

ADRENOKORTİKAL KARSİNOM: OLGU SUNUMU

ADRENOCORTICAL CARCINOMA: A CASE REPORT

Atilla ÇAYIR¹, Gonca KILIÇ¹, Zehra AYCAN², Tuğrul TIRYAKI³, Suna EMİR⁴

¹Dişkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ANKARA

²Dişkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü ANKARA

³Dişkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Bölümü ANKARA

⁴Dişkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Bölümü ANKARA

Yazışma Adresi
Atilla ÇAYIR
S.B.Ankara Dişkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
e-mail:
atillacayir25@yahoo.com.tr

ÖZET:

Adrenokortikal karsinom (AKK) çocukluk çağının nadir görülen malign tümörlerindedir. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla konjenital adrenal hiperplaziye (KAH) benzerlik gösterebilir. Burada başlangıçta KAH düşünülen, ancak hemen sonrasında adrenokortikal karsinom tanısı alan 3 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

Hasta, altı aydır vücudunda kıllanma ve penis büyümesi şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde ciddi hipertansiyon saptanan hastanın penis boyu 90 persentilin üzerinde, testis volümleri bilateral 5 ml ve evre-2 pubarşi vardı. Laboratuvar değerlendirmede, ACTH, 0.8 pg/ml, bazal kortizol düzeyi 19, pik kortizol düzeyi 19.2 mcg/dl, pik 17OH progesteron 60.1 ng/ml, bazal 11- deoksikortizol 16.3 ng/ml (normal düzey: 0-8), serum testesteron; 27.9 ng/dl, Serum Na138mmol/L, K3.3 mmol/L bulunması üzerine 11 β hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH düşünüldü. Günlük 20 mg/m² hidrokortizon başlanan hastaya bir haftalık izlem süresince antihipertansif tedaviye yanıt alınamaması ve trunkal obezitesi nedeniyle yapılan abdominal USG'de sağ adrenal yerleşimde 5x6x5 cm'lik kitle saptandı. Hasta preoperatif ve postoperatif adrenal yetmezlik riski nedeniyle steroid profilaksisi ile opere edildi. Total cerrahi rezeksiyon sonrası AKK tanısı alan hastanın, klinik ve laboratuvar bulguları bir hafta içerisinde normale döndü.

Anahtar Sözcükler: Adrenokortikal Karsinom, Konjenital Adrenal hiperplazi

SUMMARY:

Adrenocortical carcinoma (AKC) is an uncommon malignancy with poor prognosis in childhood. Because of the similar clinical and laboratory findings, it can be misdiagnosed as congenital adrenal hyperplasia (CAH).

Here, we present a three year old male who was firstly thought to be CAH, but later diagnosed with AKC.

He was admitted to our hospital with the complaints of increase in body hair and penile enlargement six month. His physical examination revealed high blood pressure over 95 percentile for his age, stretched penis length was above 90 percentile for age, his testes volumes were 5 mL/5mL and he had Tanner stage 2 pubic hair. Other vital sign and physical examination findings were normal. His plasma ACTH level (0.8 pg/mL), basal cortisol level (19.0 mcg/dl), peak cortisol level (19.2 mcg/dl), peak 17-OH progesteron level (60.1 ng/mL), basal 11- deoxycortisol (16.3 ng/mL) and testosteron level (27.9 ng/dl).Were high for his age. His plasma Na and K levels were within normal limits. With these clinical and laboratory findings he was firstly diagnosed as congenital adrenal hyperplasia due to 11 β hydroxylase deficiency. He was put on hydrocortisone tretment at a dose of 20 mg/m² /day but after one week of treatment his blood pressure levels were still high and he had prominent truncal obesity. Abdominal ultrasonography showed a 5x6x5 cm sized solid mass in the right surrenal region. The patient was operated in pediatric Surgery Department of our hospital. while on prophylaxis with steroid treatment for adrenal insufficiency. The clinical and laboratory findings of the patient ameliorated in a week after the total surgical resection of the tumor which was pathologically proven to be ACC.

