

Cushing Sendromu: Tanım ve Klinik

Cushing's Syndrome: Definition and Clinic

Mine ADAŞ^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mine ADAŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
mineadas@yahoo.com

ÖZET Cushing sendromu (CS) uzun süreli yüksek doz kortikosteroid maruziyeti sonucu gelişir. En sık sebebi kronik glukokortikoid tedavisi sonucu gelişen iatrojenik-egzojen formudur. Endojen CS nedenleri; ACTH salgılayan hipofizer adenom veya ektopik olarak ACTH salgılayan tümör olabileceği gibi ACTH-bağımsız olarak adrenal adenom veya karsinom olabilir. CS belirti ve bulgularından ensede yağ birikimi, “aydede yüzü”, obezite, supraklavikuler dolgunluk, deride incelme, periferik ödem, akne, hirsutizm, kadınlarda erkek tipi saç dökülmesi, yara iyileşmesinde gecikme gibi belirti ve bulgular genel toplumda da sıklıkla görülebilir ve CS tanısı koydurmak için özellikli değildir. Ancak kolay morarma, pletora, proksimal kas güçsüzlüğü, 1 cm'den geniş mor stria CS tanısında daha özellikli bulgulardır. Bu derlemede CS tanımı ve klinik özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Cushing sendromu; tanı; klinik

ABSTRACT Cushing's syndrome (CS) is caused by prolonged supraphysiological levels of circulating cortisol. It is most commonly iatrogenic, resulting from chronic glucocorticoid therapy. Endogenous Cushing's syndrome can be caused by several disorders which are either driven by excess ACTH secretion from a pituitary adenoma, from a tumour located elsewhere in the body which secretes ACTH ectopically, or by an ACTH-independent source, mostly primary benign or malignant adrenal tumours. Numerous signs of Cushing's syndrome such as dorsocervical fat pad, facial fullness, obesity, supraclavicular fullness, thin skin, peripheral oedema, acne, hirsutism or female balding as well as poor skin healing are common in the general population and therefore less useful for diagnosing Cushing's syndrome. However, signs such as easy bruising, facial plethora, proximal muscle weakness, striae (especially if reddish purple and 1 cm wide) belong to the most useful clinical features for diagnosing Cushing's syndrome. In this review definition and clinical features of the syndrome is discussed.

Keywords: Cushing's syndrome; diagnosis; clinic

1932 yılında Amerikalı beyin cerrahı Harvey Cushing; obezite, di-yabet, hirsutizm ve adrenal hiperplaziden oluşan semptom bir-likliğine ilk defa dikkat çekmiş ve bu hastalığa sebep olarak 8 hastadan 6'sının otopsisinde tespit edilen bazofilik hipofiz adenomunu göstermiştir. Günümüzde hastalığa ismi verilen Harvey Cushing aynı zamanda “modern beyin cerrahisinin babası” olarak ta anılır. Bundan hemen sonra Walters ve ark. etyolojide adrenal tümörlerin ve tedavide adrenalektominin rolünü orta-taya koymuştur. Zaman içinde Cushing sendromu (CS) patogenezinde ek-topik adrenokortikotropik hormonun (ACTH), kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) ve ACTH dışında surrenalleri bilateral uyaran faktörlerin ortaya konması ile hastalık hakkındaki bilgiler artmıştır.¹ CS sebebi ne olursa olsun kronik kortizol fazlalığı nedeni ile oluşur.² Beraberindeki komorbidi-teler hayat kalitesinde azalmaya neden olur.³ Tedavi edilmezse artmış mor-

talite ile karakterizedir.⁴⁻⁶ Pek çok çalışma erken tanının mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermektedir.⁷⁻⁸

