

OLGU YAZISI / CASE REPORT

CUSHING SENDROMU İLE ORTAYA ÇIKAN METASTATİK DEV ADRENOKORTİKAL KARSİNOM OLGUSU

CUSHING'S SYNDROME PRESENTING WITH METASTATIC GIANT ADRENOCORTICAL CANCER: A CASE REPORT

Ayşe ARDUÇ¹, Ferhat GÖKAY¹, Gülhan AKBABA¹, Dilek BERKER¹, Serdar GÜLER²

¹Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

²Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

ÖZ

Adrenokortikal karsinom nadir görülen kötü prognozlu bir tümördür. En sık klinik prezentasyonu Cushing Sendromu'dur ama bunun tersine Cushing sendromunun nadir sebeplerindedir. Biz bu makalede nadir görülmesi nedeniyle kortizol salgılayan metastatik dev adrenokortikal karsinom tanıları olan bir vakayı sunduk. Kilo alımı, kıllanma artışı, adet düzensizliği ile başvuran 46 yaşındaki kadın hasta 15 yıl önce malign melanom tanısı almış, cerrahi ve kemoterapi sonrası kür kabul edilmişti. Hastada abdominal obezite, hirsutismus ve akneiform döküntüler mevcuttu. Gece serum kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolü artmış, adrenokortikotropik hormon baskılı idi. Deksametazon 2mg ve 8mg supresyon testlerinde baskılanma olmadı. Adrenal Cushing sendromu tanısı ile çekilen sürrenal magnetik rezonans görüntüleme sağ sürrenalde 7x8x9cm kitle saptandı. Sürrenalektomi patolojik incelemesinde adrenokortikal karsinom saptandı. Sisplatin, etoposid, mitotan kemoterapisi verilen hasta 36 ay sonra yaygın metastazlar nedeni ile öldü.

ANAHTAR KELİMELER: Adrenokortikal karsinom, malign melanom, cushing sendromu

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma is a rare tumor with poor prognosis. Cushing's syndrome is the most common clinical presentation but adrenocortical carcinoma is one of the rare causes of Cushing's syndrome. Because of the rarity, we report a patient who had cortisol-secreting metastatic giant adrenocortical carcinoma in the article. 46-year-old female with a history of malignant melanoma presented with weight gain, hirsutism, menstrual irregularities. She had abdominal obesity, hirsutism, and acneiform eruptions. Her midnight serum cortisol and 24-hour urinary cortisol were high; adrenocorticotrophic hormone was low. 2mg and 8mg dexamethasone suppression tests were not suppressed. Adrenal magnetic resonance imaging showed 7x8x9cm right adrenal mass. The patient underwent adrenalectomy. Adrenocortical carcinoma was detected on pathological examination. Despite the chemotherapy (cisplatin+etoposide+mitotane) was given, she died 36 months later because of disseminated adrenocortical carcinoma.

KEYWORDS: Adrenocortical carcinoma, malignant melanoma, cushing's syndrome

Geliş Tarihi / Received: 22.12.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2016

Yazışma Adresi / Correspondence: Ferhat GÖKAY MD,

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
ferhatgokay@yahoo.com

GİRİŞ

Adrenokortikal karsinom (AKK) nadir görülen agresif seyirli bir tümördür ve vakaların yaklaşık %25-75'i aşırı hormon üretimine sebep olur (1). Çoğu fonksiyonel olup en sık kortizol sekrete ederler ama Cushing Sendromunun (CS) nadir sebeplerindedir. Genellikle sporadik olup, nadiren herediter kanser sendromları ile birlikte görülebilirler (2,3). Fonksiyonel AKK'lar hormon salınımına bağlı daha erken dönemde teşhis edilebilirken, fonksiyonel olmayan AKK'lar kitle basısı, çevre organ tutulumu veya metastazlara bağlı geç dönemde bulgu vermektedirler ve fark edildiğinde genellikle ileri evre dev tümöral kitleler şeklinde saptanmaktadır (4). Biz bu makalede nadir görülen bir durum olduğundan dolayı fonksiyonel olup CS ile ortaya çıkmasına rağmen agresif seyreden ve tanı anında metastatik dev adrenokortikal karsinomlu bir olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

