

# Ektopik ACTH salgılayan bronkojenik karsinoid tümör

Nadire KÜÇÜK, Murat SUHER, Eyüp KOÇ

## SUMMARY

### Bronchogenic carcinoid tumor secreting ectopic ACTH

*Ectopic ACTH production is one of the etiological causes of Cushing's syndrome due to increased cortisol production. Bronchial carcinoid tumors can also secrete ACTH and cause Cushing's syndrome.*

*Cushing syndrome diagnosed in patient who admitted our clinic with high blood pressure, swelling and flushing on face and neck, weight gain, weakness. After investigations toward etiology bronchial carcinoid tumor secreting ectopic ACTH was detected in patient. In this report, Cushing syndrome associated with bronchial carcinoid tumor was discussed accompanied with literature.*

**Key words:** Cushing's syndrome, bronchial carcinoid tumor, ectopic ACTH

**Anahtar kelimeler:** Cushing sendromu, bronşiyal karsinoid tümör, ektopik ACTH

Geçmişte "bronşiyal adenomlar" olarak tanımlanan bronşiyal karsinoid tümörler nadir görülen pulmoner neoplazmlardır (1). Bronşiyal mukozadaki Kulchitsky hücrelerinin nöroendokrin diferansiyasyonu sonucu meydana gelirler. Bu hücreler amin prekürsör gerialim ve dekarboksilasyon (APUD) sisteminin bir parçasıdır. Karsinoid tümörler; çeşitli nörotransmitterler, katekolamin ve hormonlar sekrete edebilirler. ACTH sekresyonuna bağlı olarak bronşiyal karsinoid tümörler, Cushing sendromuna neden olabilmektedir (2). Kliniğimizde pulmoner karsinoid tümörün neden olduğu bir Cushing sendromu olgusunda, tümör eksizyonunu takiben klinik ve laboratuvar testlerinde tamamiyle düzelme gözlemlendi.

## OLGU

32 yaşında erkek hasta, 2003 Şubat ayında kliniğimize kan basıncı yüksekliği, yüzde ve boyunda kızarıklık, şişlik, kilo artışı, dizlerde ağrı ve halsizlik şikayetleri ile kabul edildi. Hasta-

nın şikayetleri başvurmadan 3 ay önce başlamıştı. 160/120 mmHg'a ulaşan kan basıncı yüksekliği olmuştur. Hipertansiyon için çeşitli antihipertansifler kullanmış, ancak fayda görmemişti. Yüzünde, boynunda kızarıklık ve şişlik olmuş, 3 ayda 10 kg almış, 2 ay önce de sırt ve kollarda sivilce çıkmaya başlamıştı. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik incelemede; kan basıncı başlangıçta 120/80 mmHg idi, ancak antihipertansif kullanıyordu, izlem sırasında kan basıncı yükseklikleri oldu. Ateş 36.5°C, bilinci açık ve koopere idi. Boy 168 cm, kilo 78 kg, vücut kitle indeksi 28 kg/m<sup>2</sup> idi. Yüz eritemli ve telenjektazikti. Ensedede buffalo hörgücü tipinde şişlik mevcuttu. Sırt, göğüs cildi ve kollarda dirseklere kadar yer yer hiperpigmente akneiform lezyonlar izleniyordu. Tiroid ++ diffüz palpable idi.

Laboratuvar incelemesinde; Hb 17.5 g/dl, htc % 50, beyaz küre 12.700/mm<sup>3</sup>, nötrofil (7790/mm<sup>3</sup>) yüksek, eozinofil (176/mm<sup>3</sup>) normal, trombosit 262.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 8 mm/saat idi. Biyokimyasal incelemede, serum sodyum (152 mEq/L), LDH (573 u/L) düzeylerinde artış, HDL (33 mg/dl) ve potasyum (3.2 mEq/L) düzeylerinde düşüklük dışında patoloji saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri, serum aldosteron düzeyi, tümör belirteçleri (β-hCG, AFP, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, PSA) normal bulundu. 24 saatlik idrarda bakılan VMA (2.8 mg/24 saat) ve 5-HIAA (5.63 mg/24 saat) normal düzeylerdeydi. Serum ACTH (150 pg/ml), sabah kortizolü (> 50 µg/dl), akşam kortizolü (>50 µg/dl), uyku kortizolü (>50 µg/dl) artmış, diurnal varyasyon bozulmuştu. 1 mg, 2 mg ve 8 mg deksametazon supresyon testleri ile baskılanmadı. İdrarda serbest kortizol bakılmadı.

Akciğer grafisi normaldi. Tüm abdomen US'de minimal hepatosteatoz dışında patolojik bulgu saptanmadı. Üst abdomen tomografi ve hipofiz MRG normal bulundu. Toraks tomografisinde sağ hemitoraksta, orta lobda 1 cm boyutunda pulmoner nodül tespit edildi. Pulmoner nodül eksize edildi ve patoloji sonucu karsinoid tümör olarak geldi. Operasyonu takiben hastanın fizik muayene ve laboratuvar bulguları normale döndü.

## TARTIŞMA

Hiperkortizolizm % 75-90 oranında hipotalamohipofizer adenoma, % 15-20 adrenal tümöre, % 5-15 ektopik ACTH salgılayan tümöre bağlıdır (7).