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Hipotalamus- ön hipofiz-adrenal aksının normal ve patofizyolojik kontrol mekanizmasının anlaşılması CS'nun patolojik, tanısal ve tedavi yaklaşımlarının anlaşılmasında önemlidir. Normal fizyolojik koşullarda (sirkadyen ritim; kortizol seviyesi sabah erken saatlerde en yüksek, gece ise en düşük seviyededir) sistemik inflamasyon (sitokin) veya stres (fizyolojik veya psikososyal) durumlarında CRH (41 aminoasit içerir) hipotalamusun paraventricüler çekirdeklerinden median eminense salgılanır. Median eministen hipofiz portal venöz sistemi ile hipofize gelen CRH burada CRH reseptör-1'e (CRH-R1) bağlanır. CRH'nın CRHR-1'e bağlanması adenilat siklazı aktive ederek kortikotrop hücrelerde proopiomelanokortinin (POMC) gen ekspresyonunu uyarır. POMC prehormonundan ACTH (39 aminoasit içerir) ve β -lipotropin (93 aminoasit içerir) oluşur. B-lipotropinden ise β -endorfin ve a-lipotropin oluşur. ACTH sistemik dolaşım ile adrenal korteksteki reseptörlerine bağlanarak kortizolün de içinde bulunduğu glukokortikoidlerin yapım ve salınımını uyarır. Normal şartlar altında kortizol hipotalamik CRH ve hipofizer ACTH sekresyonu üzerine negatif feed-back uygulayarak bu aksın fizyolojik kontrolünü sağlar.⁹ Kronik hiperkortizolemi sonucu sirkadyen ritmin ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks üzerindeki negatif feed-back mekanizmasının kaybı CS kliniğini oluşturur.¹⁰ Genellikle sentetik glukokortikoidlerin yüksek miktarda kullanımı veya nadiren de ACTH kullanımı egzojen/iatrojenik CS'na neden olur. En sık sebep endokrin dışı hastalıkların (astım ve romatolojik hastalıklar) tedavisinde reçete edilen prednisolondur. Ancak diğer oral, injektabl, topikal veya inhale glukokortikoidler; megestrol asetat veya yüksek doz medroksiprogesteron, intrinsik glukokortikoid aktivitesi olan bazı progestinler de CS'na neden olabilirler. Ritonavir, bazı inhale steroidlerin klirensini azaltarak CS'na neden olabilir. Glukokortikoid içeren kremler veya bitkisel maddeler de CS'na neden olabilirler. Bu tablolar CS'nun en sık görülen

TABLO 1: CS Nedenleri.

TABLO 1: CS Nedenleri.	
ACTH-bağımlı	
-Hipofizer adenom (Cushing Hastalığı)	%65-70
-Ektopik ACTH	%10-15
-Ektopik CRH	<<% 1
ACTH-bağımsız	
-Adrenal adenom	%10
-Adrenal karsinom	%8
-Bilateral makronodüler hiperplazi (BMAH)	<%1
-Primer pigmentli nodüler adrenal hastalık (PPNAD)	<% 1

nedenleridir. Endojen CS ise daha nadir görülen bir durumdur. Endojen CS nedenleri ACTH- bağımlı ve ACTH-bağımsız olmak üzere sınıflandırılır (Tablo 1).¹¹

