

# Adrenokortikal Karsinoma Bağlı Gelişen Santral Erken Puberte

## Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Carcinoma: Case Report

Dr. Veysel Nijat BAŞ,<sup>a</sup>  
 Dr. Semra ÇETİNKAYA,<sup>a</sup>  
 Dr. Ceyhan BOZKURT,<sup>b</sup>  
 Dr. Nilüfer ARDA,<sup>c</sup>  
 Dr. Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU,<sup>a</sup>  
 Dr. Havva Nur PELTEK KENDİRCİ,<sup>a</sup>  
 Dr. Zehra AYCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Endokrinoloji Kliniği,

<sup>b</sup>Pediyatrik Onkoloji Kliniği,

<sup>c</sup>Patoloji Birimi,

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve  
 Araştırma Hastanesi,  
 Ankara

Geliş Tarihi/Received: 25.02.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 08.06.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Veysel Nijat BAŞ  
 Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 Pediyatrik Endokrinoloji Kliniği, Ankara,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 veyselbas@yahoo.com

**ÖZET** Adrenokortikal tümörler çocuklarda oldukça nadir görülür. Çoğunluğu fonksiyonel olduğundan periferik erken pubertenin nedenleri arasında düşünülmesi gereken, tedavi gecikirse santral erken puberte de neden olabilecek tümörlerdir. 6 yaşında erkek hasta penis büyümesi yakınmasıyla getirildi. Fizik incelemede boy ve ağırlığı 97, penis boyu 90'ıncı persentilin üzerinde, pubik kıllanma Evre 3 ve testis 2 mL bulunan hastanın sesinin kalın olduğu dikkati çekti. Sosyal güvence sorunu nedeni ile tetkikleri yapılamayan hasta 2 yıl sonra bulgularında artışla tekrar başvurdu. DHEAS ve testosteron düzeyi çok yüksek olan hastanın adrenal ultrasonografisinde sol adrenal kitle saptandı. Total rezeksiyon yapılan kitlenin patolojik değerlendirmesi adrenokortikal karsinom ile uyumluydu. Hastanın 5 ml olan testis volümü nedeni ile bakılan bazal LH düzeyinin yüksek olması santral erken pubertenin de eklendiğini düşündürdüğünden GnRH analo tedavisi başlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenokortikal karsinom; erken puberte

**ABSTRACT** Adrenocortical tumors are rare in children. These tumors should be considered among the causes of peripheral precocious puberty, are often functional, whether treatment delays may also cause in central precocious puberty. 6 years old male patient was admitted suffer from penis enlargement. On physical examination weight, height and penis length were more than 97<sup>th</sup> percentile and 90<sup>th</sup> percentile for age respectively. He was found to have pubic hair tanner stage 3, each of testis size 2 mL and a deep noteworthy voice. Patient can not be investigated because of his social security problem, two years later was admitted again increased symptoms. Extremely elevated DHEAS and testosteron levels patient adrenal ultrasound studies revealed mass in the left adrenal. Pathological assessment of total resection of the mass was consistent with adrenocortical carcinoma. Treatment with GnRH agonist was initiated to testicular volume 5 mL and elevated LH levels suggesting enclosed central precocious puberty.

**Key Words:** Adrenocortical carcinoma; precocious puberty

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(2):177-81**

**A**drenal tümörler ilk olarak 1865 yılında tanımlanmış olmasına rağmen çocukluk çağında oldukça nadir görülmektedir. Yıllık insidans yaklaşık milyonda 0.3 olan adrenal tümörler, çocukluk çağı malignitelerinin %0.2'sini oluşturmakta ve olguların %65'i 5 yaş altında görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı bimodal özellik göstererek 3.5 yaş ve 65 yaşında zirve yapmaktadır.<sup>1,2</sup> Adrenal tümör erken çocukluk çağı döneminde kızlarda erkeklerden iki kat fazla görülürken, adolesan dönemde kız/erkek oranı eşittir.<sup>3</sup> Çocukluk çağında adrenokortikal tümörlerin %90'ı

