




# Υπέρταση και ανθεκτική υποκαλιαιμία ως πρώτες εκδηλώσεις συνδρόμου έκτοπης έκκρισης ACTH από νευρο-ενδοκρινή όγκο μεσοθωρακίου

**Ο. Παυλίδου**  
**Α. Λαζαρίδης**  
**Κ. Τάσιος**  
**Π. Δόλγυρας**  
**Θ. Προύσαλης**

**Κ. Μαστρογιάννης**  
**Σ. Γκαλιαγκούση**  
**Α. Τριανταφύλλου**  
**Σ. Δούμα**  
**Ε. Γκαλιαγκούση**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έκτοπη έκκριση φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) είναι μια σπάνια παθολογική οντότητα που ευθύνεται για το 10% των περιπτώσεων συνδρόμου Cushing. Οφείλεται στην υπερέκκριση ACTH από πληθώρα νεοπλασμάτων, με συχνότερα το βρογχικό καρκινοειδές και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Στο παρόν άρθρο περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς 70 ετών που παραπέμφθηκε στην κλινική μας λόγω απορρύθμισης αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και σοβαρής, ανθεκτικής υποκαλιαιμίας. Ο ενδελεχής έλεγχος αποκάλυψε σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH που αποδόθηκε σε νευροενδοκρινή όγκο μεσοθωρακίου. Λόγω της ταχείας εγκατάστασης υπερκορτιζολαιμίας ο τυπικός φαινότυπος Cushing μπορεί να απουσιάζει κατά την αρχική εκτίμηση ασθενούς με έκτοπη έκκριση ACTH ενώ η απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος μπορεί συχνά να διαλάθουν της προσοχής ως εκδηλώσεις υποκείμενης νόσου οδηγώντας σε καθυστερημένη διάγνωση. Απαιτείται υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας ώστε αυτή η σπάνια οντότητα να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορο-διαγνωστική προσέγγιση κάθε ασθενούς με ΑΥ και υποκαλιαιμία.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή υπέρταση, υποκαλιαιμία, υπερκορτιζολαιμία, έκτοπη έκκριση ACTH, σύνδρομο Cushing

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Cushing αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), η διάγνωση του οποίου στηρίζεται στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα, την επιβεβαίωση υπερκορτιζολαιμίας και την εντόπιση της εστίας υπερπαραγωγής της. Το σύνδρομο έκτοπης έκκρισης φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) αποτελεί

μία ασυνήθη αιτία συνδρόμου Cushing που οφείλεται σε έκτοπη παραγωγή ACTH από νεοπλασματα και χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη. Ως αποτέλεσμα ο πλήρης φαινότυπος του συνδρόμου Cushing μπορεί συχνά να απουσιάζει και η διάγνωση να στηρίζεται σε ήπιες κλινικές εκδηλώσεις όπως είναι η απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της γλυκόζης πλάσματος ή σε υποκαλιαι-

<sup>1</sup>Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη <sup>2</sup>Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας, 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 991 533 • Fax: +30 2310 991 534 • E-mail: eugalant@yahoo.com

μία. Σκοπός της παρούσας περιγραφής είναι να αναδείξει το σύνδρομο Cushing ως ένα αίτιο απορρυθμισμού υπέρτασης και υποκαλιαιμίας.

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άντρας ασθενής, 70 ετών, παραπέμφθηκε στην κλινική μας από νοσοκομείο της περιφέρειας λόγω αρρυθμίας ΑΥ με τιμές αρτηριακής πίεσης ΑΠ: 160/90 mmHg και σοβαρής υποκαλιαιμίας ( $K^+$  ορού: 2,1 mmol/L) από μινός. Στη νοσηλεία που προηγήθηκε στο περιφερειακό νοσοκομείο διαπιστώθηκε εμμένουσα υποκαλιαιμία ανθεκτική στην ενδοφλέβια χορήγηση καλιούχων ορών ενώ επιπρόσθετα ο ασθενής υπεβλήθη σε αξονική τομογραφία κοιλίας η οποία ανέδειξε αμφοτερόπλευρη διόγκωση των επινεφριδίων (Εικ. 1). Με το εύρημα αυτό ο ασθενής παραπέμφθηκε στην κλινική μας για περαιτέρω διερεύνηση.

