



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Servisi

26 Mayıs 2017 Cuma

Arş. Gör. Dr. Metin Gürkan





KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI



OLGU SUNUMU

Dr. Metin Gürkan

27.05.2017

Olgu

16 yaşında kız hasta

ŞİKAYET

- Hızlı kilo alma
- Yüzde ve sırtta kıllanma artışı
- Adet düzensizliği

HIKAYE

- Nisan 2015 tarihinde başlayan kilo artışı (4 ayda 10-15 kg)
- Vücudunda yaygın tüylenme artışı (Yüz-sırt-kol ve bacaklarda olmuş).
- İki ay sonrasında bacaklarında mor çizgiler (stria) oluşmuş.

Özgeçmiş

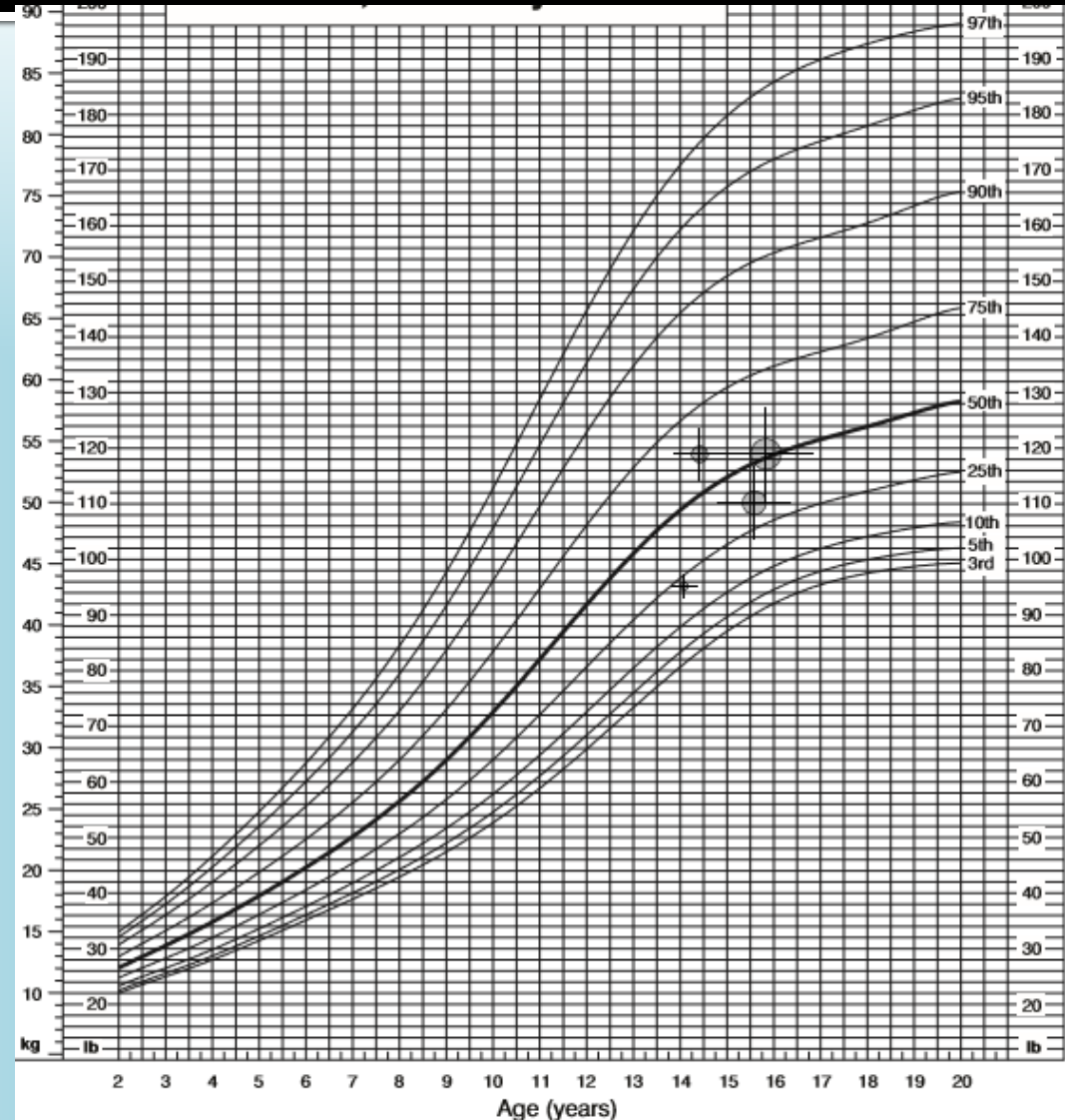
- Özellik yok.