hormon salgılamak, %10'u nonfonksiyoneldir. Başvuru yakınması %60 olguda salgılanan hormona bağlı gelişirken, %40 olguda abdominal kitledir.<sup>2,3</sup> En sık görülen bulgu virilizasyon iken, takiben hiperkortizolizm ve hiperaldosteronizm gelir. Androjen artışına bağlı virilizasyon, glukokortikoid artışına bağlı; hızlı kilo alımı, ay dede yüzü, hipertrikoz, hipertansiyon gibi bulgular ortaya çıkar. Çocukluk çağında hormon salgılayan fonksiyonel tümörler ağırlıkta iken, erişkinlerde nonfonksiyonel tümörler görülür.<sup>2-4</sup> Tanıda adrenal hormon değerlendirmesi yanında sonografik, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri önemlidir.<sup>3-5</sup> Bu çalışmada, geç başvuru nedeni ile gerçek erken pubertenin de kliniğe eklendiği, adrenokortikal karsinomlu bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Altı yaşında erkek hasta 1 aydır var olan meme ve penis büyümesi ile başvurdu. Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik olmayan hastanın fizik incelemesinde sesinin kalın olduğu dikkat çekmekte idi. Boy 125.5 cm (> 97 p), vücut ağırlığı 26.4 kg (> 97 p), uzatılmış penis boyu 9 cm (> 90 p), testisler bilateral 2 mL, pubik kıllanma Evre 3 olan hastanın Tanner Evre 2 düzeyinde jinekomastisi mevcuttu. Olgunun sosyal nedenlerden dolayı tetkikleri yapılmadı. Aileye durumun aciliyeti anlatılmasına rağmen, yaklaşık 2 yıl sonra yakınmalarına sakal ve bıyıklarının çıkması eklenmiş olarak tekrar başvurdu. Takvim yaşı 7 yaş 8 ay iken fizik incelemesinde boy 145.7 cm (> 97 p), vücut ağırlığı 43.2 kg (> 97 p), büyüme hızı 20 cm/24 ay, kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 15.5 yaş ile uyumlu olan hastanın, bilateral Tanner Evre 3 düzeyinde jinekomastisi vardı. Uzatılmış penis boyu 13 cm, testisleri bilateral 5 mL ve pubik kıllanma Evre 4 bulundu (Resim 1). Diğer sistemik muayeneleri normal olan olgunun laboratuvar incelemesinde ACTH: 15 pg/mL, kortizol: 10 µg/dL, Na: 137 mmol/L (135-145 mol/L), K: 3.8 mmol/L (3.5-4.5 mol/L), 17-OHP: 1.78 ng/mL (0-2 ng/mL), 11-deoksikortizol: 1.9 mmol/L (20-155 mmol/L), DHEAS: 1000 µg/dL (19-44 mcg/dL), aldosteron: 288 pg/mL (30-350 pg/mL), renin: 4.16 ng/mL (0.5-5.85 ng/mL), testosteron: 490 ng/dL (3-



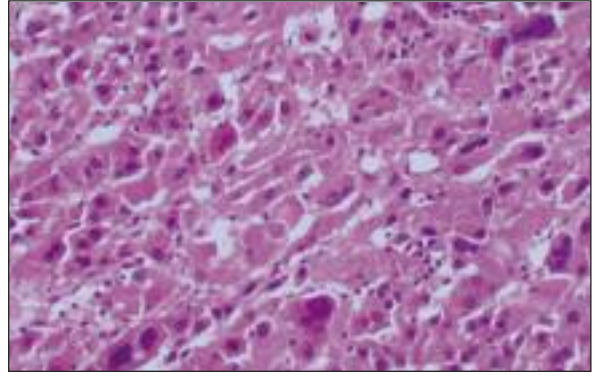
**RESİM 1:** Olgunun genel görünümü (Fotoğraf ve yayın için aileden onay alındı).

10 ng/dL), estradiol: 74 pg/mL (5-11 pg/mL), LH: <0.2 mIU/mL (0.02-0.3 mIU/mL), FSH: <0.3 mIU/mL (0.26-3 mIU/mL) bulundu. Yapılan standart doz ACTH testi ile konjenital adrenal hiperplazi ekarte edildi. (Zirve kortizol düzeyi 19 µg/dL, zirve 17 hidroksi progesteron yanıtı: 6.34 ng/mL, zirve DHEAS düzeyi >1000 µg/dl) Hastanın ultrasonografik incelemesinde dalak hilusunda 45 x 38 mm boyutunda düzgün konturlu dalak parankimine göre daha hipoekoik solid lezyon, erişkin boyutunda prostat (3.4 x 2.3 x 3.6 cm) ve her iki seminal vezikül, sağ testisi 23 x 9.5 mm ve sol testisi 22 x 10.5 mm boyutlarında konturları düzgün olarak değerlendirildi. BT'de sol adrenal lojda lateral krus ile ilişkili olduğu düşünülen, 40 x 32 x 40 mm boyutlarında, düzgün konturlu, belirgin kontrastlanma göstermeyen, hipodens solid lezyon saptandı. Çocuk cerrahi kliniği tarafından yapılan operasyon ile 5 x 5 x 4 cm boyutlarında düzgün yüzey ve konturlu kitle lezyonu tamamen çıkarıldı. Patoloji raporu nükleer grade 3/4, atipik mitozu olan, berrak hücre