ACTH-bağımlı grupta aşırı ACTH adrenal korteksin her üç tabakasını da uyararak bilateral adrenal kortikal hiperplaziye ve adrenal bezde hipertrofiye neden olur. Adrenal bez ağırlıkları artabilir, sıklıkla mikronodüler bazen de makronodüler değişiklikler gösterebilir. Dolaşımında glukokortikoidlerin yanında androjenler ve deoksikortikosteron (DOC) salınımı artar.¹² Bu grupta en sık Cushing hastalığı görülür ve en sık sebebi intrasellar mikroadenomdur (çap <1 cm). Bu tümörler genellikle görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi zor vakalardır. Makroadenomlar nadirdir daha nadir olarak ektopik CRH salınımı olmaksızın diffüz kortikotrop hücre hiperplazisi görülebilir. Yaşlı ve uzun süreli Cushing hastalığı olanlarda ACTH ya bağımlı makronodüler adrenokortikal hiperplazi gelişebilir. Adrenal bezler nodüler tarzda büyümüştür ancak nodül dışı dokuda hiperplazi mevcuttur. Bu bulgu ACTH-bağımsız vakalardan ayırt edici özelliğidir.¹³⁻¹⁴ Kortikotrop adenomlar multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) hastalarında %2 oranında görülebilmektedir.¹⁵ Ektopik ACTH kaynaklı CS'na en sık küçük hücreli akciğer kanseri neden olur. Bunun dışında ektopik ACTH sendromuna yol açabilen tümörler; nöroendokrin tümörler, karsinoidler (bronşial, timik, gastrointestinal kaynaklı), akciğer adenokarsinomu, medüller tiroid kanseri, feokromositoma, adacık hücre tümörleri, gastrointestinal adenokarsinomlar, meme, over, prostat, servikal kanserler, renal tümörler, mezotelyoma,

leydig hücreli tümörler, nöroblastom, lenfoma, melanom, tükrük bezi tümörleridir.¹⁶ İzole ektopik CRH salınımı tanısı zor ve çok nadir görülen bir durumdur. Genelde ektopik CRH salınımına ektopik ACTH salınımı da eşlik ettiğinden pratikte ayırıcı tanının değeri azdır.¹⁷

ACTH-bağımsız grup düşük plazma ACTH düzeyi ile karakterize ve heterojen özelliktedir.¹² Bu gruptaki en sık patoloji adrenal adenom ve karsinomdur. ACTH-bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH) , adrenallerde büyük nodüllerle karakterize nadir bir CS nedenidir. Pekçok vaka sporadik olmakla birlikte ailesel vakalar da bildirilmiştir.¹⁸ Bu tümörlerde ACTH tespit edildiğinden isimlendirmede bilateral makronodular hiperplazi (BMAH) daha doğru bir terimdir. Çoğunda etyoloji bilinmemekle birlikte bazı nodüllerde normalde adrenallerde bulunan reseptörler aşırı derecede eksprese olur veya ektopik reseptörler kortizol salınımını uyarır. En iyi örnek gıdaya bağımlı CS'dur. Adrenal bezlerdeki ektopik gastrik inhibitör peptid (GIP) reseptörlerinin gıda alınımından sonra salınan GIP'e cevabı sonucu kortizol salınımı ile ortaya çıkar.¹⁹ Anormal ekspresyonu gösterilen diğer reseptörler vazopressin, β adrenarjik, luteinizan hormon/human koryonik gonodotropin, serotonin, angiotensin, leptin, glukagon, IL-1, ve TSH'dır.²⁰ Primer pigmentli nodular adrenal hastalık (PPNAD) ya da bilinen diğer adı ile mikronodüler adrenal hastalık diğer bir nadir CS nedenidir. Koyu veya siyah renkte, 2-3 milimetrelik kortikal mikronodüller içeren normal veya küçük boyutta adrenaller ile karakterizedir. ACTH-bağımlı makronodüler hiperplazinin aksine nodül dışı korteks atrofiktir.²¹ CS olmadan da PPNAD bildirilmiştir. Pekçok PPNAD Carney kompleksinin bir bileşeni olarak görülebilir.

