

ADRENOKORTİKAL TÜMÖRE BAĞLI CUSHİNG SENDROMU: OLGU SUNUMU

Pınar İŞGÜVEN¹, Metin YILDIZ¹, Ayla GÜVEN¹, Müferet ERGÜVEN², Mehmet MALÇOK², Pelin BAĞCI³

¹S.B.Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Endokrin Bölümü, İSTANBUL

²S.B.Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İSTANBUL

³İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD., İSTANBUL

Yazışma Adresi:
Dr. Pınar İŞGÜVEN
Harem İskele Cad. Halil Can Sok.
Hasan Bey Apt. 92/4
Çiçekçi Üsküdar/İSTANBUL
Tel: 0 216 495 68 26
Cep Tel: 0 532 334 52 67
E-posta: pinarisguven@gmail.com

ÖZET

Adrenokortikal tümörler (AKT) pediatrik yaş grubunda nadirdir. Çok sıklıkla görülmedikleri için patogenezi, prognozları, ve tedavi yöntemleri hala net değildir. Adrenokortikal tümörlü çocuklar sıklıkla cushingoid semptomlar ve virilizasyon gibi endokrin bozukluk belirti ve bulguları gösterirler. Burada, bir aydır cushingoid semptomları olan ve adrenokortikal tümör saptanan iki aylık bir kız çocuğu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cushing sendromu, adrenokortikal tümör

CUSHING'S SYNDROME CAUSED BY ADRENOKORTİKAL TUMOR: Case Report

SUMMARY

Adrenokortikal tumors (ACTs) are rare in the pediatric population. The pathogenesis, prognostic indicators, and management of these tumors are still unclear due to low prevalence. Most children with an ACT present with signs and symptoms of endocrine disturbances including cushingoid symptoms and virilization. Here, we report a 2 month-old girl with cushingoid symptoms and diagnosed as adrenocortical tumor.

Key Words: Cushing syndrome, adrenocortical tumor.

GİRİŞ

Çocukluk çağında adrenokortikal tümörler (AKT) son derece nadirdir. Çocuklarda yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 0.3 tür (1). Erişkinlerdeki AKT'lerin genellikle sessiz olmalarının aksine çocuklardakiler çoğunlukla endokrinolojik olarak aktiftir. Androjen artışına bağlı virilizm ve/veya glukokortikoid artışına bağlı hızlı kilo alımı, aydede yüz, hipertrikoz, hipertansiyon gibi belirti ve bulgularla ortaya çıkarlar. AKT'ler beş yaşından küçük çocuklarda ve kızlarda daha sıklıkla görülmektedir. AKT'lerin malignite açısından patolojik değerlendirmelerini yapmak zordur. Klinik, histopatolojik bulgular ve tümör kitlesinin ağırlığı ile ayırım yapılmaya çalışılır. İmmunohistolojik çalışmalarda malign tümörlerin vimetin için pozitif olduğu gösterilmiştir (2). DNA analizlerinde saptanan anoploidi ise malign tümörleri desteklemektedir (1). Burada, bir aydır cushingoid semptomları olan ve adrenokortikal tümör saptanan iki aylık bir kız çocuğu sunulmaktadır.

OLGUSUNUMU

Vücudunda ve yüzünde bir ay önce başlayan ve giderek artan şişlik yakınması olan iki aylık kız hasta, cushingoid görünümü ve pubik kıllanması nedeniyle hastaneye yatırıldı. Öz ve soy geçmişi belirgin bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde; ateş 36.7°C (koltuk altı), nabız 90 dak/ritmik, solunum 32 dak/düzenli TA: 80/50 mmHg (50-75.p) (3), boy 52 cm (3-10.p), kilo 5.4 kg (50-75p) ölçüldü. Deri altı yağ dokusu artmıştı. Yüzü aydede görünümünde, yanakları kırmızı ve akneleri mevcuttu. Genital muayenesinde hafif kliteromegali ve Tanner evre II ile uyumlu pubik kıllanması vardı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı (Resim 1).