SOY GEÇMİŞ

- Anne: 35 yaşında, ev hanımı, sağ-sağlıklı
- Baba: 39 yaşında, çalışmıyor, sağ- sağlıklı
- 1. çocuk: hastamız
- 2.çocuk:Erkek,14yaşında sağ, sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok

Fizik muayene

- Ateş: 36,5°C
- Nabız: 87 /dk
- Solunum sayısı:18 /dk
- Kan basıncı:
100/78mmHg
- Kilo: 57kg(64p)
- Boy: 154 cm (12p)
- BMI:24



Genel durumu iyi, bilinç açık

Sistem muayeneleri doğal

Tiroid nonpalpabl

Trunkal yağlanma

Bufalo hörgücü

Pletorik yüz görünümü

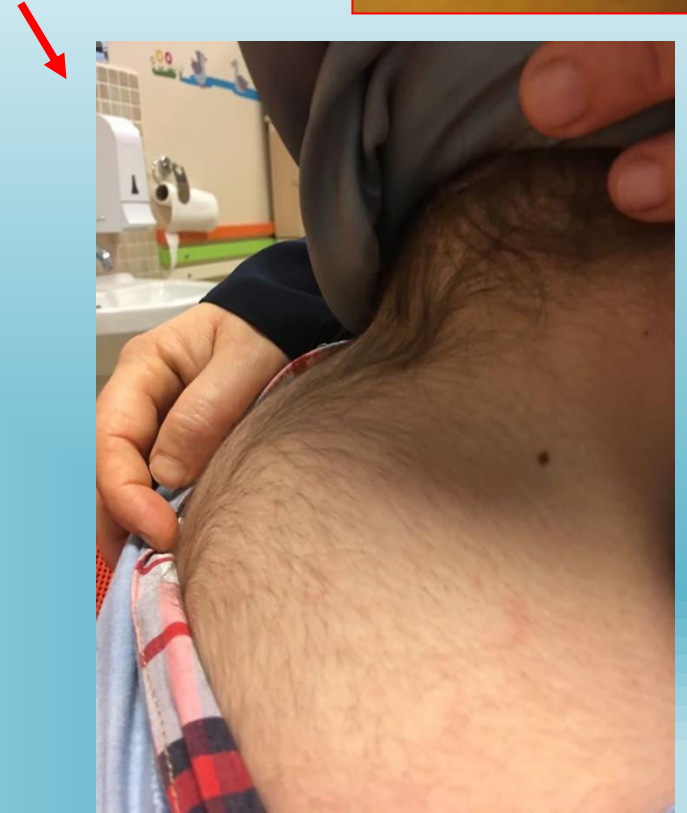
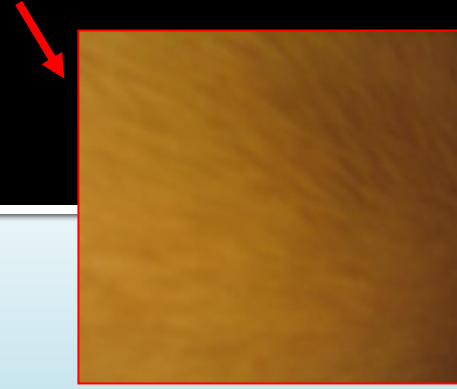
Aydede yüzü

Puberte Tanner evre 5

Adetleri düzensiz (4 ayda bir) (oligomenore)

Uyluk ve gluteal bölgede yaygın strialar

Alında yaygın akne



Patolojik bulgular

- Hızlı kilo alma
- Yüzde, sırtta tüylenme artışı
- Adet düzensizliği
- Alında yaygın akne
- Ensede-sırtta kıllanma artışı
- Uyluk ve gluteal bölgede yaygın strialar

- Ön tanı?

- Hangi tetkikleri istersiniz?

Hemogram	}	NORMAL
Biyokimya		
Lipid profili		
Tiroid fonksiyon testleri		

Tarih	18.08.15	26.08.15	26.08.15	27.08.15
		Gece	Sabah	dexametazon
KORTİZOL	26,45	18.89	26,34	16,72

Tarih	18.08.	25.08.15	Normal değeri
	08:04	08:50	
ACTH	77,3	76,7	(N<45)

- Diurnal ritmin bozulduğu görüldü (gece kortizol:18.89 sabah kortizol: 26.34) Gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi uygulandı, kortizol: 16,72 geldi