CS olmadan fizyolojik hiperkortizolemi sonucu gelişen CS kliniği psödo-Cushing sendromu olarak adlandırılır. Psödo-Cushing sendromuna neden olan durumlar:¹¹

- Ciddi bakteriyel infeksiyon gibi fiziksel stres
- Obezite, özellikle polikistik over sendromu veya viseral obezite

- Ciddi kronik egzersiz, anoreksia nervoza veya ciddi malnutrisyon

- Psikolojik stres durumları özellikle ciddi major depresyon ve melankolik semptomlar

- Kronik alkolizm

İlk defa 1973 yılında Liddle ve ark. tarafından tanımlanan siklik CS'da günlük, haftalık veya aylık dönemlerde siklik glukokortikoid sekresyonu olur.²² Normal kortizol salınımı olan dönemlerde CS tanısı koymak zordur. Siklik CD'da klinik takip ile testler tekrarlanmalı; deksametazon supresyon testi yerine özellikle gece tükrük kortizolu ve 24 saatlik idrar kortizolu tercih edilmelidir.²³

EPİDEMİYOLOJİ

CS'nun en sık sebebi dışarıdan glukokortikoid kullanımına bağlı egzojen CS'dur. Her yıl 10 milyondan fazla Amerikalı farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanmaktadır.²⁴ Endojen CS'nun en sık sebebi ise Cushing hastalığıdır ve tüm vakaların %60-80'nini oluşturur. Cushing hastalığının insidansı 0.7-2.4 /milyon populasyon/yıldır. Özellikle 25-40 yaşları arasındaki kadınlarda daha sıktır. Ektopik ACTH sendromuna bağlı CS ise erkeklerde daha sıktır ve genellikle 40 yaşından sonra görülür.¹² Küçük hücreli akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %1'inde ektopik ACTH sendromu görülür. Küçük hücreli akciğer kanseri insidansı Amerika'da her yıl yaklaşık 30.000 yeni vakadır. Böylelikle her yıl tahminen 300 yeni ektopik ACTH sendromu vakası olacağı tahmin edilebilir.²⁴ Bildirilen ektopik ACTH insidansı 0.1/ milyon populasyon/yıl gibi oldukça düşük sayıdadır. Adrenal adenom insidansı 0.6/milyon populasyon /yıl, adrenal karsinom insidansı 0.2 /milyon populasyon/yıl olarak bildirilmektedir.¹ Gebelik sırasında CS oldukça nadirdir, literatürde 150 vaka bildirilmiştir.²⁵ Nedeni daha çok adrenal adenomdur. Cushing hastalığı vakalarının %40'ını oluşturur.

KLİNİK

CS'da klinik, CS'na ait belirti ve bulgular olmadan biokimyasal hiperkortizolemi ile karakterize hafif ya da subklinik formdan ciddi klinik belirti ve bulguların olduğu orta veya ciddi hiperkortizolemiye

kadar değişkendir. Klinik bulguların ortaya çıkmasına, aşırı miktardaki glukokortikoidlere kronik olarak maruz kalmak sebep olur. En bariz formda klinikte gövdesel obezite, aydede yüzü ve pletora, frontal alanda saçlarda dökülme, hirsutizm, kas güçsüzlüğü, kolay morarma, vertebral kırıklar, hipertansiyon ve diabetes mellitus görülür. CS'da sıklıkla görülen letarji, depresyon, obezite, hipertansiyon, hirsutizm, ve adet düzensizliği gibi semptomlar genel toplumda da sıklıkla görüldüğünden klinik olarak tanıyı koymak güç olabilir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek daha spesifik bulguların ortaya konması yararlı olur. Hiperkortizolemiye daha spesifik olan semptomlar; supraklavikular yağ artışı, cilt atrofisi, geniş mor strialar ve proksimal kas güçsüzlüğüdür.²⁶ Belirti ve bulguların ilerleyici karakterde olduğunun fark edilmesi, Cushingoid yapının ortaya çıkışını göstermesi açısından hastaların seri fotoğraflarının incelenmesi tanıda faydalı olur. Klinik bulguların ağırlığını glukokortikoidlere maruz kalma derecesi ve süresi belirler ancak küçük hücreli akciğer kanseri gibi ektopik ACTH salınımı durumlarında malignite semptomları olan kilo kaybı ve anoreksi gibi bulgular ön planda olduğundan hiperkortizolemi bulguları tespit edilemez. Ayrıca ciddi hiperkortizolemiye ilaveten mineralokortikoid etki ile hipokalemik alkaloz ve periferik ödem de tabloya eşlik edebilir. Kliniğin hızla bozulması, hiperpigmentasyon, hipokalemik alkaloz ve klinikte mineralokortikoid fazlalığı bulgularının birlikteliği küçük hücreli akciğer kanserine bağlı ektopik ACTH salınımını akla getirebilir. Bunun tersine ACTH üreten karsinoidlerde klinik tanıdan önce uzun süreli hiperkortizolemi varlığı nedeniyle tipik Cushing bulgularının çoğu görülebilir. Adrenal karsinom olan hastalarda semptomlar ani olarak gelişir, palpabl tumor kitlesi ile karın ağrısı tabloya eşlik edebilir. Klinikte karsinomları benign adenomlardan ayıran bir diğer durum karsinomlarda hiperkortizolemiye ilaveten mineralokortikoid ve androjenlerin de salgılanmasıdır. Adrenal insidentaloması olan hastaların %10'unda subklinik CS bulunabilir. Bu durum CS'nunaşık klinik bulguları olmadan hafif hiperkortizolemi ile karakterizedir. Kliniği etkileyen bir faktör de cinsiyettir. Erkeklerde androjenlerin