Κατά την εισαγωγή, ο ασθενής ανέφερε σταδιακή εγκατάσταση μυϊκής αδυναμίας και γενικευμένη καταβολή από 2μήνου, χωρίς λοιπά συνοδά συμπτώματα. Από το ατομικό του ιστορικό διαπιστώθηκε ΑΥ και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) προ 30ετίας για τα οποία ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή με καλή ρύθμιση έως προ 2μήνου, οπότε και παρατήρησε απορρυθμισμό τόσο της ΑΠ όσο και των τιμών γλυκόζης πλάσματος. Κατόπιν τούτου, επισκέφθηκε ιδιώτη ιατρό ο οποίος εντατικοποίησε την αντιυπερτασική και αντιδιαβητική αγωγή, χωρίς ωστόσο να επιτευχθεί ικανοποιητική ρύθμιση. Από το λοιπό ιστορικό διαπιστώθηκε η τοποθέτηση βηματοδότη VDD λόγω βραδυαρ-

ρυθμίας προ 4μήνου, στεφανιαία νόσος με αορτοστεφανιαία παράκαμψη προ δετίας και περιφερική αρτηριακή νόσος.

Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε υψηλή τιμή ΑΠ: 160/90 mmHg ενώ ο ασθενής βρισκόταν υπό 4πλή αγωγή από τον θεράποντα ιατρό του περιφερειακού νοσοκομείου, με Ιρβεσαρτάνη 150 mg, Μετοπρολόλη 50 mg, Κλονιδίνη 450 mg και Φουροσεμίδη 40 mg (συνολική ημερήσια δόση). Οι καρδιακοί παλμοί ήταν 80/λεπτό. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ανέδειξε βηματοδοτικό ρυθμό με παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους και συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές. Από τη λοιπή κλινική εξέταση παρατηρήθηκαν ήπια οιδήματα κάτω άκρων άμφω. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε σοβαρή υποκαλιαιμία ( $K^+$  ορού: 2,3 mmol/L) και μεταβολική αλκάλωση (pH: 7,57,  $HCO_3^-$ : 35 mmol/L,  $pCO_2$ : 37,7 mmHg) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία χωρίς άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Από τον λοιπό βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε ήπια τρανσαμινασαιμία (SGOT: 67, SGPT: 141 U/L) η οποία αποδόθηκε σε φαρμακευτικό αίτιο (χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής λόγω προστατίτιδας προ 10ημέρου) και η οποία υποχώρησε αυτόματα εντός ημερών. Οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Από τη γενική αίματος διαπιστώθηκε ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (Hb: 10,5 g/dL, MCV: 83 gL) και ήπια θρομβοπενία (PLTs:  $132 \times 10^3/u$ ) χωρίς ενδείξεις αιμορραγίας ή αιμόλυσης, ενώ η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων (ΤΚΕ=20 mm/h).

Λόγω της σοβαρής υποκαλιαιμίας και των ΗΚΓ ευρημάτων αρχικά κρίθηκε απαραίτητη η ενδομετακίνηση του ασθενούς στη Στεφανιαία Μονάδα προς εντατική παρακολούθηση και ενδοφλέβια χορήγηση καλίου υπό συνεχή ΗΚΓ έλεγχο. Ο ασθενής παρέμεινε αιμοδυναμικά σταθερός και δεν παρουσίασε επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στη Στεφανιαία Μονάδα, ωστόσο παρά τη χορήγηση ενδοφλέβιων διαλυμάτων εμπλουτισμένων με κάλιο (μέγιστη χορηγούμενη ποσότητα 160 mEq ημερησίως) παρουσίασε οριακή μόνο βελτίωση της τιμής του καλίου ορού και επέστρεψε στην Παθολογική Κλινική για περαιτέρω διερεύνηση μετά από 24 ώρες.

