

# Prostat Adenokarsinomu ve Ektopik Adrenokortikotropik Hormon Sendromu

## PROSTATIC ADENOCARCINOMA AND ECTOPIC ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE SYNDROME: CASE REPORT

Dr. Kubilay ÜKİNÇ,<sup>a</sup> Dr. Cihangir EREM,<sup>a</sup> Dr. Halil Önder ERSÖZ,<sup>a</sup>  
Dr. Arif HACIHASANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Şafak ERSÖZ,<sup>b</sup> Dr. Evren FİDAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, TRABZON

### Özet

Üç ay önce prostat adenokarsinomu tanısı konulmuş 70 yaşında erkek hasta hastanemize aşırı halsizlik, kuvvetsizlik, çok idrara çıkma ve çok su içme şikayetleri ile başvurdu. Hastadan alınan anamnez, fizik muayene ve ilk laboratuvar inceleme sonucunda ektopik "Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)" sendromu düşünüldü. Tanı, tarama ve dinamik testler ile kesinleştirildi. Ektopik ACTH salgısının nedenine yönelik prostat biyopsileri tekrar incelendi ve ACTH immünohistokimyasal boyaması yapıldı. Pozitif sonuç vermesi üzerine ektopik ACTH sendromu ve nedeninin prostat adenokarsinomu olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat adenokarsinomu, ektopik ACTH sendromu

### Abstract

A 70 years old man with a 3-month diagnosis of prostate adenocarcinoma was admitted to the hospital due to proximal muscle weakness, fatigue, polyuria and polydipsia. Evaluation of the patient with history, physical examination, and laboratory tests, a presumptive diagnosis of ectopic ACTH syndrome was made. The diagnosis was confirmed by screening and dynamic tests. The prostate biopsy specimens were re-evaluated to detect the cause of the ACTH secretion and ACTH immunohistochemical staining of preparations were positive. The final diagnosis was prostate adenocarcinoma that led to ectopic ACTH syndrome.

**Key Words:** Prostatic neoplasms, adenocarcinoma, ACTH syndrome, ectopic

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:699-703

**E**ktopik ACTH sendromu, Cushing sendromunun sık olmayan bir sebebidir. İlk kez 1923 yılında tanımlanmış ve en sık akciğer karsinomlu hastalarda olduğu gözlenmiştir.<sup>1,2</sup> Etiyolojisinde malign veya benign hastalıklar olabilir. Malign hastalıklardan en sık sebebi küçük hücreli akciğer kanserleridir.<sup>3</sup> Diğer nedenleri arasında akciğer adenokarsinomu, medullar tiroid karsinomu, pankreatik adacık hücre tümörleri ve malign timomalar yer alır.<sup>3</sup> Klinik belirti ve bulgular hiperkortizolemi sonucu ortaya çıksa da klasik

Cushing sendromu bulguları ortaya çıkmadan, bu hastalarda ağır hipokalemi, metabolik alkaloz, proksimal kas güçsüzlüğü ve hipertansiyon gelişmektedir. Biz ektopik ACTH sendromuna neden olan ve literatürde de oldukça az bildirilen prostat adenokarsinomlu bir olguyu sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

Yetmiş yaşında erkek hasta endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine son 4-5 aydır giderek artan halsizlik, sık idrara çıkma, ağız kuruması ve aşırı güçsüzlük şikayetleri ile başvurdu. Öyküsünden son 1 aydır desteksiz yürüyemediği ve ekstremitelerinde aşırı güçsüzlük olduğu öğrenildi. Hasta 3 ay önce prostatizm şikayetleri ile gittiği doktor tarafından opere edilmiş. Operasyon sırasında prostat kanseri görünümü ve çevreye yaygın invazyonu olması nedeniyle inoperatif kabul edilmiş, bilateral

Geliş Tarihi/Received: 03.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 27.04.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Kubilay ÜKİNÇ  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,  
61080, TRABZON  
kukinc@superonline.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

