



Ciddi Kalp Yetmezliği ve Vertebra Kırıkları ile Tanı Alan Cushing Sendromu Olgusu

A Case of Cushing's Syndrome Presented with Severe Heart Failure and Multiple Vertebral Fractures

Ayşe Arduç, Serhat Işık*, Gülhan Akbaba*, Kerim Küçükler**, Dilek Berker*, Serdar Güler**

Ulusal Sağlık Enstitüleri, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Diyabet Endokrin ve Obezite Merkezi, Bethesda, ABD

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, Türkiye

**Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Çorum, Türkiye

Özet

Cushing sendromunda (CS) kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz nedeni ile mortalite ve morbidite artmaktadır. Klinik bulgular ve mortalite hiperkortizoleminin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Biz CS tanısının gecikmesinden kaynaklanan ciddi komplikasyonlarla başvuran bir olguyu sunduk. Elli iki yaşındaki erkek hasta bacaklarda şişlik, nefes darlığı ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde 2 yıldır çoklu antihipertansif tedavi ve yoğun insülin tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve diyabet ile 6 aydır kalp yetmezliği mevcuttu. Fizik muayenede pletore, buffalo hörgücü, abdominal obezite, karında mor strialar, pretibial ödem saptandı. Laboratuvar incelemesinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) <5 pg/ml, sabah plazma kortizolü 26,33 µg/dl, gece plazma kortizolü 26,38 µg/dl, idrar kortizolü 272 µg/24 saat saptandı. Klasik 2 mg ve 8 mg dexametazon supresyon testlerinde plazma kortizolünde baskılanma yoktu (sırası ile 30,7 µg/dl ve 35,54 µg/dl). Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu düşük (%40) ölçüldü, direkt grafide vertebralarda kompresyon fraktürleri mevcuttu. Adrenal CT'de sol sürrenalde 4x4 cm boyutlarında adenom ile uyumlu lezyon mevcuttu. Adrenal kaynaklı CS tanısı ile sol surrenalectomi yapıldı ve patolojik incelemede adrenokortikal adenom saptandı. Operasyon sonrası hastanın diyabet, hipertansiyon ve osteoporozunda kısmi düzelme oldu. Vertebra fraktürlerine yönelik operasyon planlandı. Diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların daha şiddetli seyretmesi ve tedaviye dirençli olmaları durumunda klinisyenin CS varlığı açısından uyanık olması gerekmektedir. Tanının gecikmesi mortalite ile sonuçlanabilecek ağır komplikasyonlara yol açabilir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 256-9)

Anahtar Sözcükler: Cushing sendromu, kalp yetmezliği, vertebra kırığı

Abstract

Cushing's syndrome (CS) is associated with increased morbidity and mortality due to cardiovascular diseases and osteoporosis. Clinical findings and mortality are related to degree and duration of hypercortisolism. We report a patient with CS who presented with severe complications resulting from delayed diagnosis. A 52-year-old male with a two-year history of uncontrolled diabetes mellitus and hypertension and a six-month history of heart failure was admitted with leg edema, dyspnea, and back pain. His physical examination revealed plethora, abdominal obesity, and abdominal purple striae. Laboratory analysis revealed the following results: adrenocorticotropic hormone: <5 pg/ml, morning plasma cortisol: 26.33 µg/dl, night plasma cortisol: 26.38 µg/dl, and urine cortisol: 272 µg/24 hour. No suppression was detected in the plasma cortisol of 2 mg and 8 mg dexamethasone suppression tests (30.7 µg/dl and 35.54 µg/dl, respectively). Echocardiography showed low ejection fraction (40%), X-ray demonstrated vertebral fractures. Adrenal CT revealed a 4x4 cm left adrenal mass. The patient underwent left adrenalectomy. Histopathological diagnosis was adrenocortical adenoma. After the operation, a partial recovery was detected in his diabetes mellitus, hypertension, and osteoporosis. An operation was planned for vertebral fractures. Clinicians should keep in mind the presence of CS when diabetes and hypertension are more severe and treatment-resistant. A delay in diagnosis can lead to serious complications that can result in death. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 256-9)

Key Words: Cushing's syndrome, heart failure, vertebral fracture

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe Arduç

Ulusal Sağlık Enstitüleri, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Diyabet Endokrin ve Obezite Merkezi, Bethesda, ABD Tel.: +90 1-2023415345 E-posta: ayse_arduc@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 14 Şubat 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15 Mart 2015

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

Cushing sendromu (CS) kronik glukokortikoid fazlalığının neden olduğu bulgular ve belirtiler bütünüdür. Sık görülmemesine rağmen, mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olduğu için tanının atlanmaması önemlidir (1,2). CS'nin patognomonik klinik bulgusu olmayıp; obezite, diyabet, hipertansiyon, depresyon, osteoporoz gibi normal popülasyonda da sık görülen nonspesifik bulguları olduğundan tanısı gecikebilmektedir. Klinik bulgular hiperkortizoleminin derecesi ve süresi ile yakından ilişkilidir (3). Biz CS'nin ağır komplikasyonları ile başvuran bir olguyu erken tanının önemine dikkat çekmek için sunduk.