Στο πλαίσιο διερεύνησης της υποκαλιαιμίας, διενεργήθηκε αρχικά μέτρηση καλίου σε συλλογή ούρων 24ώρου απ' όπου ανεδείχθη σημαντική κα-

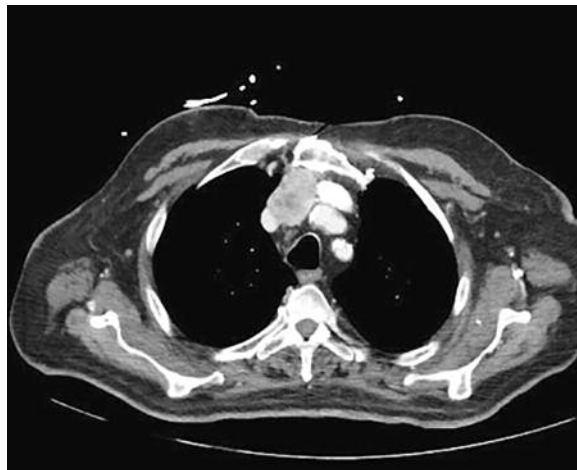


Εικόνα 1. Αμφοτερόπλευρη διόγκωση επινεφριδίων.

λιουρία (133 mmol/24ωρο). Λόγω της πολλαπλής αντιυπερτασικής αγωγής που ελάμβανε ο ασθενής με φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), δεν ήταν δυνατή η βιοχημική διερεύνηση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού με αυστηρά κριτήρια διακοπής φαρμάκων και κατάκλιση. Ωστόσο πάρθηκε ένα τυχαίο δείγμα για προσδιορισμό δραστικότητας ρενίνης πλάσματος (0,20 ng/ml/hr, φ.τ.: 0,3-1,9) και αλδοστερόνης ορού (12,85 ng/dl, φ.τ.: 4,93-17,5) με προοπτική, μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς, να γίνει αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής σε φάρμακα που δεν επηρεάζουν το ΣΡΑΑ και σε έναν μήνα να γίνει νέος βιοχημικός έλεγχος υπό τις κατάλληλες συνθήκες.

Λαμβάνοντας υπόψη το εύρημα της καλιουρίας και σε συνδυασμό με το ιστορικό της πρόσφατης απορρύθμισης της ΑΥ και του ΣΔ2 αλλά και το πρόσφατο απεικονιστικό εύρημα της αμφοτερόπλευρης διόγκωσης των επινεφριδίων, πάρθηκε πρωινό δείγμα κορτιζόλης ορού μετά από χορήγηση 1mg Δεξαμεθαζόνης το οποίο βρέθηκε σημαντικά αυξημένο (>75 μg/dl, φ.τ.: <1,8). Με το εύρημα αυτό, διενεργήθηκε στη συνέχεια προσδιορισμός της ελεύθερης κορτιζόλης σε συλλογή ούρων 24ώρου (>2.925 μg/24h, φ.τ.: 20-292,3). Ακολούθως, διενεργήθηκε μικρή και μεγάλη δοκιμασία καταστολής με Δεξαμεθαζόνη όπου διαπιστώθηκε πολύ αυξημένη τιμή κορτιζόλης και στις δύο δοκιμασίες εξίσου (>75 μg/dl, φ.τ.: <5). Τέλος, τα επίπεδα της ACTH ανευρέθηκαν πολύ υψηλά (242 pg/mL, φ.τ.: <46), επιβεβαιώνοντας με αυτό τον τρόπο την ύπαρξη ACTH-εξαρτώμενης υπερκορτιζολαιμίας.

Η κλινική εικόνα του ασθενούς σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά ευρήματα κατέστησαν ως πιθανότερη διάγνωση το σύνδρομο Cushing λόγω έκτοπης έκκρισης ACTH. Στη συνέχεια, και προς αναζήτηση της εστίας της έκτοπης έκκρισης ACTH, διενεργήθηκε ολοσωματική αξονική τομογραφία η οποία απεικόνισε μία ευμεγέθη μάζα στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (4,5×3,5×3,7 cm) σε στενή επαφή με την άνω κοίλη φλέβα που πληρούσε τους χαρακτηριστές νεοπλάσματος (Εικ. 2). Με το εύρημα της αξονικής τομογραφίας, ο ασθενής ενδομετακινήθηκε στην Καρδιοχειρουργική Κλινική όπου υπεβλήθη σε θωρακοτομή και βιοψία διά λεπτής βελόνης της νεοπλασματικής μάζας η οποία απέβη θετική για κακοήθεια. Εν αναμονή του επί-



