

## CUSHİNG SENDROMU:KIRK BEŞ OLGUNUN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI VE TEDAVİ SONUÇLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ\*

Cihangir EREM, Ekrem ALGÜN, Neşe ÖZBEY, Adil AZEZLİ, Ferihan ARAL, Yusuf ORHAN, Senay MOLVALILAR, Ergin SENCER\*

### ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizde 1983-1998 yılları arasında takip ve tedavi edilen Cushing sendromlu 45 hasta (41 kadın, 4 erkek; yaş ortalaması  $34 \pm 12.3$  yıl) klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavi yöntemleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Otuz bir (% 69) olguda Cushing hastalığı, 11 olguda (% 24.4) sürrenal adenomu ve 3 olguda (% 6.6) sürrenal karsinomu saptandı. Hastalarda en sık rastlanan klinik özellikleri sentripedal obesite, hipertansiyon, aydede yüzü, tüylenme artışı ve stria olduğu görüldü. Cushing hastalığı ile sürrenal kaynaklı Cushing sendromu karşılaştırıldığında bazal kortizol seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sekiz mg'lık deksametazon supresyon testinin (DST) Cushing hastalığını ayırt etmedeki sensitivitesi % 81, spesifitesi % 100 olarak bulundu. Sürrenal tümörlü hiç bir olguda 8 mg'lık DST ile supresyon sağlanamadı. İki hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Cushing hastalığı tanısı konan olguların 18'inde (% 58) operasyon öncesi hipofize yönelik BT ve/veya MR ile tümör lokalize edilebildi. Bu hasta grubunda primer tedavi şekli olarak endonazal transsfenoidal adenomektomi yapılan 21 hastanın 3'ünde (% 14) nüks gelişti. Nüks gelişimine kadar geçen süre 3 hasta için 1.5 yıl, 3 yıl ve 6 yıl olarak belirlendi. Bileteral sürrenalektomi ve hipofize yönelik radyoterapi yapılan 5 hastanın tümünde remisyon sağlandı. Sol sürrenalektomi + hipofize yönelik radyoterapi uygulanan 4 hastanın 2'sinde (% 50) nüks mevcuttu. Kalan bir hastada ise tümör apopleksisi sonucu panhipopituitarizm gelişti. Sürrenal adenomu olan tüm hastalarda operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile tümör lokalizasyonu doğru olarak belirlendi ve uygun cerrahi girişim ile hastaların tümünde remisyon sağlandı. Sürrenal karsinomu olan bir hasta cerrahi girişim ve mitotan kullanımını takiben kaydedildi. Sonuç olarak Cushing hastalığının son yıllarda hipofiz cerrahisinin gelişmesiyle eskiye oranla daha başarılı sonuçlar elde edildiği; ancak bilateralektomi + hipofiz radyoterapisi ile yüksek oranda remisyon sağlanabileceği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Cushing Sendromu, deksametazon supresyon testi.

### SUMMARY

**Cushing's syndrome: Clinical and laboratory evaluation and the results of therapy in forty-five patients.** In this study 45 patients with Cushing's syndrome (41 female, 4 male; mean age:  $34 \pm 12.3$  years) who were to our clinic between the years 1983 and 1998 were retrospectively evaluated for clinical and laboratory features and modes of treatment. Cushing's disease was diagnosed in 31 patients (69 %), surrenal adenoma in 11 patients (24.4 %) and surrenal carcinoma in 3 patients (6.6 %). Centripedal obesity, hypertension, moon facies, hirsutism, stria were frequent findings. No significant difference in the basal cortisol levels between patients with Cushing's disease and patients with surrenal tumors was observed. Sensitivity and specificity of the high dose dexamethasone suppression test in distinguishing Cushing's disease was found to be 81% and 100%, respectively. All of the patients with surrenal tumors were not suppressed with high dose dexamethasone suppression test. Sellar CT and/or MR accurately identified the tumor in 58% of these patients. Recurrence was observed in 3 (14 %) out of 21 patients with Cushing's disease treated by transsfenoidal adenomectomy. Recurrence were diagnosed 1.5, 3 and 6 years after the operation in these 3 patients. In our series bilateralektomi plus pituitary irradiation achieved the highest remission rate (100 %) in Cushing's disease. In 2 out of 4 patients (50 %) treated by left adrenalectomy associated with pituitary irradiation, recurrence was observed. Panhypopituitarism due to tumor apoplexy was observed in one patients with a diagnosing of Cushing's disease. All of the patients with adrenal adenoma, the tumor was accurately localised before the operation. The appropriate operative procedure resulted in remission in all of the patients. One patient with adrenal carcinoma died within six months after unilateral adrenalectomy despite continued medical treatment with mitotane. Bilateral adrenalectomy plus pituitary irradiation achieved the highest remission rates. However, the better remission rates are recently achieved with pituitary surgery in our series.