46 yaşındaki kadın hasta, altı aydır olan halsizlik, kilo alımı, vücutta kıllanma artışı ve adet düzensizliği şikayetleri ile başvurdu. Hastanın öyküsünden 3 ay önce tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları aldığı, diyabet için diyet tedavisi; hipertansiyon için olmesartan 40 mg/gün başlanıldığı öğrenildi. Ayrıca 15 yıl önce sol el tenar bölgesinden malign melanom tanısı almış, cerrahi takiben 6 kür dacarbazine +lomustine kemoterapisi verilmişti. Daha sonra medikal onkoloji bölümü tarafından tümör kür kabul edilerek takibe alınmıştı. Soygeçmişinde bilinen sistemik hastalık ya da kanser öyküsü yoktu. Boyu 154 cm, kilosuna 104 cm olan hastanın fizik muayenesinde pletore, supraklavikuler yağ yastıkçığı, abdominal obezite, hirsutismus ve tüm vücutta yaygın akneiform döküntüler mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde sabah serum kortizolü 18.2 µg/dl; gece serum kortizolü (25.4 µg/dl) ve 24 saatlik idrar kortizolü (304 µg/24 saat) artmış, plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi baskılı (1.03 pg/ml) idi. Klasik 2 mg deksametazon supresyon testinde (DST) baskılanma olmadı (serum kortizolü 23.9 µg/dl). CS tanısı alan hastanın 8 mg DST de baskılı değildi. Plazma dihidroepiandrosteron sül-fat (DHEAS) düzeyi 516.7 µg/dl (40-331 µg/dl) idi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçları

	Preoperatif	Postoperatif 28. ay
Açlık plazma kan şekeri (70-100 mg/dl)	148	140
Sodyum (136-144 mmol/l)	140	138
Potasyum (3.5-5.1 mmol/l)	3.6	4.7
Total kolesterol (0-200 mg/dl)	245	239
Sabah serum kortizolü (µg/dl)	18.2	22
24 saatlik idrar kortizolü (µg/24 saat)	304	165.4
ACTH (7.2-63.6 pg/ml)	1.03	17
2 mg DST serum kortizolü (< 1.8 µg/dl)	23.9	22
8 mg DST serum kortizolü* (µg/dl)	22.7	-
DHEAS (40-331 µg/dl)	516.7	442.3

ACTH, adrenokortikotropik hormon; DST, deksametazon supresyon testi; DHEAS, dihidroepiandrosteron sül-fat

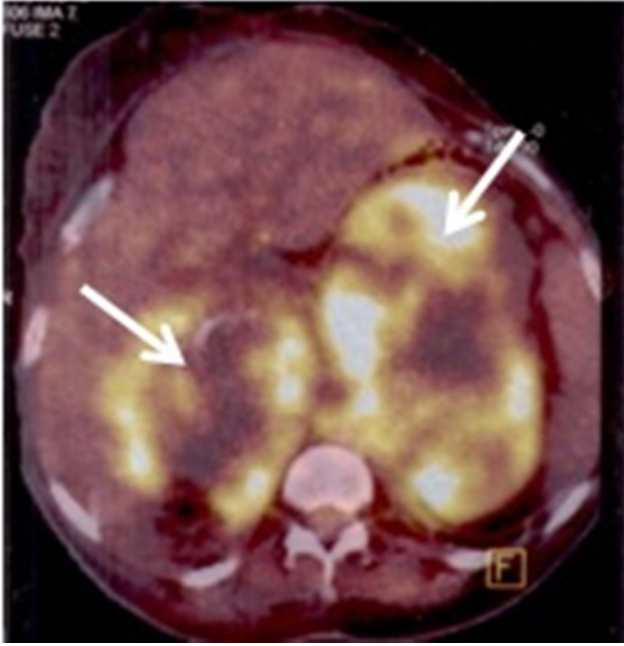
* Test sonrası plazma ve idrar kortizolünde bazale göre %50'den az baskılanma olması

adrenal kaynaklı Cushing Sendromu varlığına işaret eder.