**Εικόνα 2.** Μάζα πρόσθιον μεσοθωρακίου διαστάσεων 4,5 × 3,5 × 3,7 cm.

σημου ιστολογικού πορίσματος, ο ασθενής υπέστη οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που αποδόθηκε στο εξεσημασμένο stress λόγω σημαντικής υπερχορτιζολαιμίας, με αποτέλεσμα να μεταφερθεί εκ νέου στη Στεφανιαία Μονάδα προς περαιτέρω αντιμετώπιση. Ταυτόχρονα, το ιστολογικό πόρισμα ανέδειξε νευροενδοκρινή όγκο καλής διαφοροποίησης (G2). Κατόπιν ογκολογικής εκτίμησης και του πρόσφατου στεφανιαίου επεισοδίου, αποφασίστηκε αρχικά να χορηγηθεί Κετοκοναζόλη σε μία προσπάθεια να ελεγχθεί η υπερπαραγωγή κορτιζόλης. Μετά την έναρξη της αγωγής και σε συνδυασμό με την ενδοφλέβια χορήγηση καλίου και την per os λήψη Σπειρονολακτόνης 50 mg αποκαταστάθηκαν τα επίπεδα καλίου και ο ασθενής παραπέμφθηκε στην ογκολογική κλινική για περαιτέρω αντιμετώπιση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρουσιάζουμε μία περίπτωση ασθενούς με απορρύθμιση ΑΥ, ΣΔ2 και υποκαλιαιμία που αποδόθηκε σε σύνδρομο Cushing και πιο συγκεκριμένα σε εκσεσημασμένη υπερχορτιζολαιμία λόγω έκτοπης έκκρισης ACTH από νευροενδοκρινή όγκο μεσοθωρακίου.

Η εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών αποτελεί τη συχνότερη αιτία του συνδρόμου Cushing (ιατρογενές Cushing). Αντιθέτως, το ενδογενές Cushing είναι μία σπάνια παθολογική οντότητα με επίπτωση μόλις 0,7-2,4 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται σε υπερέκκριση ACTH από όγκους της υπόφυσης (νόσος Cushing, 70%) ενώ

στις υπόλοιπες περιπτώσεις ενοχοποιείται η έκτοπη έκκριση ACTH από όγκους εκτός της υπόφυσης και η υπερπαραγωγή κορτιζόλης από πρωτοπαθείς όγκους των επινεφριδίων<sup>1</sup>. Η έκτοπη έκκριση ACTH από όγκους εκτός της υπόφυσης (σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH) αντιπροσωπεύει περίπου το 10%-15% των συνολικών περιπτώσεων ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό (<1%) οφείλεται σε όγκους που υπερεκκρίνουν κορτικοεκλυτίνη (CRH). Πληθώρα όγκων έχει ενοχοποιηθεί για το σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH, τα 2/3 των οποίων εντοπίζονται στον θώρακα, με συχνότερους το καρκινοειδές των βρόγχων και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα<sup>2,3</sup>.

Η έκτοπη έκκριση ACTH συνδέεται με υψηλά ποσοστά κακοήθειας συγκριτικά με την έκκριση ACTH από όγκους της υπόφυσης και η κλινική της εικόνα αναπτύσσεται πιο ταχέως, γεγονός που οδηγεί σε ταχύτερη ανάπτυξη υπερχορτιζολαιμίας. Ως αποτέλεσμα, τα τυπικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Cushing μπορεί να απουσιάζουν κατά την αρχική εκτίμηση και λόγω της χαμηλής κλινικής υποψίας η διάγνωση να καθυστερεί. Ο ασθενής στην περίπτωση μας δεν παρουσίαζε καμία κλινική εκδήλωση υπέρ συνδρόμου Cushing πέρα από την πρόσφατη απορρύθμιση της ΑΠ και του ΣΔ2, ευρήματα ωστόσο που θα μπορούσαν να είχαν αρχικά υποεκτιμηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική χωρίς να ζητηθεί ένας πιο διεξοδικός εργαστηριακός έλεγχος. Το εύρημα του ασθενούς που έχριζε περαιτέρω διερεύνησης και παρέπεμπε περισσότερο στην υποκείμενη υπερχορτιζολαιμία ήταν η σημαντική, ανθεκτική στην αντιμετώπιση υποκαλιαιμία.

