

CUSHING SENDROMU

Dr. Rifat EMRAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Cushing sendromu, sebebi ne olursa olsun, ACTH ve kortizol sekresyonunda diüurnal ritmin kaybolduğu, hiperkortizolemi ve buna bağlı semptom ve bulgularla giden bir durumdur. Artmış morbidite ve mortalite yaratan bir hastalık olup bazı hastalar tanı konmadan önce ölürlür. Belli semptom ve bulgular Cushing sendromunu akla getirirse de bunların hiçbiri patognomonik değildir. Klinik bulgular hiperkortizoleminin derecesi ve süresine, androjen artışının olayı eşlik edip etmemesine, hiperkortizoleminin sebebine, hastanın yaşına bağlı olarak değişebilir. En başta gelen bulgusu ilerleyici obezite olup sentripedal obezite, yani yüz, boyun, gövde ve karın bölgesinde artmış yağ birikimine karşılık ekstremitelerde incelmeye giden bir özelliktir. Çocuklarda jeneralize bir obezite ve büyümede geri kalma görülebilir. Aydede yüz, buffalo hörgücü, supraklavikular çukurlarda yağ toparcıklarının oluşması, retroorbital yağ depolanması nedeniyle ekzoftalmik görünüm, Cushing sendromunda tipik yüz görünümünü oluşturur. Cilt bulguları arasında ciltte incelleme, kolay berelenme, özellikle erguvani-mor renkte, geniş ve ciltten çökük strialar, hiperpigmentasyon ve fungal cilt infeksiyonları yer alır. Menstrual düzensizlik hastaların çoğunda gözlenir. Bazı kadınlarda bu duruma androjen fazlalığının neden olduğu hirsutizm, akneiform raş, libido artışı, hatta virilizasyon da eşlik edebilir. Proksimal kas zafiyeti diğer bir önemli bulgu olup bazı hastalar yardımsız merdiven inip çıkamaz veya eğilip kalkamaz hale gelebilirler. Osteoporoz ve buna bağlı patolojik kırıklar Cushing sendromunda önemli morbidite nedenleri arasında yer alır. Vakaların bir kısmında glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, hipertansiyon, tromboembolik hadiseler, nöropsikolojik değişiklikler ve kognitif bozukluk görülebilir. Ayrıca Cushing sendromunda immun sistem baskılanmasına bağlı olarak hastalar fırsatçı infeksiyonlara açık hale gelirler ve hatta bu nedenle kaybedilebilirler.

Bu semptom ve bulgularla başvuran hastalarda öncelikle Cushing sendromu akla getirilmeli ve daha sonra tanıyı koymak için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Bir hastada Cushing sendromu olup olmadığını ortaya koymak için bazı biyokimyasal tetkiklerin yapılması hiperkortizoleminin teyid edilmesi gerekmektedir. Tanı için birinci basamakta yapılması gereken testler arasında gece tükrük kortizolü, idrar serbest kortizolü ölçümü ve düşük doz dekzametazon baskılama testi gelmektedir. Tanı için birinci basamak testlerden en az ikisinin pozitif olmasının gerektiği bildirilmektedir. Eğer birinci basamak testler normale, Cushing sendromu dışlanabilir. İdrar kortizolünün doğruluğu toplanan idrarla da ilişkili olduğundan idrar kreatinin atılımıyla birlikte değerlendirilmelidir. Düşük doz dekzametazon baskılama testi gecelik tek doz 1-2 mg veya klasik iki günlük, altı saatte bir 0.5 mg dekzametazon verilerek yapılabilir. Her iki testin değerlendirilmesi benzer olup test sonrasındaki sabah kortizolü ölçülerek yorum yapılır. Test sonucu sabah kortizolü <1.8 µg/dl ise Cushing sendromu dışlanmış olur. Fakat sonucun bu şekilde yorumlanması testin

duyarlılığını artırırken özgünlüğünü ise düşürmektedir. Bu nedenle test sonucu sabah kortizolü baskılanma sınırını 5 µg/dl olarak alanlar da vardır. Gece tükrük kortizolü elde edilmesi kolay bir yöntem olmakla beraber sonucun yorumlanmasında belirlenmiş referans değerler olmadığı ve pek çok merkezde bu test yapılmadığı için işlerlik kazanmamıştır. Birinci basamak tanısal testler arasındagece kortizolü ölçümü, dekzametazon sonrası CRH testi de sayılabilir ancak bu testler ilk tercih testler arasında sayılmamaktadır.

