

CUSHING SENDROMUNA GÜNCEL BİR BAKIŞ

AN UP TO DATE LOOK AT THE CUSHING'S SYNDROME

Neşet KÖKSAL

SUMMARY

ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) - dependent bilateral adrenocortical hyperplasia, known as Cushing's disease, accounts for 60-70% of the cases of Cushing's syndrome. In about 30 - 40% of patients, manifestations of Cushing's syndrome occur independently of pituitary ACTH due to either ectopic ACTH production or an adrenocortical nodüler dysplasia, in which adjacent areas of the adrenal cortex are atrophic.

Treatment of Cushing's syndrome is based on the etiopathogenesis. There are three approaches: Surgery of pituitary or adrenal gland, irradiation of pituitary and medical treatment. Cushing's disease is best treated by transsphenoidal removal of the pituitary adenoma. Adrenalectomy, once the most accepted approach, plays a secondary role and is indicated primarily in adrenocortical nodular dysplasia and adrenal adenoma.

(Key Words: Adrenal, Pituitary)

ÖZET

Cushing hastalığı olarak bilinen ACTH'a (Adrenokortikotropik hormon) bağlı bilateral adrenokortikal hiperplazi, Cushing sendromlu olguların % 60 - 70'ini oluşturur. Olguların % 30 - 40'ında ise Cushing sendromu, ACTH'dan bağımsız olarak ya ektopik ACTH üretimi yada bir adrenokortikal adenom veya karsinom nedeniyle oluşur. ACTH'dan bağımsız Cushing sendromunun bir diğer nedeni ise, komşu adrenokortikal sahalarda atrofinin olduğu primer adrenokortikal nodüler displazidir.

Cushing sendromunun tedavisi etyopatogeneze dayanır ve üç yaklaşım sözkonusudur. Bunlar hipofizer veya adrenal bezin cerrahisi, hipofiz radyasyonu ve ilaç tedavisidir. Cushing hastalığında, varsa hipofizer adenomun transsfenoidal yoldan çıkarılması en iyi tedavi yöntemidir. Cushing tedavisinde önceleri en sık uygulanan bir yaklaşım olan adrenalectomi, adrenokortikal nodüler displazi ve adrenal adenomlar dışında artık uygulanmamaktadır.

(Anahtar Sözcükler: Adrenal, Hipofiz)

Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Bergama - İZMİR
(Op. Dr.N. Köksal)

Yazışma: Soyak Göztepe Sitesi
29 Blok Daire: 539
K. Çamlıca - Üsküdar
81190 İSTANBUL

Yatrojenik nedenler dışında artmış hipofizer ACTH sekresyonu (Cushing hastalığı), malign nonpitüiter tümörlerden ektopik ACTH üretimi, adrenal adenom, adrenal karsinom ve primer adrenokortikal nodüler displazi olmak üzere beş farklı durum Cushing sendromuna neden olabilir. Bunların herbirinde belirleyici faktör adrenal bezde aşırı glikokortikoid üretimidir ve ortaya çıkan bulgular hiperkortikolizme bağlıdır.

TARİHÇE

Adrenokortikal hiperfonksiyonun karakteristik belirti ve semptomları Harvey Cushing tarafından 1932 yılında bir seri hastanın incelenmesi ile tanımlanmıştır. Cushing'in olgularının sekizinin otopsisinde hipofizde bazofil adenon ortaya konmuş ve bu nedenle Cushing, kendi adını taşıyan bu sendromu "hipofizer bazofilizm" olarak tarif etmiştir. Anderson ve çalışma arkadaşları 1938 yılında bütün Cushing olgularındaki ortak olayın adrenal korteks hiperaktivitesi olduğunu ilk olarak ileri sürmüşler ve diğer araştırmalar sendromda esas olayın hiperkortikolizm olduğunu ortaya koymuştur (1).

İNSİDANS

Bildirilen olgularda bir artış görülmesine rağmen Cushing sendromu, halen ender rastlanan hastalıklar arasındadır. Spontan olarak gelişen Cushing sendromunun insidansı yaklaşık olarak bir milyon insanda altıdır. Sendrom genç erişkinlerde daha sıktır ve kadınlarda erkeklere oranla 3-5 misli daha fazla ortaya çıkmaktadır (1). Hastalık sadece insanlarda değil diğer memeli türlerinde de görülmektedir (2).

ETYOLOJİ

Uzamış glikokortikoid tedavisine ilave olarak beş farklı durum Cushing sendromu ile sonuçlanabilir.

a. Bilateral Adrenokortikal Hiperplazi:

Cushing sendromlu olguların % 60 - 70'ini ACTH'a bağlı adrenokortikal hiperplazi, % 30 - 40'ında adrenokortikal tümörler veya ektopik ACTH sendromu oluşturur (1, 2, 3). Adrenokortikal tümörlere bağlı olarak gelişen Cushing sendromundan ayrı olarak hipofiz tarafından meydana getirilen aşırı ACTH salgılanması nedeniyle oluşan adrenokortikal hiperplazi ve adrenokortisolizm Cushing hastalığı olarak bilinir.

