

CUSHİNG SENDROMU İLE SEYREDEN BİR SÜRRENAL KARSİNOM OLGUSU

Can DOLAPÇIOĞLU¹, Birsal KAVAKLI², Koray TUNCER¹, Didem KILIÇ³,
Erdem AKTUNÇ³, Mahmut GÜMÜŞ³, Semra AKTAŞ³, Ali YAYLA⁴

Sürrenal karsinoma, Cushing sendromunun nadir sebeplerindedir. Bu yazıda Sürrenal karsinomaya bağlı bir Cushing sendromu olgusu sunulmuştur. Olguya klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile Cushing sendromu ve adrenal tm tanısı konmuş ve opere edilmiştir. Tümörün olabildiğince rezeksiyonundan sonra o.p' DDD tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 6. ayında yaygın sistemik metastazlar, tromboflebit ve DIC tablosu gelişen hasta kaybedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sürrenal karsinom, Cushing sendromu, o.p' DDD (mitotan)

A CASE OF SURRENAL CARCINOMA WITH CUSHING'S SYNDROME

Adrenal carcinoma is one of the rare causes of Cushing's syndrome. In this article a case who has Cushing's syndrome due to adrenal carcinoma has been reported. The case was diagnosed as Cushing's syndrome and adrenal carcinoma by the help of clinical signs, laboratory tests and imaging techniques and then operated. After subtotal resection of the carcinoma patient treated with o.p' DDD in dose 6 g/d. Unfortunately the patient passed away because of systemic metastasis, deep vein thrombosis and DIC six months after operation.

Key Words: Sürrenal carcinoma, Cushing Syndrome, cortisol, o.p' DDD (mitotane).

Adrenokortikal karsinomlar nadir neoplazmlardandır. Tüm kanserlerin % 0.05 ile % 2' sini oluştururlar¹. Adrenal karsinoma ACTH' ya bağlı olmayan Cushing Sendromu nedenidir ve etyolojisi bilinmemektedir². Cushing Sendromu kronik glukokortikoid artışının sonucudur³.

CUSHİNG SENDROMU'NUN SEBEPLERİ ²

1-ACTH' ya bağlı Cushing sendromu sebepleri:

- İyatrogenik (ACTH1-39 veya Synacthen, ACTH1-24 tedavisi ile)
- Cushing Hastalığı (Cushing Sendromu'nun %80 nedenidir)
- Ektopik ACTH sendromu
- Ektopik CRF sendromu
- Makroskopik bilateral nodüler hiperplazi

2-ACTH' ya bağlı olmayan Cushing Sendromu sebepleri :

- İyatrogenik (farmakolojik dozda prednisolone, deksametazon verilmesi)
- Adrenal adenoma
- Adrenal karsinoma
- Carney's sendromu
- McCune - Albright sendromu
- Alkole bağlı Cushing
- Gastrik inhibitör polipeptid (GIP)' e bağlı adrenal hipersensitivitesi

Cushing sendromunun yaklaşık %10-15' inin sebebi adrenal tümörlerin salgıladığı kortisoldür³. Sürrenal

karsinomu, birinci pikini çocuklukta, ikinci pikini dördüncü beşinci dekatta yapar⁵.

OLGU

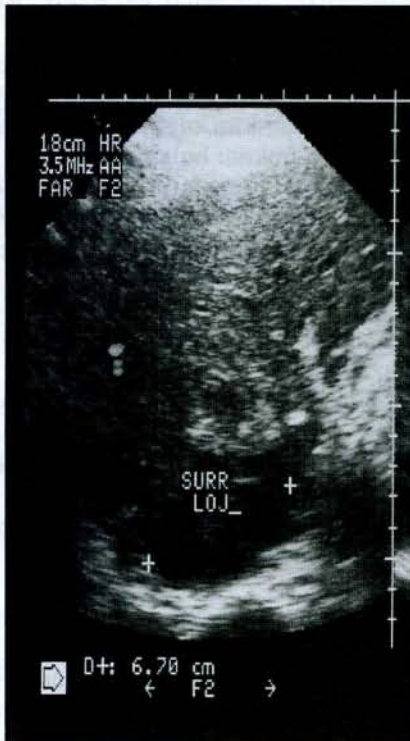
Y.K. 33 yaşında serbest meslek sahibi erkek hasta. Bir yıl öncesine kadar hiçbir şikayeti olmayan hastanın bir yıldan beri devam eden halsizliği olmuş. Halsizliği yavaş yavaş ilerleyen ve kilo artışı da olan hastanın vücudunda morarmalar olunca bir doktora başvurmuş ve lokal pomadlar verilmiş. Ayrıca kan basıncı 200/120 mmHg civarlarında seyredince, hipertansiyon tanısı ile bir yıl boyunca anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) kullanmış. Daha sonraki kontrollerinde batin USG normal olarak gözlenmiş, bu arada polisitemi saptanıp hastaya üç kez flebotomi uygulanmış. Üç ay önce konuşmada peltekleşme şikayeti olmuş. Bir ay önce de hastada öksürük ve kanlı balgam şikayeti olunca göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Hastada tüberkülozdan şüphelenip araştırılmaya başlanmış. Yapılan tetkikler sonucu hastada hipertansiyon ve hipokalemi saptanarak kliniğimize sevk edilmiş. Primer hiperaldosteronizm, Cushing Sendromu, Renovasküler hipertansiyon ön tanısı ile tetkik ve tedavi için yatırıldı.

Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu. Soy geçmişinde annesinde hipertansiyon ve kalp hastalığı mevcut idi. Yirmi yıldır günde bir paket sigara kullanmaktaydı. Fizik muayenede; genel durum iyi, şuur açık, aktif, koopere ve hasta obez görünümdeydi. Yüzde pleotorik, cushingoid görünüm vardı. Ayrıca karın alt bölgesinde mor

renkli strialar mevcuttu. Sırtında ise buffalo hörgücü vardı. Extremitte muayenesinde hastanın sol bacağına derin ven trombozu mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde bir özellik yoktu. TA:180/120 mmHg (yatarken), NDS: 92/dk düzenli, periferik nabızlar açıktı. Tüm kalp odaklarında S1, S2 normal, ek ses ve üfürüm yoktu. Batın rahat, organomegali yok. Diğer sistem muayene bulguları normaldi.

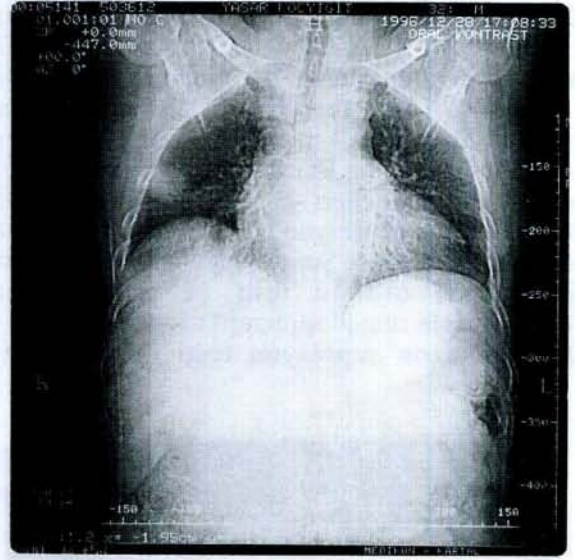
Laboratuvar bulguları; glukoz: 98-83-153 mg/dl, üre: 19-16-9 mg/dl, kreatinin: 1,02-1,1 mg/dl, kolesterol: 226-224 mg/dl, trigliserid: 212-254 mg/dl, HDL: 33 mg/dl, AST: 23-27 U/L, ALT: 70 U/L, LDH: 854-898 U/L, CPK: 78 U/L, GGT: 70-83 U/L, ALP: 148-142 U/L, P-ACP: 0,6 U/L, amilaz: 168 U/L, total bilirubin: 0,6 mg/dl, total protein: 5,8 g/dl, albümin: 3,3 g/dl, globülin: 2,5 g/dl, Na⁺ : 154 - 143 mEq/l, K⁺ : 2,7 - 2,6 - 3,4 mEq/l, Ca⁺⁺ :9,5 - 9,99 mg/dl. Lökosit: 9.000 - 10.200 - 5.800 /mm³ ; Hct: %55 - 50,5 - 50,1, Trombosit: 226.000-229.000-172.000 /mm³ , Eritrosit: 4.69x10 - 5,53x10 /mm³ , MCV: 89,1 fl, MCH:30,6 pg, MCHC: 34,6 g/dl, Formül lökosit: Parçalı: %72, Lenfo: %19, Mono: %8, Eo: %1, ESR: 23 mm/st, PT: 14" (13"). APTT: 28" (32") idi.