asıl kaynağı testisler iken kadınlarda adrenallerdir. Bu nedenle hirsutizm, akne ve virilizasyon kadınlarda kolaylıkla fark edilebilen bulgulardır.¹²

CS Klinik Bulgular¹⁶

Kilo alımı

Gövdesel obezite

Dorsoservikal yağ depolanması

Supraklavikular yağ depolanması

Aydede yüzü

İncelmiş cilt, pletora, mor strialar, kolay morarma, yara iyileşmesinde gecikme

Alopesi (frontal veya genel)

Hirsutizm, virilizm

Akne (püstüler ya da non-püstüler)

Hipermelanozis (ACTH bağımlı CS)

Kas güçsüzlüğü (özellikle proksimal)

Fırsatçı enfeksiyonlar (fungus, Tbc)

Libido kaybı, seksüel disfonksiyon, infertilite

Depresyon, psikoz, irritabilite, uykusuzluk, isteksizlik

Osteoporoz, vertebral fraktürler, femur-humerus başı nekrozu

Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ateroskleroz

Tromboz (nenöz)

Diabetes mellitus

Hipertansiyon

Obezite: CS'nun en sık bulgusu progressif gövdesel obezitedir. Özellikle yüz, boyun, gövde, karın ve iç organlardan spinal kanal ve mediasteni içerir.²⁷⁻²⁸ Yanaklarda ve temporal çukurlarda yağ birikimi "aydede yüzü" ne, dorsoservikal alanda yağ birikimi "bufalo hörgücü" ne neden olur. Supraklavikuler çukurların dolgunlaşması CS'nun en spesifik bulgusudur.²⁶ Bu bulgu ekzojen obezitede nadiren görülür. Retroorbital yağ depolanması hastaların %5'inde tespit edilen egzofthalmiye neden olur.²⁹ Abdominal yağ depolanmasının nedeni, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen

adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) enziminin kortizole bağlı olarak down regülasyonudur.³⁰ Uzun süreli egzojen steroid kullanımının az görülen bir komplikasyonu olan spinal epidural lipomatosiz nadiren endojen CS'da da görülebilir.³¹