Cushing hastalığının etyopatogenezi bugün için tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Etiyoloji üzerindeki çalışmalar seçkin hastalarda tedaviyi daha çok hipofiz üzerine yönlendirmiştir. Cushing hastalığında hipofizin gerçek bazofil adenomları çok enderdir. Buna karşılık karışık bazofil-kromofob nitelik taşıyan tümörler daha çoktur. Bu tümörlerin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bir çok hipofiz tümörü klasik yöntemlerle tesbit edilemeyecek kadar küçük olduğu için, bu hastalarda önceleri % 5-15 olan hipofiz tümörü görülme oranı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesinden sonra artmış ve Cushing hastalarının % 60 - 70'inin hipofizinde mikroadenom gösterilebilmiştir (1, 3, 4, 5). Bazı Cushing hastalarının adenalektomiden sonra elde edilen ökortisolizmden uzun bir süre sonra psikiyatrik rahatsızlıklar göstermesi, hastalığın oluşumunda yüksek merkezler ve hipotalamusun da rolü olduğuna dair düşünceleri güçlendirmiştir (6).

Cushing hastalarının tümünde hipofizer tümör saptanamaması bu düşüncelyi destekler. Bu ilişkilerin tanımı kortikotropin salgılatan hormon'un (CRH) miktar ölçümü ile ortaya konabilir ve Cushing hastalığının etyolojisinde hipotalamusun rolünü saptamada yardımcı olabilir (7).

b- Primer Adrenokortikal Nodüler Displazi:

Benzer biyokimyasal ve radyolojik bulgular nedeniyle bu durumun, bazen adrenal

adonomdan ayırıcı tanısı zor olabilir. Koyu pigmente makroskopik nodüller olabilir ve nodül çevresindeki adrenal dokuda etrafı görülür. Patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Hipofizer ve adrenal hakimiyetin tek tek başlatıcı etken olabileceğini savunanlar varsa da adrenal nodüllerin yarı otonomisi ile ikili kontrolü, yani bazen hipofizin bazen adrenalin baskınlığını sorumlu görenler de vardır (8, 9, 10).

Smalls (10), 1970 - 82 yılları arasında adrenalectomi geçirmiş 13 makronodüler hiperplazili ve 18 diffüz hiperplazili toplam 31 olgunun biyokimyasal ve radyolojik özelliklerini kıyaslamıştır. Makronodüler hiperplazinin, hipofize bağıllığın ve adrenokortikal otonominin değişik derecelerde olduğu uzun süren Cushing hastalığının sonucunda oluşabileceğini düşündüren sonuçlarını bildirmiştir.

c- Ektopik ACTH Sendromu:

Çeşitli tümörlerden değişik biyolojik aktif polipeptidlerin sentez edilip salgılandığı uzun süreden beri bilinen bir konudur. Tümörün yayıldığı doku ile salgılanan hormon arasında doğrudan bir ilişki bulunmaz. Bu durum karşıt birçok biyolojik aktif amini depo etme ve saygılama özelliğine sahip nöroektodermal orijinli hücrelerle ilgilidir. Polipeptid ile tümörün oluşturduğu doku arasında kesin bir bağlantı yoksa ortaya çıkan belirtiler "ektopik" diye anılır. Ancak bazı peptid hormonlar detaylı araştırıldığında bunların, olgun epitelial dokulardaki progressif hücresele dediferansiyasyon ile birlikte gittiği görülür. Bu da yukarıdaki tanımlamanın biraz yanıltıcı olduğunu göstermektedir. Ektopik hormon sentezini açıklayan bugünkü teoriye göre tümöral dokuda, sağlam dokuda yapımı baskılanmış bir takım genler yeniden oluşmaktadır. 1968'de Pearse, ektopik hormon salgılayan tümörleri bir grup içinde belirlemek amacıyla APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) terimini tanımlamıştır. Bu terim ile belli ortak özellikleri olan, yeni biyojenik aminleri sentez ve depo edebilen, tipik nörosekretuar granüllere sahip ve

nöral orijinli olan hücreler kastedilmektedir. Daha sonradan non-APUD tümörlerin de belirgin miktarda küçük peptid hormonlar ihtiva edebileceği gösterilmiştir. Yinede APUD terimi halen ektopik hormon salgılayan tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır (11, 12).

