

Cushing Hastalığı Tanısında Kortikotropin Salıcı Hormon (CRH) Stimülasyon Testi ve Petrozal Venöz Örneklemeye: Olgu Sunumu

CRH Stimulation Test and Petrosal Sinus Sampling for the Diagnosis of Cushing's Disease: Case Report

BÜLENT OKAN YILDIZ, BAŞAR ATALAY, SELÇUK PALAOĞLU, OLCAY GEDİK

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D., Endokrinoloji Bilim Dalı (BOY, OG)
ve Nöroşirürji A.B.D. (BA, SP), Ankara

Özet: ACTH'ya bağlı hiperkortizolizm (Cushing hastalığı) ile ektopik ACTH salgılamasına bağlı Cushing sendromunun klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguları genellikle birbirinden ayırtedilememektedir. CRH stimülasyon testi ile birlikte bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme, ayırıcı tanıda ve hipofiz mikroadenomlarının cerrahi öncesi lokalizasyonunda yararlı bir testtir. Bu olgu sunumunda, CRH stimülasyon testi beraberinde inferior petrozal sinüs örnekleme yapılarak Cushing hastalığı tanısı koyulup, cerrahi olarak tedavi edilen bir hastadan ve konuyla ilgili literatürden bahsedildi.

Anahtar Kelimeler: CRH stimülasyon testi, Cushing hastalığı, inferior petrozal sinüs örnekleri

Abstract: The clinical, biochemical, and radiographic features of ACTH-dependent hypercortisolism (Cushing's disease) are often indistinguishable from those of ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. Bilateral inferior petrosal sinus ACTH sampling with CRH stimulation is a useful test for differential diagnosis and preoperative location of pituitary microadenomas. This report presents a patient with Cushing's disease diagnosed by inferior petrosal sinus sampling and CRH stimulation, and treated surgically.

Key Words: CRH stimulation test, Cushing's disease, inferior petrosal sinus sampling

GİRİŞ

ACTH'ya bağlı Cushing sendromu; ACTH'nın hipofizde fazla üretilmesinden (Cushing hastalığı), ya da ektopik ACTH salgılanmasından kaynaklanır. Çoğu zaman bu iki klinik durumun, semptomatoloji, laboratuvar ve radyolojik olarak ayırımı güç olmaktadır. Kesin Cushing hastalığı tanısı alan hastalarda, hipofize yönelik CT %60, MRI %75 oranında tanı koydurucu olmakta, ACTH salgılayan tümörler, hastalığın başlangıcından itibaren yıllarca gizli kalabilmektedir. Bu nedenlerle, klinikte ayırıcı tanı amaçlı değişik endokrinolojik testler kullanılmaktadır (1,2).

Bu yazıda, deksametazon supresyon testleri ile Cushing hastalığı tanısı alan, radyolojik yöntemlerle hipofizdeki patoloji gösterilemeyip, lokalizasyon ve lateralizasyon amaçlı kortikotropin salıcı hormon (CRH) stimülasyonu ile inferior petrozal sinüs örnekleme (IPSS) yapıldıktan sonra cerrahi olarak tedavi edilen bir hastadan ve bu konuyla ilgili literatürden bahsedildi.

OLGU SUNUMU

43 yaşında erkek hasta, kliniğimize halsizlik, kilo alma, kan basıncı yüksekliği nedeniyle başvurdu. Öyküsünden; yaklaşık 10 yıldır, değişik

antihipertansif ilaçların kullanımına rağmen 220/160 mmHg'ya kadar yükselen kan basıncı değerleri olduğu, son 10 yıl içinde özellikle boynunda ve karın çevresinde yağlanma şeklinde 12 kg kilo aldığı, son bir yıldır da halsizlik, uyku hali, cinsel istekte azalması olduğu öğrenildi.

Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde; ailede koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu.

Fizik İncelemede; Vücut sıcaklığı: 36.4°C, Nabız: 80/dk ritmik, S: 22/dk, TA: 135/90 mmHg (ayakta sağ kol), 150/90 mmHg (yatarak sağ kol) Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, oriente, aydede yüzü, bufalo hörgücü, supraklavikular bölgede ve karın çevresinde yağ toplanması vardı. Diğer sistem muayene bulguları normal sınırlardaydı.