**Key Words:** Cushing's syndrome, dexamethasone suppression test.

## GİRİŞ

Cushing's sendromu; kronik glukokortikoid fazlalığı sonucu oluşan semptom ve bulguların meydana getirdiği klinik bir tablodur. Harvery Cushing ilk olarak 1912'de obezite, diyabet, hirsutizm ve adrenal hiperplaziden oluşan semptomlar kompleksini tanımlamış ve daha sonra 1932'de otopside bu hastaların % 75'inde hipofizde bazofilik adenom gözlenmiştir (6,9,13). Günümüzde takip ve tedavideki yeni gelişmeler prognozu olumlu yönde etkilemiştir. Tedavi edilmeyen Cushing sendromu önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir. Hemen hemen fizik ve psikolojik özellikler küratif cerrahi tedavi ile düzeldiğinden hastalığın tanısını koymak son derece önemlidir.

Cushing sendromunda tanı ve ayırıcı tanı için yeni diagnostik testler geliştirilmiştir. Plazma ACTH ölçümü, ACTH ve CRH stimülasyon testleri, CRH uygulaması ile birlikte inferior petrozal sinüsten bilateral venöz örnekleme (İPSS) ve sürrenaller ve hipofizin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi yeni görüntüleme metodları bu alandaki eksikliği gidermek amacıyla kullanılmaktadır (1,9). Ayrıca ekto-pik ACTH veya CRH kaynağını araştırmada somatostatin reseptör sintigrafisi önem kazanmıştır (6).

Bu çalışmada kliniğimizde Cushing's sendromu tanısı ile izlenen 45 hasta klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavi yöntemleri açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

## MATERYAL ve METOD

İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 1983-1998 yılları arasında Cushing sendromu tanısı ile takip ve tedavi edilen 45 hasta (41 kadın, 4 erkek; yaş ortalaması: 34±12.2 yıl) çalışma grubunu oluşturdu. Hastalar etyolojilerine göre; 1) ACTH salgılayan hipofiz adenomu (Cushing hastalığı), 2) Sürrenal adenomu, 3) Sürrenal karsinomu olmak üzere 3 grupta toplandı.

fiz adenomu (Cushing hastalığı), 2) Sürrenal adenomu, 3) Sürrenal karsinomu olmak üzere 3 grupta toplandı.

Cushing sendromu protein katabolizmasında artışı yansıtan erguvani stria, spontan ekimoz ve proksimal myopati gibi klinik bulguların yanında genel populasyonda sık görülen obezite, diyabet ve hipertansiyonun birlikte olduğu olgularda düşünüldü (3,6,13). Gece "overnight" 1mg'lık deksametazon supresyon testinde (DST) plazma kortizolünün 5µg/dl'nin altına inmemesi ile ön tanı konuldu. Ardından hipofiz-sürrenal eksenini standart testlerle incelendi. Bu amaçla 2 mg (2 gün süreyle 6 saat arayla 0.5 mg) ve 8 mg (iki gün süreyle altı saat arayla 2 mg ya da gece tek doz 8 mg olarak) DST'leri kullanıldı (5,7). Sekiz mg DST'de sabah kortizol değeri bazal değer % 50 veya altına indiğinde bu sonuç Cushing hastalığı lehine yorumlandı. Yukarıdaki testler ile lokalizasyona yönelik ön tanıdan sonra hipofiz, sella grafisi, BT ve/veya MR ile araştırıldı. Ayrıca tanı sonucuna göre kesin tanı konduktan sonra hastalar değişik metodlar ile tedavi edildi. Nüks düşünülen olgularda DST'leri tekrarlanarak gereğinde ikincil ve üçüncül tedavi yöntemleri uygulandı.