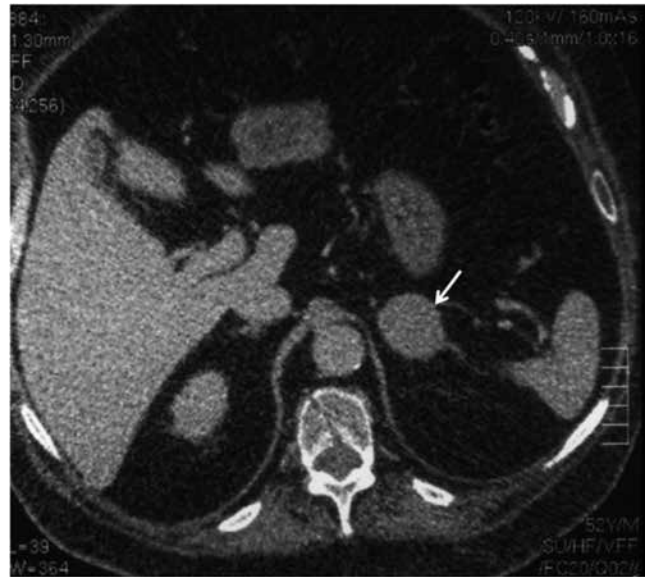
Olgu

Elli iki yaşındaki erkek hasta bacaklarda şişlik, nefes darlığı ve bel ağrısı nedeni ile hastanemiz acil polikliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünden iki yıl önce hipertansiyon ve diabetes mellitus, 6 ay önce kalp yetmezliği tanısı aldığı öğrenildi. Çoklu antihipertansif tedavi (karvedilol 50 mg/gün, valsartan 320 mg/gün, doksazosin 8 mg/gün, spironolakton 100 mg/gün, amlodipin 10 mg/gün ve furosemid 40 mg/gün) ve yoğun insülin tedavisi altında kan basıncı kontrolü ve kan şekeri regülasyonu sağlanamamıştı. Ayrıca diüretik tedavisine rağmen bacaklarda şişlik ve nefes darlığı şikayetleri zamanla daha da artmıştı. Soygeçmişinde bilinen sistemik hastalık yoktu. Hastanın fizik muayenesinde nabız 86/dk, kan basıncı 200/100 mmHg ölçüldü. Yüz seksen bir cm boyunda, 116 kg ağırlığındaki hastada pletore, bufalo hörgücü, supraklavikuler yağ yastıkçığı, abdominal obezite, karında 3-4 cm çaplı mor strialar, alt ekstremitelerde belirgin proksimal kas güçsüzlüğü ve anazarka tarzı ödem saptandı. Bel ağrısından dolayı bel hareketleri kısıtlı olan hasta destekle yürüyebiliyordu. Ayrıca sağ bacak ön yüzde 2x1 cm boyutunda pürülan akıntılı ve bacak arka yüzünde açılmakta olan multipl ülser lezyonlar, her iki bacakta ısı artışı, eritem ve ayak parmak aralarında maserasyon vardı. Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri 250 mg/dl, üre 39 mg/dl, kreatinin 0,79 mg/dl, sodyum 140 mmol/l, potasyum 3,4 mmol/l, klor 99 mmol/l; arteryal kan gazında pH 7,46, PO₂ 57,3 mmHg, PCO₂ 39,2 mmHg, HCO₃ 26,9 mmol/l, O₂ saturasyonu %90,7 olarak saptandı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %40 ölçüldü, direkt grafide lomber vertebralarda kompresyon fraktürleri mevcuttu (Şekil 1). Kemik mineral dansitometresi osteoporoz ile uyumlu idi (L4 T skoru: -3). Bazal sabah plazma kortizolü 26,33 µg/dl olan hastada gece plazma kortizolü (26,38 µg/dl) ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü (272 µg/24 saat) artmış, adrenokortikotropik hormon (ACTH) suprese (<5 pg/ml) idi. Klasik 2 mg Deksametazon Supresyon testi (DST) ve 8 mg DST sonrası plazma kortizolünün baskılanmadığı görüldü (sırası ile 30,7 µg/

dl ve 35,54 µg/dl) (Tablo 1). Ayakta ve yatarak renin ve aldosteron düzeyleri ile 24 saatlik idrarda katekolaminler ve metabolitleri normal sınırlarda idi. Sürrenal CT'de sol sürrenalde 4x4 cm adenom ile uyumlu lezyon saptandı (Şekil 2). Adrenal kaynaklı CS tanısı alan hastaya sol sürrenalektomi yapıldı. Patolojik incelemede adrenokortikal