Laboratuvar tetkiklerinden açlık plazma glukozu: 88 mg/dl, açlık insülin: 26 µIU/ml, AST: 53 IU/L, ALT: 54 IU/L, total kolesterol: 309 mg/dl (N:<170 mg/dl) ve trigliserid: 197 mg/dl (N:<100 mg/dl) bulundu. Glukoz/insülin oranı: 3.4 (N>7) olup hiperinsülinemi ile uyumlu idi (4). Tiroid fonksiyon testleri ve PTH normaldi. Sabah serum kortizolü: 34.8 µg/dl (N: 3-21µg/dl), akşam kortizolü: 40.3 µg/dl (N: 2.5-12 µg/dl)



Resim 1: Adrenokortikal tümöre bağlı Cushing sendromu vakası, aydede yüz ve şişmanlık ve pubik kıllanma dikkati çekmektedir.

olarak ölçüldü (5). Her iki değer de normalin üzerinde ve diüurnal ritim bozulmuştu. Sabah alınan ACTH düzeyi de oldukça baskılı bulundu. [3.4 pg/ml (N: 10-42 pg/ml)]. 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı >500 µg / 24 st (N: < 36µg / 24 st) (6) olup çok artmıştı. Diğer adrenal hormon düzeyleri; 17-OHP: 470 ng/dl (N:0.40-200), DHEA-S: 573 µg/dl (N: 5-111), total testosteron: 492 ng/ml (N:0.6-4) serbest testosteron 23 pg/ml (N: 0.1-1.3), 1.4 delta androstenedion: 1750 ng/dl (N: 6-68) aldosteron: 65 ng/dl (N: 5-90) Plazma renin aktivitesi: 1280 ng/dl/saat (235-3700) (6) bulundu. Batın ultrasonografisinde sağ sürrenalde 30x30x42 mm boyutlarında tümoral kitle lezyonu saptanması üzerine, İV kontrast madde verilerek çekilen üst batın multislice tomografide, sağ böbreküstü bezinde kontrastlanma gösteren 40x40x25 mm yer kaplayıcı lezyon görüntülendi. Abdominal MRI incelemesinde sağ böbreküstü bezinde T1W sekansta hipotens, T2W sekansta orta sinyal intensite gösteren; İV kontrast madde verilmesini takiben de yoğun kontrastlanma sergileyen, en geniş olduğu yerde boyutları 32x30x42 mm olarak ölçülen tümoral kitle lezyonu görüntülendi (Resim 2). Kranial ve torakal MRI incelemesi ile kemik sintigrafisi normaldi. Bu hastada ameliyat sırasında ve sonrasında adrenal kriz riski yüksek olduğundan, 50 mg/m²/gün dozundan metilprednizolon ile operasyona alındı. Operasyon sırasında 484 mg /dl' ye



Resim 2: Hastanın batin MR' ı. Sağ srenal lojundaki kitle görüntülenmektedir.

ulaşan kan şekeri artışı oldu ve 1 kez kristalize insülin yapıldı. Daha sonra kan şekeri normal sınırlara döndü. Kan basıncı ile ilgili bir problem yaşanmadı. Operasyonda 5.5 cm çapında, 20 gr ağırlığında çevre dokulardan fibröz bir kapsülle ayrılan kitle tamamen çıkarıldı. İlk iki gün İV steroid tedavisi yapıldı ve oral beslenmeye geçilince hidrokortizon table 15 mg/m²/gün olacak şekilde üç dozda verilmeye başlandı. İki hafta içinde doz azaltılarak kesildi. Dört günlük bir aradan sonra 1 µg ACTH ile yapılan testte bazal kortizol 3.5 µg/dl, zirve kortizol yanıtı 9.5 µg/dl (N>22) (7) bulununca, kısmi yanıtı kabul edilerek yeniden düşük doz hidrokortizon tedavisine (8 mg/m²/gün) başlandı ve stress durumlarında doz arttırması söylenerek taburcu edildi. Adrenal androjenler ilk ayda, kortizol değerleri operasyon sonrası 3. ayda normale döndü.