orşiektomi yapıp ve prostat dokusundan biyopsiler alınarak operasyon sonlandırılmış. Hastanın biyopsi sonuçları prostat adenokarsinomu olarak rapor edilmiş. Hastaya prostat tanısına yönelik postoperatif alfuzosin 1 x 10 mg ve bicalutamid 1 x 50 mg tedavisi başlanmış. Hastamızın son 1 yıldır hipertansiyon tanısı mevcut. Operasyona hazırlığı sırasında hastamıza kan şekeri yüksek (185 mg/dL) olduğu ve diyabet hastası olabileceği söylenmiş. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı: 170/100 mmHg, solunum: 16/dk. ritmik, nabız: 108/dk. ritmik ve vücut sıcaklığı: 37°C, boy: 165 cm ağırlığı: 70 kg ve BKİ: 27.3 kg/m<sup>2</sup> idi. Sentripedal obezitesi vardı. Yüzünde pletora, cildi ince, hiperpigmente ve ekimozlar mevcuttu (Resim 1 a, b). Boyun bölgesinde akantozis nigrikans ve ağız mukozasında hiperpigmente alanları vardı (Resim 1c). Ekstremitelerde atrofi gözlemlendi. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerinde kuvvet kaybı olduğu saptandı. Hastaya laboratuvar inceleme yapıldı (Tablo 1). Hastanın şiddetli hipokalemisi olduğu saptandı. Tedavi ve ileri araştırma amacıyla kliniğe yatırıldı. Hipokalemi sebebine yönelik yapılan ilk tetkiklerde 24 saatlik idrarda potasyum atılımının 65 mEq/gün olduğu saptandı. Tedavi olarak 40 mEq/saat KCl infüzyonu başlandı. Serum potasyum düzeyleri ve idrar çıkışı saatlik

izlenerek infüzyon dozu ayarlandı. Daha sonra tedaviye oral potasyum ve spiranolakton 2 x 100 mg eklendi. Hipokalemisi düzelen hastanın yorgunluk, halsizlik ve yürüyememe semptomları



**Resim 1b.** Sentripedal obezitesi, kollarda ve vücutta yaygın ekimozları.



**Resim 1a.** Hastanın pletorik ve yuvarlak (Aydede yüzü) yüz görünümü.



**Resim 1c.** Hastanın boyun bölgesinde akantozis nigrikans bulgusu.

**Tablo 1.** Başvuru anındaki laboratuvar bulguları.

|                                | Başvuru | Normal değerler |
|--------------------------------|---------|-----------------|
| Hb (gr/dL)                     | 13.3    | 12-17           |
| Hct (%)                        | 40.4    | 42-52           |
| Lökosit (/µL)                  | 16700   | 4800-10800      |
| MCV (fL)                       | 92.7    | 80-94           |
| Trombosit (/µL)                | 204000  | 130000-400000   |
| Sedim (mm/saat)                | 20      | -               |
| Serum glukoz (mg/dL)           | 211     | 70-110          |
| BUN (mg/dL)                    | 25      | 7-21            |
| Cre (mg/dL)                    | 0.9     | 0.3-1.5         |
| Na (mEq/L)                     | 147     | 137-145         |
| K (mEq/L)                      | 1.7     | 3.6-5           |
| Cl (mEq/L)                     | 96      | 100-126         |
| Total/direkt bilirubin (mg/dL) | 0.9/0.2 | 0.2-1.3/0-0.4   |
| ALT (U/L)                      | 25      | 5-72            |
| AST (U/L)                      | 71      | 5-40            |
| ALP (U/L)                      | 75      | 32-126          |
| Ca (mg/dL)                     | 8.9     | 8.4-10.2        |
| Fosfor (mg/dL)                 | 2.3     | 2.5-4.5         |
| LDH (U/L)                      | 1017    | 240-480         |
| Ürik asit (mg/dL)              | 6       | 3-7             |
| Albumin (gr/dL)                | 2.4     | 3.5-5.5         |
| pH                             | 7.62    | 7.35-7.45       |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/L)       | 61.2    | 24-27           |

kayboldu. Takiplerde serum glukozunun diyabetik düzeylerde olması nedeniyle potasyum düzeltildikten sonra insülin tedavisine başlandı. Hipertansiyonu valsartan 1 x 160 mg ile kontrol altına alındı. Lökositozu bulunan hastanın C-reaktif protein değeri 0.35 mg/dL geldi. Ateşi olmayan hastanın periferik yayma değerlendirmesinde belirgin polimorfonükleer lökosit artışı, lenfopeni ve eozinopeni saptandı. Kan gazı değerlerinde metabolik alkaloz tespit edildi (Tablo 1).

Hastanın anamnezinde aşırı yorgunluk, halsizlik ve özellikle kas güçsüzlüğü olması, fizik muayenesinin Cushing sendromu ile uyumlu olması ve şiddetli hipokalemi ve metabolik alkaloz saptanması nedeniyle ektoptik ACTH sendromu ön tanısı ile yapılan hormonal incelemede bazal kortizol sabah saat 08<sup>00</sup>: 44.58 µg/dL ve 08<sup>30</sup>: 38.88 µg/dL (N: 6.2-19.4) ve ACTH: 109 pg/mL (N: 9-52) bulundu. Kortizol diüurnal ritminin tamamen bozulduğu ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol değerinin çok yüksek olduğu (300 µg/24 saat) saptandı (Tablo 2 ve 3). Hastaya ikinci aşamada Cushing sendromu tanısına yönelik dinamik testler yapıldı (Tablo 3). Cushing sendromuna yönelik yapılan düşük ve yüksek doz