Cilt Bulguları: CS düşündürecek cilt ve subkutan dokuya ait pekçok değişiklik genel toplumda sıklıkla görülmez. Hiperkortizolemi sonucu cilt inceldir. Bu durum en iyi el sırtında gözlenir ve "sigara kağıdı" görünümündedir. Klasik pletoranın nedeni ciltte incelme ve yüzdeki subkutan yağ dokusunun kaybıdır. Subkutan yağ dokusunun azalması nedeniyle oluşan kolay morarma, senil purpura veya koagülasyon bozukluğu ile karışabilir.¹² Ektopik ACTH sendromunda daha fazla olmak üzere Cushing hastalığında da hiperpigmentasyon görülür. Hiperpigmentasyonun nedeni artan ACTH salınımıdır. ACTH, melanosit stimulan hormon reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Koltuk altı ve boyunda akantozis nigricans ta görülebilir. Genişliği 1 cm'den geniş mor strialar CS için tanı koydurucudur. Tipik olarak karında görülmekle birlikte kollarda, göğüste ve bacaklarda da olabilir.²⁴

Adet düzensizliği: Glukokortikoidler gonodotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatesini bozar, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salınımını da inhibe ederler. Kadınlarda adet düzensizliği ve libidoda azalma olur. Hiperkortizoleminin düzeltilmesinden sonra gonadal fonksiyonlar düzelir. Ayrıca CS'da polikistik over sendromu da sık görülmektedir.¹²

Adrenal androjen fazlalığı belirtileri: Kadınlarda androjenlerin ana kaynağı adrenal bezlerdir. Bu nedenle CS olan kadınlar androjen fazlalığının belirtilerini gösterirler. Erkeklerde ise androjenlerin asıl kaynağı testislerdir. Bu nedenle CS olan erkekler androjen fazlalığı belirtileri göstermezler çünkü kortizolün androjenik aktivitesi yoktur. Adrenal karsinoma bağlı CS olan kadınlarda androjen fazlalığı belirtileri daha sıktır. Bu tümörler fazla miktarda androjenik prekürsör salgırlar. ACTH-bağımlı CS'da bu belirtiler genellikle daha hafif iken adrenal adenomu olan kadınlarda görülmez. Androjen fazlalığı belirtileri; hirsutizm, ciltte yağlanma, aknedir. Temporal saç dökülmesi, seste ka-

lınlaşma, erkek tarzı davranışlar, ve klitoral hipertrofiyi içeren virilizasyon ise kız çocuklarında veya fazla miktarda androjen üreten adrenal karsinomlu kadınlarda görülür.²⁴

Proksimal kas güçsüzlüğü: Proksimal kas güçsüzlüğü CS için tipik bir bulgudur. Histolojik olarak kas fibrillerinde nekroz olmadan atrofi ile karakterizedir. Kas güçsüzlüğünü anlamak için bu kasların fonksiyonlarına yönelik sorgulama yapılabilir. Hastalara merdiven çıkmada zorluk, yatak veya koltuktan desteksiz kalkmak veya omuzlarla ilgili saç tarama, baş üstünde bir yere eşya yerleştirme gibi sorular yöneltilir.¹

Kemik kaybı: Osteoporoz hastaların %50'sinde görülür. Sebebi azalmış intestinal kalsiyum emilimi, azalmış kemik yapımı, artmış kemik rezorpsiyonu ve böbrekten azalmış kalsiyum emilimidir.^{32,33} Kemik dansitometresi veya glukokortikoidlerin trabeküler kemik kaybı yapıcı etkisi nedeni ile oluşan vertebral kırık hikayesi ile tespit edilebilir. Vertebral kompresyon kırıkları boy kısalmasına neden olur. Özellikle yüksek dozda uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı egzojen CD'da femur başında osteonekroz (aseptik nekroz) görülebilir.³⁴ Artmış kemik rezorpsiyonu hiperkalsüriye neden olarak böbrek taşı yapabilir.²⁴ Başarılı tedaviden sonra kemik dansitesi büyük ölçüde düzelir.³⁵