Hormon analizleri İç Hastalıkları Endokrinoloji laboratuvarlarında immunometrik yöntemle, biyokimyasal tetkikler ise merkez biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirme uygun olgularda kare analiz, eşlenmemiş t testi yardımıyla IBM PC AT uyumlu bilgisayarda "Statgraph/PC" ve "Epistat/PC" programları kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki olgulara ait demografik özellikler tablo 1'da gösterilmiştir. Otuz bir olguda (% 69) Cushing hastalığı, 11 olguda (% 24.4) sürrenal adenomu ve 3 olguda (% 6.6) sürrenal karsinomu saptandı. Yaş orta-

lamaları açısından Cushing hastalığı, sürrenal adenom ve karsinomu bulunan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Cushing sendromunda görülen semptom ve bulguların sıklığı tablo 2'de gösterildi. Hastalarda en sık rastlanan semptom ve bulguların sentripedal obezite (% 91), hipertansiyon (% 60), aydede yüzü (% 62), tüylenme artışı (% 51) ve stria (% 49) olduğu görüldü. Cushing hastalığı ile sürrenal kaynaklı Cushing sendromu karşılaştırıldığında bazal kortizol seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (tablo 3). Cushing sendromu tanısı konduktan sonra bu olguların ayırıcı tanı-

sında kullanılan 8 mg'lık DST ile Cushing hastalığında olguların 25'inde (% 81) supresyon sağlanırken sürrenal tümörlü hiç bir olguda supresyon sağlanamadı. İki hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p>0.001$ ). Dolayısıyla bu testin Cushing hastalığını ayırt etmedeki sensitivitesi % 81 ve spesifitesi ise % 100 olarak bulundu.

Sürrenal tümörü mevcut hastaların operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile tümör lokalizasyonu doğru olarak belirlendi. Cushing hastalığında hipofize yönelik BT ve/veya MR ile adenomun gösterilebilme oranı serimizde % 58 olarak saptandı.

Tablo 1. Cushing sendromlu hastaların demografik özellikleri

	Kadın	Erkek	Toplam	Yaş ort. (yıl)	Yaş aralığı
Cushing hastalığı (n)	27	4	31 (% 69)	35.4±12.8	(16-63)
Sürrenal adenomu (n)	11	-	11 (% 24.4)	29.8±9.95	(14-48)
Sürrenal Karsinomu (n)	3	-	3 (6.6)	35.5±17.7	(23-48)
Toplam	41	4	45	34±12.3	(14-63)

Tablo 2. Cushing sendromlu hastalarda görülen semptom ve bulguların sıklığı

	Cushing Hast.		Sürrenal adenomu		Sürrenal Ca		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sentripedal obezite	31	69	10	22	-	-	41	91
Aydede yüzü	21	47	6	13	1	2	28	62
Hipertansiyon	19	42.2	6	13.3	2	4.4	27	60
Hirsütizm	16	36	5	11	2	4	23	51
Erguvani stria	15	33	7	16	-	-	22	49
Gonad disfonksiyonu	15	33	5	11	-	-	20	44
Buffalo hump	11	24.4	6	13.3	1	2	18	40
Hiperglisemi	6	13	5	11	-	-	11	24
Proksimal myopati	9	20	-	-	-	-	9	20
Akne	8	18	-	-	1	2	9	20
Vulvovaginit (mikotik)	7	16	1	2	-	-	8	18
Kas güçsüzlüğü	4	9	3	7	-	-	7	16
Kemik ağrısı	5	11	1	2	-	-	6	13
Saç dökülmesi	5	11	-	-	1	2	6	13
Anksiyete-depresyon	2	4	1	2	-	-	3	6

Cushing hastalığında uygulanan primer ve sekonder tedavi şekilleri tablo 4'de özetlenmiştir. Cushing hastalığı olanların 21'inde (% 67.7) transsfenoidal adenomektomi, 5 hastaya (% 16) bilateral sürrenalektomi + hipofize yönelik radyoterapi (RT) ve 4 hastaya da (% 13) sol sürrenalektomi + hipofiz RT uygulandı. Kalan 1 hastada ise tümör apopleksisi sonucu panhipopituitarizm gelişti. Komplikasyon olarak transsfenoidal adenomektomi yapılan hastaların 1'inde panhipopituitarizm, 2'sinde geçici diyabetes insipidus, 1'inde ise kalıcı insipidus oluştu.

