Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
44 (3) 209-212, 2018
DOI: 10.32708/uutfd.453529

OLGU SUNUMU

Nadir Bir Olgu: Renal Hücreli Karsinom ile Cushing Hastalığı Birlikteliği

Murat ÇALAPKULU, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY, Erdinç ERTÜRK

Bursa Uludağ Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan adenom, endojen Cushing hastalığının en sık görülen nedenidir. Renal hücreli karsinom (RCC) en sık görülen böbrek kanseridir ve bu kanser ile ilişkili birçok endokrinolojik anormallik olabilir. Renal hücreli karsinom tanısı alan hastalarda Cushing sendromu saptanabilirken Cushing hastalığı çok nadir görülür. Cushing hastalığının tanısı klinik semptomlar, endokrinolojik testler ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile konur. Cushing hastalığında en etkili tedavi adenomun rezeksiyonudur ama makroadenomlarda rezeksiyon ile kür şansı daha düşüktür. Postoperatif dönemde kür sağlanamamış olgularda tedavi seçenekleri arasında radyoterapi, medikal tedaviler (bromokriptin, siproheptadin, ketakonazol, pasireotide gibi) veya bilateral adrenalektomi düşünülebilir. Burada Cushing hastalığı ile birlikte renal hücreli karsinom tanısı konulan bir hasta sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom. Cushing hastalığı. Cushing sendromu.

Case Report of a Rare Disease: Concomitant Renal Cell Carcinoma with Cushing's Disease

ABSTRACT

Adrenocorticotropic hormone (ACTH)-secreting pituitary adenoma is the most common cause of endogenous Cushing's disease. Renal cell carcinoma (RCC) is the most common renal cancer and there may be many endocrinologic abnormalities associated with this cancer. Cushing's syndrome can be observed in patients who are diagnosed with renal cell carcinoma, although Cushing's disease is very rare. The diagnosis of Cushing's disease is made by the evaluation of clinical symptoms, endocrinological tests and radiological findings. The most effective treatment for Cushing's disease is adenomal resection, but the chance of cure with resection is lower in macroadenomas. Radiotherapy, medical treatments (such as bromocriptine, cyproheptadine, ketaconazole, pasireotide) or bilateral adrenalectomy may be considered in cases of not cured in the postoperative period. In this report, we present a patient with a diagnosis of Cushing's disease and renal cell carcinoma.

Key Words: Renal cell carcinoma. Cushing's disease. Cushing syndrome.

Cushing sendromu farklı sebeplerle oluşur ve uzun süreli glukokortikoid fazlalığı sonucunda obezite, stria, osteoporoz, hipertansiyon, aydede yüzü, pletore, hirsutismus gibi semptomlarla kendini gösterir. En sık görülen nedeni uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı olarak oluşan iyatrojenik Cushing sendromudur. İyatrojenik Cushing sendromu dışında endojen kaynaklı sebepler de Cushing sendromuna neden olur. Endojen kaynaklı Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere ikiye ayrılır. ACTH bağımlı tipinde hipofiz veya hipofiz dışı dokulardan ACTH veya daha az oranda CRH salgılanır. ACTH bağımlı olmayan tipi ise adrenal hiperplazi, adrenal adenom, adrenal karsinom gibi adrenal patolojilere bağlı gelişir. ACTH salgısındaki artışın nedeni hipofiz bezi olduğu takdirde buna Cushing hastalığı adı verilir. Hipofiz bezinden ACTH salgılayan adenom endojen Cushing hastalığının en sık görülen nedenidir[1]. Bu adenomlar genellikle mikroadenom olarak saptanırlar, makroadenom olarak daha nadir görülürler[2]. Mikroadenomların transsfenoidal rezeksiyonu ile hastalık %80 düzelir[2]. Cushing hastalığının tanısı klinik, endokrinolojik tetkikler ve radyolojik görüntüleme ile konur. Endokrinolojik testler arasında bazal ACTH ve kortizol düzeyleri, 24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümü, deksametazon süpresyon testleri (DST) (1mg, 2mg ve 8mg DST) yer alır[3]. Renal hücreli karsinom

Geliş Tarihi: 14 Ağustos 2018
Kabul Tarihi: 07 Kasım 2018

Dr. Murat ÇALAPKULU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa.
Tel.: 0506 611 01 16
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

tanısı alan hastalarda Cushing sendromu saptanabilirken Cushing hastalığı çok nadir görülür[4]. Burada hirsutizm ve kilo artışı şikayeti ile başvuran, hipofizer Cushing sendromu tanısı konulan ve eş zamanlı renal hücreli karsinom tanısı bir hasta sunulacaktır.