Key Words: Adrenocortical carcinoma, Congenital adrenal hyperplasia

GİRİŞ

Adrenokortikal karsinom çocukluk çağıının nadir görülen malign tümörlerindendir. Çocukluk çağı tümörlerinin % 0.2'sini, karsinomlarının %1.3'ünü; adrenal tümörlerin ise % 6'sını oluşturur. Adrenokortikal karsinomlar sıklıkla 5 yaş altı ve 4-5. dekatta görülürler(1).

Hastaların çoğu virilizasyon bulguları veya cushingoid bulgular ile karakterize endokrin anormalliklerle baş vurur. Tek başına Cushing sendromu veya virilizasyonla birlikte cushing sendromu en sık görülen şeklidir. Adrenokortikal karsinomlu hastaların yaklaşık %10'u hiçbir endokrin anormallik göstermez; ki bu durum genellikle daha ileri yaşlardaki çocuklarda ve adölesanlarda görülür (2-5).Adrenokortikal tümör, klinik olarak KAH'e benzer bulgular gösterdiği için ayırıcı tanıda zorluk yaşanabilmektedir. Burada benzer şekilde başlangıçta KAH düşünülen ancak daha sonra AKK tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Üç yaşında erkek hasta 6 aydır vücudunda kıllanma, penis büyümesi ve karın şişliği şikayetleri ile başvurdu. Fizik incelemede; boy: 88.5 cm (boy SDS: - 1.25 SD), vücut ağırlığı: 15.5 kg (relatif vücut kitle indeksi: 120), kemik yaşı: 3 yaş ile uyumluydu. TA: 170 / 120 mmHg olup diğer vital bulguları normaldi. Yüzünde yaygın akneleri, maskülen görünümü ve trunkal obezitesi dikkati çeken hastanın penis boyu 9 cm (> %90), testis volümü 5 ml, pubarşi evre 2 idi. Laboratuar değerlendirmesinde; Na: 138 (130-145) mmol/L, K: 3.3 (3.5-4.5) mmol/L, testesteron : 27.9 (0.3-3.2) ng/dl, LH: 0.26 mIU/ml, FSH: 0.65 mIU/ml, plazma renin aktivitesi: 18.9 (3.5 – 65.6) ng/ml, aldosteron: 9.8 (3.8-31.3) ng/dl, bazal 17 hidroksi progesteron : 42.7 ng/ml, ACTH: 0.81 (8.3 – 57.8) pg / ml , kortizol: 19 (6.2 – 19.4) mcg/dl, DHEA-S: 229.7 (6-21) mcg/dl, 11 – deoksikortizol: 16.3 (0-8) ng/ml, ACTH uyarısına pik 17 hidroksi progesteron yanıtı: 60.1 ng/ml, pik kortizol: 19.2 mcg/dl bulundu. Yalancı puberte prekoz düşünülen olguda

17 – OH progesteron ve 11 – deoksikortizolün yüksek olması, hipokalemi ve ciddi hipertansiyonun varlığı 11 – beta hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi olabileceğini düşündürdü. Hidrokortizon 20 mg/m²/gün ve hipertansiyona yönelik spironolakton, nifedipin, enalapril, propranolol tedavisi başlandı. Tansiyonları kontrol altına alınamayınca nitroprusid infüzyonu tedaviye eklendi. Bir haftalık izlemde tansiyonları normale dönmeyen hastada abdominal distansiyonu nedeniyle yapılan USG’de sağ surrenal kitle saptandı. Abdominal magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ise; sağ surrenal lojda 77 x 67 mm boyutlarında heterojen – hipoekojen yapıda, internal en büyüğü 5 mm kalsifikasyonlar içeren lobüle konturlu solid kitle saptandı. Feokromasitoma nedeniyle değerlendirilen VMA, metanefrin, normetanefrin düzeyleri normal olan hastada adrenokortikal tümör düşünüldü. Metastaz açısından yapılan toraks tomografisi ve kemik sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Cerrahi olarak total rezeksiyon ile çıkarılan kitlenin patolojik incelemesi iyi diferansiye adrenokortikal karsinom olarak rapor edildi. Kitlenin total rezeksiyonu ve metastaz olmaması nedeniyle adjuvant kemoterapiye gerek görülmedi. Operasyon öncesi ve sonrasında adrenal yetmezlik profilaksisi olarak steroid tedavisine devam edildi. Tümörün çıkarılmasından yaklaşık 1 hafta sonra tansiyonları normale dönen hastanın; 17 OH progesteron düzeyi 1.5 ng/ml, plazma testesteron düzeyi < 20 ng/dl, DHEA-S < 15 mg/dl bulundu. Almakta olduğu hidrokortizon ve antihipertansif tedavileri azaltılarak kesildi. Hasta postoperatif 3. yılında; takvim yaşı: 5 yaş, boy SDS: 0 SD, penis boyu: 7 cm, pubarş evre 1, testis volümü 3 ml’ye geriledi. Yüzündeki tüyleri döküldü. LH: 0.11 mIU/L, FSH: 0.5 mIU/L, total testesteron : <20 ng/dl, ACTH: 30 pg/ml, kortizol : 10.4 mikrogram/dl, 17 OH progesteron: 0.11 ng/ml, aldosteron : 29.1 ng/dl, PRA: 37.1 ng/ml, LH-RH testine pik LH yanıtı 5mIU/L’nin altında bulundu.