Transsfenoidal adenomektomi yapılan 21 hastanın 3'ünde (% 14) nüks görüldü. Nüks gelişimine kadar geçen süre sırasıyla 1.5 yıl, 3 yıl ve 6 yıl olarak belirlendi. Bilateral sürrenalektomi + hipofiz RT yapılan 5 hastanın tümünde remisyon sağlandı ve bu oran Cushing hastalarında elde edilen en yüksek remisyon oranını oluşturdu. Sol sürrenalekto-

mi + hipofiz RT yapılan 4 hastanın 2'sinde (% 50) nüks mevcuttu.

Sürrenal adenomu olan 14 hastanın tümünde uygun cerrahi girişim (unilateral sürrenalektomi) ile remisyon sağlandı. Sürrenal karsinomu olan 1 hasta cerrahi girişim ve mitotan tedavisini takiben kaybedildi.

Bilateral sürrenalektomi uygulanan hastalar arasında invazif hipofiz makroadenomu ile seyreden Nelson sendromu gelişimi gözlenmedi.

### TARTIŞMA

Cushing sendromu ACTH-bağımlı olan ve ACTH-bağımlı olmayan (adrenal otonomi) olmak üzere 2 gruba ayrılır. Yüzde 80 oranında görülen ilk grupta Cushing hastalığı, ektopik ACTH sendromu ve çok nadir olarak da ektopik CRH sendromu yer alır. Kor-

**Tablo 3.** Sürrenal tümörü ve Cushing hastalığında DST ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları

	Sürrenal tümörü (n:14)	Cushing hastalığı (n:31)	p
Bazal kortizol ( $\mu\text{g/dl}$ )	33.5 $\pm$ 11.4	30.2 $\pm$ 16.2	0.52
2 mg DXM ile supresyon (n)	- (% 0)	- (% 0)	-
8 mg DXM ile supresyon (n)	- (% 0)	25 (% 81)	< 0.001
Preop görüntüleme yöntemleri ile doğru tanı (n)	14 (% 100)	18 (% 58)	< 0.01

**Tablo 4.** Cushing hastalığında uygulanan primer ve sekonder tedavi yöntemleri

Primer tedavi modeli (n)	K		Sonuç		Sekonder tedavi Modeli	Sonuç		Takip süresi (ay)
	K	E	Rem.	Nüks		Rem.	Nüks	
Transsfenoidal					2. TSG	1	-	
Adenomektomi (n:21)*	19	2	15	3	BS	2	-	25.09 $\pm$ 17.66
BS+RT (n:5)	4	1	5	-				50.2 $\pm$ 29.05
LS+RT (n:4)	3	1	2	2	RS	2	-	29.25 $\pm$ 19.31
Tümör apopleksisi		1	-	1	-			36

TSG: Transsfenoidal girişim, BS: Bilateral sürrenalektomi, LS: Sol sürrenalektomi, RS: Sağ sürrenalektomi, RT: Radyoterapi \* 3 hasta poliklinik kontrollerine gelmemiştir.

tizol üreten unilateral adrenokortikol tümörler (adenom ve karsinomlar), bilateral makronodüler hipeplazi ve bilateral mikronodüler hiperplazi ikinci grubu oluşturur (9,10). Cushing hastalığı ACTH bağımlı olguların yaklaşık % 70-80'ini oluşturur. Kadın/erkek oranı 8/1'dir. Bizim olgu serimizde ACTH bağımlı olgular % 69 oranında olup bunların tamamını Cushing hastalığı oluşturuyordu. Bu olgularda kadın/erkek oranı 8/1 olarak bulundu.

Otonom olarak glukokortikoid salgılayan adrenal tümörler Cushing sendromlu olguların yaklaşık % 20'sini (% 17-25) oluşturmaktadır (6,11). Erişkinlerde adenom ve karsinom oranı birbirine eşittir. Bizim serimizde bu oran % 31 olarak saptanmış olup sürrenal adenomu % 24.4 ve karsinomu ise % 6.6 olarak belirlenmiştir (tablo 1). Olgularımız arasında ektopik ACTH, ektopik CRH sendromu ve ACTH'dan bağımsız bilateral nodüler hiperplazi tespit edilmemiştir.

Cushing sendromunda en sık görülen semptom ve bulgular obezite (% 85-95), hipertansiyon (% 80-90), aydede yüzü (% 70-95), hirsutizm (% 65-85) ve gonad disfonksiyonu (% 70-95)'dur (3,6,13). Bizim olgularımızda da literatürle uyumlu olarak bu semptom ve bulgular daha sık olarak görüldü (tablo 2).