24 h lik idrar serbest kortizol: 150.5 ug/L olarak saptandı

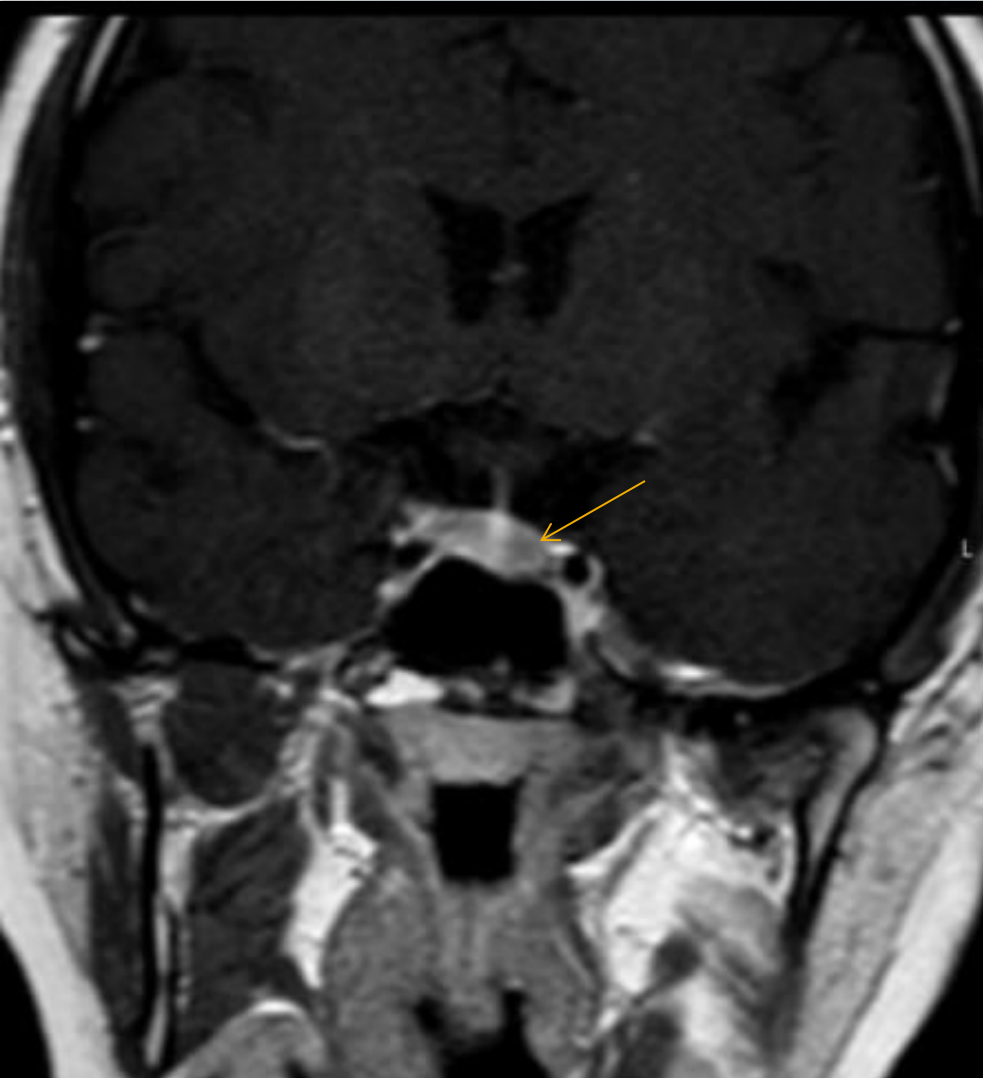
28.02.2015 tarihli KONTRASTLI SELLA MR İNCELEMESİ