TARTIŞMA

Adrenokortikal karsinom, çocuklarda nadiren görülen, sıklıkla tümörden salgılanan hormonlar nedeniyle ortaya çıkan klinik bulgular ile tanı alan bir tümördür. Olgumuzdaki virilizasyon bulguları, hipertansiyon ve 11-deoksikortizolün yüksek bulunması 11-β hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi düşündürmüştür. Bununla birlikte tedaviye rağmen tansiyonlarının yüksek seyretmesi, ayrıca fark edilen abdominal distansiyon ve ACTH uyarı testine alınan yanıtların yüksek ancak plato çizmesi malignite

ihtimalini akla getirmiştir. Adrenokortikal karsinomlar adrenal hücrelerden salgılanan her tür hormonu salgılayabilmekte ve klinik bu hormonların yüksekliğine bağlı gelişmektedir. Bizim olgumuzdaki tümör 17OH progesteron, 11-deoksikortikosteron, kortizol, DHEA-S ve testesteron salgılamaktaydı. Salgılanan bu hormonlar da virilizasyon bulgularının yanı sıra ciddi hipertansiyona neden oluyordu. Tümörün cerrahi olarak tamamen çıkartılabildiği olgularda klinik ve laboratuvar bulguları tamamen normale dönmektedir. Bizim olgumuzda da tümörün tamamen çıkartılmasını takiben klinik bulgularında ve hormon düzeylerinde düzelme oldu. Olgumuzdaki adrenal hormon düzeylerinin özellikle de testesteronun yükselmesi hipotalamo hipofiz gonad eksenini uyararak LH piklerine neden olmuş ve testis volümünü 5 ml’ye ulaştırarak gerçek erken puberteyi tetiklemişti. Ancak tümörün tamamen çıkartılmasıyla etkenin ortadan kalktığını düşündüğümüzden GnRH analogu tedaviye eklenmedi(6-7). Hastanın 3 yıllık izleminde testis volümü 3 ml’ye geriledi ve pik LH < 5 mIU/L bulundu.

Adrenokortikal karsinom, nadiren konjenital adrenal hiperplazi ile birlikte görülebilmektedir(6-9). Bazı yazarlara göre adrenal bezin ACTH ile kronik stimülasyonu adrenal bezde hiperplazi; adenom yada karsinoma sebep olabilmektedir. (8 -10,11). Yalancı puberte prekoz düşünülen olgumuzda 17 OH progesteron ve 11 deoksikortizolün yüksek olması, plazma renin aktivitesi ve aldosteronun baskılı olması, hipokalemi ve ciddi hipertansiyon bize 11 beta hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi olabileceğini düşündürdü. Başlanan glukokortikoid tedavisine rağmen bir haftalık izlemde tansiyonları normale dönmeyen olgunun abdominal distansiyonu nedeniyle yapılan abdominal görüntülemelerinde sağ surrenal kitle tespit edildi. Kitlenin rezeksiyonundan sonra tüm klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmiş olması bize olgumuzda KAH birlikteliğini düşündürmedi. Adrenokortikal karsinom, KAH bulguları ile karşımıza çıkabildiği gibi; zayıf kontrollü KAH’li hastalarda ACTH aşırı salgınımına bağlı adrenal hücrelerde malign değişimler görülebilmektedir. Literatürde 16 yaşında tuz kaybettiren tip KAH tanısıyla izlenen bir hastanın takiplerinde sol surrenal kitlesi tespit edilmiştir(8).