Olgu

Kırk bir yaşında kadın hasta, üç yıldır olan hirsutizm ve kilo artışı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde tip 2 Diabetes Mellitus dışında özellik yoktu. Hastanın hormonal testlerinde kortizol: 45 µg/dL (3.7 - 19.4), ACTH: 135 pg/mL (5.0 – 46), saptanırken diğer hipofiz hormonları normaldi (Tablo-I). İki gün 2 mg DST sonrasında kan kortizol değeri 8,2 µg/dL saptandı. Yirmi dört saatlik idrar kortizol değeri 586 nmol/24 saat (100 – 379) ölçüldü. Mevcut klinik ve laboratuar bulguları ile ön planda Cushing hastalığı düşünüldü (Tablo-II). Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) görüntülemesinde hipofiz glandı sağ kesiminde 14x10 mm boyutunda T2 ağırlıklı imajlarda içerisinde kistik alanların da gözlendiği adenom açısından anlamlı olabilecek kitle lezyonu izlendi (Şekil-1). Hastanın karın ağrısının olması ve batın sol üst kadranda ele gelen kitle olması nedeniyle yapılan abdominal MR'da sol böbrek üst polde, adrenal glanda yakın komşuluk gösteren ve en geniş olduğu yerde boyutu yaklaşık olarak 7x7.5x7 cm'e ulaşan içerisinde multipl septa formasyonlarının da bulunduğu, kontrastlı incelemede septal tarzda kontrast boyanmaları gösteren sol böbrek üst pol kaynaklı kitle lezyonu izlendi. Hastanın klinik bulguları, ACTH düzeyinin Cushing Hastalığı ile uyumlu olması nedeniyle ektopik ACTH düşünülmedi ve hipofiz MR'da da hipofiz adenomunun gösterilmiş olması sebebiyle de İnferior Petrosal Sinus Örneklemesi (IPSÖ) ve yüksek doz DST planlanmadı. Hastaya öncelikle sol böbrekteki kitle nedenliyle sol parsiyel nefrektomi uygulandı. Böbrekten alınan kitlenin patoloji sonucu papiller tip renal hücreli karsinom (RCC) ile uyumluydu. RCC nedeniyle kür olan hastaya Cushing hastalığı nedeniyle transsfenoidal hipofizektomi uygulandı. Patolojik incelemede kitle ACTH ile pozitif boyandı ve hipofiz adenomu ile uyumlu olarak raporlandı. Operasyon sonrası 12. saatte değerlendirilen ve operasyon öncesi ve sonrasında glukokortikoid replasmanı verilmeksizin izlenmiş olan hastanın ACTH 10,9 pg/ml ve kortizol 1 µg/dl saptandı. Hastada kür sağlanmış olarak kabul edildi ve merkezimizde devam edildi. Hasta halen takibimizde bulunmaktadır.

Tablo I: Hipofiz paneli

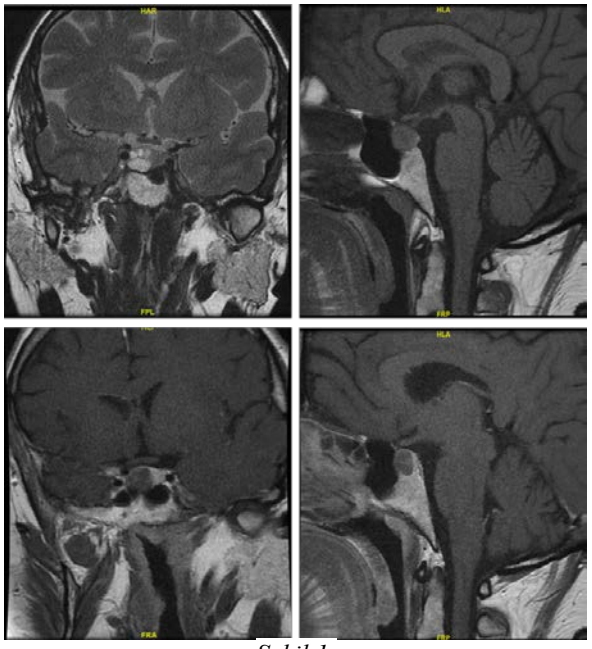
	Sonuçlar	Referans değerleri
Serbest T4 (ng/mL)	1,22	0.70-1.48
Serbest T3 (pg/mL)	3,68	1.71-3.71
TSH (µlU/mL)	1,819	0.350-4.940
FSH (mIU/mL)	5,23	1.8-11.78
LH (mIU/mL)	2,65	1.8-11.78
Estradiol (pg/mL)	36	21 - 251
Prolaktin (ng/mL)	14,22	1.2-29.93
Somatomedin C (ng/mL)	258	109-284
ACTH (pg/mL)	135	5.0–46
Kortizol (µg/dL)	45	3.7-19.4

FSH:Follikül stimülan hormon, LH: Lüteinizan hormon TSH: Tiroid stimulan hormon
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