Tam idrar tahlilinde; Dansite 1015, protein eser, şeker (-), bilirubin (+), sedimentte 2-3 lökosit ve kalsiyum oksalat kristali, nadir hyalen silendir görüldü. PA - Akciğer Grafi: Kalp bölgesi doğal. Sağ akciğer orta lobda periferde 3x3 cm boyutlarında metastatik lezyon.



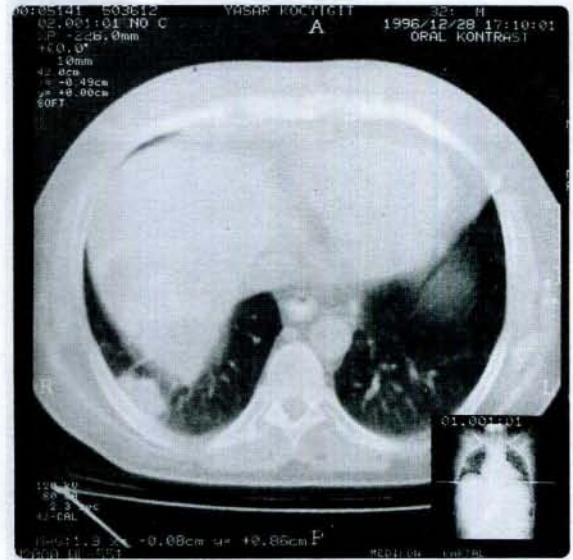
Şekil 1. Sağ sürrenal lojuna uyan bölgede ekstrarenal 11x8 mm. boyutlarında konturları düzensiz heterojen solid kitle.

Batın USG: Sağ sürrenal lojuna uyan bölgede extrarenal 11x8 mm boyutlarında konturları düzensiz heterojen solid kitle. Karaciğer, safra kesesi ve mesane normal (Şekil 1).



Şekil 2. Her iki akciğer periferik sahada nodüler infiltratif odaklar.

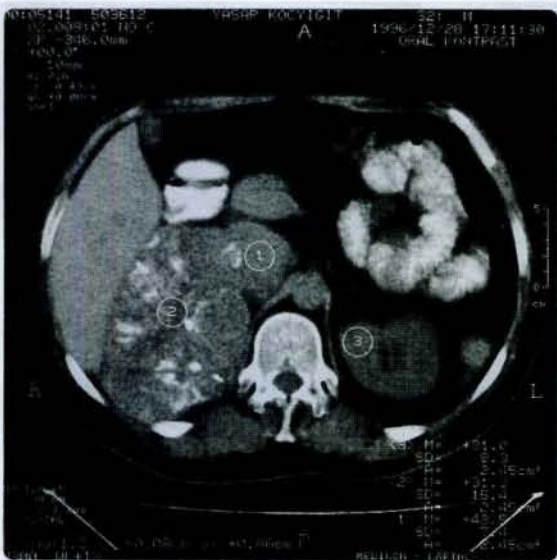
Toraks ve batın CT: Sağ sürrenal lojda karaciğer, sağ böbrek üst pol ve paraaortakaval alana invaze geniş tümör, sol subdiyafragmatik-intralienal alanda nodüller, her iki akciğer periferik sahada nodüler infiltratif odaklar tespit edilmiş (Şekil 2-3-4-5). Sonuç: Sürrenal tümör + Yaygın metastaz. Kemik Sintigrafisinde; sağ klavikulada, kostalarda



Şekil 3. Akciğerlerde nodüler infiltratif odaklar.

(sol anterior 2,3, sağ anterior 4), dorsal 11. vertebrada hiperfiksasyonlar. Ayrıca kraniumda, kostalarda, sol sakroiliak eklemden ve her iki tibia da heterojen tutulumlar. Sonuç: Sintigrafik olarak sekonder kemik metastazları.

Hipertansiyon etyolojisini araştırmak üzere yatırılan hastaya yapılan USG, BT, tetkikleri sonucu sürrenal karsinoma bağlı Cushing Sendromu ve akciğer, karaciğer, kemik metastazı ön tanıları konuldu. Hastanın hipopotasemisi saptandığı için 40 mEq/gün K⁺ replasmanı uygulandı. Hastanın bazal hormon değerleri DHEA-SO4: 275,5 mg/dl, 17-Alfahidroksiprogesteron: 47,0 ng/ml, Testosteron: 1,8 ng/ml, Androstenodion: 11,3 ng/ml, sabah kortizol düzeyi: 40,4 mg/dl, ACTH: 173,8 pg/ml olarak bulundu. 1 mg Deksmetazon supresyon testi sonrası kortizol değeri 45,3 mg/dl bulundu. 2 mg Deksmetazon supresyon testi denendi ve kortizol 45,9 mg/dl ölçüldü. Supresyon gözlenmedi. Hasta hipertansif olduğu için ve görüntüleme yöntemleriyle tümör saptandığı için, yüksek doz Deksmetazon supresyon testi uygulanmadı.