Laboratuvar bulgularında; CBC, ESR, periferik yayma, idrar tetkiki, kan biyokimyası, EKG normal sınırlarda olan hastanın hormon tetkiklerinde; GH, FSH, LH, TSH, DHEA-S, 24 saatlik idrarda VMA, metanefrin, normetanefrin, 5HIAA düzeyleri normal olarak bulundu. ACTH: 97 pg/ml (N:10-60 pg/ml), bazal kortizol:23.1 mg/dl (N:7-21 mg/dl), geceyarısı kortizolü: 18.9 mg/dl (N: 3-12 mg/dl) idi. Bazal kortizol değerinin yüksek olması ve aynı zamanda diüurnal ritmin bozukluğu göz önüne alınarak deksametazon supresyon testlerine geçildi. 1 mg deksametazon sonrası bazal kortizol:19.2 mg/dl, 2 mg deksametazon sonrası bazal kortizol:14.4 mg/dl idi. Yeterli supresyon sağlanmadığı için yüksek doz deksametazon supresyon testi yapıldı ve 8 mg deksametazon sonrası bazal kortizol:6.18 mg/dl olarak bulundu. Bu sonuçlarla hastada hipofiz kaynaklı ACTH'ya bağlı hiperkortizolizm yani Cushing hastalığı düşünüldü. Yapılan abdominal CT'de de bu tanıyı destekler şekilde bilateral srenal hiperplazi bulundu. Ancak hipofize yönelik radyolojik incelemelerde; yan kafa grafisinde bir özellik olmadığı gibi kontrastlı kranial CT ve gadolinyumlu hipofiz MR'larında da patolojik bulgu saptanamadı. Radyolojik yöntemlerle gösterilemeyen olası hipofiz mikroadenomunu lateralize etmek amacıyla CRH stimülasyonu eşliğinde, inferior petrozal sinüs örneklemesi yapılmasına karar verildi. Her iki inferior petrozal sinüs, perkütan femoral yolla kateterize edildi. Bazal ACTH için sağ ve sol petrozal sinüslerden ve periferik venden örnek alındıktan sonra 1 mg/kg dozunda ovine CRH, periferik venden infüze edildi. İnfüzyon sonrası 2, 3, 5 ve 10 dakikalarda her iki petrozal sinüsten ve periferik venden ACTH için örnek alındı (Tablo I).

Tablo I. CRH Stimülasyonu sonrası IPSS test sonuçları

ACTH (pg/ml)	Periferik ven	Sağ inferior petrozal sinüs	Sol inferior petrozal sinüs
Bazal	38.8	229	35
2. dk	38.5	> 1950	41.2
3. dk	36.4	> 1950	51.8
5. dk	48.8	> 1950	61.3
10. dk	63.1	> 1950	70.3

Testin hipofiz kaynaklı ACTH salınımı yönünden anlamlı kabul edilebilmesi için, sağ veya sol petrozal sinüsten alınan bazal ACTH'nın periferik vendedeki değerlerin en az iki katı olması, CRH stimülasyonu sonrası 2, 3, 5. dakikalardaki sağ veya sol petrozal sinüs değerlerinin, periferik vendedeki değerlerin en az üç katı olması gerekmektedir. Ayrıca hipofiz mikroadenomunun lateralizasyonunda, petrozal sinüs örnekleri arasındaki oranın en az 1.4 olması anlamlı kabul edilebilir.

Bizim hastamızda, sağ petrozal sinüsten alınan örnekler bu koşulları sağladığından; hipofiz sağ yerleşimli mikroadenom öntanısı ile hasta Nöroşirürji bölümünce opere edildi. Transsfenoidal yolla girilerek hipofiz dokusu içinde sağ yerleşimli mikroadenom eksize edildi. Postoperatif, eksize edilen dokunun patolojik incelemesi de tanıyı doğrulayan hastanın operasyon sonrası poliklinik kontrollerinde yakınmalarının ve cushingoid görünümünün düzeldiği, TA ölçümlerinin, kontrol ACTH, bazal kortizol değerlerinin normale döndüğü gözlemlendi. Hasta halen Endokrinoloji ve Nöroşirürji Bölümlerince ayaktan takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Cushing sendromunda; ACTH bağımlı spontan hiperkortizolizm olgularının ayırıcı tanısı bazen zor olabilir. Santral veya ektopik etiyolojinin belirlenmesinde; bizim hastamızda olduğu gibi MRI'nın dahi hipofiz adenomlarını tespit edememesi, ilave tetkiklerin yapılmasını gerekli kılar. Hipofiz kaynaklı ACTH'ya bağımlı hiperkortizolizm (Cushing hastalığı) ile ektopik ACTH sendromu ayırımında yüksek doz deksametazon supresyon testi kullanılır. Ancak bu testin güvenilirliği %100 değildir. Yüzoniki ACTH bağımlı Cushing sendromlu hastada yapılan bir çalışmada IPSS ile ACTH seviyelerine bakılarak sınıflandırma yapılmış ve %15.2 ektopik ACTH sendromu, %84.8 Cushing hastalığı bulunmuştur. Bu hastalarda standart kriterler alındığında, Cushing hastalığı tanısında

