

Cushing Hastalığı

Cushing Disease

Doç. Dr. Ömür GÜNALDI¹
Uzm. Dr. Osman TANRIVERDİ¹
Uzm. Dr. Uzay ERDOĞAN¹
Uzm. Dr. Ceyhan OFLAZER^{1,2}

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
EAH, Nöroşirürji Kliniği,

²Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
EAH, Anestezi ve Reanimasyon
Kliniği

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Doç. Dr. Ömür GÜNALDI
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
EAH, Nöroşirürji Kliniği,
İstanbul/Türkiye

Tel/phone: +90 505 234 2666
E-mail: omurgunaldi@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Cushing hastalığı, obezite,
kortizol, ACTH

Keywords:

Cushing disease, obeseite,
cortisol, ACTH

Geliş Tarihi - Received
27/07/2016

Kabul Tarihi - Accepted
15/09/2016

Özet

Cushing hastalığı, hipofizden aşırı ACTH salgılanmasına bağlı gelişen bir hiperkortizolemi tablosudur. Cushing hastalığının sistemik komplikasyonlarına bağlı 5 yıl içinde ölüm riski %50'lere kadar çıkmaktadır. Bu nedenle cushing hastalığının erken teşhis ve tedavisi hayati derecede öneme sahiptir. Bu aşamada, hiperkortizoleminin neden olduğu klinik tablonun birinci basamak sağlık hizmetlerinde erkenden tanınarak, hastaların doğru yönlendirilmesi çok önemlidir. Bu makalede, kliniğimizde hipofiz adenomuna bağlı cushing hastalığı nedeniyle opere edilen 10 hasta sunulmuştur. Bu hastalardan tamamında cushing hastalığının tipik bulguları mevcuttu. Hastaların 9 tanesi ilk tanı olup, biri nüks hastalığı. Hastaların tamamında mikro adenom saptanıp, tamamına endoskopik endonazal transsfenoidal yöntemle cerrahi uygulanmış ve tamamında cerrahi remisyona sağlanmıştır. Cushing hastalığının cerrahi tedavisinde başarıya etki eden en önemli faktör adenomun boyutudur. Bu nedenle, cushing hastalığının bulgularını iyi bilip, hastaları doğru yönlendirmek, hastalığın tedavisini büyük oranda kolaylaştırmaktadır.

Abstract

Cushing's Disease is caused by increased blood cortisol levels caused by an increase in ACTH secretion from the pituitary gland. Mortality of this disease is reported as high as 50% due to Cushing related complications. This is why it is vital for an early diagnosis and treatment of the disease. At this stage, it is important that the clinic caused by the increased cortisol levels should be recognized by the first stage medical center as fast as possible and the patients should be diverted to an advanced medical center. In this study, we report the 10 patients operated for pituitary gland adenoma at our clinic. All of the patients had the distinctive clinical presentation of the Cushing's Disease. 9 of the patients were newly diagnosed, and one of the patient had previous diagnosis. Imaging studies showed microadenoma on all of the patients. All patients underwent endoscopic endonasal transsfenoidal adenoma resection and all patients went into remission. The success chances on surgical treatment of Cushing's Disease is highly dependent on the size of the lesion. Concordantly, knowing the features of the Cushing's Disease and guiding the patient accordingly greatly facilitates the disease's treatment.

Giriş

Obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi pek çok komplikasyona neden olan ve hiperkortizoleminin neden olduğu sistemik komplikasyonlara bağlı ölüm oranı 5 yılda %50'lere varan cushing hastalığı, günümüzde hala erken tanı alamaması ve sıklıkla

tipik klinik bulguları gözden kaçması nedeniyle tedavisi gecikmekte, zorlaşmakta ve hastalar sistemik komplikasyonlara maruz kalmaktadırlar (1). Bu yazıda, cushing hastalığının tipik bulguları, tanı ve tedavisi tartışılacaktır.

Hastalar Ve Yöntem

Bu çalışmada, kliniğimizde endoskopik endonazal transsfenoidal yöntemle 2014-2015 yıllarında opere edilen 80 hipofiz adenomu olgularından histopatolojik olarak ACTH salgılayan hipofiz adenomu tanısı almış 10 hasta değerlendirildi.

Dahil etme kriteri olarak, histopatolojik olarak ACTH salgılayan tüm hipofiz adenomları çalışmaya alındı. Cushing hastalığı (CH) ön tanısı ile opere edilen ancak biyopsi materyali yetersizliği nedeniyle histopatolojik tanısı kesinleştirilemeyen bir hipofiz adenomu hastası ile cushing hastalığı dışında kalan hipofiz adenomları çalışma dışında bırakıldı.

