

Adrenokortikal Tümör: Olgu Sunumu

ADRENOCORTICAL TUMOR: CASE REPORT

Dr. İlknur GİRİŞGEN,^a Dr. Murat ÇAKIR,^a Dr. Nilgün YARIŞ,^a Dr. Ayşenur ÖKTEN^a

^a Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, TRABZON

Özet

Çocuklarda Cushing Sendromu'nun en sık nedeni adrenokortikal tümörlerdir. Bunların çoğunluğu malign karakterdedirler. Adrenal korteksin primer tümörleri çocukluk çağında nadir olup, sıklıkla 5 yaşından önce ve kız çocuklarda erkeklerden daha sık görülür. Çoğu çocuk virilizasyon bulguları (klitromegali, pubik ve aksiller kıllarda artış, hızlı boy büyümesi ve ileri kemik yaşı) veya cushingoid semptomlarla (aydede yüz, santral obezite, karında strialar, kan basıncında artış) karakterize endokrin anormalliklerle gelir. Bu makalede; 2 aydır cushingoid semptomları olan ve adrenokortikal tümör tanısı alan 6 aylık bir kız hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Cushing sendromu, adrenokortikal tümör

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:87-91

Abstract

Adrenocortical tumors are the most common cause Cushing Syndrome in infants. They are usually malignant. Primary neoplasms of the adrenal cortex are rare in childhood; occur before 5 years age and more common in females. Most children with an adrenocortical neoplasm present with sign and symptoms of endocrine abnormality; including virilization (clitromegaly, advanced pubic and axillary's hair development, advanced bone age, acne, rapid acceleration of height) and cushingoid symptoms (moon face, central fat deposition, stria abdomen, increase blood pressure). In this manuscript, we report a 6 month-old female, who had cushingoid symptoms for two months, and diagnosed adrenocortical tumor.

Key Words: Cushing syndrome, adrenocortical tumor

Hiperkortizolizm glukokortikoidlerin kanda fizyolojik düzeylerin üzerinde olması ile ortaya çıkan bir durumdur. Süt çocukluğu döneminde neden genellikle böbreküstü bezinin adenom veya adenokarsinomudur. Diğer nedenler arasında hipofiz adenomları, ektopik ACTH sendromu ve iyatrojenik cushing bulunmaktadır. Çocukluk çağında adrenokortikal karsinomlar son derece nadirdir. Çoğu endokrinolojik olarak aktif olup, sıklıkla virilizasyon ya da hızlı kilo artışı, santral obezite, aydede yüz, akne, ensede yağlanma, hipertansiyon, periferik kaslarda atrofi gibi cushingoid semptomlarla karşımıza çıkarlar.¹ Klinikopatolojik olarak adrenokortikal adenom ve

adenokarsinomunun ayırımı tam olarak yapılamamaktadır. Bu yazıda 6 aylıkken aşırı şişmanlık nedeni ile başvuran ve yapılan tetkikleri sonucu sol sürrenal korteks tümörü saptanan bir olgu tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Altı aylık kız hasta 2 aydan beri aşırı kilo alma şikayetiyle hastanemize getirildi. Yirmi dokuz yaşındaki annenin birinci gebeliğinden 4000 gr olarak spontan vajinal yol ile doğduğu, annesinden ilk 4 ay sadece anne sütü ile beslendiği, 4. aydan sonra da ek besinlere geçildiği öğrenildi.

Başvuru anında fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 10 kg (%97), boyu 72 cm (%97), kan basıncı 140/90 mmHg'di. Gövdede daha fazla olmak üzere tüm vücudunda cilt altı yağ dokusu artmıştı. Yüz aydede görünümde, yanaklar kırmızı ve akneleri mevcuttu (Şekil 1). Pubik kıllanması yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın 24

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 25.06.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İlknur GİRİŞGEN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, TRABZON

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

7.2g/dL, trombositler 23000/mm³ olması üzerine taze tam kan desteğinde bulunuldu. Hastanın solunum sıkıntısının ve karbondioksit retansiyonu gelişmesi üzerine hasta ventilatöre bağlandı. Yirmi yedinci gün hasta sepsise bağlı yaygın damar içi pıhtılaşması sendromu ve multipl organ yetmezliğine girerek eksitus oldu.

Tartışma

Primer adrenokortikal tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %0.2'sini oluştururlar, pediatrik adrenal tümörler içinde ise %6 oranında görülürler.¹ Tüm dünyada Brezilya hariç son derece nadir olup, yıllık insidansı milyonda 0.5 ile 2 olgu arasındadır.^{2,3} Adrenal bezin diğer tümörleri olan nöroblastom, feokromasitoma ve ganglionöroblastomdan daha nadir olarak görülürler. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, adrenal kortekste adrenokortikotrofik hormonun kronik stimülasyonu sonucu neoplastik değişiklikler meydana geldiği belirtilmiştir. Bazı olguların konjenital hemihipertrofi, Beckwith Wiedemann sendromu, Li Fraumani sendromu, Carney's kompleksi ve MEN I gibi herediter sendromlarla beraberliği gösterilmiştir.⁴ Çocukluk çağında ortalama tanı yaşı 4 yaştır ve olguların yarısından fazlası kızdır.⁵ Sol adrenal bezin tutulma olasılığı ise %52.8'dir.³