Şekil 1. Lateral lomber vertebra grafisinde L3 ve L4 vertebralarda kompresyon fraktürleri izlenmektedir (kırıklar ok ile işaretlenmiştir)



Şekil 2. Sürrenal CT'de sol sürrenal bezde kitle lezyonu (transvers kesit, kitle lezyonu ok ile işaretlenmiştir)

Tablo 1. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçları		
	Preoperatif	Postoperatif
Açlık plazma kan şekeri (mg/dl)	160	110
Plazma üre (mg/dl)	39	15
Plazma kreatinin (mg/dl)	0,79	0,76
Plazma sodyum/potasyum (mmol/l)	140/3,4	140/4,6
Ekokardiyografi, ejeksiyon fraksiyonu	%40	%60
Sabah plazma kortizolü (µg/dl)	26,33	4,94
Gece plazma kortizolü (uyanık iken) (µg/dl)	26,38	-
24 saatlik idrar kortizol atılımı (µg/24 saat)	272	-
Plazma ACTH (pg/ml)	<5	15,9
2 mg DST plazma kortizolü (µg/dl)	30,7	0,19
8 mg DST plazma kortizolü (µg/dl)	35,54	-
DST: Deksametazon supresyon testi, ACTH: Adrenokortikotropik hormon		

adenom tespit edildi. Postoperatif DST baskılı olan hastaya (Tablo 1) idame prednizolon tedavisi başlandı. Operasyon sonrası hastanın insülin gereksinimi azaldı, amlodipin 10 mg/gün, valsartan 160 mg/gün ve furosemid 40 mg/gün ile kan basıncı regüle seyretti. Operasyon sonrası 6. ayda ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonlarının normale geldiği görüldü (EF: %60). Osteoporoz nedeni ile başlanan risedronat 35 mg/hafta tedavisine devam edilen hastanın izlemlerinde kemik mineral dansitometresinde iyileşme kaydedildi (L4 T skoru: -2,1). Lomber vertebra fraktürlerine yönelik operasyon planlandı.

Tartışma

Endojen CS aşırı kortizol salınımı nedeni ile oluşan bir hastalıktır. ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız CS olarak sınıflandırılır. Olguların %60-80'i ACTH salgılayan hipofizer tümörler nedeni ile oluşur. ACTH bağımlı diğer bir CS nedeni çeşitli tümörlerden ACTH salgılanması sonucu gelişen ektopik ACTH sendromudur. ACTH bağımsız CS'ne en sık adrenal adenomlar sebep olur ve CS'in yaklaşık %20'sinden sorumludurlar (3).

Vücudun kronik hiperkortizolemiye maruz kalması obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, infertilite, depresyon gibi çok sayıda belirtiyeye yol açar. Fakat bu klinik bulguların çoğu nonspesifiktir ve normal popülasyonda da sık görülen bulgulardır (4). Ayrıca obezite, pletore, nadir de olsa kolay morarma, deride incelme ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi bir çok bulgu psödo CS'de de (ciddi bakteriyel

enfeksiyonlar, psikolojik stres, belirgin obezite, kronik alkolizm durumlarında oluşur) saptanabilir (5). Bütün bu sebeplerden dolayı bizim hastamızda görüldüğü gibi CS'nin tanısı genellikle gecikmektedir (6). De ve ark. (7) CS tanısının 1-10 yıl gecikmesi nedeni ile morbiditenin belirgin artığı 4 tane CS'li olgu tanımlamışlardır. İtalya'da yapılan 300 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada, CS ile ilişkili ilk belirtinin ortaya çıkmasından 2 yıldan biraz daha fazla bir süre sonra CS tanısı konulabildiği bildirilmiştir (8). Otuz üç CS'li hastanın katıldığı başka bir klinik çalışmada CS tanı süresinin ortalama 6 yıl olduğu bulunmuştur (9). Bu çalışmada ilk semptomun başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen sürenin hasta ile ilgili faktörlerden (cinsiyet, yaş, eğitim durumu, kırsal ya da kentsel yerleşim) etkilenmediği, birinci basamak sağlık kuruluşundaki hekimin CS'den haberdarlığı ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (9). Bu nedenle klinisyenlerin özellikle diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi hastalıkların beklenen yaştan erken oluşması ve bizim olgumuzda olduğu gibi daha şiddetli seyretmesi durumlarında CS varlığı açısından uyanık olmaları gerekmektedir. Mor stria, pletorik yüz, kolay morarma ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi CS için daha spesifik bulguları olan hastalar CS açısından mutlaka taranmalıdır (10,11).