CH tanısı alan 10 hastanın tamamı tek hekim tarafından, endoskopik endonasal transsfenoidal yöntemle ameliyat edildi. Hastaların tamamı mikroadenom (tümör<1cm) olup, tamamı endokrinoloji uzmanı tarafından ön incelemeleri yapıp, endokrinolojik testleri hipofizden ACTH hipersekresyonunu doğrulayan olgulardır.

Ameliyat edilen 10 hastadan 9'unda (%90) ilk cerrahi uygulanmış olup, bir hasta (%10) daha önce başka bir merkezde opere edilmesine rağmen kalıntı tümör dokusu ve remisyon sağlanamaması nedeniyle ikinci cerrahisi merkezimizde yapılmıştı.

Endokrinolojik tanısı CH olan bu hastaların tamamında radyolojik olarak dinamik hipofiz MR'larında adenom tespit edilmişti.

Hastalığın en tipik klinik bulguları olan santral obezite, ensede yağlanma, akne, hirsütizm, amenore, ciltte strialar, ciltte ekimozlar, diabetes mellitus ve hipertansiyon açısından tüm hastalar sorgulandı. Takip edilen 10 hastanın tamamında obezite, ensede yağlanma, hirsütizm, cilt striaları ve diabetes mellitus izlendi. 6 hastada hipertansiyon öyküsü vardı. Akne 1 hastada izlendi.

Hastaların cerrahi sonrası takibinde tamamına ilk 24 saat içinde, 3.ay ve 1.yıl kontrastlı MR incelemesi, ikinci hafta, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda 2mg dexametazon supresyon testi ile serumda sabah kortizol ölçümleri değerlendirildi. Cerrahi kür kriteri olarak Kortizol<1,8 µg/dl olarak belirlendi. Hastaların takip süresi 3-24 ay (ort:12 ay) idi. Hastaların sonuçları incelendiğinde tamamında remisyon sağlandığı ve takip süresi 1 yılı geçen 4 hastada da geç dönem remisyonun devam ettiği, tümör nüksünün olmadığı izlendi.

Hastaların hiç birinde radyoterapi, gamma knife ve adenoma yönelik medikal tedavi ihtiyacı olmadı. Hastaların ameliyat sonrası tamamında glukokortikoid replasman tedavi gereksinimi oldu. Replasman ihtiyacının süresi 6 ay ile 14 ay arasındaydı. Replasman sonrası glukokortikoid dozu kademele olarak düşülerek replasmana son verildi.

Cerrahi sonrası her hastaya ilk 1 ay serum fizyolojik ile burun lavajı ve nazal steroid önerildi. 3 gün oral antibiyotik önerildi.

Cerrahi girişime bağlı majör komplikasyonlar izlenmedi. Minör komplikasyon olarak epistaksis, geçici koku alma bozuklukları, geçici burun tıkanıklığı, sinüzit, burun içi ya-pışıklık izlenen hastalar oldu.

Tartışma

Toplumda hipofiz adenomu görülme sıklığı insidentalomalara ve otopsi serileride dahil edildiğinde %10-20 oranında bildirilmektedir. Hipofiz adenomlarının tüm beyin tümörleri içinde görülme sıklığı ise %10-15 civarındadır. Bunlardan da %10-15'i ACTH salgılayan kortikotrop adenomlardır (Cushing hastalığı) (2). CH'da klinik tablo, hipofiz adenomundan aşırı ACTH sekresyonuna nedeniyle oluşan hiperkortizolemi sonucu gelişir. Hiperkortizolemiye neden olan diğer bazı durumlar cushing sendromu (adrenal adenom), ektopik ACTH salgılayan adenom, CRH salgılayan adenom, iatrojenik hiperkortizolemi gibi durumlardır. Bu hastalıkların birbirinden ayrımı pek çok supresyon ve stimülasyon kan testleri ve invaziv/noninvaziv görüntüleme yöntemleri gibi karmaşık tanı yöntemlerini gerektirebilir (3). Bizim çalışmamızdaki tüm hastalar, endokrinoloji kliniğinden tanı almış olarak gelmiş ve hipofiz MR'ları görüldükten sonra ameliyat için hazırlıkları sadece bizim tarafımızdan gerçekleştirilmişti.