yüksek doz deksametazon supresyon testinin sensitivitesi %81, spesifitesi %66.7 olarak bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, klinik semptomların süresi, hipokalemi, idrarda serbest kortizol ve plazma ACTH düzeyi değişkenleri alınıp lojistik regresyon analizi yapıldığında tanıda doğruluk oranı %92.7, bu değişkenlere yüksek doz deksametazon ile %50'nin üzerinde supresyon da katıldığında tanıda doğruluk oranı %95.6'ya çıkmaktadır (3). Yüksek doz deksametazon testinin sensitivite ve spesifitesinin yeterince yüksek olmaması beraberinde yalancı pozitif ve yalancı negatif test sonuçlarını da getirmektedir. Bu nedenle, klinik olarak da gizli ektojik ACTH sendromunun, Cushing hastalığından ayırt edilmesinin zorluğu göz önüne alınarak; ACTH bağımlı Cushing sendromu olan tüm hastalarda, diğer non-invazif yöntemlerle hipofiz tümörü veya başka bir neoplazm bulunamazsa CRH stimülasyonu eşliğinde simültane bilateral IPSS yapılması önerilmektedir. Tetkik, aynı zamanda olası hipofiz tümörünün cerrahi tedavi öncesi lokalizasyon ve lateralizasyonunun belirlenmesinde yarar sağlamaktadır (4,5,6,8,10). Yapılan değişik çalışmalarda IPSS'nin tanıda doğruluk oranı %61-88 arasında değişmekte, ancak test CRH stimülasyonu ile birleştirildiğinde bu oran %92-96'ya yükselmektedir (6,10). Literatürde, IPSS tek başına uygulandığında, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlara ilişkin yayınlar da mevcuttur (7,9). Bu durumun en önemli nedeni ACTH'nın periyodik salınımıdır. IPSS'nin değerli olabilmesi için, çalışmanın hastanın hiperkortizolemik olduğu durumda yapılması gereklidir. Aralıklı ACTH salınımı nedeniyle IPSS esnasında CRH stimülasyonu uygulaması, testin doğruluk oranını artırır (5,7). Test, invazif bir işlem olduğundan, teknik güçlükler nedeniyle bazı vakalarda selektif ven kateterizasyonunun yapılamaması ve çok nadir de olsa inme gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir (11). IPSS'ye benzer mekanizma ile, bazı çalışmalarda da kavernöz sinüs örnekleme yapılmıştır. Bir seride, Cushing hastalığı tanısında tek başına %71, CRH stimülasyonu ile birlikte %94 sensitivite bildirilmiştir. Bu yöntemle adenomun lateralizasyonunun doğruluk oranı ise %100 olarak verilmektedir (12). Bazı çalışmalarda, normal bireylerde, Cushing hastalığı olanlarda, adrenal kökenli Cushing sendromu olanlarda ve ektojik ACTH sendromunda, CRH stimülasyonu sonrasında IPSS ile vazopressin ve oksitosin düzeylerinin de alınan sinüs kan örneklerinde yükseldiği gösterilmiştir (13,14,15). Cerrahi olarak eksize edilen, in vivo ve in vitro olarak yalnızca ACTH salgıladığı gösterilmiş bir hipofiz adenomu vakasında, CRH stimülasyonu

sonrası IPSS ile ACTH'nın yanı sıra GH, prolaktin ve TSH cevabı da bildirilmiştir (16). Yine Cushing hastalığı olan 7 hastadan oluşan bir çalışma grubunda, CRH stimülasyonu sonrası IPSS örnekleri alındığında, ACTH salgılayan adenomun olduğu taraftan ve periferden alınan kan örneklerinde TNF α yüksekliği gösterilmiş ve ACTH salgılayan hipofiz adenomlarında TNF α üretimi olup olmadığı sorusu da ortaya atılmıştır (17). Avustralya'da yapılan bir çalışmada, 18 hastalık bir seride, Cushing sendromu ayırıcı tanısında IPSS öncesi, metyrapone verilerek hipofiz yerleşimli kortikotrop adenomlardan ACTH salgısında artış olduğu gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak günümüzde halen Cushing hastalığının özellikle ektojik ACTH sendromu ile ayırıcı tanısında zorluk olabilen vakalar karşımıza çıkabilmektedir. Tedavi planları da tamamen farklı olacağından, bu tip vakalarda hem tanısal amaçlı, hem de cerrahinin tipinin belirlenmesi açısından CRH stimülasyonu ile birlikte IPSS, yararlı bir test olarak düşünülmelidir.