Τα αίτια της υποκαλιαιμίας είναι πολυάριθμα και περιλαμβάνουν τη μειωμένη πρόσληψη καλίου, τη διαταραχή στην κυτταρική ανακατανομή του καλίου, τις απώλειες από τους νεφρούς καθώς και τις απώλειες εξω-νεφρικής αιτιολογίας. Στα αίτια της υποκαλιαιμίας νεφρικής αιτιολογίας περιλαμβάνονται: α) η αυξημένη ροή ούρων και παροχή νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, β) η περίσσεια αλατο- και γλυκοκορτικοειδών, γ) τα σύνδρομα φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών, δ) η προσφορά μη απορροφήσιμων ανιόντων στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, και ε) η υπομαγνησιαιμία<sup>4</sup>. Ωστόσο, η παρουσία υποκαλιαιμίας σε ασθενή με υπέρταση, εφόσον δεν αποδίδεται σε ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω χορηγούμενης

φαρμακευτικής αγωγής, π.χ., θειαζιδικά διουρητικά, θα πρέπει να εγείρει την υπόνοια δευτεροπαθούς υπέρτασης και να κατευθύνει τη διαφορική διάγνωση σε νοσήματα περίσσειας αλατο- και γλυκοκορτικοειδών, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός και τα αίτια δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού (κακοήθης υπέρταση, όγκοι που παράγουν ρενίνη, στένωση νεφρικής αρτηρίας), το σύνδρομο Cushing καθώς και κάποια σπάνια σύνδρομα όπως το σύνδρομο Liddle και ο ψευδής υπεραλδοστερονισμός.

Η υποκαλιαιμία στο σύνδρομο Cushing οφείλεται στην αλατοκορτικοειδή δράση της κορτιζόλης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ενεργοποίηση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών στο νεφρικό σωληνάριο παρεμποδίζεται από το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση το οποίο μετατρέπει την κορτιζόλη στην ορμονικά ανενεργή κορτιζόνη. Στην περίπτωση της υπερχορτιζολαιμίας του Cushing, επέρχεται κορεσμός του ενζύμου επιτρέποντας έτσι στην περίσσεια κορτιζόλης να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, γεγονός που οδηγεί στην απέκκριση καλίου με τα ούρα<sup>5</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υποκαλιαιμία παρατηρείται σπάνια σε ασθενείς με νόσο Cushing ενώ είναι πολύ σύνηθες εύρημα σε ασθενείς με έκτοπη έκκριση ACTH, με συχνότητα που πλησιάζει το 70%<sup>2</sup>. Η υπέρταση στο σύνδρομο Cushing αποτελεί ένα πολύ συχνό κλινικό εύρημα που εμφανίζεται περίπου στο 80% των ασθενών ενώ εμφανίζεται μέχρι και στο 95% των ασθενών με έκτοπη έκκριση ACTH. Αποδίδεται στη δράση των γλυκοκορτικοειδών μέσω πολλαπλών μηχανισμών όπως η αλατοκορτικοειδής δράση που προαναφέρθηκε παραπάνω, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, η αύξηση της ευαισθησίας των αγγείων στη δράση των κατεχολαμινών, η αναστολή της αγγειοδιασταλτικής δράσης του μονοξειδίου του αζώτου και η αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>7-9</sup>.