Tablo II: Tanısal Testler

	Sonuçlar	Referans Değerleri
ACTH (pg/mL)	111	5.0–46
Kortizol (µg/dL)	5,9	3.7-19.4
Gece(23:00) serum kortizol (µg/dL)	20	3.7-19.4
24 saatlikidrarda kortizol (nmol/24 saat)	586	100-379
1 mg DST sonrası serum kortizol (µg/dL)	17	<1,8
2 mg DST sonrası serum kortizol (µg/dL)	8,2	<1,8

DST:Deksametazon süpresyon testi , ACTH: Adrenokortikotropik Hormon



Şekil 1:
Kontrast öncesi ve sonrası horizontal ve sagital kesitlerde kistik alanları bulunan hipofiz adenomu

Tartışma

Cushing hastalığının en sık nedeni hipofiz bezinde bulunan ACTH salgılayan adenomlardır ve %90 olarak mikroadenom olarak saptanırlar. Nadiren 10mm'den büyük makroadenomlar da bulunabilir[1,2]. Ektopik ACTH sekresyonunun neden olduğu Cushing sendromu genellikle bronşiyal karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, timoma ve pankreas kanseri ile ilişkilidir[5]. Cushing hastalığının tanısı klinik semptomlar, endokrinolojik testler ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile konur. Klinik semptomlar hiperkortizolizm nedeniyle ya da tümörün oluşturduğu bası etkisi nedeniyle olabilir. Pletore, santral obezite, buffalo hörgücü, aydede yüzü, menstrüasyon bozuklukları, strialar, diyabet, ödem, osteoporoz ve hirsutizm sık görülen semptomlardır[3]. Kitlenin bası etkisine bağlı görme bozuklukları, baş ağrısı ya da hipofiz yetmezliği ortaya çıkabilir[3]. Bizim olgumuzda kontrolü bozulmuş diyabet, hirsutizm ve kilo artışı mevcuttu ve hipofiz MR'da 14 mm boyutunda bası etkisi yaratmamış makroadenom saptanmıştı.

Cushing hastalığında tanı koymak için bazal plazma ACTH ve kortizol düzeyi, 24 saatlik idrarda kortizol ve 17-OHCS (hidroksikortikosteroid) ölçümü ve deksametazon süpresyon testleri yapılabilir[2]. Cushing hastalığı düşünülen olguların %90'ı yüksek doz deksametazon supresyon testine pozitif yanıt verir. Ektopik ACTH olgularında bu oran %10 civarındadır[6]. Cushing hastalığı düşünülen hastalara yapılan CRH (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon) stimülasyon testi sonucunda abartılı ACTH ve kortizol artışı saptanır[7].

Bizim vakamızda hastanın bazal ACTH düzeyi ve 24 saatlik idrar kortizolü yüksek saptanırken, deksametazon süpresyon testi ile kortizol düzeyinde baskılanma olmadı. Biyokimyasal testlerin Cushing hastalığını gösterdiği olgularda hipofiz bezinin MR ile görüntülemesi yapılmalıdır[6]. ACTH salgılayan adenomlar genelde mikroadenomlardır ve kontrast madde verilmesinden sonra hipointens görülürler. Ektopik ACTH sendromu düşünülen olgularda ise küçük tümörleri saptayabilmek için ince kesitli bilgisayarlı tomografi yada MR ile toraks, abdomen ve pelvis taranmalıdır. Tomografi veya MR ile tespit edilememiş bazı ektopik ACTH salgılayan tümörlerin yeri oktreotid sintigrafisi ile saptanabilir[6]. Çünkü ektopik ACTH salgılayan tümörlerin bazıları somatostatin reseptörü içerir. Cushing hastalığının ektopik ACTH salgılayan tümörlerden ayırımında en önemli test İPSS'dir[6].

Hastamızın klinik bulgularının ektopik ACTH salgılayan tümör düşündürtmemesi, 2 kez tekrarlanan bazal ACTH düzeyinin hipefizer ACTH salgısını işaret eden Cushing hastalığı ile uyumlu olması ve hipofiz MR'da adenom saptanmış olması nedeniyle ektopik ACTH salgısı yapan bir tümör düşünülmedi ve ayırıcı tanıya yönelik İPSS planlanmadı.