Çıkarılan tümörün makroskopik incelemesinde 5.5 x 5 x 4 cm boyutlarında, 20 gr ağırlığında, yumuşak kıvamlı ve kapsüllü olduğu; kesitinde en büyüğü 2 cm çaplı, sarı renkli nodüllerden ve bunların arasında kanama alanlarından oluştuğu görüldü. Mikroskopik incelemede ise çevrede ince bir hat halinde atrofik sürrenal dokusu ve bundan ince bir sınırla ayrılan farklı sayıda boyutlarda çok sayıda nodülden oluşan tümör görüldü. Tümör hücrelerin damarda zengin bir çatı zemininde kordonlar ve yuva yapıları

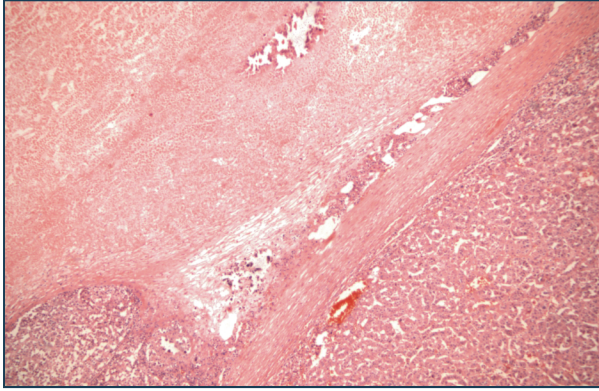
oluşturduğu, lipit içeriğine bağlı olarak berrak (% 10), veya eozinofilik (% 90) sitoplazmalı olduğu görüldü. Çekirdeklerin farklı boyutlarda, çekirdek zarının ise düzgün olduğu ve santral tek bir çekirdekçik içerdiği izlendi. Bazı hücrelerde ise belirgin pleomorfizm ve büyük çekirdek varlığı dikkat çekti. Mitoz 6/10 büyütme alanı olarak sayıldı ancak atipik mitoz görülmedi. Bazı tümör nodüllerinin ortasında yer yer hiyalen dejenerasyon, geniş koagülasyon nekrozu alanları ve bunların içinde mikrokalsifikasyon odakları izlendi. Kapsül ve damar invazyonu görülmedi.

TARTIŞMA

Bu olgumuzda, sabah serum ACTH düzeyinin düşük, sabah ve akşam kortizol düzeylerinin yüksek olması, diüurnal ritmin bozulması, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin yüksek olması ve adrenal bez bölgesinde tümöral oluşum saptanması bizi adrenokortikal tümöre bağlı Cushing sendromu tanısına yönlendirdi. Hastamızda kısa zamanda artan obezite, aydede yüz görünümü yanında hiperkortizolizme bağlı glukoz metabolizma bozukluğu ve insülin direnci de gelişmişti. Kortizol yanında androjen hormon salgısı da artmıştı. Bu durum fizik muayenede saptanan kliteromegali ve genital kıl lanmayı açıklıyordu.

Tümör hormon salgılıyorsa ya da klinik olarak sessiz ama çapı 5 cm' den büyükse cerrahi olarak çıkarılması önerilir (8). Glukokortikoid salgılayan tümörlerde aşırı kortizol salgısına bağlı olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı baskılandığı için operasyon sırasında ve sonrasında glukokortikoid hormon replasmanına devam edilmelidir. Bu nedenle hastamıza operasyon öncesi 50 mg/m²/gün olacak şekilde metilprednizolon başlandı ve operasyon sonrası da fizyolojik dozdan devam edildi. ACTH testi ile normal kortizol yanıtı alınıncaya kadar da düşük doz kortizol tedavisi verildi.