CS tanısı gece tükürük/plazma kortizolü, idrar kortizolü ve düşük doz DST'den iki testin anormal olması ile konulur (12). Bizim hastamızda uyanıkken gece plazma kortizolünün >5-7,5 µg/dl, 24 saatlik idrar kortizolünün üst limitin 3 katından fazla olması ve klasik 2 mg DST'de baskılanma olmaması (kortizol >1,8 µg/dl) CS tanısını koydurmuştur. Hastanın bazal plazma ACTH <5 pg/ml olması (<10: ACTH bağımsız, >15: ACTH bağımlı CS olduğunu gösterir) ve 8 mg DST'nin baskılı olmaması (test sonrası plazma ve idrar kortizolünde bazale göre %50'den az baskılanma olması) adrenal kaynaklı CS tanısını kesinleştirmiştir. Adrenal görüntüleme de adrenal lezyon varlığı gösterilmiştir.

CS'de tedavi yaklaşımı etyolojiye göre değişir ve cerrahi tedavi, radyoterapi ve medikal tedaviyi içerir. Adrenal kaynaklı CS'de tedavi surrenealektomidir. Operasyon sonrası hipofiz adrenal aks düzelinceye kadar (kür olan hastalarda genellikle bu süre en az 6 aydır) kortikosteroid replasman tedavisi verilir.

CS'li hastaların %80'nin yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler risk taşıdığı ortaya konulmuştur (13). Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite ve morbidite sağlıklı kişilere göre belirgin artmaktadır (14). Miyokard enfarktüsü, inme ve tromboembolizm gibi kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz en sık mortalite ve morbidite nedenleridir (14-16). CS'de hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, osteoporoz gibi metabolik ve hemodinamik anormalliklerin gelişiminde hiperkortizoleminin şiddeti ve süresi, yaş, genetik yatkınlık gibi bir çok faktör rol oynar.

Bu anormallikler yine bu faktörler ile ilişkili olarak başarılı bir cerrahi sonrası kısmen veya tamamen düzelebilir (17). Bizim hastamızda sürrenalektomiye takiben sol ventrikül sistolik fonksiyonları normale döndü; diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi bulgular da ise kısmi düzelme sağlandı.

Sonuç

Gecikmiş tanı ve tedavi nedeni ile uzun süre ve aşırı glukokortikoid maruziyeti CS'li hastalarda ciddi ve geri dönüşsüz komplikasyonlara yol açabilmektedir. Yeni ortaya çıkan veya uygun tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan tip 2 diyabet ve hipertansiyon durumlarında CS mutlaka akla gelmelidir.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Ayşe Arduç, **Dizayn:** Ayşe Arduç, Serhat Işık, **Veri Toplama veya İşleme:** Gülhan Akbaba, Serhat Işık, **Analiz veya Yorumlama:** Ayşe Arduç, Kerim Küçükler, **Literatür Arama:** Ayşe Arduç, Dilek Berker, Serdar Güler, **Yazan:** Ayşe Arduç, Gülhan Akbaba, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Brown RL, Weiss RE. An approach to the evaluation and treatment of Cushing's disease Expert Rev Anticancer Ther 2006;9:37-46.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-28.
- Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(Suppl 1):5-14.
- Yanovski JA, Cutler Jr GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:487-509.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5593-602.
- Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing's syndrome. BMJ 2013;27:346:945.
- De P, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS. "Osler's phenomenon": misdiagnosing Cushing's syndrome. Postgrad Med J 2003;79:594-6.
- Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease. Ann Endocrinol (Paris) 2001;62:168-72.
- Psaras T, Milian M, Hattermann V, Freiman T, Gallwitz B, Honegger J. Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011;119:21-5.
- Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010;11:147-53.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982;2:646-9.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
- Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:768-77.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117-23.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:479-84.
- Neary NM, Booker OJ, Abel BS, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2045-52.
- Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:302-8.