

OLGU BİLDİRİMİ

## Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Bir Hastada Ektopik ACTH Sendromu: Olgu Sunumu\*

Nilüfer AVCI<sup>1</sup>, Ender KURT<sup>1</sup>, Esra KAZAK<sup>2</sup>, Nihan ALKIŞ<sup>3</sup>, Erdem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>, Ömer Fatih ÖLMEZ<sup>1</sup>, Adem DELİGÖNÜL<sup>1</sup>, Türkkkan EVRENSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Ektopik adrenokortikotropik hormon(ACTH) salınımı, büyük çoğunluğu nöroendokrin hücre kaynaklı olmak üzere geniş bir tümör grubu ile ilişkilidir. En sık akciğerin küçük hücreli kanseri ile birliktelik gösterir. Sendrom şiddetli hiperkortizolemi ile ilişkili olsa da, klinik olarak klasik Cushing sendromunun bazı bulguları gözlenmeyebilir. Ancak depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere bir çok nörokognitif fonksiyon bozukluğu görülebilir. Ayrıca bu hastalarda hücrel ve humoral immün sistemin baskılı olması hem doktor hemde hasta için önemlidir. Biz bu makalede, uygun profilaksiye rağmen kemoterapi sonrası nötropenik ateş ve pnömoni gelişen ektopik ACTH sendromlu küçük hücreli akciğer kanserli bir olguyu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli akciğer kanseri. Ektopik ACTH sendromu. Pnömoni.

### Ectopic ACTH Syndrome in a Patient with Small Cell Lung Carcinoma: A Case Report

#### ABSTRACT

Ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion (Ectopic ACTH) is associated with a broad range of tumors, the vast majority of which are neuroendocrine cell origin. Although the syndrome is related with severe hypercortisolism, some classical signs and symptoms of the Cushing syndrome may not be seen. But many neurocognitive functional disorders may be seen such as depression and anxiety. Suppression of the cellular and humoral immune system in these patients is severe problem for both patients and physicians. In this paper, we aimed to report a small cell lung cancer patient with ectopic ACTH syndrome, who exhibited neutropenic fever and pneumonia after chemotherapy, despite appropriate prophylaxis.

**Key Words:** Small cell lung carcinoma. Ectopic ACTH syndrome. Pneumonia.

Ektopik ACTH sendromu (EAS) sarkom ve lenfomalardan çok karsinomlarda görülür ve bu tümörler çoğunlukla nöroendokrin orijinlidir. En sık akciğerin küçük hücreli kanserleri ile (KHAK) birliktelik gösterir<sup>1-3</sup>. Bu olgularda prognoz daha kötü, yaşam süresi kısa olup, enfeksiyonlara yatkınlığın artmış olması da önemlidir<sup>4-5</sup>.

Bu yazıda tedavi sırasında pnömoni ile kaybedilen EAS'lu küçük hücreli akciğer kanserli bir olgu ve tedavisi literatür eşliğinde sunulmuştur.

\* 21-25 Mart 2012, 4. Tıbbi Onkoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

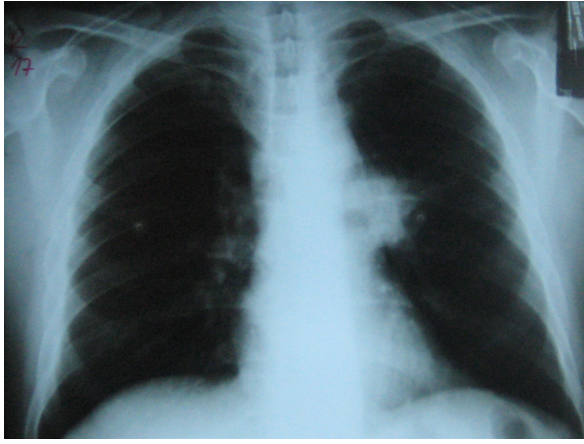
Geliş Tarihi: 31 Ekim 2013  
Kabul Tarihi: 03 Ocak 2014

Dr. Nilüfer AVCI  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0 224 2951325  
e-posta: nilavci@uludag.edu.tr

### Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında erkek hastanın 2 haftadır sol göğüs bölgesinde ağrı, ağız kuruluğu, çok su içme ve halsizlik şikayetleri mevcuttu. Özgeçmişinde 25 adet/gün/30 yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde, bilateral el ayalarında kıvrım yerlerinde, ayaklarda ve yüzde hiperpigmentasyon ve santral sinir

sistemi muayenesinde deliryum tablosu vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Çekilen akciğer grafisinde (Resim 1) ve toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol akciğer suprahiler bölgede 3x2 cm kitle, mediastinal lenf nodları; abdominopelvik BT’de ise sol sürrenal glandda 2x1,5 cm boyutunda non-adenom ile uyumlu kitle saptandı. Laboratuvarında glikoz:248 (70-110) mg/dl, K:1,7 (3.5-5) mmol/L, AST:74(<31) IU/L, ALT:188 (<31) IU/L olarak saptandı. İdrarda keton(-), glukoz 4(+) idi. Serum ACTH(590,6 pg/ml) ve kortizol(>63,44 µg/dl) düzeyleri belirgin yüksekti. 24 saatlik idrar kortizolü:24200 µg/gün (10-100µg/gün) olarak sonuçlandı. Hastada çekilen kranial MR’da patolojik bir kitle gözlenmedi. Bronkoskopik biyopsi küçük hücreli kanser ile uyumlu idi.

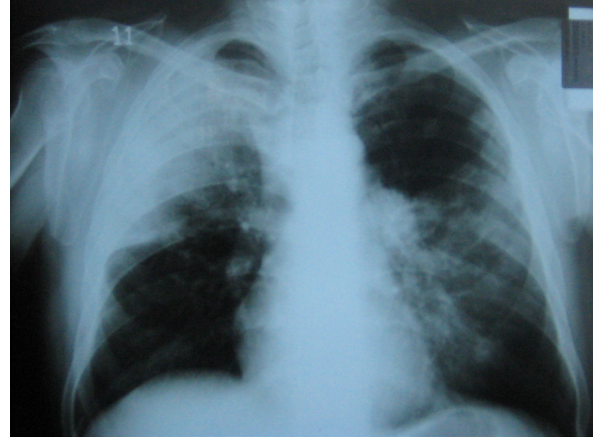


Şekil 1.

Tedavi öncesi göğüs radyografisi

EAS tanısı konulan hastaya ketokonazol AST ve ALT yüksekliği nedeniyle verilemedi. Elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini takiben hastaya 1. kür cisplatin ve etoposid kombinasyon kemoterapisi verildi (Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/ 1.gün + Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> /1-3.günler). Kemoterapi sonrasında primer profilaksi olarak G-CSF 5 µg /kg başlandı. Ancak tedavinin 7.günde 38<sup>0</sup>C yi bulan ateş yüksekliği oldu. Fizik muayenede enfeksiyon odağı saptanmadı. G-CSF’e rağmen lökosit: 610 K/ml ve nötrofil: 10 K/ml idi. Tekrarlanan ACTH (259,9 pg/ml) ve 24 saatlik idrar kortizol (21050 µg/gün) düzeylerinde azalma gözlenirken kan kortizol düzeylerinde azalma gözlenmedi. PA Akciğer grafisinde her iki akciğer alt lob parankiminde infiltrasyon izlenen hastaya piperasillintazobaktam 4x4.5 gr/gün ve *Pneumocystis jirovii(carini)* pnomonisi açısından trimetoprim-sulfametoksazol fort 3x1tb/gün başlandı. Antibiyotik tedavisinin üçüncü gününde hastada takipne gelişmesi üzerine tekrarlanan akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonun arttığı gözlemlendi (Resim 2). Mevcut antibiyotik tedavisi kesilerek parenteral imipenem 4x500 mg/gün, vankomisin 2x1 gr/gün, amikasin 1x1000 mg başlandı. Hasta, ARDS (akut respiratör distress sendromu) nedeniyle yatışının 19. gününde eksitus oldu. Hastanın tekrarlanan kan kültürlerinde *K.pneumoniae*

ve sadece Kolistin duyarlı *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* üremesi olduğu öğrenildi.



Şekil 2.

Kemoterapi sonrası gelişen yaygın pnömonik infiltrasyon

## Tartışma

Tüm KHAK vakalarının %2-5’ne ektopik ACTH salınımı eşlik etmektedir. EAS, Cushing hastalığından farklı olarak daha ileri yaşlarda (45-50), erkeklerde (3:1 oranda) ve sigara içicilerde daha sık görülür<sup>6</sup>.