ACTH salgılayan tümörler en iyi tanımlanan APUD türü tümörler arasındadır. Ektopik ACTH yapımı ile beraber olan nöroendokrin tümörler en çok akciğer kanserlerinden yulaf hücreli karsinomla beraber görülür ki buna % 60 oranında rastlanır. Timus ve pankreas ada hücre kanserlerinde bu oran % 10 - 15 arasında değişir. Diğerleri tiroid medüller karsinom, feokromositoma, prostat karsinomlarıdır (13, 14). Ektopik hormon sekresyonunun patogenezi halen aydınlatılması gereken bir konu olarak durmaktadır.

d- Adrenal Adenom:

Adrenal adenomun Cushing sendromlu hastaların % 10 - 20'sinden sorumlu olduğu birçok seri sunulmuştur (1, 2, 3, 15). Bu tümörler genellikle 10 gr'ın altındadır.

e- Adrenal Karsinom:

Cushing sendromlu hastaların yaklaşık : 3-10'unda neden adrenokortikal karsinomdur (1, 2, 3, 15). Genellikle tanı konulduğunda metastaz yapmışlardır. Adrenal adenomların tersine adrenokortikal karsinomlar etkin kortizol sentezleyemezler ve Cushing benzeri semptomlar ortaya çıkmadan önce çok büyük boyutlara ulaşabilirler.

KLİNİK BULGULAR

Cushing sendromunda ortaya çıkan bulgular (Tablo 1) hiperkortizolizme bağlı olarak oluşur. Ancak malign nonpitüiter tümörü olan ektopik Cushing sendromunda hastalık hızla ilerlediğinden tipik belirtiler görülmeyebilir yada malign neoplazmi olan hastalarda tipik olan ağırlık kaybı Cushing'in klinik bulgularıyla maskelenebilir. Yine adrenokortikal karsinomlarda Cushing semptomları ortaya çıkmadan kitle muayene ele gelebilir.

TABLO 1 : Cushing sendromunda rastlanan klinik bulgular (*)

Klinik Bulgular	Olgu	%
Merkezi Obezite	13	62
Regl Düzensizliği	10 ^{xx}	53
Aydede yüzü	11	52
Kıllanma	9 ^{xx}	47
Manda Ense (Bufalo Hörgücü)	7	33
Hipertansiyon	7	33
Deri Çatlakları	7	33
Karın Ağrısı	6	28.5
Karında Kitle	4	19
Halsizlik	3	14
Akne	3	14
Ödem	3	14
Ruhsal Bozukluklar	3	14
Adale Erimesi	2	9.5
Morartı (Ekimoz)	2	9.5
Polidipsi-Poliüri-Diabet	2	9.5

(*) Ege Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD'daki 21 Cushing hastasına ait klinik bulgular.

(Yararbaş Ö. izniyle)

(xx) 19 olguda

Vücut yağlarının dağılımında oluşan değişiklikler sonucu gelişen merkezi obesite (Sentripedal yağlanma), manda ense (bufala hörgücü) ve aydede yüzü en sık görülen klinik bulgulardır. Aşırı miktarda glukokortikoid yapımı, katabolik etkide bulunarak protein düşüklüğüne ve hastadaki bağ dokusu ile adale kitlesinin azalmasına yol açar. Cildin inceliği, kolayca zedelenebilir nitelikte olması, kapiller frajilitenin artması, batında ortaya çıkan çatlaklar şiddetli protein düşüşünün karakteristik belirtilerini oluştururlar. Glukokortikoidlerin osteoblastik aktiviteyi inhibe etmesine bağlı yaygın osteoporez, kemik ağrıları ve patolojik kırıklar görülebilir.

Glukokortikoidler insülin etkisini azaltır ve hepatik glukoneojenez ile glukoneojenezisi hızlandırır. Böylece diabetik hastalarda kan glukozu kontrolü zorlaşır. Önceden diabet anamnezi vermeyen hastalarda glukoz intoleransı ortaya çıkabilir.

Amenore, regl düzensizliği, kıllanma, akne ve diğer virilizasyon belirtileri kadınlarda sık görülen klinik bulgulardır. Erkek çocukta ise erken puberte gelişebilir.

Su ve tuz tutulması ile birlikte ekstraselüler sıvı hacminde meydana gelen artış nedeniyle hipertansiyon oluşabilir. Cushing sendromu vakalarında ruhsal dengesizlik sık görülen bir durumdur. Bu gibi kimselelerde psikoza kadar varan ruhsal bozukluklara rastlanabilir (16).

TANI VE LOKALİZASYON

TABLO 2 : Cushing sendromu tanısındaki endokrin testler ve görüntüleme yöntemleri

A. Endokrin Testler

1. Statik Testler

- Plazma Kortizol
- İdrarda Serbest Kortizol
- İdrarda 17- Hidroksikortikosteroid (17-OHCS)
- İdrarda 17-Ketosteroid (17-KS)
- Plazma Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)
- Plazma Kortizol Sekresyonunun Diurnal (Gece-Gündüz) Farklılığı.