Çocuklarda AKK nedeni tam olarak bilinmemektedir. En sık sporadik olarak görülmekle beraber Li- fraumeni, Beckwith- Wiedeman gibi bazı herediter sendromlarla birlikte de adrenokortikal karsinom bildirilmektedir (1,12). İk kez Miller AKT’ların genetik bir temeli olduğu fikrini ileri sürmüştür(13). AKT;

Beckwith-Wiedeman sendromunda en sık görülen ikinci tümördür (13). Tümör süpresör bir gen olan P53 genindeki inhibe edici mutasyonlar çocukluk çağı adrenokortikal karsinomlarda %90 oranında pozitif bulunmaktadır (10,14,15). Bizim olgumuzda da P53 mutasyonu pozitif saptanmıştır. Kanada 'da Wagren J ve arkadaşlarının çocukluk çağı adrenokortikal karsinomlarında P53 mutasyon (+) liği sıklığı araştırılmış, yaşayan hastaların % 50 sinde exon 5.6 ve 7 de TP53 mutasyonu saptanmıştır (16). Güney Brezilya'da TP53-R337H mutasyonu tanımlanmış, bunlarda adrenokortikal karsinom sıklığının genel nüfusa göre 10 -15 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (17).

Adrenokortikal tümörlerde klinik kitlenin fonksiyonel olup olmamasına bağlıdır. Çoğu tümörler sekreterdir; hastalar tipik olarak virilizasyon ya da Cushing sendromu gibi endokrin semptomlar ile başvururlar(5). AKK'lu çocuklarda virilizasyon hastaların % 84.2'sinde rastlanan en sık klinik bulgudur (2). Adrenal tümörlerde klinik, tümörün salgıladığı hormona bağlı gelişmektedir. Kortizol salgılayan kitlede obezite, HT, cushing sendromu; androjen salgılayan virilizasyon bulguları; aldosteron salınımına bağlı HT, kas güçsüzlüğü ve hipokalemi; östrojen salgılayan tümörlerde ise erken puberte ve jinekomasti görülebilmektedir. Tümörlerin %10'u nonfonksiyoneldir ve başlangıçta hastalar hiçbir endokrin anormallik göstermezler. Tek başına glukokortikoid hipersekresyonuna bağlı Cushing sendromu sadece % 5.5 hastada bildirilmiştir (10). Aksine yetişkinlerde Cushing sendromu yada non- fonksiyonel tümörler daha fazla görülmektedir (18). Feminizan tümörler nadirdir. Bizim olgumuz da sürrenal androjen salınımına bağlı virilizasyon bulguları ve erken puberte; 11-deoksikortizol salınımı sonucu ise hipertansiyon ve hipokalemi mevcuttu.

AKK'lu çocuklarda başvuruda hipertansiyon oranı % 43'tür (2). HT agresif olarak tedavi edilmelidir;

KAYNAKLAR

1. Teinturier C, Pauchard MS, Brugers C, Landais P, Chaussain JL, Bougneres PF. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med pediatr oncol* 1999; 32 : 106-111.
2. Michalkiewicz E, Sandrini B, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveria-Filho AG, Margues R, Pianouski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jerkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumor registry. *J clin oncol* 2004; 22: 838-845
3. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment *J urol*. 2003;169:5-11.
4. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:36-42.
5. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma --improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin EndocrinolDiabetes* 2006;114:45-51
6. Varan A, Unal S, Ruacan S, Vidinlisan S. Adrenocortical carcinoma

eğer tedavide gecikilir yada tedavi edilmezse hipertansif ensefalopati, koma veya ölümler meydana gelebilir. Tipik olarak tümörün çıkarılmasından 1 hafta sonra hipertansiyon düzelir. Bizim olgumuzda da cerrahi ile kitle çıkarılana kadar üç ilaç ile yapılan hatta nitroprusid infüzyonu ile ciddi antihipertansif tedavilere rağmen kontrol altına alınamayan dirençli HT olmasına rağmen tümörün çıkarılmasından sonraki üçüncü günde tansiyon normale döndü.

