

# ACTH Salgılayan Bronşiyal Karsinoidin Neden Olduğu Ektopik Cushing Sendromu Olgusu

## A Case of Ectopic Cushing Syndrome Caused by ACTH-Releasing Bronchial Carcinoid

Burçin Çelik<sup>1</sup>, Uğur Avcı<sup>2</sup>, Ayşegül Atmaca<sup>2</sup>

### Özet

Küçük hücreli akciğer kanseri ve bronkopulmoner karsinoid tümörler ektopik ACTH salınımının en sık nedenidir ve oldukça nadir bir durumdur. Bu makalede ACTH salgılayan bronşiyal karsinoid tümörünün neden olduğu ektopik Cushing sendromlu olguyu sunduk. Bilinç bulanıklığı ve konuşamama şikayetleri acil servise başvuran 65 yaşında kadın hastada hipoglisemi, hipopotasemi, hiperkortizolemi ve ACTH yüksekliği saptandı. Hastanın hipofiz ve batin MR'da patoloji saptanmadı. Hastada hipofizer MR'ın normal olması ve bilateral inferior petrozal sinüs örneklemesinde santral/periferik ACTH gradientinin 2'nin altında olması ektopik ACTH salınımını düşündürdü. Toraks BT'de sağ üst lob apikal segmentte 12x10 mm subplevral nodül izlendi, PET-BT görüntüleme patolojik FDG tutulumu izlenmedi. Hastaya genel anestezi altında VATS wedge rezeksiyon uygulandı ve histolojik incelemede tipik bronşiyal karsinoid tanısı kondu. Hasta postoperatif 5. gününde haliyle ile taburcu edildi. Karsinoid tümöre bağlı ektopik Cushing sendromlu olgularda 5 yıllık sağkalım %70 olarak bildirilmekle birlikte 60 yaş üstü hastalarda prognoz daha kötü olduğu rapor edilmektedir. Cerrahi olarak kaynağın ortadan kaldırabilmesi hastanın tedavisindeki en önemli adımdır.

**Anahtar Sözcükler:** Akciğer, Cushing sendromu, ektopik, karsinoid tumor.

### Abstract

Small cell lung cancer and bronchopulmonary carcinoid tumors are the most common causes of an ectopic release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release. In this article, a patient with Cushing syndrome caused by an ACTH-releasing bronchial carcinoid tumor is presented. A 65-year-old female patient was admitted to the emergency service with the complaints of blurred consciousness and loss of speech, and was diagnosed with hypoglycemia, hypopotasemia, hypercortisolemia, and a high ACTH level. Magnetic resonance images (MRI) of the pituitary gland and the abdomen revealed no pathology. Since the pituitary MRI was normal, and her central/peripheral ACTH gradient was less than 2 in bilateral inferior petrosal sinus sampling, it was considered to be a case of ectopic ACTH release. A thorax computed tomography (CT) revealed a 12x10 mm subpleural nodule at the right upper lobe apical segment. Pathological fludeoxyglucose involvement was not observed in PET-CT imaging. The patient underwent video-assisted thoracoscopic surgery wedge resection under general anesthesia and was diagnosed with typical bronchial carcinoid based on a histological study. She was discharged (in that condition) on the fifth postoperative day. Although the survival rate in patients with ectopic Cushing syndrome caused by carcinoid tumor has been reported to be 70%, the prognosis in patients over 60 is worse. The surgical elimination of the source is the most significant step in treatment.

**Key words:** Lung, Cushing syndrome, carcinoid tumor, ectopic.

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Samsun

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

**Başvuru tarihi (Submitted):** 01.11.2017 **Kabul tarihi (Accepted):** 15.02.2018

**İletişim (Correspondence):** Burçin Çelik, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun  
**e-mail:** cburcin@hotmail.com



Ektopik ACTH salınımı oldukça nadir bir durumdur ve literatürde ilk tanımlanan paraneoplastik endokrin sendrom olup tüm ACTH-bağımlı Cushing sendromu olgularının sadece %10-20'sini oluşturur (1,2). Nöroendokrin tümörler özellikle de bronkopulmoner karsinoid tümörler ve küçük hücreli akciğer kanseri ektopik ACTH salınımına bağlı Cushing sendromunun en sık nedenleridir. Dünya genelinde bronkopulmoner karsinoid tümör oranı 0,2-2/100000'dir. Ektopik ACTH salınımının kaynağı tespit edildiğinde gereken tedavi odağın cerrahi olarak çıkarılmasıdır (1-3).