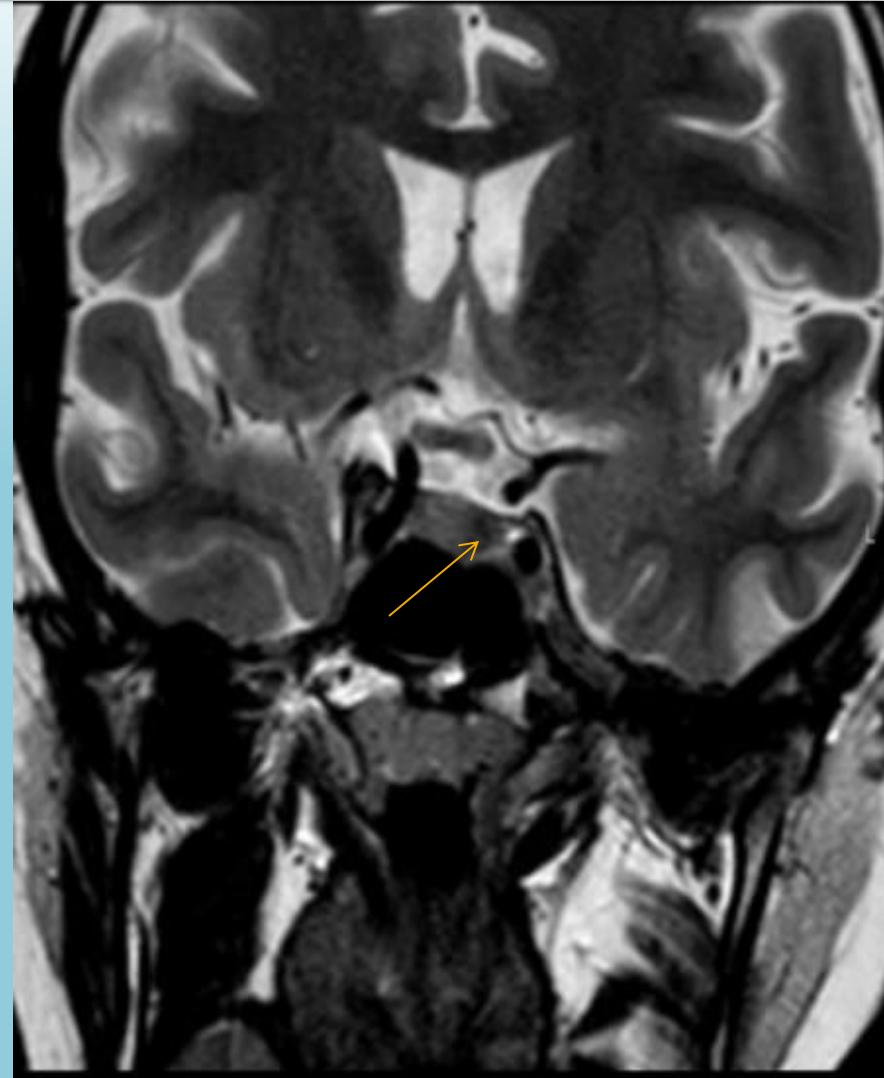
Hipofiz sol yarıda 5,5 x 5 mm boyutlarında T2 hipointens, çevre hipofiz dokusuna göre kısmen geç kontrastlanan alan izlendi. Cushing sendromu bildirilen olguda adenom açısından anlamlı olabilir

28/08/2015 HIPOFİZ MR

KONTRASTLI KORONAL T₁



HIPOFİZ KORONAL T₂



- 28.08'de çekilen MRG'de hipofiz adenomu tespit edilen hasta beyin cerrahisine yönlendirildi.

- 02/09/2015 tarihinde nöronavigasyonla endoskopik transsfenoidal adenom eksizyonu yapıldı.

Operasyon öncesi		Pre op.	Post op 1.gün	Post op. 2. gün	Post op. 5. gün	
Tarih		01/09	03/09	04/09	07/09	14/09
ACTH		65,4pg/ml	27,7pg/ml			26,5
KORTİZOL		18.65 ug/dl	8.22 ug/dl	14,97	0,95 (hastaya hidro cortiz on başlandı)	4,21

14/12/2015 tarihinde 24 saatlik idrar kortizolü :157 mcg/gün acth:59 kortizol:11.53 mcg/dl bu sonuçlarla hastanın hidtokortizon tedavisi kesildi.

Klinik izlem

- Hasta 31.01.2017 tarihinde abdominal obezite ,tüylenme artışı şikayetleriyle tekrar çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurmuş.