Plazma renin ve aldosteron düzeyleri ile 24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitleri normaldi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile adrenal kaynaklı CS tanısı konulan hastanın surrenal magnetik rezonans incelemesinde sağ surrenalde T-1 serilerde hipotens, T2 serilerde hiperintens sinyalde izlenen, 7x8x9 cm boyutlarında, karaciğer, inferior vena kava ve sağ böbreği deplase eden heterojen yapıda solid kitle saptandı. Ayrıca bu kitlenin inferior komşuluğunda 3x4x4 cm öncelikler lenfadenopati ile uyumlu başka bir kitle lezyonu tespit edildi. Hastanın metastaz taraması amaçlı incelemelerinde paraaortik lenfadenopatiler, akciğerde 8 mm nodül saptandı. Malign melanom öyküsü olan hastada surrenal kitlenin kesin tanısının konulması ve hastanın metabolik kontrolünün sağlanması amaçlı tümör küçültücü cerrahi yapılması kararlaştırıldı. Surrenalektomi ve lenf bezi diseksiyonu yapılan hastanın patolojik incelemesinde AKK tespit edildi. Operasyon sonrası metastatik AKK nedeniyle 6 kür kemoterapi (sisplatin+etoposid ve mitotan) verildi. İzlemlerinde pozitron emisyon tomografisinde sağ surrenal lojda rezidü/nüks ile uyumlu kitle lezyonu ve sol surrenal lojda solid kitle saptandı (**Şekil 1**). Hasta cerrahiden 36 ay sonra tüm vücutta yaygın metastazlar nedeni ile öldü.

TARTIŞMA

AKK nadir görülen agresif seyirli bir tümördür. Yıllık insidansı milyonda 1-2 civarındadır. En sık 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arasındaki kadınlarda görülür. Kadın/Erkek oranı:1.5-2/1 oranındadır (1-5). AKK'nın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte sporadik vakalarda TP53, ZNRF3,



Şekil 1. Postoperatif PET CT’de sağ surrenal lojda rezidü, nüks ile uyumlu kitle lezyonu ve sol surrenal lojdaki solid kitle lezyonu (kitle lezyonları ok ile işaretlenmiştir)

CTNNB1, CDKN2A gibi tümör supresör gen mutasyonlarının etyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca daha nadir olarak Li-Fraumeni Sendromu, Beckwith-Wiedemann Sendromu ve multipl endokrin neoplazi tip 1 gibi ailevi sendromlarla birlikte de görülebilir (6).

AKK’ların yaklaşık %60’ı fonksiyonedir. CS’nin nadir nedenlerindedir ama en sık (%45) klinik prezentasyonu glukokortikoid üreten tümöre bağlı gelişen CS’dir (2). Bu hastalarda kortizol fazlalığına bağlı kilo alımı, halsizlik gibi bulgular yanında çoğu AKK bir miktar androjen de sekrete ettiğinden bizim hastamızda olduğu gibi hirsutizm, akne, adet düzensizliği gibi semptomlar da oluşabilir. Androjen üreten AKK’lar kadınlarda virilizasyon bulgularına neden olabilirler. Çok nadir olarak (<%10) bu tümörlerden östrojen de salgılanabilir (2).

AKK’lı hastalar asemptomatik dahi olsalar tümörün sekretuar kapasitesini belirlemek ve daha sonraki takiplerinde biyokimyasal belirteç olarak kullanmak için açlık kan şekeri, serum potasyumu, serum ve 24 saatlik idrar kortizolü, ACTH, düşük doz deksametazon baskılama testi, adrenal androjenler, erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda östrojen düzeyleri bakılmalıdır. Ayrıca tüm hastalarda feokromasitoma, hipertan-