Bu makalede, ACTH salgılayan bronşiyal karsinoid tümörünün neden olduğu ektopik Cushing sendromlu olguyu sunduk.

## OLGU

Bilinç bulanıklığı ve konuşamama şikâyetleri ile acil servise başvuran 65 yaşında kadın hastada hipoglisemi, hipopotasemi, hiperkortizolemi ve ACTH yüksekliği saptandı. Özgeçmişinde; hipertansiyon, diyabet, karaciğer yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği tanıları olan hastada bilateral plevral effüzyon mevcuttu. Daha önce histerektomi ve kolesistektomi ameliyatları geçiren hasta 7 paket/yıl sigara kullanıcısıydı.

Laboratuvar değerleri; ACTH 177,51 pg/mL, kortizol 63,44 µg/dL, parathormon 68,66 pg/mL, GGT 824 U/L, ALT 98 U/L, AST 93 U/L, ALP 356 U/L, sedimentasyon 31 mm/saat, PO<sub>2</sub> 45,8 mmHg, PCO<sub>2</sub> 30,9 mmHg, SatO<sub>2</sub> %83, pH 7,57 idi. İki gün Dexametazon süpresyon testi sonrasında kortizol değeri 34,62 µg/dL (Normal: <1,8 µg/dL) olarak ölçüldü. Hipofiz MR'da ve batin MR'da patoloji saptanmadı. Hastada hipofizer MR'ın normal olması ve bilateral inferior petrozal sinüs örneklemesinde santral/periferik ACTH gradientinin CRH öncesi 2'nin altında CRH (kortikotropin releasing hormon) uygulaması sonrasında 3'ün altında olması ektopik ACTH salınımını düşündürdü (Tablo 1).

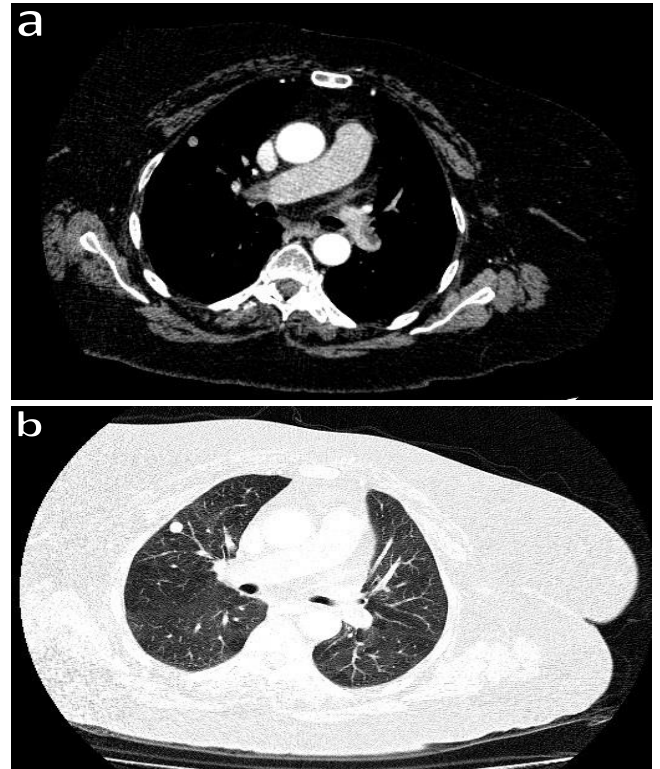
Toraks BT'de aksiyal kesitlerde sağ üst lob apikal segmentte 12x10 mm subplevral nodül izlendi (Şekil 1a ve b). PET-BT görüntülemesinde tüm vücutta patolojik FDG tutulumu izlenmedi. Sağ akciğer üst lobdaki lezyonun ektopik odak olduğu düşünülerek cerrahi tedavi kararı alındı. Komorbid hastalıklar nedeniyle anesteziyoloji kliniği tarafından preoperatif incelemede ASA III olarak değerlendirilen hastaya genel anestezi altında fleksibl bronkoskopi ve VATS wedge rezeksiyon uygulandı (Şekil 2). Fleksibl bronkoskopiye her iki bronşiyal sistem normal olarak izlendi ve endobronşiyal lezyon tespit edilmedi. Sağ üst lob apikal segmentten eksize edilen materyalin histolojik incele-