Aslında Cushing sendromu tanısı üç aşamayı içermektedir: hastadaki semptom ve bulgulardan dolayı hastalıktan şüphelenmek, hiperkortizolemi varlığını kanıtlamak ve bunun sebebinin ortaya koymak. Cushing sendromu ACTH-bağımlı ve ACTH-bağımsız olarak iki ayrı kategoride ele alınabilir. ACTH-bağımlı Cushing sendromları arasında hipofizden ACTH hipersekresyonuna bağlı gelişen Cushing hastalığı (%65-70), hipofiz dışı tümörlerden ektojik ACTH salgınımı (%10-15), CRH'nın ektojik salgınımı (<%1) yer almaktadır. ACTH-bağımsız Cushing sendromu nedenleri arasında ise adrenokortikal adenom ve karsinomlar (%18-20), primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (<%1), bilateral makronodüler hiperplazi (<%1) yer almaktadır.

Cushing hastalığı hemen daima hipofiz adenomuna bağlıdır. Vakaların az bir kısmında ise kortikotrop hiperplazi nedeni oluşturur. Genelde mikroadenom görülmekte ve vakaların ancak %5 kadarında makroadenom Cushing hastalığının sebebi olmaktadır. Cushing hastalığında ACTH salgınımının süresi ve amplitüdü artmış ancak sıklığı değişmemiştir; genelde ACTH'nın sirkadien ritmi de kaybolur. Plazma ACTH konsantrasyonunda artış nedeniyle bilateral adrenal hiperplazi ve kortizol hipersekresyonu oluşur. Sabah ACTH ve kortizol düzeyleri normal olabilir ama gece geç saatlerde de her ikisinin de düzeylerinin yüksek seyretmesi tanısal açıdan önemlidir. Kortikotrop adenomlar multipl endokrin neoplazi tip 1'in bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir ki bu vakalarda genelde adenom boyutu daha büyüktür ve glukokortikoid negatif geri beslenime direnç daha sıktır. Nadiren ACTH fazla salgınımına bağlı adrenal bezler hiperplazik hale gelir ve bilateral makronodüler adrenal hiperplazi ACTH bağımlı olarak da gelişebilir. Bu vakaları ACTH bağımsız olanlardan ayırt ettirici bir özellik CRH uygulaması sonrası ACTH düzeyleirnde artış gözlenmesidir. Ektojik ACTH sendromunda, hipofiz dışı dokuda ACTH veya CRH üretimi olduğu için yine bilateral adrenal hiperplazi ve hiperfonksiyonu gözlenmektedir. Vakaların çoğunda akciğer, pankreas veya timus tümörü nedendir. Özellikle akciğerin küçük hücreli karsinomunda ektojik ACTH sendromu görülebilir.

ACTH-bağımsız Cushing sendromunda en sık neden primer adrenokortikal hiperfonksiyondur. Bu durumun en başta gelen sebebi adrenal adenomlar, geri planda ise adrenal karsinomlardır. Çoğu adrenal tümör monoklonal olup etyolojide protoonkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı gen-

lerin inaktivasyonu söz konusudur. Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık sporadik veya ailesel olabilir. Ailesel form Carney sendromu olarak bilinen otozomal dominant bir hastalıktır ve hiperkortizolemi dışında başka endokrin ve endokrin dışı bulgulara da sahiptir. Bilateral ACTH-bağımsız makronodüler hiperplazide ise adrenal bezler 24-500 gr, hatta daha ağır hale gelirler ve çapları 5 mm.den büyük multipl non-pigmente nodüller içerirler. İnternodüler korteks hipertorpidir. Bu hastalığın etyolojisinde etopik reseptörlerin aşırı ekspresyonu ve ektojik reseptörlerin uygunsuz ekspresyonu söz konusudur.