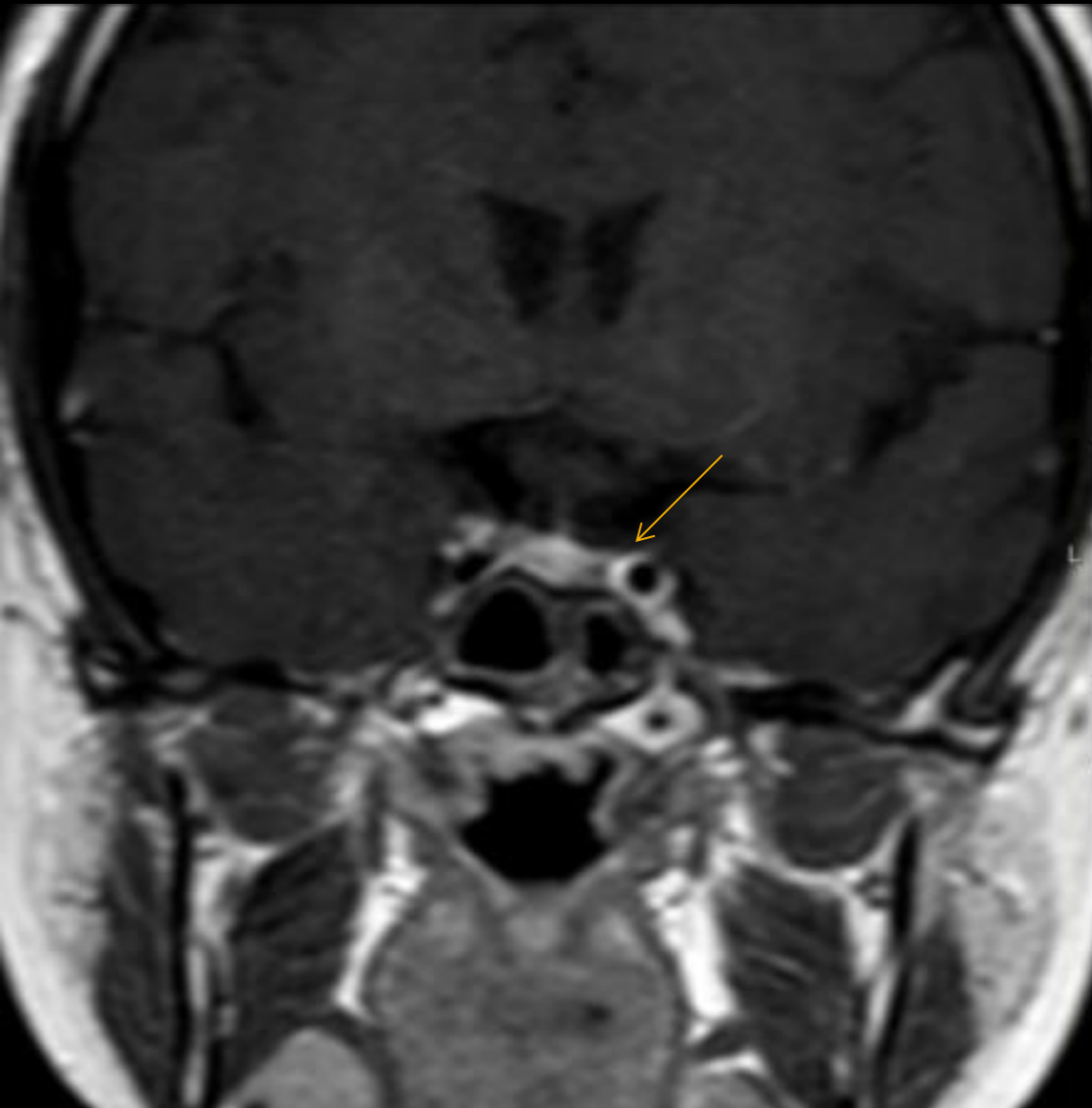
BAZAL DEĞERLER	
ACTH	35.7 pg/ml (N<45)
Kortizol (08.00)	14.49 ug/dl (4,3-22,40 ug/dl)

24 saatlik idrarda serbest kortizol
>851.200 mcg/24 h (58-403 mcg/24h)

11.02.2017 KONTRASTLI SELLA MR İNCELEMESİ

- Hipofiz gland sol yarıda operasyon lojunda nüks açısından şüpheli, milimetrik, dinamik serilerde hipointens alan; Klinik ve laboratuvar korelasyon önerilir. Sfenoid sinüste mukozal kalınlaşmalar.

11/02/2017 koronal t1 kontrastlı
HİOPFİZ MR



09/02/2017	Overnight 1 mg Dx supp	Kortizol 08.00	ACTH	İdrar steroid gün	İdrar steroid m2/gün	İdrar Steroid Kortizol/Kr
	09.02.2017	17,11	28,7	362.610	240,139	0,38
13/02/2017	Düşük doz uzun süreli Dx supp test 4x0,5					
	13.02.2017			560.470	371.172	0.56
		6.63	34,3	139.080	92.05	0.14
20.02.2017	Yüksek doz uzun süreli Dx supp test 4x2mg					
20.02.2017	0.gün	21.15	37.2	802.800	534.666	0.80
21.02.2017	1.gün			515.500	343.666	0.565
22.02.2017	2.gün	2.61	30.8	25.300	16.866	0.02
23.02.2017	Test sonrası			281.358	187.572	0.31

- **Nüks hipofiz adenomu düşünülen hasta opere edilmek üzere beyin cerrahisine devredildi.**
- 6.04.2017 tarihinde navigasyonla endoskopik transsfenoidal adenom eksizyonu ameliyatı yapıldı.

Cushing sendromu

- Cushing sendromu ,endojen sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan glukortikoid fazlalığıdır.
- Hiperkortizolizmin hipofizer kaynaklı artmış ACTH sekresyonu ile ortaya çıktığı durum Cushing Hastalığı olarak adlandırılırken,hipofiz kaynaklı olmayan ACTH artışıyla oluşan klinik durum ise Ektopik ACTH Sendromu(EAS) olarak isimlendirilir.

CS nun diğer nedenleri arasında;

- Adrenal adenom
- Adrenal karsinom
- Multimnoduler adrenal hiperplazi yer almaktadır.
- İatrojenik Cushin Sendromu ise tüm bunlardan farklı olarak fizyolojik dozun üzerinde tedavi amacıyla kullanılan ACTH ve glukokortikoidler nedeniyle oluşan durumdur.

Klinik yakınma ve bulgular

Çocukluk döneminde en dikkat çekici olanlar;

- Azalmış büyüme hızı ve gövdesel obezitedir.