Adrenokortikal karsinomların primer tedavisi cerrahidir. Evrelendirmede tümörün çıkarılabilirliği ve metastaz varlığı önemlidir. Tamamen çıkarılabilen, cerrahi sınırları negatif ve metastazı olmayan vakalar da adjuvan kemoterapiye gerek yoktur. Bizim olgumuz da tek başına tam cerrahi rezeksiyon uygulanmış, çıkarılan tümörün ağırlığı 500 gr ölçülmüştür. Tümör ağırlığının 200gr üzerinde olması kötü prognoz kriterlerinden birisi olmakla beraber olgumuzun 3. yıl izleminde relaps olmamıştır. AKK tedavisinde kemoterapi cerrahi olarak tam çıkarılmayan ve metastatik vakalarda önerilmektedir. Kemoterapinin etkinliği sınırlı olmakla beraber mitotan, sisplatin, etopozid, doksorubisin ileri evre, metastatik hastalarda kullanılmaktadır. Prognoz erken evre, cerrahi total rezeke olan AKK'da 5 yıllık yaşam süresi %50-60 iken, ileri evre, tam çıkarılmayan tümörde yaşam süresi %10-20 arasında bildirilmektedir(2-5).

Sonuç olarak; Salgıladıkları adrenal hormonlar ile virilizasyon bulgularına neden olarak konjenital adrenal hiperplaziyi taklit edebilen adrenokortikal tümörler tanıda geçikmelere neden olabilmektedir. Özellikle kortizol düzeyinin düşük bulunmadığı, ACTH düzeyinin yükselmediği ACTH uyarısına hormon yanıtlarının plato çizdiği ve hipertansiyonun tedaviye rağmen kontrol edilemediği, obezitenin eklendiği olgularda malignite akla gelmeli, görüntüleme yöntemleri ile tanı çabuklaştırılarak, tedavideki gecikmeler önlenmelidir.

- noma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med pediatr oncol* 2000; 35: 88-90
7. Lee PD, Winter RJ, Green OC. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985; 76: 437-444
 8. Pang S, Becker D, Cotelingam J, Foley TP Jr, Drash AL. Adrenocortical tumor in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1981, 68: 242-246
 9. Daeschner GL. Adrenal cortical adenoma arising in a girl with congenital adrenogenital syndrome. *Pediatrics* 1965; 36: 141-142.
 10. Riberio RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumors. *Eur J cancer* 2004; 40: 1117- 1126.
 11. Van Setere AP, Van Aalderen W, Moolenaar AJ, Gorsiro MC, van Roon F, Becker ET. Adrenocortical tumor in untreated congenital adrenocortical hyperplasia associated with inadequate ACTH suppressibility. *Clin endocrinol* 1981;14:325-334.
 12. Benson RF, Vulliamy DG, Taubmann JO. Congenital hemihypertrophy and malignancy. *Lancet* 1963; 1:468-469.
 13. Miller PW. Relation between cancer and congenital defects: on epidemiologic evaluation. *J Natl cancer inst.* 1968; 40:1079-1085.
 14. Reincke M, Karl M, Travis WH, Mastorakos G, Allolio B, Linehan HM, Chrousos GP. P53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. *J clin Endocrinol Metab* 1994;78: 790-794.
 15. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nisa A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jagues DP, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic and molecular characterization. *J clin oncol* 2002; 20: 941-950.
 16. Wagner J, Portwine C, Robin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline P53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J natl cancer inst.* 1994; 86: 1707- 1710.
 17. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Riberio RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45: 265 –273.
 18. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Madowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995;75: 2587-2591.