deksametazon supresyon testlerinde (DST) kortizol düzeyleri hiç baskılanmadı. Hastanın anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularını birleştirdiğimizde ACTH bağımlı Cushing sendromu düşünüldü. Etiyolojik tanı için yaptığımız yüksek doz DST'de supresyon olmaması ve hipofiz MR'nın normal olması üzerine hipofiz kaynaklı Cushing sendromu tanısından uzaklaşarak ektoptik ACTH sendromu araştırıldı. Öncelikle ACTH'nın salgılandığı yere yönelik prostat adenokarsinomu tanısı konulan preparatlara immünohistokimyasal ACTH boyaması yapıldı. Boyama kuvvetli ACTH pozitif sonucu verdi (Resim 2 a ve b). Hastaya prostat adenokarsinomuna bağlı ektoptik ACTH sendromu tanısı konuldu. Yapılan diğer görüntüleme yöntemlerinde (MRG ve BT) ektoptik ACTH sendromuna yol açabilecek başka bir neden saptanmadı.

### Tartışma

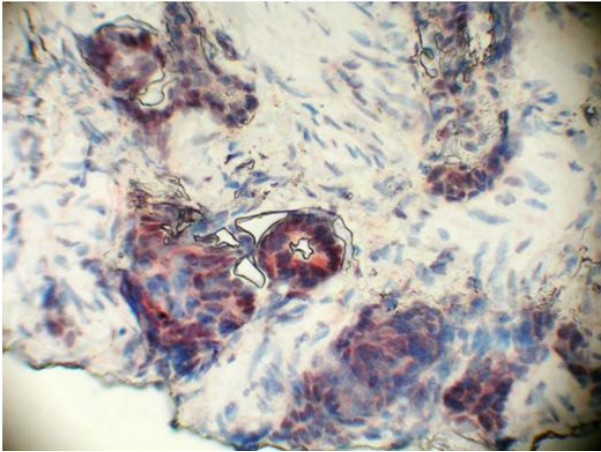
Biyolojik olarak aktif ACTH'ı salgılayabilen neoplazmların yaklaşık %50'sini akciğer karsi-

**Tablo 2.** Hastanın 24 saatlik kortizol ve ACTH diüurnal ritmi.

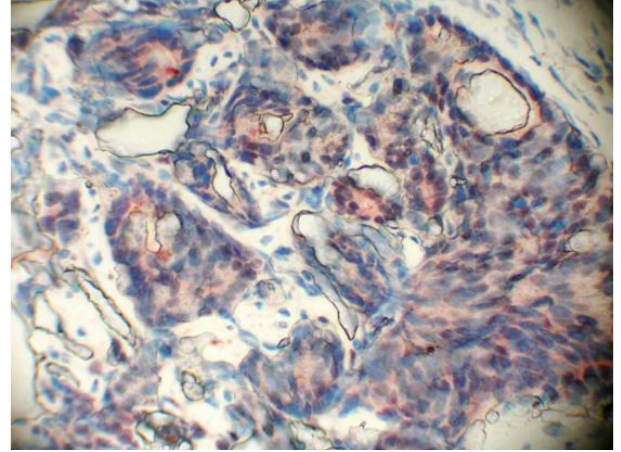
| Saat  | Kortizol (pg/mL) | ACTH (µg/dL) |
|-------|------------------|--------------|
| 06:00 | 35.37            | 135          |
| 10:00 | 34.62            | 87.2         |
| 14:00 | 34.48            | 81.7         |
| 18:00 | 29.17            | 87.7         |
| 22:00 | 40.28            | 59.6         |
| 24:00 | 34.65            | 90.5         |
| 04:00 | 34.48            | 85.8         |

**Tablo 3.** Cushing sendromu tanısına yönelik yapılan tarama ve dinamik testler bulguları.

|   |       |  |
|---|-------|--|
| Bazal 24 saatlik idrarda serbest kortizol:300 µg/24 saat                |       |  |
| 1 mg tek gecelik deksametazon supresyon testi sonrası                   |       |  |
| Kortizol (08:00) (µg/dL)  | 38.85 |  |
| Kortizol (08:30) (µg/dL)  | 39.40 |  |
| Düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası (2 gün süreyle 2 mg/gün) |       |  |
| Kortizol (08:00) (µg/dL)  | 35.65 |  |
| Kortizol (08:30) (µg/dL)  | 36.67 |  |
| Düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası (2 gün süreyle 8 mg/gün) |       |  |
| Kortizol (08:00) (µg/dL)  | 39.79 |  |
| Kortizol (08:30) (µg/dL)  | 35.81 |  |