Cushing hastalığında en etkili tedavi adenomun rezeksiyonudur, ancak makroadenomlarda rezeksiyon ile tam kür sağlama şansı daha düşüktür[8]. Cerrahi sonrası remisyon kriterleri ile ilgili tam bir uzlaşma sağlanmamakla birlikte genel olarak operasyon sonrası ilk haftada bakılan, son kısa etkili glukokortikoid dozundan 12 saat sonraki bazal serum kortizol düzeyinin < 1.8 µg/dl veya idrar serbest kortizol düzeyinin < 10-20 µg/gün olması remisyon olarak kabul edilir. Operasyon sonrasında ölçülen kortizol düzeyinin baskılanmamış olması ya da normal olması olgunun tam olarak tedavi edilmediğini gösterir[6]. Operasyon sonrası ilk 1-2 haftada gelişebilecek hipofizer yetmezliği saptamak amacıyla serbest T4 ve prolaktin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir[6]. Operasyon sonrasında kür sağlanamamışsa reoperasyon, radyoterapi, medikal tedavi (bromokriptin, siproheptadin, ketakonazol, pasireotide gibi ilaçlar) veya bilateral adrenalektomi düşünülebilir[9]. Bizim olgumuzda da hastanın kitlesi transsfenoidal yolla çıkartıldı. Operasyondan sonra bakılan serbest T4 ve prolaktin düzeyi normal saptandı ve hipofiz yetmezliği gelişmedi. Postop dönemde değerlendirilen hastada kür sağlandığı görüldü.

RCC en sık görülen böbrek kanseridir ve bu kanser ile ilişkili birçok endokrinolojik anormallik olabilir[10]. Bazı durumlarda sadece human chorionic gonadotropin (hcg) ya da ACTH artışı gözlenirken bazen Cushing sendromu gibi klinik sendromlar ile karşımıza çıkabilir[10]. Mayo Klinik'ten bir grup araştırmacı 1961 yılında RCC ile Cushing sendromu arasında bir ilişki tanımladı[11]. Renal hücreli karsinomun Cushing sendromu olan vakaların %2'sini oluşturduğu saptanmıştır[11]. Cushing sendromunun sebebinin de tümör neden olduğu sekonder enzimatik reaksiyon sonucu POMC'nin (pro-opiomelanocortin) ACTH'a dönüşümü olabileceği düşünülmüştür[11]. Ektopik ACTH sendromunda genellikle klinik bulgular ani başlamakta (genellikle 3-6 aydan kısa zamanda) ve hızla kötüleşmektedir. Bununla birlikte ACTH düzeyleri belirgin olarak yüksektir ve çoğunlukla hipofiz MR görüntülemesi normaldir. Tümörün neden olduğu bu sendrom öncelikle primer tümörün tedavisi ile kontrol altına alınmakta, nadir durumlarda ise adrenalektomi gerekli olabilmektedir. ACTH düzeylerinin yükselişe geçmesi ise hastalık progresyonunu düşündürebilir[12]. Bizim olgumuzda ise hastanın klinik bulgularının yavaş seyirli olması, ACTH düzeylerinin çok yüksek olmaması, hipofizde adenomun gösterilmesi ve adenomun çıkartılmasının, ardından hastanın ACTH düzeylerinin normale gelmesi nedeniyle renal hücreli karsinomun neden olduğu ektopik ACTH salınımına bağlı Cushing sendromu düşünülmedi

Başta akciğer kanserleri olmak üzere bazı solid organ malignitelerinin seyrinde Cushing sendromu nadiren görülebilen bir durumdur. Böyle bir durumda ilk olarak ektopik ACTH sendromu düşünülmektedir. Ancak olgumuzda olduğu gibi solid organ malignileri olan

kişilerde de hipofizer Cushing hastalığı olabileceği unutulmamalı ve bu açıdan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Cushing H. The Basophil Adenomas of the Pituitary Body. Ann R Coll Surg Engl 1969;44(4):180–1.
2. Howlett TA, Ress LH, Besser GM: Cushing's syndrome. Clinics Endocrinol Metab 14;911-913, 1985.
3. Carpenter PC: Cushing syndrome: Update of diagnosis and management. Mayo Clin Proc 61:49-51, 1986.
4. Jang Eun L, Jun Choi I, Jai Park Y, et al. A Case of Cushing's Disease with Renal Cell Carcinoma and End-stage Renal Disease. 2007.
5. Cook DM, Louriax DL: Cushing's syndorme. Curr Ther End Met 5:142-146, 1994.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu 2018.
7. Newell-Price J, Tainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19:647-672, 1998.
8. Mampalam TJ, Tyrell JB, Wilson CB: Trans-sphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. Ann Intern Med 109:487-493, 1998.
9. Adachi M, Takayanagi R, Yanase T, Sakai Y, Ikuyama S, Nakagaki H, Osamura Y, Sanno N, Nawata H: Cyclic Cushing's disease in long-term remission with a daily low dose of bromocriptine. Intern Med 35:207-211, 1996.
10. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002;4(4):163–70.
11. Riggs BL, Sprague RG. Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease: observations in 232 cases of Cushing's syndrome and review of the literature. Arch Intern Med 1961;108:841–9.
12. Bartuska DC. Humoral manifestations of neoplasms. Semin Oncol. 1975;2:405–407.