oranı %25'ten az, venüler ve sinüsoidal invazyon izlendiği, kapsül invazyonu olmayan adrenal korteks karsinomu olarak değerlendirildi (Resim 2). Tahmini ağırlık 110 g olarak hesaplandı. (Ağırlık= 1.342 x (hacim) 0.8563)<sup>6</sup> Onkoloji kliniği tarafından da değerlendirilen hastada, metastaz olmaması, tümörün başarılı bir şekilde tamamen çıkarılması sonucu Evre 1 kabul edildi ve adjuvant kemoterapi başlanmadı.

Tümör çıkarıldıktan 1 ay sonra yapılan hormonal değerlendirmede tüm adrenokortikal hormonların normale dönmesine rağmen serum testosteron düzeyinin 25.7 ng/dL, bazal LH düzeyinin 3.8 mIU/mL ile pubertal seviyelerde olduğu görüldü. Her iki testis hacmi 5 mL olan hastada gerçek puberte prekozun da eklendiği düşünüldü. Kemik yaşı 15 yaş ile uyumlu olmasına rağmen hastanın 8 yaşında olması, okulda kız arkadaşlarına olan saldırgan tutumları dikkate alınarak leuprolide acetate 3.75 mg/ay başlandı.

Çocuk endokrinoloji ve onkoloji klinikleri tarafından 2 yıldır izlenmekte olan olgunun her 3 ayda bir yapılan kontrollerinde, adrenal hormon düzeyleri ve izlemi ile ilgili laboratuvar değerlendirmesi normal sınırlarda seyretmektedir (Tablo 1). Şu anda 10 yaşında olan hastamızın kemik yaşı 16 yıl olup, epifizler kapalıdır. Nihai boyu 153 cm, vücut ağırlığı 44.5 kg (> 97 p), penis boyu 14 cm, testisleri 6 mL, pubik kıllanma Evre 5 olan hastamızın jinekomastisi tamamen gerilemiştir. Leuprolide acetate tedavisine sosyal nedenler ile halen devam



RESİM 2: Tümörün mikroskopik görüntüsü (HE, x200).

edilmektedir. Hastanın 2 yıllık izleminde primer tümör nüksü ya da metastaz saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Adrenokortikal karsinom çocukluk çağına nadir görülmekle birlikte, prognozu kötü tümörler arasında yer almaktadır. Başvuru yakınmasını, salgılanan hormonlara ikincil klinik bulgular oluşturmaktadır.<sup>3,7</sup> Adrenokortikal karsinomlar adrenal korteks hücrelerinden salgılanan her tür hormonu salgılayabilmekte ve klinik bu hormonların yüksekliğine bağlı gelişmektedir. Olgumuz virilizasyon ve jinekomasti yakınması ile başvuran, sosyal güvencesizlik nedeni ile 2 yıl tanı gecikmesi yaşadığından santral erken pubertenin de mevcut durumuna eklendiği bir hastaydı. Adrenal korteks hormonlarından DHEAS, testosteron ve östrojen değerleri yüksek bulundu ve olgumuzdaki klinik bulguların bu hormonların yüksekliğine bağlı olduğu düşünüldü.

TABLO 1: Olgunun operasyondan sonraki laboratuvar değişikliği.