Adrenal korteks tümörlerinde ön hipofizden bağımsız olarak hormon üretimi olur ve bunun sonucu olarak da hipotalamo-hipofizer aksı baskılanır. Çocuklarda genellikle bu adrenal hormonların yol açtığı klinik ile tanı konulur. Genellikle dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEASO₄) ve dehidroepiandrostenedion gibi androjenlerin aşırı salınımı sonucu virilizasyon bulgularıyla başvurlar.^{6,7} Buna bağlı olarak da aksiler ve pubik kıllanma, kas kitlesinde artış, akne, klitoromegali ve seste kalınlaşma meydana gelir. Yapılan çalışmalarda hastaların başvuru anında %66'sında sadece virilizasyon bulgularına rastlanmıştır.³ Fazla kortizolün yol açtığı artmış protein katabolizması, artmış karbonhidrat üretimi, artmış yağ depolanması, progresif obesite, aydede yüz, çift çene görünümü, mor renkli strialar, osteoporoz, enfeksiyon ve ekimozlara eğilim, hipertansiyon, glukoz tolerans testi bozukluğu, insülin direnci, hemato-

lojik bozukluk olarak polisitemi, lenfopeni, eosinopeni, potasyum düşüklüğü ve metabolik asidoz görülür.³ Çoğu olguda da hem androjenik hem de cushingoid bulgular iç içedir.⁴ Östrojen salınımına bağlı feminizan bulgular çok nadir rapor edilmiştir. Tüm olguların %5'inde herhangi bir endokrinolojik bozukluğa rastlanmamıştır. Bizim olgumuzda aydede yüzü mevcuttu ve cilt altı yağ dokusu da artmıştı. Hipertansiyon, hiperglisemisi ve insülin direnci olan hasta daha çok Cushing sendromu bulgularına uymaktaydı, androjen fazlalığı ise laboratuvar ve klinik olarak yoktu.

Cushing sendromu glukokortikoidlerin kanda fizyolojik düzeylerin üzerinde olması olarak tanımlanır. Cushing sendromunun ACTH bağımlı nedenleri arasında Cushing hastalığı, ektopik ACTH veya CRH salgılayan tümörler, eksojen ACTH kullanımı ve ACTH bağımlı olmayan nedenler arasında İyatrojenik Cushing sendromu, adrenokortikal adenomlar sayılabilir. Erişkinlerde ve 7 yaş üzerindeki çocuklarda Cushing sendromunun en sık nedeni Cushing hastalığı iken, süt çocukluğu döneminde adrenal tümörlerin daha sık olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Cushing sendromu tanısında kortizolün fazla salgılandığının, sirkadien ritminin bozulduğunun ve hipotalamohipofizer akstaki normal geri bildirimini kaybettiğinin gösterilmesi gerekir. Tanı için diüurnal plazma kortizolü, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve deksametazon supresyon testi, ayırıcı tanıda ise plazma ACTH, CRH, plazma potasyum, bikarbonat düzeyi, hipofiz ve adrenal bez MR'ının istenmesi gerekmektedir. Hastanın kan kortizol düzeylerine bakıldığında akşam kortizol düzeylerinin 7.5 µg/dL üzerinde olması ve sabah kortizol değerlerinden yüksek olması Cushing sendromunu düşündürmelidir. Yirmi dört saatlik idrardan serbest kortizol ölçümü, plazma kortizol değerlerinin epizotik olması nedeni ile daha güvenli bir testtir ve 3 katına çıkması Cushing sendromunu düşündürür.¹⁰ Cushing sendromu tanısında kullanılan diğer testlerden biri de 24 saatlik idrarda 17-hidroksikortikosteroid olup, seviyesi Cushing sendromu, gebelik, obesite gibi durumlarda arttığı için çok spesifik ve güvenli bir test değildir. Bizim hastamızda baktığımız plazma kortizol diüurnal ritmi bozulmuş olup, 24 saatlik

saatlik idrarda serbest kortizol düzeylerinin artması Cushing sendromu tanısını koydurdu.

Görüntüleme yöntemleri ile sendromun nedeninin hipofiz kökenli olmadığını ve adrenal bezde kitle olduğunu saptadık.