Ektopik ACTH salgımasına ve buna bağlı olarak Cushing sendromuna neden olan tümörler % 50 oranında akciğerde bulunur (8). Sıklık sırasına göre; bronşiyal karsinoid tümörler, bronkojenik karsinoma (*sıklıkla küçük hücreli alt tipi*), timus karsinomu, pankreas adacık hücre tümörleri, tiroid medüller karsinomu, feokromasitomadır (9).

Bronşiyal karsinoid tümör nöroendokrin kökenlidir. Bu tümörler APUDoma olarak da adlandırılmaktadır. Ortalama 40 yaş civarında kadın ve erkeklerde eşit olarak görülür. Büyük çoğunluğu santral yerleşimlidir (3). Olgumuzun yaşı ve tümör yerleşimi literatür ile uyumludur. Bronşiyal karsinoid tümörler pulmoner neoplazilerin % 5'ini oluştururlar. Bazıları asemptomatik olup, göğüs radyografilerinde şans eseri bulunurlar. İmmünohistokimyasal olarak nöron özgül enolaz, kromogranin A, ACTH,  $\alpha$ -hCG,  $\beta$ -hCG, kalsitonin sekrete ettikleri gösterilmiştir (3). Bu nedenle, bronşiyal karsinoid tümörler Cushing sendromu gibi rezeksiyon sonrası düzelen paraneoplastik sendromlara neden olabilirler. Bronşiyal karsinoid tümörler nadir de olsa karsinoid sendroma neden olabilir ve bu olgularda; yüzde ateş basması, bronkokonstriksiyon, ishal ve kardiyak valvüler lezyonlar görülebilir (2). 24 saatlik idrarda 5-HIAA atılımı artmıştır. Bu karsinoid sendrom tanısında altın standarttır. Ancak, karsinoid sendrom gelişmeyen karsinoid tümörlerde, idrarda 5-HIAA atılımı artışı izlenmeyebilir (1). Hastamızda da karsinoid sendrom gelişmediğinden 24 saatlik idrarda 5-HIAA atılımı artmamıştı. Serotonin salgısı az miktarda olan karsinoid tümörlerde, platelet serotonin düzeyi bakılması daha duyarlı olabilir (10).

Yavaş büyüyen ve nadiren hiler lenf nodu dışına metastaz yapan tümörler olduklarından konservatif rezeksiyona uygun tümörlerdir. Fakat, bazen geç rekürensler olabilir. Shrager ve ark.'nın çalışmasında, ACTH salgılayan bronkopulmoner karsinoid tümörler tipik karsinoid tümörlerin daha agresif bir varyantı olarak belirtilmiş ve bu hastalardaki rekürens oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

Bronşiyal karsinoid tümörler, akciğer grafisinde veya hastamızda olduğu gibi akciğer tomografisinde pulmoner nodül şeklinde görülebilir. Ancak, zaman zaman lezyonun tanınmasında standart radyolojik tetkiklerin

yetersiz kalması sözkonusudur. Böyle durumlarda, anti-kromogranin A ve B monoklonal antikoları ile immüno-sintigrafi ve  $^{111}\text{In}$ -Octreoscan ile sintigrafi yapılmasının yararlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Bier ve ark.'nın bildirdiği seride olduğu gibi, olguların % 50'sinden fazlasında Cushing kliniği etiyolojik tümörün saptanmasından aylar, hatta yıllar öncesinde mevcuttur. Bu durum hastaların çoğuna palyatif bilateral adrenalectomi ve/veya hipofizektomi uygulanmasına sebep olmaktadır (4). Hastamızda, tümörün erken saptanmasıyla rezeksiyon sağlanmış ve radikal tedavi mümkün olmuştur.

Sonuç olarak; Cushing sendromu etyolojisi araştırılarken ektopik ACTH salgılayan tümörlerden biri olan pulmoner karsinoid tümör akla getirilmeli ve dikkatle lokalize edilmelidir. Üzerinde durulması gereken diğer bir konu da, ACTH salgılayan pulmoner karsinoid tümörlerin agresif seyirli olabilmeleridir (6). Bu nedenle, hastaların sık aralıklarla kontrollere çağrılmaları gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Davila DG, Dunn WF, Tazelaar HD, Pairolero PC: Bronchial carcinoid tumors. Mayo Clin Proc 68(8):795-803, 1993.
2. Jensen RT: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Ed. McGraw-Hill, New York, 596-597, 2001.
3. Liu HR, Liu TH, Lu ZL: Pathological study on thoracic carcinoids accompanied with Cushing's syndrome. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 23(6):351-4, 1994.
4. Bier B, Seitz G, Weinheimer B: Cushing syndrome-a leading symptom in bronchial carcinoid. Klin Wochenschr 66(7):314-22, 1988.
5. Carretta A, Chiesa G, Magnani P, Songini C, Melloni G, Zanni P, Grossi A: Imaging of bronchial carcinoid tumors associated to Cushing syndrome with  $^{111}\text{In}$ -Octreoscan scintigraphy and immunoscintigraphy with anti-chromogranin monoclonal antibodies. J Cardiovasc Surg 38(2):191-4, 1997.
6. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, Torchiana DF, Grillo HC, Mathisen DJ: Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. J Thorac Cardiovasc Surg 114(3):367-75, 1997.
7. Stewart PM: Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Saunders, Philadelphia, 491-551, 2003.
8. Schteingart DE: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 723-728, 2001.
9. Gagel RF: Cecil Textbook of Medicine. 21th Ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1048-1049, 2000.
10. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA: Clinical chemistry of serotonin and metabolites. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 747(1-2):33-48, 2000.