	Tanı anında	Operasyon sonrası 1. ay	Operasyon sonrası 3. ay	Operasyon sonrası 1. yıl	Operasyon sonrası 2. yıl
FSH (mIU/ mL)	< 0.3	4.6	2.4	< 1	< 1
LH (mIU/ mL)	< 0.2	3.8	2.6	0.8	0.7
Testosteron (ng/dL)	490	25.7	24	22	26
Estradiol (pg/mL)	74	24	22	< 20	< 20
ACTH (pg/mL)	15	37	32	24	39
Kortizol (µg/dL)	10	7	13	14	14
DHEAS (µg/dL)	1000	10	18	14	26
17OHP (ng/mL)	1.78	1.3	0.4	0.3	0.4
Renin (ng/mL)	4.16	2.3	2.6	2.8	3
Aldosteron (pg/mL)	288	250	242	260	203

Virilizasyonda artış yakınması ile başvuran bir erkek çocuk için ayırıcı tanıda konjenital adrenal hiperplazi, leydig hücreli tümör, gerçek erken puberte, HCG salgılayan adrenal tümörler akla getirilmeli ve ayrıntılı inceleme yapılmalıdır.<sup>7</sup>

Adrenokortikal tümörlerde klinik, kitlenin fonksiyonel olup olmamasına bağlıdır. Çocukluk çağında adrenokortikal tümörlerin %90'ı fonksiyonel olup hormon salgılayan, %10'u fonksiyonel olmayan tümörlerdir. Hastalar tipik olarak virilizasyon ya da Cushing sendromu kliniği ile başvururlar.<sup>8</sup> Adrenokortikal karsinomlu çocuklarda virilizasyon hastaların %84.2'sinde rastlanan en sık klinik bulgudur. Tek başına glukokortikoid hipersekresyonuna bağlı Cushing sendromu sadece %5.5 hastada bildirilmiştir. Tümörlerin %10'u nonfonksiyoneldir ve başlangıçta hastalar hiçbir endokrin anormallik göstermezler. Aksine erişkinlerde Cushing sendromu ya da non fonksiyonel tümörler daha fazla görülmektedir.<sup>9</sup> Adrenal tümörlerde kliniği tümörün salgıladığı hormonlar belirlemektedir. Kortizol salgılayan kitlede obezite, hipertansiyon, Cushing sendromu; androjen salgılayan virilizasyon bulguları; aldosteron salınımına bağlı hipertansiyon, kas güçsüzlüğü ve hipokalemi; östrojen salgılayan tümörlerde ise erken puberte ve jinekoma görülebilmektedir. Olgumuzun başvuru yakınmaları arasında yer alan jinekomastinin; artan androjen üretiminin periferik aromatzasyona bağlı olabileceği gibi, tümörün östrojen salgılamasına bağlı da gelişebileceği düşünüldü.<sup>3,10</sup>

Çocuklarda adrenokortikal karsinomun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla sporadik olarak görülmekle beraber Li-fraumeni, Beckwith-Wiedeman gibi bazı herediter sendromlarla birlikte de adrenokortikal karsinom bildirilmektedir.<sup>11</sup> Olgumuzda ayırıcı tanı açısından genetik inceleme yapılmamakla birlikte fenotipik özellikler, klinik bulgular ve aile öyküsünün olmaması sporadik bir vaka olduğunu düşündürdü.

Adrenal tümör tanısında bazal hormon düzeyleri ayırıcı tanıda bilgi vericidir. Bazal DHEAS > 600 mg/dL olması ve testosteron düzeyinin >200 ng/dL olması tümör düzeyleridir ve tümör araştırması gerektirir. Olgumuzda tanı anında DHEAS 1.000 µg/dL ve testosteron 489.9 ng/dL ile tümör düzey-

lerinde idi. Tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılabildiği olgularda klinik ve laboratuvar bulguları olgumuzdaki gibi tamamen normale dönmektedir.<sup>12</sup> Bazı vakalarda tümörün salgıladığı testosteronun aromatzasyonu ile östrojene dönüşümü sonucu hipotalamo-hipofizer eksen aktive olmakta ve olgumuzda olduğu gibi santral erken puberte oluşmaktadır.<sup>13,14</sup> Bu durum artan seks steroidlerine bağlı hipotalamik hücrelerde GnRH üretiminin azalmış duyarlılığı mekanizması ile açıklanmaktadır. Dahası uzun süreli androjen maruziyeti hipotalamusu pubertal olgunlaşma açısından aktive eden bir neden olabilmektedir.<sup>15,16</sup> Bizim olgumuzda da tümörün tamamen çıkartılmasını takiben klinik ve hormon düzeyleri normale dönmekle birlikte androjen maruziyetine bağlı kemik yaşı ilerlemiş santral erken puberteye neden olmuştur. Serum bazal LH düzeyinin pubertal olması ve çocuğun somatik gelişimi ve ruhsal durumu göz önüne alındığında tedavisine GnRH analogu eklenmiştir.