2. Dinamik Testler

- Dekametazon Supresyon Testleri (1-2 ve 8 mg/gün)
- ACTH Stimülasyon Testi
- Metirapon Testi

B. Görüntüleme Yöntemleri

- Sella Tursika Radyografi ve Tomografisi
- IVP-Retroprönomoperituvanla Birlikte Adrenal Tomografisi
- Ultrasonografi
- Kompüterize Aksiyel Tomografi
- Manyetik Rezonans
- Adrenal Sintigrafi
- Selektif Adrenal Anjiyografi

a- Bioşimik / Endokrin Testler:

Anamnez ve fizik bulgularla Cushing sendromu düşünülen hastalarda hormonal incelemeler normal hastaları adrenokortikal hiperfonksiyonu olan gruptan ayırtedebildiği gibi, adrenokortikal hiperfonksiyonun etyolojisini ortaya koymakta da büyük yardımcıdır.

Cushing sendromunda 17-hidroksikortikosteroid (17-OHCS) ve 17-ketosteroid (17-KS) seviyeleri yükselir. 17-OHCS, hidrokortizon ve benzeri bileşiklerin idrarla çıkarılan metabolitlerini teşkil ederler. 17-KS'ler ise adrenal androjen atılımının göstergesidir ve ileri düzeyde artışlar karsinom için kuşku artırır. 17-OHCS düzeyleri obez hastalarda yanıltıcı bir yükseklik gösterebildiği için, 24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümü ile desteklenmelidir.

Normal kimselerde ACTH düzeyi gecenin yarısında pik yapmasına rağmen, kortizol düzeyleri sabahın erken saatlerinde pik yapmaktadır. Akşam 8'deki kortizol düzeyi sabah 8'deki düzeyin yaklaşık 1/3'ü kadardır ve daima 10 microgram/dl'nin altındadır. Cushing sendromunda kortizol sekresyonunun normal diurnal (gece-gündüz) değişimi kaybolur ve plazma kortizol düzeyleri sabah ve akşam arasında farklılık göstermez.

Cushing sendromunun tanısında en güvenilir test Liddle tarafından tarif edilen deksametazon supresyon testidir (1). Sentetik bir steroid olan bu madde, hidrokortizona oranla 30 kez daha güçlüdür ve hipofizden kortikotropin salgılanmasını baskı altına alabilir. Orijinalinde bu test idrarda 17-OHCS miktarlarını ölçme esasına dayanmakla beraber, günümüzde plazma kortizol ölçümleri daha yaygındır. Deksametazon supresyon testi sonuçlara dayanan üç ayrı aşamayı içermekle beraber, bu üç evrenin tümü gerekmebilir.

İlk aşamada gece boyunca supresyon taraması testi yapılır. Hasta gece 11'de 1mg. deksametazonu oral olarak alır ve ertesi sabah 8'de plazma kortizolü ölçülür. Bu değer 5 microgram/dl altında olursa Cus-

hing sendromu kesinlikle ekarte edilir. Bununla beraber bunun tersi doğru değildir. Pekçok faktör yanlış pozitif sonuç verebileceğinden 5 microgram/dl üzerindeki değerler kesin Cushing sendromu tanısı koydurmaz. İkinci aşamada ise düşük doz supresyon testi yapılır. Hasta 2 gün boyunca 6 saatte bir 0.5 mg (2mg/gün) deksametazonu oral yolla alır ve 3.cü gün sabah 8'de plazma kortizol tayininde supresyon olmaması Cushing sendromu için kesin tanı koydurur. Bundan sonraki problem lezyonun lokalizasyonudur. Üçüncü aşama ise 2 günlük yüksek doz deksametazon supresyon testidir. Hasta 2 gün boyunca 6 saatte bir 2mg (8mg/gün) deksametazon alır. 5 microgram/dl altında kortizol supresyonunun yüksek doz testinde olup, düşük doz testinde olmaması bilateral adrenokortikal hiperplazi (Cushing hastalığı) için karakteristiktir. Adrenokortikal tümörler ve ektopik ACTH sendromunda yüksek doz deksametazon testi ile bile kortizol supresyonu olmaz (4, 17).

Bu durumda ektopik ACTH sendromu ile adrenokortikal tümör mevcudiyeti sonucu gelişen Cushing sendromu olgularının birbirinden ayrılması gerekir. Adrenokortikal tümörlerde kortikotropin düzeyleri genellikle artmış glukokortikoidler tarafından baskılanmıştır. Ektopik ACTH sendromunda ise kortikotropin düzeyleri artmış bulunur.