mesinde tipik bronşiyal karsinoid tanısı kondu. Postoperatif dönemde hastanın serum ACTH değeri 88,3 pg/ml'ye, serum kortizol değeri 24,52 µg/dL'ye geriledi ve 1 mg Dexametazon süpresyon testi sonrasında kortizol değeri 2,24 µg/dL olarak ölçüldü. Genel durumunun düzelen hasta postoperatif 5. gününde salahlık ile taburcu edildi. Takiplerinde hasta postoperatif 5. ayda karaciğer yetmezliği ve genel durum bozukluğu nedeniyle kaybedildi.

Tablo 1: Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme.

ACTH (pg/ml)	SAĞ İPS	SOL İPS	PERİFERİK VEN	SANTRAL/PERİFERİK
-5.dk	171	154	132	1,29
0.dk	158	153	135	1,17
3.dk	164	176	120	1,36
5.dk	158	153	117	1,35
8.dk	163	166	113	1,44
10.dk	181	179	117	1,54
15.dk	172	171	128	1,34

İPS: inferior petrozal sinüs; ACTH: adrenokortikotropik hormon



Şekil 1a ve b: Toraks BT aksiyal kesitlerde sağ üst lob anterior segmentte 12x10 mm ebadında nodüler lezyon.

## TARTIŞMA

Cushing sendromu, ilk kez 1932 yılında Harvey Williams Cushing tarafından tanımlanmış olan kortizol hormonunun olağanın üstünde bir düzeyde olduğu durumlarda

ortaya çıkan belirtiler ve bulguların bütünüdür. Ektopik Cushing sendromu ise tüm Cushing olgularının %10-20'sini oluşturur ve ilk olarak Liddle tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır (2-5). Ektopik Cushing sendromlu olguların yaklaşık %3-50'si bronşiyal karsinoid tümörlere bağlıdır. Diğer nedenler; küçük hücreli akciğer kanseri, timik karsinoidler, pankreatik nöroendokrin tümörler, feokromasitoma ve tiroid karsinomlar olup %12-36'sında kaynak tespit edilemez (2,4).

Ektopik ACTH sekresyonundaki semptomlar genellikle hiperkortikolizm semptomlarına benzer. En sık; obesite, kilo alma, pleatöre, ay yüz, ince cilt ve arteriyel hipertansiyon izlenir. Maligniteye bağlı ektopik Cushing sendromlu hastalarda semptomlar daha ağırdır ve hastalık daha hızlı seyreder, çünkü yüksek serum ACTH değeri ve yüksek kortizol sekresyonu söz konusudur (6).



**Şekil 2:** Cerrahi eksizyon materyalinde subplevral yerleşimli karsinoid tümör.

Tanı için hipofiz bezi manyetik rezonans görüntüleme ile araştırılmalıdır. Radyolojik olarak patoloji tespit edilmediğinde ektopik Cushing sendromu tanısında bilateral inferior petrozal sinüs örneklemesi kullanılmaktadır. Bu yöntem girişimsel radyoloji yöntemi olup bazal ve kortikotropin salgılatıcı hormon veya desmopressinle uyarılmış durumda periferik ve her iki petrosal sinüsten alınan kan örneklerindeki ACTH düzeylerinin karşılaştırılması esasına dayanır. Eğer işlem esnasında santral ve periferik kan örnekleri arasında santral lehine bir yükseklik varsa santral ACTH salınımını; yoksa ektopik bir odaktan ACTH salınımını düşündürür.