Adrenokortikal tümörlerde benign malign ayırımını tam olarak yapmak zordur. Adenomlar tipik olarak tek taraflı, soliter ve iyi sınırlıdır. Ağırlıkları genellikle 50 gr'ın altındadır.⁴ Sarı renklidirler ama pigment içeriğine göre bazen renkleri siyahlaşabilir. Bunun aksine, adenokarsinomlar sıklıkla 100 gr'ın üzerinde ve multilobuler görünümündedir. Renkleri sarıdan koyu kahverengiye kadar değişebilir. Yer yer hemorajik alanlar içerebilir. Genellikle 500 gr'ın üzerindeki kitleler malign kabul edilir. Kistik değişiklikler hem benign hem de malign kitlelerde görülebilir.⁴ Batın tomografisinde kitle boyutunun 6 cm'den büyük olması ve heterojen nitelikte olması daha çok malign kitlelere özgüdür.⁴ Yapılan çalışmalarda tümör ağırlığı ve klinik bulguların yanında malign benign ayırımı daha çok histolojik kriterlere dayandırılmıştır. Adenomlarda çok nadir olarak nekroz ve hemorajik alanları gözlenirken, mitotik aktiviteye hemen hemen hiç rastlanmamaktadır. Lack ve ark. yaptığı çalışmada mitotik aktivite, vasküler invazyon ve geniş nekroz alanlarının bulunması çocukluk çağı adrenokortikal tümörlerin en önemli belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.⁸ İmmunohistolojik çalışmalar da ise malign tümörlerin vimentin için pozitif olduğu gösterilmiştir.⁴ DNA analizlerinde ise anoplodi daha çok malign tümörleri desteklemektedir.⁴ Bizim hastamızın kitlesi 85 gr. ağırlığında; 5 x 5 x 3 cm boyutlarında, düzgün yüzeyle, sarı-kahverengi ve yer yer kanama odakları içeren nitelikte idi. Mikroskopik olarak her 10 büyük büyütmede 2-3 adet mitoz aktivite, geniş nekroz ve kanama alanları ile bir iki odakta distrofik kalsifikasyon saptanmıştı. İmmunohistolojik inceleme ve DNA analizi yapılamamıştı. Bulguların çoğu adenokarsinomu düşündürmekle birlikte kapsül damar invazyonu net ayırt edilemediği için ve tümör ağırlığının 100 gr'dan az olması, aşık pleomorfizm izlenmemesi ve uzak organ metastazı olmaması nedeni ile adenom ve adenokarsinom ayırımı tam olarak yapılamamıştır.

Radyolojik tanı ise yapılan bir çalışmada direk grafide %47 yumuşak doku, %18 kalsifikasyon içeren tümörler gösterilmiştir.⁴ Tomografi ile 1.5 cm'den büyük tümörler gösterebilmektedir.

Tedavide kitle tek taraflı ve metastaz yok ise adrenenektomi veya kitlenin total olarak çıkarılması esastır, eğer metastaz var ise operasyon sonrası kemoterapi verilmesi gerekmektedir. En sık metastaz akciğer, ikinci sıklıkta ise karaciğere olur. Bunun dışında periton, plevra, abdominal lenf nodları ve böbreklere metastaz sıktır, bizim hastamızda ise metastaz saptanmamıştır.

Hastamızda sol surrenal kitleden uzun süre aşırı hormon salgılanmasına bağlı olarak sürrenalini geri kalan kısımları hipoplaziye uğradı. Bu durum göz önüne alınarak hastamız operasyona girmeden önce ve operasyon sonrası adrenal yetmezliği engellemek için metilprednizolon tedavisi verildi. Operasyondan 2 gün önce 50 mg/m² metilprednizolon tedavisi başlandı, operasyon sırasında ve sonrasında da metilprednizolon tedavisi hastaya devam ettirildi ve surrenal bezin 3-5 gün içinde normale döneceği düşünülerek steroid tedavisinin kesilmesi planlandı. Yapılan çalışmalarda operasyon öncesi metilprednizolon tedavisinin başlanması ve operasyondan 24 saat sonra tedavinin kesilmesi, bazı durumlarda steroid tedavisinin oral devam edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bizim hastamızda 5. gün metilprednizolon tedavisinin azaltılarak kesilmesi planlanmış, ancak adrenal yetmezlik bulgularının gelişmesi üzerine hastada daha uzun süreli steroid tedavisi verilme zorunluluğu doğmuştur, bu durumun hastanın enfeksiyona eğilimli hale gelmesine neden olduğu düşünülebilir.⁹

Sonuç olarak, Cushing sendromu bulguları ile gelen çocuklarda, adrenokortikal tümör akılda bulundurulurken tetkik edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kasat LS, Borwankar SS, Naregal A, Jain M. Complete spontaneous regression of a functioning adrenocortical carcinoma in an infant. *Pediatr Surg Int* 2001;17:230-1.
2. Teinturier C, Pauchard MS, Brugieres L, Landais P, Chaussain JL, Bougneres PF. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:106-11.

3. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am* 2000; 27:403-21.
4. Agrons GA, Lonergan GJ, Dickey GE, Perez-Monte JE. Adrenocortical neoplasms in children: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:989-1008.
5. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027-31.
6. Wolthers OD, Cameron FJ, Scheimberg I, et al. Androgen secreting adrenocortical tumours. *Arch Dis Child* 1999;80:46-50.
7. Albaugh G, Chen M. Adrenocortical carcinoma in two female children. *Pediatr Surg Int* 2001;17:71-4.
8. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, Kozakewich HP. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. *Pathol Annu* 1992;1:1-53.
9. Lifshitz F. Pediatric endocrinology. In: Dekker Med. Adrenal Cortex Hypo-and Hyperfunction. 3rdNew York 1999:321-45.
10. Kandemir N. Adrenal hastalıklar. In; Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S, eds. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1. Basım. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003:361-414.