Sentetik kortikotropin salgılatan hormon (CRH) ile serum kortizolünde artma, Cushing sendromunun sebebine yönelik bir diğer testtir. Cushing hastalığı olanlar kortikotropin salgılatan hormon stimülasyonuna kortizol seviyesinde artışla cevap verirken, diğer nedenlerin hiçbirinde bu artış olmamaktadır.

b- Görüntüleme Yöntemleri:

Hipofizde artmış kortikotropin üretiminin kuşku duyulan hastalar erkenden hipofizer adenom açısından kompüterize tomografi yada manyetik rezonans ile incelenmelidir. Yine karın kompüterize tomografisi adrenal bezlerin görüntülenmesinde en yaygın kullanılan tetkik yöntemidir

ve sıklıkla adrenal kitlelerin tayininde tam bir yarar sağlar. Ultrasonografi, adrenal kitlelerin tayin ve lokalizasyonunda, kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle öncelikle tercih edilebilecek tetkik yöntemlerindedir. 6-B-131 iodometil-19 norkolesterol gibi radyoaktif iyotlu bir ajan ile sintigrafisinin adrenal organı lokalize etmedeki yardımı yanında, ektopik veya artık adrenal dokunun hiperfonksiyonunu belirlemede % 90'a yaklaşan doğruluk sunduğu anlaşılmıştır (5, 13, 18, 19).

Lezyonun lokalizasyonunda klasik olarak kullanılan radyolojik yöntemler intravenöz pyelografi, retroperitoneal pnömografi ve adrenal tomografidir. Bu yöntemlerle hastalarda lezyonun lokalizasyonu % 50-60 oranında sağlanabilmiştir (1, 15). Selektif adrenal anjiyografi ve adrenal ven kateterizasyonu ile hormon tayini lokalizasyon için gereksinim duyulabilen tetkik yöntemleridir.

TEDAVİ

Cushing sendromunun tedavisinde ideal olarak tanımlanan amaçlar Orth ve Liddle tarafından şu şekilde sıralanmaktadır (20): 1- Hastanın sağlığını tehdit eden bütün fonksiyonel tümörlerin çıkarılması. 2- Aşırı hidrokortizon salgılanmasının normale döndürülmesi. 3- Normal hipofiz ve adrenal fonksiyonlarının korunması. 4- Devamlı olarak hormonal substitusyon tedavisini gerektirecek durumlardan kaçınılması. Hipofizer mikroadenomların mikrocerrahi ile çıkarılması, ya da lokalize, tek taraflı, çevreye yayılmamış adrenal korteks tümörünün veya endokrin dışı nitelik taşıyan ve ACTH yapan ender tümörlerin cerrahi girişimle çıkarılması ile bu amaçların dördü de elde edilmiş olur.

Cushing sendromunun tedavisi etyopatogeneze dayanır ve üç yaklaşım sözkonusudur. Bunlar hipofizer veya adrenal cerrahisi, hipofiz radyasyonu ve ilaç tedavisidir.

a- Tıbbi Tedavi:

Cushing hastalığının tıbbi tedavisinde bir çok ilaç denenmiştir. Orth ve Liddle, 8 Cushing hastalığı olgusunda, adrenokortikolitik etkiye sahip bulunan ve steroidlerin adrenal sentezini direkt olarak bloke eden o.p'DDD (mitotane) kullanmışlar ve bütün olgularda hiperadrenokortisizm belirtileri ortadan kalkmıştır. İlacın en önemli yan etkisi bulantıdır ve sekiz olgudan dördünde ağır bir sorun oluşturmuştur (20). Ancak Freitas, bilateral total adrenalektomi sonrası nüks eden 11 Cushing hastalığı olgusundan dördünde bu maddenin uygulandığını ve yeterli cevap alınmadığını bildirmiştir (19). Hipotalamusdan kortikotropin salgılatan hormon (CRH) salgısını uyaran serotonin inhibitörü olan siproheptadin ile Krieger ve ark. 40 olgunun 24'ünde (% 60) semptomların azaldığını, plazma ACTH ve kortizol düzeylerinin normal seviyeye indiğini bildirmiştir (6). Yine GABA (gama amine büterik asit) transaminaz inhibitörü sodyum valproat, aminoglutetimid, metirapon Cushing hastalığının tıbbi tedavisinde kullanılmıştır (2, 5, 7, 21, 22). İlaç tedavisinin amacı ciddi hastalığı olan hastayı ameliyata hazırlamak ya da hipofiz radyasyonundan sonra tedavinin etkisi görülünceye kadarki sürede plazma kortizol düzeyini düşürmek ve bazı hastalarda uzun süreli metabolik kontrolü sağlamaktır.

b- Radyoterapi:

