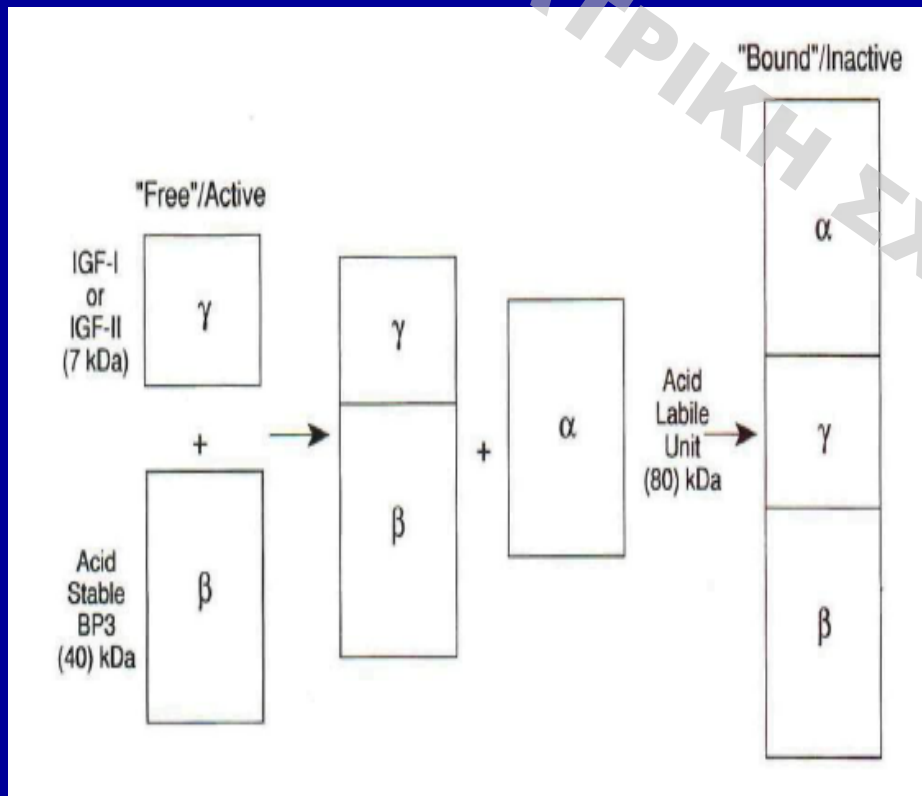
- Λόγω εναλλακτικής σύζευξης (alternative splicing) εξωνίου 11 του INS-R gene, δύο ισομορφές **INS-R**



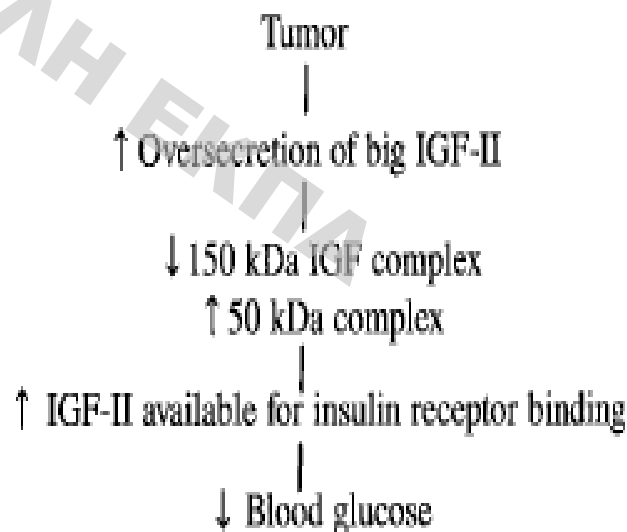
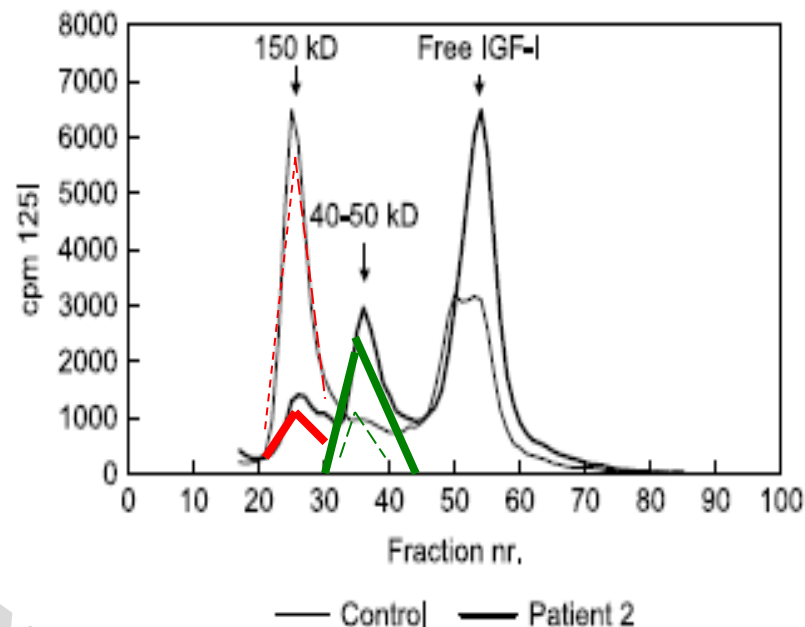
- Ολιγότερο 1% IGFs ελεύθερο (*free IGFs*)
- 70-80% με IGFBP3, λιγότερο με IGFBP5 και ALS - T/2 15hs (τριμερούς)
- υπόλοιπο IGFBP2 και 5 ως διμερές (40-50 kDa) – T/2 25min).
- Free IGFs T/2 10min



IGF-I ή IGF-II (γ) αρχικά συνδέεται με οξέαντοχη 40-kDa (β) και μετά με την 80-kDa, οξοευαίσθητη, υπομονάδα (α) για να σχηματίσουν το 150-kDa σύμπλεγμα που είναι σταθερό και τους δεσμεύει κυκλοφορία (free IGFs)



- 'Big'-IGF-II είναι βιολογικά ενεργό
- Πρόβλημα σύνδεσης IGFBP3 με ALS με αποτέλεσμα το σχηματισμό διμερούς (50 kDa)
- N-CHO του IGFBP3 επιδρά με E-domain 'big'-IGF-II (150 kDa)
- διμερή (50 kDa) διαχέονται εύκολα από τριχοειδή και αύξηση βιοδιαθεσιμότητας ελεύθερου 'Big'-IGF-II



Συμπτώματα

- Υπογλυκαιμία

- Αναστολή ηπατικής γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης →
- Καταστολή λιπόλυσης χαμηλά FFA
- Αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης (κυρίως σκελετικούς μύς λόγω υψηλής έκφρασης IGF1-R και INS-R-A/B)
- ? Κατανάλωση γλυκόζης από όγκο

Μεγαλακροειδή χαρακτηριστικά (δέρμα)
Αυξημένη λιπαρότητα δέρματος
Ρινόφυμα

Θεραπεία

ΝΙΣΤΗ

Χειρουργική αφαίρεση όγκου

ΧΘ

Συμπτωματική υπολειμματική νόσος

Εξωγενής χορήγηση γλυκόζης
Ανάλογα σωματοστατίνης
Γλυκοκορτικοειδή
Αυξητική ορμόνη