Tüm bu farklı Cushing sendromu nedenleri arasında ayırıcı tanı yapmak oldukça zor bir iştir. Ayırıcı tanıda ilk aşama, hiperkortizoleminin ACTH bağımlı mı yoksa ACTH bağımsız mı olduğunu ortaya koymaktır. Bu amaçla plazma ACTH konsantrasyonunun ölçümü önemlidir. Plazma ACTH konsantrasyonu <5 pg/ml ise ACTH-bağımsız bir Cushing sendromu aranmalıdır. Oysa >20 pg/ml düzeyler hiperkortizoleminin ACTH-bağımlı olduğunu gösterir. ACTH düzeyi 5-20 pg/ml arası bulunan vakalarda hiperkortizoleminin ACTH bağımlı mı bağımsız mı olduğunu kesin olarak söyleyebilmek zordur. Gerçe bu vakaların da çoğu ACTH bağımlıdır. ACTH-bağımlı Cushing sendromunda öncelikle hipofiz MR görüntüleme yapılmalıdır. Bununla birlikte hipofiz MR hipofiz adenomlarının ancak %50'sini gösterir. Dinamik MR daha hassas bir yöntem olmakla beraber onda da yalancı pozitiflik oranı yüksektir. ACTH-bağımlı Cushing sendromlarında ayırıcı tanı için kullanılacak testlerden biri yüksek doz dekzametazon baskılama testidir. Bu test hem gecelik hem de klasik iki günlük test şeklinde yapılabilir. Yüksek doz dekzametazon baskılama testinde 8 mg dekzametazon kullanılır. Testin ertesi günü sabah kortizolü değerlendirilir ve kortizolün $<5\mu\text{g/dl}$ bulunması veya bazale göre %50-69 oranında baskılanması Cushing hastalığını düşündürür. Bununla birlikte testin özgünlüğü %100'den düşüktür. Hipofiz MR'da >6 mm olan hipofiz lezyonu saptanırsa ve yüksek doz dekzametazon testi sonrası kortizol değerinde baskılanma olduysa vakanın Cushing hastalığı olduğuna karar verilir ve daha ileri araştırmaya gerek yoktur. ACTH-bağımlı Cushing sendromlarının ayırıcı tanısı için kullanılacak diğer testler CRH uyarı testi ve vazopressin uyarı testi ve petrozal venöz sinüs örneklemesidir. Bunlar içinde tanısıl değeri en yüksek olan petrozal sinüs örneklemesidir. İnvazif bir test olup çoğu merkezde yapılmamaktadır. Bu nedenle yaygın kullanıldığı söylenemez. CRH uyarımıyla yapıldığı takdirde doğruluk oranı artmaktadır. Testin yorumunda santral/periferel ACTH oranı ≥ 2 , CRH uygulanımı sonrası ise oran ≥ 3 ise ACTH kay-

nağının hipofiz olduğuna hükmedilir. Testin duyarlılığı %95, özgünlüğü %93 olarak bildirilmektedir. Sağ ve sol petrozal sinüs örnekleri arasında ≥ 1.4 oranında bir ACTH farkı olması, hipofiz tümörünün yeri açısından da ek bilgi sağlar. Daha az kullanılmakla beraber bilateral internal jugular venöz örnekleme ve kavernoöz sinüs örnekleme de ACTH-bağımlı Cushing sendromu ayırıcı tanısı için yol gösterici olabilir.

Eğer bir hastada ACTH-bağımsız Cushing sendromu olduğuna karar verilirse bir sonraki aşamada adrenal görüntüleme yapılmalıdır. Görüntülemeyle tek taraflı adrenal adenom tespit edilirse daha ileri bir tetkike gerek yoktur. Bilateral adrenal kitlelerde bilateral makronodüler adrenal hiperplazi akla gelmeli ancak kitlelerden birinin fonksiyonsuz da olabileceği unutulmamalıdır.

Cushing sendromunda tedavi sebebe yönelik olarak yapılmalıdır. Cushing hastalığında ideal tedavi transsfenoidal hipofiz adenomektomisidir. Tecrübeli beyin cerrahlarının elinde bu yöntemle %70-80 oranında kür bildirilmekteyse de %60-70 oranında geç rekürrens görülmektedir. Tam lokalize edilemeyen adenomlarda fertilitate beklentisi de yoksa hipofizin subtotal rezeksiyonu da yapılabilir. Cerrahiyle kür sağlanamayan hastalarda hipofiz irradyasyonu yapılabilir. Hipofizin ışınlanması bilateral adrenalektomi uygulanacak hastalarda Nelson sendromu gelişme riskini de azaltır. Hipofiz cerrahisiyle kür olmayan hastalarda bir başka tedavi seçeneği de bilateral adrenalektomidir; ancak bu yöntemle her ne kadar kesin kür sağlanabilirse de hastanın ömür boyu dışarıdan glukokortikoid ve mineralokortikoid alması gerekecektir. Ektojik ACTH ve CRH sendromlarında optimal tedavi ektojik salınımın odağı olan tümörün bulunup çıkartılmasıdır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle tümör lokalize edilemezse bilateral adrenalektomi yine önemli bir tedavi seçeneği haline gelir. Cerrahi tedaviyle total çıkarılamayacak tümörler için ise adrenal enzim inhibitörleri ketakonazol, metirapon ve etomidat kullanılabilir. Glukokortikoid antagonisti mifepriston ve somatostatin analoglarının da tümüyle çıkarılamayan tümörlerde denenmesi mümkündür. Primer adrenal hastalığa bağlı Cushing sendromunda sebep tek taraflı adrenal adenom ise o taraf adrenal bezin çıkarılması ile hastalık kür olur. Ancak adrenokortikal karsinomlar çoklukla fatal seyrederek ve cerrahi uygulanırsa dahi mitotan gibi adrenal kortekse sitotoksik ilaçların uygulanması gerekir.

Tedavi edilmeyen Cushing sendromu sıklıkla fataldir ve hastalar genellikle kardiyovasküler, tromboembolik, hipertansiyon komplikasyonları ya da bakteriyel veya fungal infeksiyonlara bağlı olarak kaybedilirler.