2a



2b

**Resim 2.** Prostat adenokarsinomu ve ACTH pozitif immünhistokimyasal boyama preparatları (x400).

nomlarıdır.<sup>2</sup> Diğer nedenleri arasında azalan sırayla medullar tiroid karsinomu, timus ve pankreas adacık malign tümörleridir.<sup>2</sup> Diğer çok az rapor edilen arasında prostat ve meme karsinomları bulunmaktadır.<sup>2</sup> Malignansi tanısı olmayan ve dinamik laboratuvar testleri ile ektopik ACTH tanısı konulan hastaların etiyojisini saptamak ve tedavi amaçlı kaynağın bulunması gerekmektedir. Bu tip hastalarda akciğer, timus, tiroid, pankreas, meme ve prostatlarına yönelik geniş çaplı araştırma yapmak gerekmektedir. Odak bulunsa bile genelde çıkartmak pek mümkün olmamaktadır. Malign hastalık tanısı olan kişilerde özellikle proksimal kas güçsüzlüğü, hipertansiyon, açıklanamayan hipokalemi, hiperglisemi ve metabolik alkaloz bulgularının mevcudiyeti kuvvetli şekilde ektopik ACTH sendromu tanısını destekler. Bu hastalarda öncelikle malignite tanısı konulmuş patolojik preparatlardan ACTH boyaması yapılması gerekir. Eğer olgumuzdaki gibi pozitif sonuç verirse teşhis hızlı şekilde konulmuş olur. Fakat negatif sonuçlarda geniş çaplı araştırma yapılmalıdır.

Bu sendromda diğer Cushing sendromlarında olduğu gibi kortizolün diüurnal ritmi bozulmuştur ve bizim olgumuzda da olduğu gibi sıklıkla kortizol seviyeleri yüksektir. Özellikle diüurnal ritim ile beraber ACTH ritimide çıkartılırsa genel olarak 28 µg/dL'nin üzerinde çıkar bu bulgu hastamızda aşikar olarak belirgindi.<sup>4</sup> İdrarda serbest kortizol atılı-

mının 100 µg/gün üzerinde olmasının %98 spesifitesi vardır.<sup>5</sup> Bizim olgumuzda 300 µg/gün olarak saptanmıştır. Ektopik Cushing sendromunda daha yüksek ACTH düzeyleri olmasına rağmen çoğunlukla ACTH düzeyleri Cushing hastalığındaki değerlerle örtüşmektedir. Bundan dolayı kesin tanıya ulaşmada dinamik testleri yapmak gerekmektedir. Cushing sendromunun tanısına yönelik en duyarlı ve güvenilir test düşük doz DST'dir.<sup>6</sup> Bizim olgumuzda bu test ile kortizol düzeyleri hiç supresyon olmadı. Ardından hastaya yüksek doz DST yapıldı. Bazale göre kortizol değerlerinde %50'den fazla baskılanma olmadığı ve klinik de uyumlu olduğu için ektopik ACTH sendromu tanısı konuldu.<sup>6</sup> Hastamızda malign hastalık tanısı bulunmasından dolayı öncelikle elimizde olan biyopsi materyalleri ACTH ile boyanarak tanıya ulaşıldı. Ektopik ACTH sendromunun oldukça az görülen nedeni prostat adenokarsinomu olarak belirlendi.

Ektopik ACTH sendromu sebebi olarak prostat adenokarsinomu literatürde çok az bulunmaktadır.<sup>7,8</sup> Bir olguda tedavide ketokanazol kullanımı ile semptomlar başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilmiştir.<sup>7</sup>

Hastaya prostat kanseri nedeni ile flutamid tedavisi başlandı. Karaciğer fonksiyon testleri bozulan hastada bu nedenden dolayı ketokanazol tedavisi verilemedi. Genel durumu hızla bozulan hasta 2 ay içerisinde kaybedildi.

**KAYNAKLAR**

1. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded women. *Lancet* 1928;2:1022-3.
2. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, Lowder SC. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:283-314.
3. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994;15:752-87.
4. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:699-713.
5. Crapo L. Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979;28:955-77.
6. Erem C, Algun E, Ozbey N, et al. Clinical laboratory findings and results of therapy in 55 patients with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003;26:65-72.
7. Hussein WI, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome caused by metastatic carcinoma of the prostate: Therapeutic response to ketoconazole. *Endocr Pract* 2002;8:381-4.
8. Rickman T, Garmany R, Doherty T, Benson D, Okusa MD. Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypertension: Cushing's syndrome in a patient with metastatic prostate adenocarcinoma. *Am J Kidney Dis* 2001;37:838-46.