Glukoz intoleransı: CS olanların %20-30'unda glukoz intoleransı, %30-40'ında aşikar diyabet tespit edilir. Glukokortikoidler glukojen depolanmasını arttırır, glukoneogenezi uyarır, periferik dokularda glukoz kullanımını azaltır, lipolizi aktive ederler. Kötü kontrollü kilolu diyabetikler tetkik edilirse %2-3'ünde CS olabileceği düşünülmektedir. Ancak klinik şüphe olmadığında bu yüzde çok düşüktür. Bu nedenle CS düşündürecek klinik bulgu yokluğunda kötü kontrollü diyabetikleri CS için araştırmak önerilmez. Tedaviden sonra hiperglisemi kontrolü kolaylaşır.¹²

Kardiyovasküler Hastalık: CS'da mortalitenin ana nedeni kardiyovasküler olaylardır. Hastalarda kardiyovasküler hastalık belirteçleri olan karotis intima-media oranında artış, aterosklerotik plaklar, hipertansiyon, glukoz intoleransı, aşikar diyabet, dislipidemi, ve viseral obezite mevcuttur.

Hipokaleminin eşlik ettiği ciddi hipertansiyon ek-topik CS'da görülür ve spironolakton ile iyi kontrol edilir.³⁶ CS'da hipertansiyon mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte multifaktöryel olarak düşünülmektedir. Aşağıdaki faktörler CS'da hipertansiyon oluşumundan sorumlu tutulmaktadır:¹²

-Adrenerjik agonistlere karşı artmış periferik vasküler duyarlılık

-Renin substratının (angiotensinojen) hepatic yapımının artması

-Renal tubuler tip 1 (mineralokortikoid) reseptörlerinin kortizol ile aktivasyonu (Genellikle ektopik ACTH salınımı nedeni ile ciddi hiperkortizolemi olanlarda beklenir)

-Kortizolün direkt kardiyotoksik etkisi

CS'da lipid değerleri incelendiğinde total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış gözlenir. Bu değişikliklerin nedeni, karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezinin kortizol etkisi ile artışı, lipoliz ve serbest yağ asidi metabolizması gibi multifaktöryeldir.³⁷ CS'da sempatik otonom fonksiyonda bozulmaya bağlı olarak EKG'de QTc dispersiyonunda (QTcd) uzama ve sol ventrikül hipertrofisi görülebilir.³⁸ Hiperkortizoleminin kontrol altına alınmasına rağmen kardiyovasküler risk göstergeleri ortadan kalkmaz ve kardiyovasküler risk artmış olarak gözlenir.¹²

Tromboembolik olaylar: Hiperkortizolemi; faktör VIII, fibrinojen ve von Willebrand faktörü içeren pıhtılaşma faktörlerini artırırken fibrinolitik aktiviteyi azaltır.²⁴ CS'lu hastalarda serum ho-

mosistein düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu durum kardiyovasküler hastalık ve venöz tromboz riskini arttırmaktadır.³⁹ Tromboemboli açısından risk oluşturan obezite, cerrahi ve invaziv tanı yöntemleri ile birlikte CS'lu hastalarda trombotik olay riski daha da artar.

Nöropsikolojik değişiklikler: Uykusuzluk, depresyon, anksiyete, paranoya, intihar girişimi, panik atak CS'lu hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Bazı hastalarda psikiyatrik bozukluk kliniğe başvuru ilk semptom olabilir. Hiperkortizolemi öğrenme ve özellikle kısa-dönem hafızayı etkiler, hipokampal hacim ve tüm beyin hacminde azalmaya neden olur. Beyin hacmi hiperkortizolemi tedavisi sonrası artmakla birlikte normale dönmeyebilir. Aynı şekilde kognitif fonksiyonlar da remisyondan sonra düzelmeye birlikte eski haline dönmeyebilir.^{12,24}

İnfeksiyonlar ve immunité: Glukokortikoidler CD4 ve NK hücrelerinin sayısını azaltarak, sitokin sentezini inhibe ederek ve asıl etkilerini hücre immunité (TH1 cevabı) üstünde göstererek immün fonksiyonları inhibe ederler. Bu nedenle hastalarda infeksiyonlara yatkınlık olur.¹² Ayrıca timik atrofi gözlenir.²⁴ Glukokortikoidlere bağlı olarak nötrofil sayısı artmış olmasına rağmen infeksiyonlara yatkınlık vardır. En sık bakteriyel infeksiyonlar gözlenir ancak ciddi hiperkortizolemi olanlarda fırsatçı infeksiyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