Adrenokortikal karsinom, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) bulguları ile karşımıza çıkabildiği gibi kötü kontrollü KAH'lı hastalarda ACTH aşırı salınımına bağlı adrenal hücrelerde malign değişimler gelişebilmektedir. Literatürde benzer şekilde takipsiz KAH'lı vakalarda adrenal kitle geliştiği bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> Olgumuzda yapılan ACTH uyarı testi normal bulundu ve KAH düşünülmedi.

Adrenal tümörlerin tedavisinin esası cerrahidir. Lenf nodu tutulumu, sistemik metastaz varlığı ve diğer adrenal bezin tutulumu tedavinin yönlendirilmesinde önemli olup, mutlaka değerlendirilmelidir. Literatürde, tümör prognozunu belirlemede değişik faktörler yer almakla birlikte tümörün 10 cm'den büyük ve 500 g üzerinde olması kötü prognoz olasılığını artırırken, histolojik ve damarsal kapsül invazyonu da prognozu kötü yönde etkilemektedir.<sup>7,11,16</sup> Olgumuzun patolojik incelemesinde; venüler ve sinüzoidal invazyon izlenirken, kapsül invazyonu olmaması, tahmini ağırlığının 110 g olması ve metastaz olmaması nedeni ile Evre 1 olarak kabul edildi. Gerek mitotan gerekse diğer kemoterapötiklerin çocukluk çağında olası etkileri ve faydaları düşünüldüğünde Evre 1 ve 2 olgularda kullanılması tartışmalıdır. Spesifik adrenokortikolitik özelliği olmasına rağmen mitotan

sadece %2-30 olguda tedaviye yanıt alınmakta ve belirgin ciddi yan etkiler gözlenmektedir.<sup>3,14</sup> Olgumuzda tümörün Evre 1 olması ve tamamen çıkarılabilmesi nedeni ile adjuvant kemoterapiye gerek görülmedi ve 2 yıllık izlemde nüks veya metastaz saptanmadı.

Sonuç olarak; bu çalışmada, adrenokortikal karsinom çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen virilizasyonla başvuran olgularda düşünülmesi gereken bir tanı olduğunun ve santral erken pubertenin de gelişebileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Sandrini R, Ribeiro RC, De Lacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2027-31.
- Teinturier C, Brugieres L, Lemerle J, Chaussain JL, Bougnères PF. Adrenocortical carcinoma in children: retrospective study of 54 cases. *Arch Pediatr* 1996;3(3):235-240.
- Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):273-89.
- Bonfig W, Bittmann I, Bechtold S, Kammer B, Noelle V, Arleth S, et al. Virilising adrenocortical tumours in children. *Eur J Pediatr* 2003;162(9):623-8.
- Stillier CA. International variations in the incidence of childhood carcinomas. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 1994;3(4):305-10.
- Özkan A. [Adrenocortical tumors]. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39(3):106-9.
- Narasimhan KL, Samujh R, Bhansali A, Marwaha RK, Chowdhary SK. Adrenocortical tumors in childhood. *Pediatr Surg Int* 2003;19(6):432-5.
- Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(2):45-51.
- Michalkiewicz E, Sandrini B, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveria-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumor registry. *J Clin Oncol* 2004;22(5):838-45.
- Riberio RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumors. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1117-26.
- Teinturier C, Pauchard MS, Brugrers C, Landais P, Chaussain JL, Bougnères PF. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999;32(2):106-11.
- Çayır A, Kılıç G, Aycan Z, Tiryaki T, Emir S. [Adrenocortical carcinoma: a case report]. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009;3(1):41-5.
- Pescovitz OH, Hench K, Green O, Comite F, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Central precocious puberty complicating a virilizing adrenal tumor: treatment with a long-acting LHRH analog. *J Pediatr* 1985;106(4):612-4.
- Miyoshi Y, Oue T, Oowari M, Soh H, Tachibana M, Kimura S, et al. A case of pediatric virilizing adrenocortical tumor resulting in hypothalamic-pituitary activation and central precocious puberty following surgical removal. *Endocrine Journal* 2009;56(8):975-82.
- Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58(5):857-61.
- Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(3):265-73.
- Kurtoğlu S, Atabek ME, Keskin M, Papiroglu TE. Adrenocortical adenoma associated with inadequately treated congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(9):1311-4.
- Kjellman M, Holst M, Backdahl M, Larsson C, Farnebo LO, Wedell A. No overrepresentation of congenital adrenal hyperplasia in patients with adrenocortical tumours. *Clin Endocrinol* 1999;50(3):343-6.