Adrenokortikal tümörlerde benign (adenom) malign (karsinom) ayrımını yapmak zordur. Tümör çapının 6 cm' den büyük (8), ağırlığının 500 gr' dan fazla olması yanında; mitotik aktivitenin fazla olması, vasküler invazyon göstermesi ve geniş nekroz



Resim 3: Tümörün mikroskopik görünümü. Tümör nodüllerinin arasında yer yer hiyalen dejenerasyon, geniş nekroz alanları ve mikrokalsifikasyon odakları görülmektedir.

alanlarının bulunması gibi histolojik parametreler daha çok maligniteyi düşündürür (9-12). Hastamızın tümör çapı 5.5 cm, ağırlığı ise 20 gramdı. İyi sınırlı oluşu, çevre dokuya invazyon yapmaması, atipik mitoz olmayışı, berrak hücreli komponentin % 25' in altında oluşu bizi benign yapıda tümöre daha çok yaklaştırsa da hastanın yaşının küçük oluşu, tümör boyutunun çok büyük olmamasına rağmen geniş nekroz alanları ve mikrokalsifikasyon gibi bulguların varlığı bu tandan uzaklaştırdı ve tümör mevcut kriterler ile davranışı önceden kestirilemeyen ve klinikçe yakın izlenmesi gereken 'adrenokortikal neoplazi' olarak kabul edildi. Bu ayırimda yardımcı olabilecek immunohistokimyasal inceleme ve DNA analizi yapılamadı.

Adrenal tümörler Li-Fraumeni, Beckwith Wiedeman sendromu, MEN-1 ya da Carney coplex gibi kalıtsal tümör sendromlarında da görülebilir (2). Hastamızda bu sendromlara yönelik genetik inceleme yapılmadı ancak aile öyküsü, sendromlara eşlik eden fenotipik özellikler ya da diğer klinik bulgular yoktu.

Sonuç olarak, adrenokortikal tümörler, nadir görülen ve Cushing sendromu etyolojisinde ilk

sıralarda yer almayan tümörlerdir. Ancak erken tanı ve tedavileri hastalığın prognozunda çok önemli olduğundan özellikle 5 yaş altında hiperkortizolizm bulguları ile gelen çocuklarda androjen fazlalığına bağlı virilizasyon bulguları da varsa öncelikle düşünölmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Sandrini R, Ribeiro RC, De Lacerda L, Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2027-2031.
2. Agrons GA, Lonergan GJ, Dickey GE, Perez-Monte JE, Adrenocortical neoplasms in children: Radiologic pathologic correlation *Radiographics* 1999; 19:989-1008.
3. Tumer N, Yalçinkaya F, Ince E, Ekim M, Kose K, Cakar N, Kara N, Ozkaya N, Ensarı C, Onter N, et al. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 438-443.
4. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43:1507-1511.
5. Baş F, Günöz H. Pediatrik endokrinolojide kullanılan kaynak veriler. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatrik Endokrinoloji Kitabı*. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, 2003:747-807.
6. Forest GM. Adrenal function tests. In: Ranke MB (ed). *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. 3 rd revised and extended edition. Basel: Karger, 2003: 372-426.
7. Carillo AA, Chasalow F. Hormone measurements and dynamic tests in pediatric endocrinology. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. Fourth edition. New York: Marcel Dekker Inc, 2003:935-967.
8. Copeland PM. The incidentally discoveral adrenal mass. *Ann Intern Med* 1983; 98: 940-945.
9. Teinturier C, Pauchard MS, Brugieres L, Landais P, Chaussain JL, Bougneres PF. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:106-111.
10. Medeiros LJ, Weiss LM. New developments in the pathological diagnosis of adrenal cortical neoplasms: A review. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 73-83.
11. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 163-169.
12. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, Kozakewich HP. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. *Pathol Annu* 1992; 1: 1-53.