Oftalmolojik bulgular: İntraokuler basınç artışı, katarakt, santral seröz korioretinopati, retro-orbital yağ depolanmasına bağlı egzoftalmik oftalmik bulgulardır.^{12,24}

KAYNAKLAR

- Morris DG, Grossman A, Neiman LK. Cushing's Syndrome. In: Jameson LJ, De Groot LJ, eds. Endocrinology. 6th ed. Boston: Saunders, Elsevier; 2010. p. 282-311.
- Nieman KL. Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. European Journal of Endocrinology 2015; 173(4):M33-38.
- Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(2):447-53.
- Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75(4): 436-42.
- van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: Mortality remain increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2015;172(4):R143-9.
- Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. Eur J endocrinol 2013;169(5):715-23.
- Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(12):6348-57.
- Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. Ann Intern Med 1999;130(10):821-4.

9. Lonser RR, Nieman LN, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg* 2017;126(2):404-17.
10. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19(5):647-72.
11. Nieman KL. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. [www.uptodate.com @2016 UpToDate@](http://www.uptodate.com/@2016 UpToDate@)
12. Sulentic P, Morris DG, Grossman A. Cushing's disease. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth MD: Text.com, 2014.
13. Samuels MH, Loriaux DL. Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(3): 555- 69.
14. Sturrock ND, Morgan L, Jeffcoate WJ. Autonomous nodular hyperplasia of the adrenal cortex: tertiary hypercortisolism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(6):753-8.
15. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-71.
16. Güllü S. Cushing Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special topics* 2014;7(2):22-8.
17. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2010;5:56.
18. Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC. Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(1):189-91.
19. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion—a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992;327(14):974-80.
20. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004. 7(4):225-35.
21. Travis WD, Tsokos M, Doppman JL, Nieman L, Chrousos GP, Cutler GB, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease. A light and electron microscopic study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(11):921-30.
22. Brown RD, Van Loon GR, Orth DN, Liddle GW. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36(3):445-51.
23. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-40.
24. Nieman KL. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. [www.uptodate.com @2016 UpToDate@](http://www.uptodate.com/@2016 UpToDate@).
25. Vilar L, Freitas Mda C, Lima LH, Lyra L, Kater CE. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(8):1293-302.
26. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982;2(8299):646-9.
27. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha A, Lerario AC, et al. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2791-4.
28. Koch CA, Doppman JL, Watson JC, Patronas NJ, Nieman KL. Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome. *N Engl J Med* 1999;341(18):1399-400.
29. Panzer SW, Patrinely JR, Wilson HK. Exophthalmos and iatrogenic Cushing's syndrome. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1994;10(4):278-82.
30. Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, et al. Changes in adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase as a mechanism of visceral obesity in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4969-73.
31. Roy-Camille R, Mazel C, Husson JL, Saillant G. Symptomatic spinal epidural lipomatosis induced by long-term steroid treatment. Review of the literature and report of two additional cases. *Spine* 1991;16(12):1365-71.
32. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(3):641-54.
33. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112(5):352-64.
34. Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987;1(8538):902-6.
35. Toth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(1):1-11.
36. Torpy DJ, Mullen N, Illias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci* 2002;970:134-44.
37. Arnaldi G, Scandali VM, Tremantino L, Cardinale M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;Supp 1:86-90.
38. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Vouliotis AI, Pappaioannou TG, Trisk L, Zilos A, et al. Specific electrocardiographic features associated with Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 2011;74(5):558-64.
39. Terzola M, Allasino B, Bosio S, Brusa E, Dafara F, Ventura M, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3745-51.