Hiperkortizolemisi olan bir hasta klinik olarak hekime çoğunlukla santral obezite, ensede yağlanma, akne, hirsütizm, amenore, ciltte strialar, ciltte ekimozlar, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi şikayet ve bulgularla başvurur. Bu şikayetlerin bir kısmı hastada ilk anda farkedilmeyebilir ancak santral obezite, aydede yüzü, ensede yağlanma (bualo hump), akne ve hirsütizm gibi bulgular, hastada ilk kapıdan girdiği anda inspeksiyon aşamasında dikkatimizi çekmesi gereken bulgulardır. Bu bulgular görüldüğü anda diğer bulguların da olup olmadığı araştırılmalıdır. Hatta hasta tamamen başka bir şikayetle başvurursa bile bu tipik görüntüyü araştırmaya değerlidir (3). Bizim hastalarımızın bir çoğunda bu bulguların bir veya bir kaç birliktedir görülmesine rağmen, en dikkat çeken ve en sık görülen üç bulgu santral obezite, hirsütizmli aydede yüzü ve ensede yağlanma idi.

Kortikotrop adenomların yaklaşık %50'si ilk tespit edildiğinde mikroadenom boyutundadır. Hatta bir kısmı hipofiz MR'da görüntülenemeyebilir. Bizim sunmuş olduğumuz 10 hastadan tamamı mikroadenomdu. Literatür bilgilerine göre mikroadenomlarda cerrahi kür oranı %70'lere ulaşırken, makroadenomlarda bu oran %50'lerin altına kadar düşebilmektedir (4). Dolayısı ile bu hastalığın erken teşhisi, tedavinin başarısı açısından çok önemlidir. Bizim 10 hastalık serimizdeki tüm hastalarımız cerrahi sonrası remisyonla girmiş ve takip süresince de remisyonunda kalmıştır.

Hastaların tedavisi sonrası görülen en önemli değişiklikler zayıflama, kıllanmada azalma, aknelerin azalması, yağ dokuda azalma, glukoz toleransında iyileşme, tnsiyonun normale dönmesi, depresif bulgularda azalma ve kas-eklem ağrıları, yorgunluk, bitkinlik, bulantı-kusma gibi hipokortizolemi bulgularıdır. Başarılı bir selektif adenom rezeksiyonu sonrası hipokortizolemi bulgularının görülmesi hemen he-

men kaçınılmaz olup, uzun dönem remisyon ve nüks etme- me belirteçlerinin en önde gelen göstergesidir. Hipokortizolemi ve kortizol replasmanı ihtiyacının uzun sürmesi başarılı bir ameliyat göstergesidir. Hipokortizoleminin sebebi ise, adenomdan aşırı ACTH salınımına bağlı normal hipofiz dokusundan ACTH salınımının durması ve adenomun tam rezeksiyonu sonrasında normal hipofiz dokusundan ACTH sekresyonunun başlaması için belli bir süre geçmesinin gerekliliğidir (5). Bizim hastalarımızda kortizol replasman tedavisi 6-14 ay arasında gerekmiştir.

Ameliyata bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, diğer endoskopik endonazal transsfenoidal ameliyatlara bağlı gelişenlerden farklı değildir. En majör komplikasyonlar karotid arter kanaması, optik sinir ve kranial sinirlerin yaralanması, parankimal yaralanma, kavernoöz sinüs kanamasıdır. Minör komplikasyonlar olarak diabetes insipidus, rinore, enfeksiyonlar, koku bozuklukları, epistaksis ve burun içi yapışıklıklar sıralanabilir (6). Bizim hastalarımızda majör komplikasyonlar izlenmedi. Minör komplikasyonlardan ise en sık görülenler geçici koku bozuklukları, geçici diabetes insipidus ve sinüzit tablolardı.

Sonuç olarak, cushing hastalığı tanısı şüphe ile başlar. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde hastalıkla ilgili olsun olmasın tüm tipik hiperkortizolemik görünüme sahip hastalar doğru bir şekilde yönlendirilmeli ve endokrinolojik incelemelerin yapılması sağlanmalıdır. Erken teşhisin, tedavi başarısı açısından çok önemli olduğu unutulmamalıdır. Hatta bu konuda halkın da bilinçlendi-

rilmesi için çeşitli kampanyaların yapılması, kamu spotlarının oluşturulması, ulusal tarama çalışmalarının yapılması büyük yarar sağlayacaktır. Bu yolla hem erken teşhis sağlanabilir, hemde ciddi bir milli ekonomik kazanç sağlanabilir kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, Stalla GK. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res.* 2006;35:169-78
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004 Aug 1;101(3):613-9
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807-31
4. Brown RL, Weiss RE. An approach to the evaluation and treatment of Cushing's disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Sep;6 Suppl 9:S37-46
5. Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):459-78
6. Rosen MR, Saigal K, Evans J, Keane WM. A review of the endoscopic approach to the pituitary through the sphenoid sinus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb;14(1):6-13.