Η θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έγκαιρη διάγνωση και εντόπιση του υπεύθυνου όγκου ενώ η χειρουργική αφαίρεση του όγκου που υπερπαραγάγει ACTH είναι η θεραπεία εκλογής. Σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να διενεργηθεί ή αντενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση, επιχειρείται φαρμακευτικός έλεγχος της υπερχορτιζολαιμίας μέσω παραγόντων που αναστέλλουν τη στερο-



ειδογένεση (Κετοκοναζόλη, Μετυραπόνη, Μιτοτάνη, Ετομιδάτη), ρυθμίζουν την έκκριση ACTH (αγωνιστές Σωματοστατίνης και Ντοπαμίνης) ή ανταγωνίζονται τον υποδοχέα της κορτιζόλης (Μιφεπριστόνη). Η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με σύνδρομο έκτοπης έκκρισης ACTH είναι δύσκολο να αξιολογηθεί καθώς η αιτιολογία της νόσου ποικίλλει. Ωστόσο, η θνητότητα και η θνησιμότητα της νόσου σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζονται χειρουργικά είναι ιδιαίτερα υψηλές<sup>10</sup>.

Συμπερασματικά, παρουσιάζουμε μια περίπτωση ασθενούς με γνωστό ιστορικό και απορρυθμισμό ΑΥ και ΣΔ2 ο οποίος από τον εργαστηριακό έλεγχο εμφάνισε σοβαρή υποκαλιαιμία. Η κλινική και εργαστηριακή εικόνα αποδόθηκε σε εκσεσημασμένη υπερκορτιζολαιμία στο πλαίσιο συνδρόμου Cushing λόγω έκτοπης έκκρισης ACTH από νευροενδοκρινή όγκο μεσοθωρακίου. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη αυτό το σπάνιο αίτιο υπέρτασης που εκδηλώνεται με υποκαλιαιμία καθώς η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του ασθενούς.

## SUMMARY

Pavlidou O, Lazaridis A, Tasios K, Dolgyras P, Prousalis T, Mastrogiannis K, Gkaliagkousi S, Triantafyllou A, Douma S, Gkaliagkousi E

**Arterial hypertension and resistant hypokalemia as the first clinical manifestations of ectopic ACTH secretion syndrome due to a mediastinal neuroendocrine tumor**

*Arterial Hypertension 2020; 29: 149-153.*

Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion syndrome (EAS) is a rare clinical entity held responsible for around 10% of confirmed cases of Cushing syndrome. It is caused by ACTH oversecretion by multiple neoplasms, the most common of them being bronchial carcinoid and small cell lung carcinoma. In the current article, we describe a case of a 70-year-old male patient that was referred to our department due to deregulation of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus and severe, resistant hypokalemia. A thorough investigation revealed EAS syndrome linked to a well-differentiated neuroendocrine tumor in the mediastinum. Due to the rapid development of hypercortisolemia, the conventional phenotype of Cushing

syndrome may be absent upon the initial evaluation of a patient with EAS syndrome while blood pressure and plasma glucose deregulation may be frequently missed as signs of a new underlying disease, therefore leading to substantial diagnostic delays. A high index of clinical suspicion is required in order to include this rare clinical entity in the differential diagnostic approach of every patient with hypertension and hypokalemia.

Key-words: arterial hypertension, hypokalemia, Cushing syndrome, ectopic ACTH secretion syndrome, hypercortisolemia

## BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Susmeeta T Sharma, Lynnette K Nieman and Richard A Feelders. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281-93.
2. Salgado LR, Candida M, Fragoso BV, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(5): 725-33.
3. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 371-7.
4. Kardalas E, Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect* 2018; 7(4): 135-46.
5. Stewart PM, Hospital C. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(12): 3617-20.
6. Magiakou MA, Smyraki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 467-482.
7. Sato A, Suzuki H, Murakami M, Nakazato Y, Iwaita Y, Saruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression. *Hypertension* 1994; 23: 25-30.
8. Scheuer DA, Becht AG. Glucocorticoids potentiate central actions of angiotensin to increase arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280; 1719-1726.
9. Kelly JJ, Martin A, Whitworth JA. Role of erythropoietin in cortisol-induced hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2000; 24; 195-198.
10. Shamim Ejaz, Rena Vassilopoulou-Sellin, Naifa L. Busaidy, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer* 2012; 117(19): 4381-9.