Bunların dışında,

- Cilt değişiklikleri (akne, akantozis, stria, morluklar),
- Gecikmiş pubertal gelişim, amenore, hirsütizm, virilizasyon,
- Hipertansiyon,
- Bozulmuş glukoz toleransı ve
- Yorgunluk görülür.

Etiyoloji ve epidemiyoloji

- Cushing sendromu çocuklarda oldukça nadirdir.
- Prepubertal dönemde Erkek>kızlarda
- Adolesan dönemde K=E
- Erişkin dönemde ise kadınlarda daha sık görülür.
- Çocuklarda Cushing sendromunun en sık nedeni iatrojenik cushing sendromudur.

- Bebeklerde ve 7 yaş altı çocuklarda adrenal sebepler (adenom,karsinom,bilateal hiperplazi) ön planda iken 7 yaş üzeri çocuklarda Cushing sendromunun % 75 Cushing hastalığı oluşturmaktadır.
- Pediatrik Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olarak iki gruba ayrılarak incelenir.

ACTH bağımlı Cushing Sendromu

- Cushing Hastalığı (hipofiz kaynaklı) (%65-70)
- Ektopik ACTH sendromu (Hipofizer olmayan tümörler) (%10-15)
- Ektopik CRH (Hipotalamik olmayıp hipofizden acth salgılamasına sebep olan tümörler)(<%1)
- Exojen ACTH alımına bağlı olarak ortaya çıkan iatrojenik Cushing sendromu (<%1)

ACTH bağımlı olmayan Cushing Sendromu

- Iatrojenik Cushing Sendromu
- Adrenokortikal adenom ve karsinom(%18-20)
- Multinoduler adrenokortikal Hiperplazi
 - i. Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık(PPNAD)(<%1)
 - ii. Bilateral macronodular adrenal hiperplazi(BMAH)

CUSHİNG HASTALIĞI

- Cushing hastalığı çocukluk ve ergenlik yaşlarında endojen Cushing sendromunun en sık nedenidir.
- Cushing hastalığı pediatrik Cushing sendromu olgularının yaklaşık %75-80'nini oluşturur.

- Cushing hastalığının büyük çoğunluğu ACTH salgılayan hipofiz mikroadenomlarından kaynaklanır.
- Adenom, 10 mm'den küçük ise mikroadenom olarak adlandırılır.
- Makroadenomlar son derece nadirdir.
- Cushing hastalığında hipofizden yüksek miktarda salgılanan ACTH, bilateral adrenokortikal hiperplaziye neden olup aşırı miktarda kortizol ve adrenal androjenlerin salınımına neden olur

- Hipofizden yüksek oranda ACTH salgılanmasının başlıca bulgusu glukokortikoidlerin ACTH salınımını baskılayıcı etkisine karşı gelişen dirençtir.
- ACTH baskılanamadığı için hipofizden yüksek oranda salgılanmaya devam eder ve kronik hiperkortizolizm oluşur.

- Perifer dokuların glukokortikoidlere duyarlılığı değişmediğinden, Cushing hastalığının semptom ve bulguları ortaya çıkar.
- Bazı endokrin fonksiyonlarda gözlenen durumun aksine adrenal korteksin ACTH ile kronik uyarılması desensitizasyon durumuna yol açmaz, aksine adrenal korteksin ACTH'ya duyarlılığı artar.

Ektopik ACTH Salınımı Sendromu

- Çocukluk yaş grubunda son derece nadirdir. Bunların da çoğunluğu bronşiyal ya da timik kaynaklı karsinoid tümörlerden kaynaklanır

ACTH bağımlı Olmayan cushing sendromu

A)İatrojenik Cushing Sendromu

Klinikte ACTH bağımlı olmayan CS'nun en sık nedeni iatrojenik CS olup genelde endokrin dışı hastalıklar nedeniyle steroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar.

Sıklıkla bilinen sistemik steroid kullanımın yanı sıra lokal ve topikal kullanımlarda da iatrojenik CS meydana gelebileceği akılda tutulmalıdır.

B)Adrenokortikal tümörler

- Adrenokortikal tümörler çocukluk yaş grubundaki neoplazmların %0.3'ünü oluştururlar

Klinik bulgular

- Birçok çocukta CS'nun başlangıcı çok sinsidir. **En önemli başvuru yakınması kilo alımıdır.** Kilo alımı ile birlikte, iyi büyümeyen çocuklar CS'nun en sık başvuru şeklini oluşturur.
- Fizik muayenede;
Gövdesel obezite, ay dede yüz, hirşütizm ve pletorik yüz görünümü, hastaların %80'inde vardır.bunlara ek olarak, deri atrofisi, stria, akne, baş ağrısı , hipertansiyon, vücut yağ dağılımı değişikliği, pubertal gecikme adet düzensizliği gibi bulgular %35-%80 arasında değişen oranlarda görülebilir.