Şekil 4-5 : Sağ sürrenal lojda karaciğer, sağ böbrek üst pol ve paraaortokaval alana invaze geniş tümör.

Sol bacakta derin ven trombozu için önce Fraxiparine® 2x0,3 ml s.c başlandı, cevap alınmayınca 1000 U/saat heparin perfüzyonu başlandı. Heparin tedavisinin ardından hastada sol kolda purpuralar belirdi. Heparin kesildi. Hastadan pıhtılaşma testleri gönderildi. Testler normal sınırlarda idi. FDP 20 mg/dl' den fazla olarak gözlemlendi. Ön planda maligniteye sekonder DIC geliştiği düşünüldü. Hastanın tedavisine tekrar Fraxiparine® 2x0,3 ml s.c olarak devam edildi. Hastanın trombozunda bir gerileme gözlenmedi. Tansiyon yüksekliği için Nidilat kaps. 4x1 ve Cardura 2 mg 2x1 verildi, belirgin bir regülasyon sağlanamadı. Medikal tedavilere rağmen hastanın kliniğinde gerileme olmaması üzerine tümörün cerrahi tedavi ile küçültülüp, ardından Mitotane tedavisine geçilmesine karar verildi. Hasta Genel Cerrahi Servisinde opere edildi.

TARTIŞMA

Sürrenal kanserler nadir malinitelere dendir ve tüm kanserlerin % 0,05 ile % 2' sini kapsar¹. Sürrenal kanser ilk pikini çocuklukta yaparken, ikinci pikini 40 ve 50'li yaşlarda yapar ve bu hastaların %70'inde sürrenal kanser ile birlikte hormonal sendromlar bulunur⁵.

Olgumuzda yüz ve vücut görünümü, striaların bulunması, ciltte morarmaların oluşu ve hipertansiyon, Cushing Sendromunu akla getiriyordu. Bazal kortizol düzeyi yüksekti. Ancak bazal ACTH düzeyi de yüksekti ve kortizol düzeyi 1 ve 2 mg Deksmetazon supresyonu ile baskılanamamıştı. Sürrenal kaynaklı, ACTH'ye bağlı olmayan Cushing Sendromunda ACTH düzeyinin ölçülemeyecek seviyede olması beklenir. Bu nedenle karsinomun, ektopik ACTH veya CRH salgılamasının mümkün olabileceğini düşündük, ancak doğrulama imkanı bulamadık.

Sürrenal kanserin metastatik alanları akciğerler (%71), lenf nodları (%68), karaciğer (%42) ve kemiktir (%26) (6). Sürrenal karsinoma şöyle evrelendirilir :

Stage 1: Tümör 5 cm. den küçük lokal invazyon, nodal ve uzak metastaz yok.

Stage 2: Tümör Stage 1' deki gibi ve 5 cm. den büyük.

Stage 3: Tümör lokal invazyonlu ve lenf nodu tutulumu var.

Stage 4: Tümör lokal invazyon ve lenf nodu tutulumu, uzak metastaz mevcut⁵.

Hastaların çoğu (%70) Stage 3 veya Stage 4'e yakalanır⁷. Cerrahi tedavi tümörün sürrenal gland'la sınırlı olduğu stage 1 ve 2'de mümkündür⁸. Stage 3 ve 4'de cerrahi tedavi, tümörü küçültüp, kemoterapi şansını arttırmak için yapılır.

Bizim vakamız uzak metastaz olduğu için Stage

4 idi. Tümörü küçültüp, hastanın genel durumunu düzeltmek ve kemoterapi şansını arttırmak için hasta cerrahiye verildi.

Operasyon notu: GAA sağ subkostal insizyonla kotlar geçilerek batına girildi. Sağ sürrenalde 15x10x25 cm'lik kitle saptandı. Karaciğer sol lob altında invazyon tespit edildi. Kitle çevre dokulardan serbestleştirildi, eksizyon yapıldı. Loja iki adet lastik dren yerleştirildi. Hematom kontrolünü takiben katlar kapatıldı (İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı E Servisi; protokol: 102464). Patoloji raporu: (Protokol: 3533/97).