Cushing sendromunun ayırıcı tanısında kullanılan 8 mg'lık DST'nin Cushing hastalarınındaki sensitivitesi % 81-92 ve spesifitesinin % 57-100 olduğu bildirilmiştir (2,4,8,9). Bizim olgu serimizde ise bu oranlar sırasıyla % 81 ve % 100 olarak bulundu (tablo 3).

Cushing hastalığında BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile hastaların ancak % 50-60'ında adenom saptanabilmektedir (3). Bizim olgularımızda bu oran % 58 olarak bulundu. Bu nedenle Cushing sendromu ayırıcı tanısında biyokimyasal tanı yöntemleri ve radyolojik tetkikler birlikte değerlendirilmektedir.

Cushing sendromunda tedavinin amacı lezyonu cerrahi olarak çıkarmak, böylece oluşabilecek hormon eksiklikleri için hayat boyu replasman tedavisi gerekebilecek hipofiz veya sürrenal hasarı oluşturmadan kortizol hipersekresyonunu normale getirmektir (6,12). Sürrenal adenomuna bağlı Cushing sendromunda seçkin tedavi metodu unilateral sürrenalektomidir (12). Bu tedavi ile bizim serimizde de başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Remisyon oranımız % 100'dür. Sürrenal karsinomuna bağlı Cushing sendromunda ise prognoz oldukça kötüdür. Beş yıllık sürvi % 30'dur (12). Tanı anında çoğu zaman tümör lokal invazyon ve uzak metastazını yapmıştır. Cerrahi şifa nadirdir. Operasyonda tümör kitlesinin tamamı uzaklaştırılmaz. Mitotan tedavisi ile hastaların % 70'inde kortizol hipersekresyonu azalır, fakat olguların sadece % 35'inde tümör kitlesi küçülür (3,12). Bu 3 sürrenal karsinomu olgumuzun ikisinde lokal invazyon (karaciğer, böbrek, retroperiton ve vena kava inferior'a), 1'inde ise karaciğer ve akciğerde metastaz mevcuttu. Bu hasta 3 yıllık takip sonunda kaybedildi. Diğer 2 hasta ise kontrollere gelmedi.

Cushing hastalığında ise hipofizde mikroadenomun saptandığı olgularda seçkin tedavi yöntemleri transsfenoidal adenomektomidir. İlk operasyonda deneyimli cerrahın elinde kür oranı yaklaşık % 80'dir. Serimizde bu oran % 71 olarak belirlendi. Nüks saptanan 3 olgudan 1'inde 2. bir transsfenoidal girişim, diğer 2'sinde ise bilateral sürrenalaktomi ile tam remisyon elde edildi (tablo 4).

Sonuç olarak Cushing hastalığında son yıllarda hipofiz cerrahisinin gelişmesiyle eskiye oranla daha başarılı sonuçlar elde edildiği, ancak bilateral sürrenalektomi + hipofiz radyoterapisi ile yüksek oranda remisyon sağlanabileceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Bertagna X: New causes of Cushing's syndrome (Editorial). *N Eng J Med* 327:1024 (1992).
2. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, et al: A comparison of the standart high dose dexamethasone supression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adronocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 78:418 (1994).
3. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB: Glucocorticoids and androgens. "Basic and Clinical Endocrinology", 5. Edition (Ed: Francis S. Greenspan and Gordon J. Strewler) A Simon and Schuster Company, 317 (1997).
4. Kaye TB, Crapo L: The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112:434 (1990).
5. Liddle GW: Tests of pitutary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 20:1539 (1960).
6. Meier CA, and Biller BMK: Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:741 (1997).
7. Nugent CA, Nichols T, Tyler FH: Diagnosis of Cushing's syndrome: single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med* 116:172 (1965).
8. Oldfield EH, Dopmann JL, Nieman LK, Chrousos GP, et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Eng Med* 325:897 (1991).
9. Orth DN: Cushing's syndrome. *N Eng J Med* 332:792 (1995).
10. Orth DN: Differential diagnosis of Cushing's syndrome (Editorial). *N Eng J Med* 325:957 (1991).
11. Orth DN, Liddle GW: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Eng J Med* 285:243 (1972).
12. Trainer PJ and Besser M: Cushing's syndrome: Therapy directed at the adrenal glands. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:571 (1994).
13. Yanovski JA, and Cutler GB: Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:487 (1994).