- Erişkinlere kıyasla, uyku bozukluğu, kas güçsüzlüğü ve hafıza problemleri çocuklarda daha az sıklıkta görülür.
- Ancak tüm bu bulgular ilerlemiş cushing sendromunda dikkat çekici olup, bu bulguların ortaya çıkması yaklaşık 5 yıl gibi bir süreyi almaktadır.
- Klinikte sıklıkla gördüğümüz obez çocukların iyi büyüdüğü ve genellikle yaşıtlarından uzun olduğu unutulmamalı ve kilo fazlalığı ile birlikte boy kısalığı ya da iyi büyümeyen her çocuk CS açısından araştırılmalıdır.

İlerleyici obezite

- İlerleyici santral obezite, Cushing sendromunun **en sık** gözlenen bulgusudur. Genellikle yüz, boyun, gövde ve abdominal bölgede gözlenir. Ekstremiteler genellikle etkilenmez, hatta zayıftır.
- Fakat Cushing sendromlu çocuklarda generalize obezite gözlenir ve büyüme geriliği neredeyse hastalığın değişmez bulgusudur.

- Lipid ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen kortizol-bağımlı adenozin monofosfat protein kinazın (AMPK) down-regülasyonu sonucu abdominal obezitenin oluştuğu düşünülmektedir.
- Büyüme geriliği glukokortikoid fazlalığının ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle ağırlık persantili artan ancak boy persantili gerileyen her hasta aksi ispatlanıncaya kadar Cushing sendromu olarak değerlendirilmelidir

- Başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalarda epifiz hatları henüz kapanmamış ise bu bulgular kaybolur.
- Cushing sendromlu hastalarda yanaklarda toplanan yağ dokusu '**aydede yüz**' görünümü, dorsoservikal bölgede biriken yağ dokusu '**bufalo hörgücü**' görünümünü verir.
- Supraklaviküler fossayı dolduran yağ yastıkçıkları klavikulları gizleyerek Cushing sendromunun tipik bulgularından birini oluşturur.
- Supraklaviküler bölgenin kabarık görüntüsü boynu **kalın ve kısa** gösterir.
- Retroorbital bölgedeki yağ birikimi **ekzoftalmus** görüntüsü oluşturur

Cilt bulguları

- Cildin dermis tabakasının incelmesiyle kırmızı-mor renkli geniş çizgiler şeklinde en çok abdominal bölge,göğüs,omuz ve kalçada görülen strialara oluşur.
- Artan ACTH hormonunun melanosit uyarıcı hormon reseptörlerine bağlanmasıyla derideki melanositler uyarılır ve hiperpigmentasyon daha çok güneş gören yerler ile kronik travma ve baskı olan bölgelerde (el,yüz,diz,dirsek,kemer bölgesi gibi) daha belirgin ortaya çıkar.

Menstrual bozukluklar ve Hirşütizm

- Menstrual düzensizlik cushing sendromunda sık karşılaşılan sorunlardandır. Pubertal dönemde FSH, LH seviyeleri düşükken pre-pubertal dönemde birçok hastada anormal puberte ve artan adrenal androjen üretimi nedeniyle virilizasyon görülebilir.

Kemik kütlesi kaybı

- Osteopeni CS sık karşılaşılan bir bulgusu olup, CS unda görülen kemik kütlesi kaybı çok etmenli bir durum olup, artmış glukortikoidlerin kemik üzerine olan etkisine ek olarak, hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, azalmış intestinal kalsiyum emilimi ve azalmış renal kalsiyum geri emilimi sonucu oluşur.

Kas güçsüzlüğü

- Hiperkortizolizimin katabolik etkisinden dolayı proksimal kas güçsüzlüğü gözlenir.

Metabolik etkiler

- Hiperlipidemi, glukoz metabolizması bozuklukları ve metabolik sendrom CS' unda görülen metabolik bozukluklardır. Glukoz intoleransı, glukoneogenezin artan kortizol ile uyarılması ve obeziteye bağlı olarak artan insülin direnciyle oluşur.

Bilişsel ve Psikiyatrik değişiklikler

Artmış glukortikoid maruziyetinin beyin fonksiyonlarını ve duygu durumunu etkilediği kanıtlanmıştır.