siyon ve hipokalemisi olan hastalarda primer hiperaldosteronizm taramaları da yapılmalıdır (7). Bizim hastamızda açlık kan şekeri yüksek, serum potasyumu hafif düşük, idrar kortizolü ve gece serum kortizolü artmış, ACTH baskılanmış olup, düşük ve yüksek doz deksametazon supresyon testlerinde baskılanma yoktu. Bütün bu bulgular hastada adrenal CS varlığını ortaya koydu. Hastamızda ayrıca bir adrenal androjen olan DHEAS düzeyleri de hafif-orta derecede artmıştı.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri benign malign tümör ayırımında faydalıdır. Malign tümörler genellikle 4 cm ve üstünde, nekroz alanları içeren, sınırları düzensiz, yağ içeriği düşük, çevre dokulara invazyon gösteren kitlelerdir. Magnetik rezonans görüntülemesinde T-2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünürler (8). Pozitron emisyon tomografisinin benign, malign adrenal tümör ayırımında ve nüks takibinde sensitivite ve spesifitesi çok yüksektir (9). Bununla birlikte kesin tanı genellikle histopatolojik inceleme sonrasında konulabilmektedir.

Hastaların tanı anında yarısında akciğer, karaciğer, lenf nodu ya da kemik metastazları mevcuttur (2,10). AKK’nın primer tedavisi cerrahidir. Tümörün tümünün çıkarılabildiği hastalarda ortalama yaşam süresi 74 ay, inkomplete rezeksiyonlarda bu oran 6-27 aydır (11). Yine de tümör tamamen çıkarılamasa bile mümkün olduğu kadar tümör dokusu çıkartılmalıdır. Bir adrenolitik ajan olan mitotanla AKK’lı hastaların %30’unda cevap alındığı gösterilmiştir (12). Son yapılan klinik çalışmalarda kortizol salgılayan AKK’larda CS’nin varlığının mortaliteyi belirgin artırması sonucu sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (10). Kortizol salgılayan ve CS kliniği ortaya çıkan AKK’lı vakamız tümör küçültücü cerrahi, sisplatin, etoposid ve mitotani içeren kemoterapiye rağmen yaygın metastazlar nedeni ile 36 ay sonra kaybedildi.

Malign melanom gittikçe sıklığı artan mortalitesi en yüksek deri kanseridir. Ultraviyole ışınlarına maruziyet malign melanom gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Ayrıca AKK’da olduğu gibi bazı tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonların (CDKN2A) da etyopatogenezde rol oynadıkları gösterilmiştir (13). Bizim sunduğu-

muz vakada herhangi bir ailevi kanser sendromu yoktu ve özgeçmişinde bulunan malign melanom yaklaşık 15 yıldır remisyonda takip edilmekte olup herhangi bir nüks bulgusu saptanmamıştı. Bilgilerimize göre şimdiye kadar literatürde malign melanom ile AKK birlikteliği bildirilmemiş olup bu birliktelik büyük ihtimalle insidental bir bulgu olabilir, ancak hem malign melanom hem de AKK'ya yatkınlık oluşturan bir tümör baskılayıcı gendeki mutasyondan da kaynaklanabilir. Bu yüzden malign melanomlu hastaları takip ederken ikinci bir malignite gelişimi ile karşılaşılabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak AKK, erişkin yaş grubunda oldukça nadir görülen, prognozu kötü seyirli bir tümör olup CS'nin nadir bir nedenidir. Cerrahi rezeksiyon en etkili tedavi yöntemi olmakla birlikte hastaların çoğunda tanı konulduğunda akciğer ve karaciğer metastazları bulunmaktadır. Ancak yinede tümörü küçültüp, hastanın genel durumunu düzeltmek ve kemoterapi şansını arttırmak için hastaya tümör küçültücü cerrahi yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır

KAYNAKLAR

1. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2027-37.
2. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169(1):5-11.
3. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000;88(4):711-36.
4. Luton JP, Cerdas S, Billaud L. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322 (17): 1195-201.
5. Xiao XR, Ye LY, Shi LX, Cheng GF, Li YT, Zhou BM. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol* 1998;82(2):199-205.
6. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5367-84.
7. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):273-89.
8. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356(6):601-10.
9. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med* 2001;42(6):884.
10. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2650-5.
11. Straka M, Soumarova R, Bulejck J, Banik M, Pura M, Skrovina M. Giant adrenocortical carcinoma with 27-month disease-free survival by surgical resection alone: a case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158(3):474-8.
12. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(23):2372-80.
13. Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(2):670-82.