Diğer tanı yöntemleri; bilgisayarlı tomografi, kolonoskopi, somatostatin reseptör sintigrafisi, PET BT, 68Ga-DOTA-peptide PET-BT'dir (2). 18F-FDG PET'in ektopik ACTH sekrete eden odağı tespitinde duyarlılığı %64, pozitif prediktif değeri %53 olarak bildirilmektedir (3).

Ektopik Cushing sendromunda genel sağ kalım; 1 yıllık %84, 5 yıllık %70 olarak bildirilmektedir (2). Karsinoid tümöre bağlı ektopik Cushing sendromlu olgularda 5 yıllık sağkalım %70 olarak bildirilmekle birlikte 60 yaş üstü hastalarda prognoz daha kötü olduğu (5 yıllık sağ kalım %52&%81) rapor edilmektedir. En iyi sağ kalım oranı bronşiyal karsinoide bağlı olgularda izlenmekte ve bu oran %84 civarındadır. Uzak metastazlı olgularda prognoz azalmaktadır ve 5 yıllık sağ kalım %61'e kadar gerilemektedir (2).

Cerrahi olarak kaynağın ortadan kaldırabilmesi hastanın tedavisindeki en önemli adımdır. Ektopik Cushing sendromlu olguların %40'ında radikal cerrahi tedavi uygulanabilmekte ve %80'inde kür sağlanabilmektedir. Bronşiyal karsinoidli olguların yaklaşık %70'inde küratif cerrahi sağlanabilmekte ve mediastinal lenf nodlarında metastaz bile çıksa radyoterapi gerekmemektedir (2). Literatürdeki en geniş serileri olan Davi ve ark. (2) serisinde 110 olgunun 45 bronşiyal karsinoidli olgu olup bu olguların 37'sine (%82) cerrahi tedavi uygulanmıştı. Olgumuz; cerrahi tedavi sonrası kortizol değerlerinde ve genel durumda düzelme oldu ancak birçok komorbid hastalıklar olması nedeniyle postoperatif 5. ayda kaybedildi.

Sonuç olarak, oldukça ender rastlanan ektopik Cushing sendromunda odak tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. Etiyolojinin karsinoid tümör olduğu olgularda cerrahi tedavi tercih edilmelidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## YAZAR KATKILARI

Fikir - B.Ç., U.A., A.A.; Tasarım ve Dizayn - B.Ç., U.A., A.A.; Denetleme - B.Ç., U.A., A.A.; Kaynaklar - B.Ç., U.A.; Malzemeler - B.Ç., U.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme - B.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - B.Ç., A.A.; Literatür Taraması - B.Ç.; Yazıyı Yazan - B.Ç., U.A., A.A.; Eleştirel İnceleme - B.Ç., U.A., A.A.

## KAYNAKLAR

1. Vrkljan M, Vizner B, Zawawi A, Bekic M, Gorecan M, Grbac I. Ectopic ACTH secretion and Cushing's syndrome. Acta Clin Croat 2000; 39:77-81. [\[CrossRef\]](#)

2. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinology* 2017; 176:451–59. [\[CrossRef\]](#)
3. Li WY, Liu XD, Li WN, Dong SY, Qu XH, Gong SL, et al. Paraneoplastic Cushing's syndrome associated with bronchopulmonary carcinoid tumor in youth: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016; 12:69-72. [\[CrossRef\]](#)
4. Zhang HY, Zhao J. Ectopic Cushing syndrome in small cell lung cancer: A case report and literature review. *Thorac Cancer* 2017; 8:114–7. [\[CrossRef\]](#)
5. Liddle GW, Island DP, Ney RL, Nicholson WE, Shimizu N. Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome. Ectopic "adrenocorticotropin" produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1963; 111:471–5.
6. Cieszyński L, Berendt-Obołończyk M, Szulc M, Sworczak K. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol* 2016; 67:458-71. [\[CrossRef\]](#)