En sık;

- Duygu durum değişiklikleri
- Panik atak
- Depresyon
- İritabilite
- Kaygı bozukluğu

TARAMA

24 saatlik idrarda serbest kortizol >90 ug/24 h (RIA) ya da 50 ug/24 h (ICM/DHPLC)
1 mg Deksa metazon supresyon testinde sabah 08:00 kortizolu >1.8 ug/dl
Gece yarısı kortizol seviyesi >7.5 ug/gl

Cushing sendromu

ACTH

<5pg/mL ACTH
Bağımsız CS

Adrenal Bez

Normal yada

Tek taraflı
kitle yada

Liddle Testinde
paradoksal
kortizol

PPNAD

Tek taraflı

Adenom
Karsinom

Çift taraflı

MMAD
Bilateral Hiperplaziler

Acth=5-29 pg/ml
CRH testi
8 mg tek doz
Deksa metazon testi
Liddle testi

>29pg/mL ACTH
Bağımlı CS

Hipofiz MRG CRH
testi

Negatif MRG
yada yönlendirici

Cushing
Hastalığı

IPSS

ACTH da Santral/Perifer
gradiyetinin olmaması

Ektopik ACTH sendromu

Tomografi/MRG

ACTH da
santral/perifer oranı >2

Cushing
Hastalığı

Tanı ve ayırıcı tanı

- Cushing sendromlu hastalarda kortizolün sirkadyen ritmi bozulmuştur (Normalde kan kortizolü sabah saat 08:00 de artar ve gece yarısında % 50 oranında azalır).
- Gece tükürük kortizolü >4.4 mcg/dl cushing düşündürür.
- Kan insülin düzeyleri yüksek olmasına rağmen, hiperglisemi vardır ve oral glukoz tolerans testi bozulmuştur.
- Kan kortizolü ve 24 saatlik idrarda 17-hidroksikortikosteroid ile serbest kortizol artmıştır.
- Gece tükürük kortizolü artmıştır.

- 24 saatlik idrarda 17-OH-KS atılımı ve serbest kortizol atılımı yüksek olan her olguda hiperkortizolizm düşünülür ve düşük doz deksametazon süpresyon testi yapılır.
- Düşük doz deksametazon testi (25-30 mikrogram/kg, maksimum 2 mg) normal ve ya normalin varyantları ile Cushing sendromu tablosuna uyan hastaları ayırt ettirir.
- Normal bireylerde gece verilen deksametazona cevap olarak sabah 08:00 de kan kortizölü 5 mikrogram/dl nin altına düşer. Cushing sendromlu hastalarda bu olmaz.

- Hafif hiperkortizolizm durumlarını da (ekzojen obesite, depresyon, stres) Cushing sendromundan ayırmak için gecelik ve düşük doz (25-30 mikrogram/kg, maksimum 2mg) deksametazon supresyon testi yapılır.
- Düşük doz deksametazon testi ile Cushing sendromu tanısı konulan olgularda ayırıcı tanı gerekir (adrenal Tümör-Hipofizer adenom-ektopik ACTH üretimi)
- Cushing sendromu nedenleri ACTH açısından değerlendirildiğinde;
 - 1-Kortizol üreten adrenal tümörlerde ACTH genellikle baskılanmıştır.
 - 2-Ektopik ACTH üreten tümörlerde ACTH çok yüksektir
 - 3-ACTH üreten hipofizer adenomlarda ACTH normal ve ya hafif yüksektir.

- Son olarak da hastalarda 30 ve 120 mikrogram/kg/24 saat 4 doza bölünmüş şekilde yüksek doz deksametazon süpresyon testiyle kortizol cevabına bakılır. Yüksek doz deksametazon süpresyon testi değerlendirildiğinde;
 - 1-Kortizol üreten adrenal tümörlerde kortizol süpresyon olmaz.
 - 2-Ektopik ACTH üreten tümörlerde kortizol süpresyonu olmaz
 - 3.ACTH üreten hipofizer adenomlarda kan kortizolü süprese edilir.

Cushing hastalığında tedavi

- Transsfenoidal adenomektomi

Remisyon (08:00 kortizol $<1.8 \mu\text{g/dl}$ -HPLC)

Mikroadenomlarda % 80, Makroadenomlarda $<\%$ 50

Nuks (% 5)

- Birinci ameliyatta başarı sağlanamaz ise

a) İkinci ameliyat veya total hipofizektomi

b) Hipofiz ışınlaması (konvansiyonel RT/gamma-knife) + steroid hormon sentezini inhibe eden ilaçlar verilir.

- Metirapone (2-4 gr/gun)
- Ketoconazole (2 x 300-600 mg/gun)
- Mitotane (3-6 gr /gun, oral, 4 doza bolunerek)
- Aminoglutethimide (3 x 250 mg/gun)
- Cyproheptadine (3 x 250 mg/gun)
- Trilostane (200-1000 mg/gun)
- Etomidate (0.3 mg/kg/saat/ IV)

Kortikotrop adenomların tedavisinde uzun surede medikal tedavi başarı şansı düşük olduğu için gunumuzde bu konuda halen en başarılı tedavi seceneği transfenoidal yaklaşım ile adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Teşekkürler.....