Cushing hastalığının kontrol altına alınabilmesi için bir diğer yaklaşım hipofizin radyasyonudur. Bu yöntemle hastaların ancak 1/4 - 1/2'sinde hastalığın kontrol altına alınmasına rağmen, başarı oranının hayal kırıklığı yaratacak düzeyde olduğu belirtilmiştir (2). Ayrıca genç hastalarda gelişmeyi engelleyici olarak büyüme hormonu azalması, çocuk sahibi olmayı isteyebilecek genç kadınlarda prolaktin azalması, klinik ve biyokimyasal yanıtın 6-18 ay arasında değişen uzun bir süre gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Hipofizer mikrocerrahinin tedavide başarısız kaldığı durumlarda önerilebilir. Genellikle ilaç tedavisi veya bilateral adrenalektomi ile

birlikte kullanılmakta ve bilateral adrenalektomiden yıllar sonra hastalarda aşırı deri pigmentasyonu ve görme bozukluğuna neden olan hipofiz tümörleri (Nelson sendromu) gelişmesini önlemektedir (5, 7).

c- Cerrahi Tedavi:

Cushing hastalığının etyolojisi üzerindeki çalışmalar seçilmiş hastalarda tedaviyi daha çok hipofiz üzerine yöneltmiştir. Hipofizde bulunan ACTH salgılayan mikroadenomların belirlenmesi ve çıkarılması ile ideal sonuçların elde edilebileceği gösterilmiştir (2, 4, 7, 23). Cushing hastalığında klasik radyolojik yöntemlerle % 10 civarında hipofizer adenom saptanmasına karşın, postmortem incelemelerde mikroskopik adenomlarla birlikte bu oran % 60 civarında bulunmuştur (3). Kompüterize tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri sayesinde hipofiz tümörü görülme oranının arttığı ve hipofizer mikrocerrahinin özellikle mikroadenomlara bağlı kortikotropin fazlalığının tedavisinde son derece etkili olduğu. Cushing hastalığında tedavide ilk yaklaşımın hipofizer mikrocerrahi olması gerektiği belirtilmiştir (4, 7). Deneyimli ellerde hastalığın hemen düzelmesi ve ön hipofiz fonksiyonlarının korunması gibi yararı yanında komplikasyon oranı da çok düşük olmaktadır. ACTH salgısı bir yıl içinde normale döner ve steroid replasman tedavisine gerek kalmaz. Mikroadenom nedeniyle uygulanan hipofizer mikrocerrahiden cevap alamama ve nüks durumu ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda bu durum ACTH salgılayan hücrelerde hiperplaziye sebep olan nörohipotalamik stimülasyonun devam etmesine bağlı olabilir. Hipofizer mikrocerrahiden sonra iki yıllık izlem süresince % 30'lara varabilen nüks oranları bildirilmiştir (7).

Cushing hastalığında hipofizer mikroadenom görülme sıklığının ne olduğu, bunların nerede yerleştikleri ve kolayca çıkarılmalarının mümkün olup olmadığı gibi sorular halen tam olarak cevaplandırılmış değildir. Bu nedenlerle ve hipofizer mikrocerrahi üzerine deneyimli merkezlerin azlığı da göz önüne alındığında ve adrenal

dokunun tam yokluğu halinde dahi idame tedavisinin sağlanabilmesi, bilateral adrenalektominin uygulanmasına imkan vermektedir. Cushing hastalığında daha önce denenen subtotal adrenalektomi günümüzde tamamen terkedilmiştir (1, 2, 24).

Bilateral total adrenalektominin, geniş bir operasyon ihtiyacı, idame steroid replasman tedavisi, Addison krizi potansiyeli gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca adrenalektomi sonrası bazı hastalarda, aşırı deri pigmentasyonuna neden olan, geç dönemlerde görme kaybına yol açabilen ve hatta manileşebilen hipofizin kromofob tümörleri (Nelson sendromu) gelişebilir (2, 3, 7, 25). Cushing hastalığı için yapılan bilateral total adrenalektomi sonrası gelişen hipofiz tümör insidansı konusunda % 7 ile % 38 arasında değişen oranlar verilmiştir (3, 7, 15). Hipofiz tümörlerinin görülme sıklığının adrenalektomi ile birlikte uygulanacak hipofiz radyasyonu ile azaltılabileceği belirtilmiş ve hipotalamus-hipofiz bağlantısını kesmek için çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir (3). Adrenalektominin bu yan etkilerini ortadan kaldırmak ya da azaltmak amacıyla adrenal ototransplantasyon uygulanmıştır. Ototransplantasyonun pediküllü flep tarzında ya da ince parçalar halinde sartorius, rektus abdominis veya önkol kaslarına, omentum, safen ven gibi değişik dokulara yapıldığı çeşitli olgular bildirilmiş ve iyi çalışan bir transplantın steroid ihtiyacını giderebileceği, Nelson sendromunun gelişmesini engelleyebileceği belirtilmiştir. Bunun yanında ototransplantasyon sonrası, transplant nedeniyle Cushing sendromunun yeniden nüksettiği de bildirilmiştir (2, 7, 15, 26).

