

Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia (PBMAH)

ระบาดวิทยา

เป็นโรคที่พบน้อยมาก โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคน้อยกว่า 1 ใน 1,000,000 คน หรือน้อยกว่าร้อยละ 1 จากผู้ป่วย endogenous Cushing's syndrome ทั้งหมด

พยาธิวิทยาและสาเหตุการเกิดโรค

ในภาวะปกติการสร้างฮอร์โมน cortisol จะผ่านการกระตุ้น cyclic adenosine monophosphate/signaling pathway protein kinase A (cAMP/PKA) pathway ซึ่งประกอบด้วย (1)

1. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จะจับกับ melanocortin 2 receptor (MC2R) เกิดการกระตุ้น Gs- α subunit เกิดการกระตุ้น adenylate cyclase ทำให้มีการสร้าง cAMP จาก adenosine triphosphate (ATP)
2. cAMP จำนวน 4 โมเลกุลจะไปจับกับ regulatory subunit ของ PKA ทำให้มีการปล่อย free catalytic subunit
3. Free catalytic subunit จะไปทำให้เกิดการ phosphorylation ของ transcription factor cAMP response element binding protein (CREB) ทำให้มี transcription และสร้างฮอร์โมน cortisol
4. จากนั้น cAMP ที่เหลือจะถูกทำลายด้วย phosphodiesterase (PDE)

พบว่า PBMAH สามารถเกิดได้จากความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมน cortisol ในระดับต่างๆ ดังนี้

1. Aberrant G-protein-coupled receptors เกิดจากการมี receptor ที่รับการกระตุ้นจาก antigen ภายในร่างกาย โดยแบ่งเป็น
 - a. Eutopic receptors หมายถึง receptor ที่ปกติมีอยู่บนผิว zona fasciculata ได้แก่ vasopressin (V1 receptor), luteinizing/human chorionic gonadotropin hormone (LH/hCG) receptor, serotonin (5-HT4 receptor) และ Leptin receptor
 - b. Ectopic receptor หมายถึง receptor ที่ในภาวะปกติจะไม่อยู่บนผิวของ zona fasciculata ได้แก่ gastric inhibitory peptide (GIP) receptor, β -adrenergic receptors, vasopressin (V2 และ V3 vasopressin receptors), serotonin (5-HT7 receptor), angiotensin-II receptor (AT2R), และ glucagon receptor
2. G-protein coupled receptor defect เช่น การเกิด activating mutation ของ Gs- α subunit จาก GNAS mutation ที่พบใน McCune-Albright syndrome
3. ความผิดปกติของการปล่อย free catalytic subunit ทำให้ phosphorylation ของ CREB เพิ่มขึ้น

4. ความผิดปกติของ PDE ทำให้ cAMP ที่เหลือไม่ถูกทำลาย เช่นที่พบใน *PDE11A* และ *PDE8B* gene mutation
5. มีการผลิต ACTH จากต่อมหมวกไตซึ่งกระตุ้น MC2R ผ่านกลไกทั้ง autocrine และ paracrine

นอกจากนี้พบการกลายพันธุ์ที่สำคัญคือการเกิด inactivating mutation ของ Armadillo Repeat Containing Protein5 (*ARMC5*) โดยพบ germline mutation ของ *ARMC5* ในผู้ป่วย PBMAH ร้อยละ 25-55 โดยเชื่อว่า *ARMC5* เกี่ยวข้องกับกลไก apoptosis และ steroidogenesis

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการและอาการแสดงของ Cushing's syndrome (Overt Cushing's) หรือ Subclinical Cushing's syndrome อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนมากมาพบแพทย์เนื่องจากตรวจพบก้อนที่ต่อมหมวกไต (adrenal incidentaloma)

การวินิจฉัย

สามารถวินิจฉัย PBMAH ในผู้ป่วย ACTH-independent Cushing's syndrome ที่มีลักษณะทางเอ็กซเรย์ของต่อมหมวกไตที่เข้าได้กับ BMAH กล่าวคือมีลักษณะของก้อนต่อมหมวกไตสองข้างโดยก้อนมีขนาดมากกว่า 1 cm สำหรับการตรวจ aberrant receptor testing อาจมีประโยชน์ในหากพบว่ามี aberrant receptor ดังแสดงในตารางที่ 1 (1)

ตารางที่ 1: แสดงข้อมูล aberrant receptors บน zona glomerulosa รวมถึงวิธีตรวจและยาที่สามารถนำมารักษา

Aberrant receptor	In vivo screening protocol	Targeted medical therapy
Ectopic receptor		
Gastric inhibitory peptide (GIP) receptor	Mixed meal Oral glucose	Octreotide, pasireotide
Vasopressin (V2, V3) receptor	Upright posture Vasopressin/desmopressin	Specific vasopressin receptor antagonist
β -adrenergic receptor	Upright posture Isoproterenol Salbutamol	β -Blocker
Angiotensin II (AT-1) receptor	Upright posture Angiotensin II	AT-1 receptor antagonist
5-HT7 receptor	Metoclopramide, cisapride	5-HT7 receptor antagonist
Glucagon receptor	Intravenous glucagon	octreotide

Eutopic receptor		
LH/hCG receptor	GnRH	Long-acting GnRH agonist
5-HT4 receptor	Metoclopramide, cisapride	5-HT4 receptor antagonist
Vasopressin (V1) receptor	Upright posture Vasopressin/desmopressin	Specific vasopressin receptor antagonist

แนวทางการรักษา

1. การรักษาด้วยยา ปัจจุบันยังขาดข้อมูลที่ติดตามการรักษาด้วยยาในระยะยาว
2. การรักษาด้วยการผ่าตัด มีข้อมูลการผ่าตัด unilateral adrenalectomy ในผู้ป่วย PBMAH โดยพบว่าผู้ป่วย PBMAH 25 คนที่ได้รับการผ่าตัด unilateral adrenalectomy โดยเลือกข้างของต่อมหมวกไตที่ผ่าจากขนาด, ผล adrenal venous sampling หรือ cholesterol scan พบว่ามีภาวะ remission ของ Cushing's syndrome หลังผ่าตัดในผู้ป่วย 21 คน (ร้อยละ 84) โดยเมื่อติดตามการรักษาเป็นเวลา 50 เดือน (ค่ามัธยฐาน) พบว่าผู้ป่วย 8 คน (ร้อยละ 32) สามารถควบคุมอาการของ Cushing's syndrome ได้ (biochemical control) ในขณะที่ผู้ป่วย 3 คน ต้องเข้ารับการผ่าตัดต่อมหมวกไตอีกข้าง (adrenalectomy of contralateral adrenal gland) อันเนื่องมาจาก persistent หรือ recurrent hypercortisolism (3)

References

1. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M45-60.
2. Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, Barbot M, Occhi G, Rizzati S, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(6):808-15.
3. Obwald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-term outcome of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia after unilateral adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2019. (accepted manuscript)