Makroskopik bulgu: 15x14x9 cm. ölçülerinde, kapsüllü görünümde, dış yüzünde büyüğü 3 cm. çapında nodülasyonlar gösteren, kısmen yağ dokusu içeren düzensiz oval şekilli tümoral doku parçası. Kesitinde bazı alanlarda, sarı gri renkte solid nodüller odaklar, santralde daha yoğun olarak beyaz renkte geniş nekroz alanları dikkati çekmektedir. Ayrıca bazı alanlarda kalsifikasyon odakları mevcuttur. Mikroskopik bulgu: Kesitlerde fibröz kapsül ile çevrili malign tümör yapısı görülmektedir. Tümör iri lobüllü, inklüzyonlar içeren, orta ve az kromatinli nüveli, pembe ya da soluk sitoplazmalı, poligonal belirgin pleomorfizm ve atipi gösteren epitelyal tipte hücrelerden oluşmaktadır. Bunlar diffüz solid, sinüzoidal-trabeküler diziler, kısmen endotelize organoid insüler adacıklar teşkil etmektedir. Çevre fibröz kapsül içinde seyrek olarak küçük korteks kalıntılarına rastlanılmıştır. Tümörün değişik kısımlarında hemanjioperisitomayı taklit eden ya da stariform yapılar oluşturan az diferansiye alanlar ya da saydam poligonal sitoplazmalı alanlar görülmektedir. Kapsül damarlarında, kapsülde perikapsüler yumuşak doku ve damarlarda tümöral invazyonlar saptanmıştır. Uygulanan immünohistokimyasal incelemede Kromogranin ile negatif sonuç alınmıştır.

Mikroskopik tanı: Sürrenal (sağ): Kapsül, damar ve perikapsüler yumuşak doku invazyonları gösteren, az-diferansiye alanlar içeren sürrenal

korteks karsinomu.

Tümörün mikroskopik incelenmesinin Kromogranin ile negatif sonuç vermesi feokromositomadan uzaklaştırmıştır. Klinik, laboratuvar, patoloji sonuçları ile sürrenal korteks karsinomu tanısı kesinleşmiştir. Bu nedenle operasyondan sonra hastaya Mitotane tb. 2 gr/gün dozunda başlanıp, 8 gr/gün'e kadar çıkıldı. Fakat gastrointestinal yan etkiler nedeniyle, hastanın tolere edebildiği doz olan 6 gr/gün olarak devam edildi. Beraberinde antikoagülan olarak Coumadin tb. 5 mg 1x1 verildi ve kortikosteroid de başlandı. Hastanın antihipertansif ihtiyacı azaldı ve yeni bir tromboz gözlenmedi. Genel durumda düzelmeye görüldü. Hastanın post op. şikayetleri; Mitotane tedavisinin başlangıcında, şiddetli bulantı kusma idi, bu şikayeti, doz ayarı ve Zofran tb. ile kontrol altına alındı.

Kemik metastazına bağlı şiddetli sol bacak ağrısı Morphine sulfat 10 mg. tb. 3x2 dozu ile kontrol altına alındı. Ancak hasta tedavinin 6. ayında dissemine intravasküler koagülasyon tablosu ile kurtarılamayarak vefat etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hutter Am Jr, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Am J Med 4: 572, 1966.
2. Edwards CRW. Adrenocortical disease. In: Oxford Textbook of Medicine. Weatherall et al (ed). Oxford University Press, 1996 p. 1642.
3. J. Blake Tyrrell. Cushing's Syndrome. In: Cecil Textbook of Medicine. Wyngaarden J.B. et al (ed). W.B. Saunders Company, New York, 19 th Ed, 1992, 1284-88.
4. Manton AJ, Levin B, Jensen RT. Cancer of the endocrine system. Cancer Principles and practice of Oncology. De Vita VT et al (ed). JP Lippincott Company, 1993 p. 1352.
5. Cohn K, Gottesmann L, Brennan M. Adrenocortical carcinoma Surgery, 100:1170, 1986.
6. Didolkar MS, Bescher RH, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: A clinicopathologic study of 42 patients. Cancer, 47: 2153, 1981.
7. Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma - A continuing challenge. Surgery, 94: 226, 1983.
8. Richie JP, Gittes RF. Carcinoma of the adrenal cortex. Cancer, 45: 1957, 1980.