Laboratuvar değerleri arasında en dikkat çekici özellik hiperglisemi, hipokalemi ve metabolik alkalozisdir. EAS’da serum ACTH düzeyi Cushing hastalığına göre daha yüksektir. Ayrıca EAS’da plazma kortizol düzeyleri yüksek olup diurnal ritim kaybolmuştur. 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi yine çok yüksek ölçülür. Yüksek doz deksametazon supresyon testine yanıt yoktur<sup>7</sup>. Ayırıcı tanının zor olduğu durumlarda inferior petrosal sinüs örnekleme önerilir. Bizde olgumuza akciğer kanserinin küçük hücreli olması, ciltte hiperpigmentasyon bulgularının eşlik etmesi, serum ACTH ve idrar kortizol düzeyinin çok yüksek ve sella MR’ın normal olması, metabolik anomalilerin derinliği göz önüne alındığında literatür verilerine dayanarak EAS tanısı koyduk. Tüm bu bulgulara dayanarak Petrosal sinüs örnekleme gibi invaziv bir işleme, hastanın genel klinik durumu ve aciliyeti de göz önüne alınarak başvurulmadı.

EAS’nun ideal tedavisi ACTH sekrete eden kaynağının çıkarılmasıdır. Ancak bu tümörlerde rezektabilite oranı düşüktür<sup>8</sup> ve sistemik tedaviye duyarlılığı nedeniyle tedavide kemoterapi ön plandadır. Ancak kemoterapiye bağlı enfeksiyonlara ek olarak, EAS’da da sistemik enfeksiyon riski yüksektir. Literatürde bu ciddi enfeksiyonların serum kortizol düzeyi ile ilişkili olarak farklılık gösterebileceği de düşünülmektedir. EAS’lu bir seride (n=23) en sık gözlenen enfeksiyonlar *Aspergillus species*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* ve *Nocardia asteroides*’dir<sup>4</sup>. Bizim olgumuzda ise kan kültüründe “*Klebsiella pne-*

## Ektopik ACTH Sendromu

*umoniae* ile birlikte sadece kolistine duyarlı *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* ” üremiştir. Çiçin ve arkadaşlarının yayınladıkları KHAK ve EAS’lu olguda da kan kültüründe “*Klebsiella pneumoniae*” üremesi bildirilmiştir<sup>5</sup>.

Acinetobacter infeksiyonlarının, hastane infeksiyon etkenleri arasında sıklığı giderek artmaktadır. En önemli risk faktörleri mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesinde yatma ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır. Karbapenemler dahil olmak üzere bir çok antibiyotiğe direnç geliştirebilmesi tedavide önemlidir. Çoklu antibiyotik dirençli Acinetobacter infeksiyonlarında ise karbapenem, kolistin, sulbaktam, rifampisin, tigesiklin gibi antibiyotiklerin kombinasyonu düşünülmelidir<sup>9</sup>. Bizim olgumuzda kan kültüründe karbapenemler dahil çoklu ilaç dirençli Acinetobacter üremiş olup, endojen hiperkortizolizm, hospitalizasyon ve kemoterapiye bağlı nötropeni risk faktörleri arasında sayılabilir.

## Sonuç

EAS sıklıkla akciğerin küçük hücreli kanserleri ile ilişkilidir. Tanıdaki yetersizlik morbidite artışına neden olmaktadır. Ancak tedavi sırasında hayatı tehdit eden şiddetli infeksiyonlar görülebileceği de unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Lokich JJ. The frequency and clinical biology of the ectopic hormone syndromes of small cell carcinoma. *Cancer* 1982;50(10):2111-4.
2. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing’s syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4955.
3. **Büyükcelik A.** Endokrinolojik paraneoplastik sendromlar; ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu, Cushing Sendromu ve uygunsuz ADH sendromu. *Türkiye Klinikleri J Hem. Onc-Special Topics* 2008; 1 (3):39-45.
4. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA, Holoye PY, Vassilopoulou-Sellin R. Paraneoplastic Cushing’s syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer* 1992;69(1):66-71.
5. Çiçin İ, Uzunoglu S, Ermentaş N, Usta U, Temizöz O, Karagöl H. A Destroyer Immunologic Cause in Small Cell Lung Carcinoma: Ectopic Cushing’s Syndrome. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2010;27(3):312-4.
6. Momah T, Patel M A, Ahulwalia M. Small cell carcinoma of the lung with paraneoplastic features. *Community Oncology* 2009;6(6):255-61.
7. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1780-5.
8. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Pacotti P et al. Ectopic ACTH syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann Oncol* 2001;12(2):83-7.
9. Dal T, Dal MS, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii*’de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 2012; 19(3): 137-48