Bilateral total adrenalektomiye rağmen inatçı ve nüks Cushing sendromu görülebilmektedir. Burada ACTH hedef adrenal dokuyu nereden buluyor sorusu akla gelir. Bu iki şekilde açıklanır:

1- Daha çok çöliak plexusda yer alan, bunun dışında uterus, skrotum, karaciğer ve pankreasda bulunabilen ektopik veya aberran adrenal doku varlığı.

2- Ameliyat sırasında kalan adrenal doku kalıntılarının ACTH etkisi ile hipertrofiye

uğraması. Bilateral total adrenalectomi sonrası fonksiyonel adrenal doku kalma oranı % 4-10 arasında değişmektedir (5, 18, 24). Bu hastalarda tedavi hipofizektomi, adrenal kalıntı üzerine mi yönlendirilmelidir? Kalıntı adrenokortikal doku lokalize edilmeden eksplorasyona gidilmesi yanlış bir yaklaşımdır. Bu hastalarda arteriografi, venografi ve venöz kan örnekleri ile adrenal kalıntının lokalizasyonu sağlanamazken I^{131} -19 iodo-kolestorerol ve benzeri maddelerle yapılan adrenal doku sintigrafileri ile preoperatif olarak adrenal kalıntının lokalizasyonu sağlanarak başarılı bir şekilde çıkarılmıştır (13, 19, 24). Nelson sendromunda tedavi hipofize yönlendirilmelidir. Sella dışına yayılım olduğunda hipofizer ışınlama başarısız kalabilir ve bu olgularda esas tedavi hipofizektomidir (18). Szucs, Nelson sendromunda transsfenoidal mikrocerrahinin yitrium implantasyonundan daha iyi sonuç verdiği belirtilmiştir (27).

Adrenal adenom ve adrenokortikal nodüler displazide yegane tedavi seçeneği adrenalectomidir. Nodüler displaziyi uzaklaştırmak için bilateral yaklaşım gereklidir.

Adrenal karsinomlarda mümkünse tümör çıkarılmalı, aksi halde d.p.'DDD (mitotan), aminoglutetimid gibi ilaçlar kullanılmalıdır. Kapsül dışına metastaz yapmamış tümörlerde dahi 5 yıllık ömür % 50'dir. Bu tümörlerin çoğu saptandıklarında metastaz yapmış durumdadırlar ve tedavi palyatifdir. Adrenal steroidogenezi inhibe eden ilaçların Cushing sendromuna ait belirtileri azalttığı, ancak yaşam süresini artırmadığı bilinmektedir (2, 5, 20).

Ektopik ACTH sendromunda da tedavi primer tümörü hedeflenmeli ve eğer mümkünse primer tümör çıkarılmalıdır. Tümörün çıkarılmadığı durumlarda mitotan, aminoglutetimid gibi ilaçlar yararlı olabilir. Ancak prognoz son derece kötüdür (2).

SONUÇLAR

Yatrojenik nedenler dışında artmış hipofizer ACTH sekresyonu, malin non-pitüiter tümörlerden ektopik ACTH üretimi,

benin adrenal adenom, adrenal karsinom ve primer adrerokortikal nodüler displazi olmak üzere beş farklı durum Cushing sendromuna neden olabilir. Tedavi etyopatogeneze dayanır ve üç yaklaşım söz konusudur. Bunlar, hipofiz veya adrenal cerrahisi, hipofiz radyasyonu ve ilaç tedavisidir. eğer hastalık hipofizden artmış ACTH salgılanmasından kaynaklanmışsa hipofizer mikrocerrahi seçkin tedavi yöntemi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wells SA, Santen RJ. *The Pituitary and Adrenal Glands*, Sabiston DC. edr. *Textbook of Surgery*'de. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1986: 639-96.
2. Hardy JD. *Surgical management of Cushing's syndrome with emphasis an adrenal autotransplantation*. *Ann Surg*. 1978; 188 (3) : 290-307.
3. Cohen KL, Noth RH, Pechinski T. *Incidence of pituitary tumors following adrenalectomy. A long-term follow up study of patients treated for Cushing's disease*. *Arch Intern Med*. 1978; 138 (4) : 575-9.
4. Felicetta JV. *Cushing's syndrome*. *Postgraduate Medicine*. 1989; 86 (8) : 79-90.
5. Maria W, Thompson DA. *Adrenal Glandların Cerrahisi*, Andican A. Çeviri edr. *Maingot Abdominal Operasyonlar*'da. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi; 1989 : 415-22.
6. Krieger DT, Amorosa L, Linick F. *Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease*. *N Eng J Med*. 1975; 293 : 893-6.
7. Thomas CG, Smith AT, Griffith JM, Askin FB. *Hyperadrenalism in childhood and adolescence*. *Ann Surg*. 1984; 39 (5) : 538-48.
8. Neville MA, Mac Kay AM. *The structure of the human adrenal cortex in health and disease*. *Clin Endocrinol Metab*. 1976; 1 : 361.
9. Skalkeas G, Gogas JG, Sechas MN, Kostakis A, Pavlatos F. *Cushing's syndrome. Analysis of 18 cases*. *Am J Surg*. 1982; 143 : 363.
10. Smals AGH, Pietiers GFFM, Van Hoelst UJG, Kloppenborg PWC. *Macronodüler adrenokortikal hyperplasia in long-standing Cushing's disease*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58 (1) : 25-31.
11. Heitz PU, Klöppel G, Polak JM, Staub J. *Ectopic hormone production by endocrine tumors : Localization of hormones at the cellular level by immunocytochemistry*. *Cancer*. 1981; 48 (9) : 2029-37.