Bu olgu sunumu, Türk Nöroşirürji Derneğinin 11. Bilimsel Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Başar Atalay
HÜTF Nöroşirürji A.B.D.
Hacettepe/Ankara
Tel : (312) 3103545

KAYNAKLAR

1. Aron DC, Raff H, Findling JW: Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82(6):1780-1785, 1997
2. Colao A, Ferone D, Di Sarno A, Tripodi FS, Cerbone G, Marzullo P, Boudouresque F, Oliver C, Merula B, Lombardi G: Vasopressin levels in Cushing's disease: inferior petrosal sinus assay, response to corticotrophin-releasing hormone and comparison with patients without Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 45(2):157-166,1996
3. Cuneo RC, Lee W, Harper J, Mitchell K, Ward G, Atkinson RL, Salkield I, Cameron DP: Metyrapone pre-treated in inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 46(5):607-618,1997
4. De Herder WW, Uitterlinden P, Pieterman H, Tanghe HL, Kwekkeboom DJ, Pols HA, Singh R, Van de Berge JH, Lamberts SW: Pituitary tumour localization in

- patients with Cushing's disease by magnetic resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling? *Clin Endocrinol* 40:87-92,1994
5. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H: Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin(ACTH)-dependent Cushing syndrome. Early diagnosis of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73:408-413,1991
 6. Heppner C, Becker K, Saeger W, Gunther RW, Allolio B, Krone W, Winkelmann W: Occult ectopic Cushing's syndrome-failure of simultaneous bilateral petrosal sinus sampling to diagnose pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 137(1):74-78,1997
 7. Kaye TB, Crapo L: The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112(6):434-444,1990
 8. Lopez J, Barcelo B, Lucas T, Salome F, Alameda C, Boronat M, Salto L, Estrada J: Petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(2):147-156,1996
 9. Merola B, Longobardi S, Colao A, Di Somma C, Ferone D, Di Rella F, Pivonello R, Covelli V, Annunziato L, Lombardi G: Tumor necrosis factor-alpha increases after corticotropin-releasing hormone administration in Cushing's disease. In vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology* 64(5):393-397,1996.
 10. Nussey SS, Page SR, Peterson DB, Byrne J, Crosby SR, White A, Ang VT, Jakson R, Jenkins JS: Corticotropin releasing hormone (CRH1-41) stimulates the secretion of adrenocorticotropin, vasopressin and oxytocin but not adrenocorticotrophin precursors: evidence from petrosal sinus sampling in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34(1):51-56,1991
 11. Oliverio PJ, Monsein LH, Wand GS, Debrun GM: Bilateral simultaneous cavernous sinus sampling using corticotropin-releasing hormone in the evaluation of Cushing disease. *Am J Neuroradiol* 17(9):1669-1774,1996
 12. Sturrock ND, Jeffcoate WJ: A neurological complication of inferior petrosal sinus sampling during investigation for Cushing's disease: a case report. *J Neurosurg Psychiatry* 62(5):527-528,1997
 13. Tabarin A, Corcuff JB, Rashedi M, Angibeau R, Caille JM, Ducassou D, Dufy B, Roger P: Multihormonal response to corticotropin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of one patient with Cushing's disease: comparison with in vitro secretion of the tumoral corticotropes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 127(3):284-288, 1992
 14. Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F, Leprat F, Caille JM, Latapie JL, Guerin J: Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of the Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 73:53-59,1991
 15. Tsigos C, Chrousos GP: Differential diagnosis and management of Cushing's Syndrome. *Annu Rev Med* 47:443-461,1996
 16. Yamamoto Y, Davis DH, Nippoldt TB, Young WF Jr, Huston J 3rd, Parisi JE: False-positive inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's disease. Report of two cases. *J Neurosurg* 83(6):1087-1091,1995
 17. Yanouski JA, Friedman CT, Nieman LK, Chrousos GP, Cutler GB Jr, Doppman JL, Kalogeras KT: Inferior petrosal sinus AVP in patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:199-206,1997
 18. Zarrilli L, Colao A, Merola B, La Tessa G, Spaziante R, Tripadi FS, Di Sarno A: Corticotropin-releasing hormone test: improvement of the diagnostic accuracy of simultaneous and bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing syndrome. *World J Surg* 19(1):150-153,1995