12. Lyons DF, Eisen BR, Clar ML, Pysker TJ, Welsh JD, Kem DC. Concurrent Cushing and Zellerliger-Ellison syndromes in a patient with islet cell carcinoma. *Am J Med.* 1984; 76 (4) : 729-33.

13. Kitchens CS, Alexander RW. Cushing syndrome secondary to a neuroendocrine tumor: Relapse after bilateral adrenalectomy. *Cancer.* 1981; 48 (8) : 1873-6.

14. Kalayoğlu S, Orhan Y, Özarmağan S ve ark. Cushing sendromu ile birlikte seyreden feokromositoma vakası. *İst Üniv Tıp Fak Mecm.* 1992; 55 (2) : 243-6.

15. Erarslan Ş, Anadolu E, Akyol M ve ark. Cushing sendromunun cerrahi tedavisi. *Ulusal Cer. Derg.* 1985 ; 1 : 35-40.

16. Saad MF, Adams F, Mackay B, Ordonez NG, Leavens ME, Samaan NA. Occult Cushing's disease presenting with acute psychosis. *Am J Med.* 1984; 76 (4) : 759-66.

17. Oktay NI. Bir Cushing sendromu olgusu. *Bursa Dev Hast Tıp Bült.* 1992; 9 (3) : 161-7.

18. Chalmers RA, Mashiter K, Joplin GF. Residual adrenocortical function after bilateral "total" adrenalectomy for Cushing's disease. *Lancet.* 1981; 2 (8257) : 1196-9.

19. Freitas JE, Herwig KR, Ceray JC, Beierwaltes WH. Preoperative localization of adrenal remnant's. *Surg Gynecol Obstet.* 1977; 145 (5) : 765-8.

20. Orth RN, Liddle GW. Result of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Eng J Med.* 1971; 285 : 243-7.

21. Davey DD, Alber DB, Ryder KW ve ark. Inhibition of cholesterol oxidase in a patient with Cushing's syndrome. *Clinical Chemistry.* 1984; 30 (4) : 572-4.

22. Koppescharr HPF, Croughs RJM, Thijssen JHH, Schwarz F. Sodium Valproate and heterogeneity of pituitary dependent Cushing's syndrome. *Lancet.* 1982; 1 (8283) : 1253.

23. Wilson CB, Dempsey LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 1978; 48: 13.

24. Bergan A, Haugen HN, Flatmark A. Recurrent and persistent Cushing's syndrome after assumed total bilateral adrenalectomy. *Acta Chir Scand.* 1978; 144 (1) : 13-5.

25. Vaisrub V. Cushing's syndrome - Still a conundrum. *JAMA.* 1978; 240 (9) : 865.

26. Peng SY. Pedicle auto-transplantations of the adrenal gland in the treatment of Cushing's syndrome. Aspect of treatment at the Zheijiang. *Ann R Coll Surg Eng.* 1983; 65 (1) : 51.

27. Sziics J, Kollin E, Rade J, Hollo I. Residual adrenocortical function after bilateral adrenalectomy. *Lancet.* 1982; 1 (8265) : 219-20.

EDİTÖRÜN NOTU

Konuya ilişkin yerli çalışmalardan elimize geçenleri kullanıcıların yararına sunuyoruz :

1. Kocaoğlu H, Astarcioglu K. Cushing tablosu ve bir sürrenal karsinom olgusu. *Ege Üniv Tıp Fak Derg* 1963; 2(2) : 315-20.

2. Alper H va. Benin ve Malin sürrenal kitlelerinin BT ile ayırım kriterleri. *Ege Üniv Tıp Fak Derg.* 1989; 28(4) : 1435-40.

3. Başkal N. Efficacy of pituitary microsurgery in the treatment of Cushing. *J Ankara Med School* 1992; 14(1) : 27.