

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138. Cushing sendromu olan 43 yaşındaki kadın hastada, bilateral adrenaektomi sonrası hipofizde ACTH salgılayan adenom gelişiyor. Bu hastada aşağıdaki durumlardan hangisi **en olasıdır**?

- A) Conn sendromu
- B) Nelson sendromu
- C) POEMS sendromu
- D) Turner sendromu
- E) Schmidt sendromu

Doğru Cevap: B

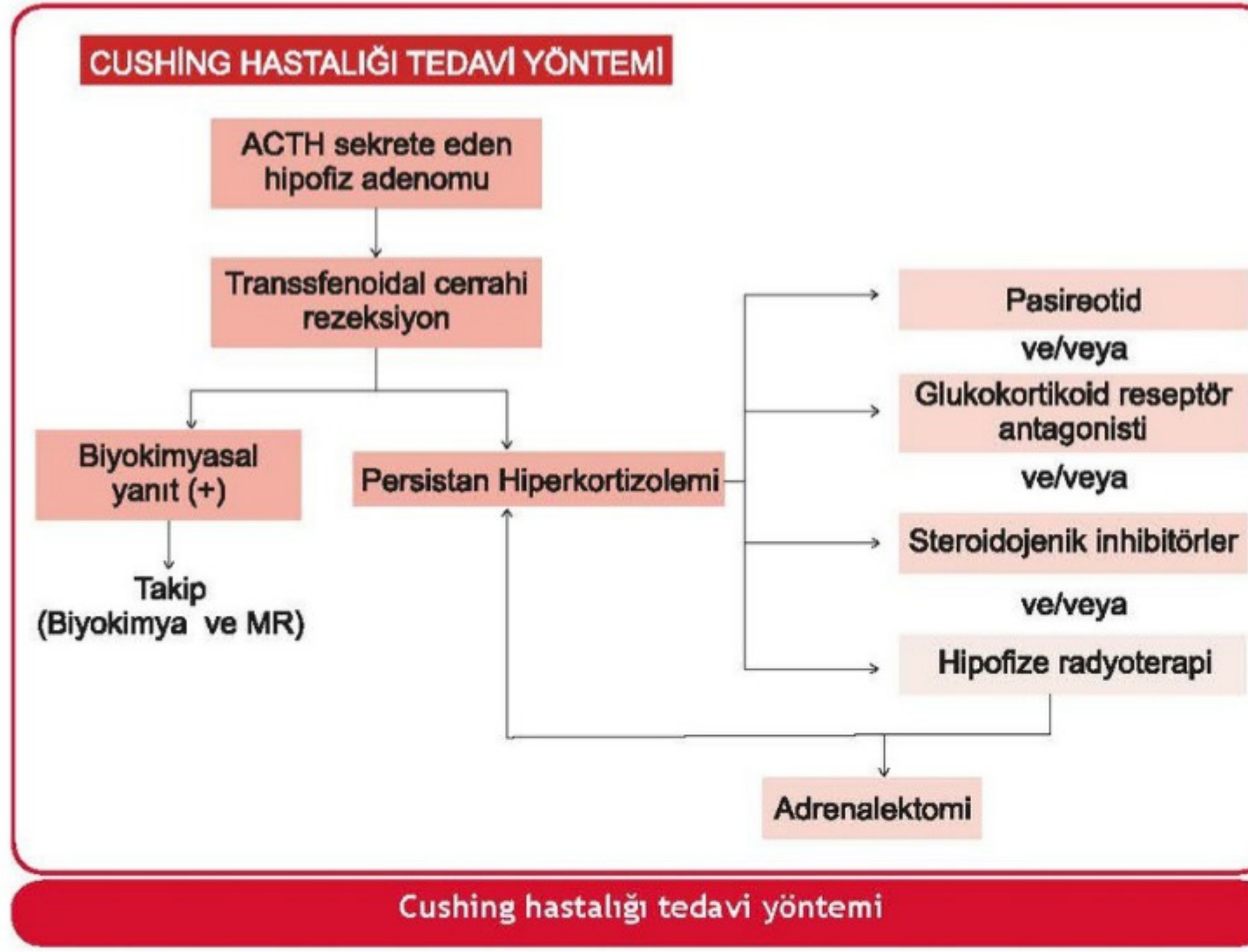
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinin, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

510

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



☑ Cushing sendromunda tedavi:

- Tek taraflı adenomlarda adenomun çıkarılması küratiftir.

• Sürrenal karsinomlara bağlı Cushing sendromu tedavisi de cerrahidir.

Klinik Bilimler 138. soru

Tusdata Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 510

☑ Nelson Sendromu:

- **Kontrol edilemeyen hipofizer ACTH salgılayan adenom tedavisi için bilateral sürrenaektomi** yapılan hastalarda gelişen tablodur.
- Sürrenaektomi sonrasında hipofizer **adenom hızla büyür** ve ACTH salgısı artar.
- ACTH yüksekliği nedeni ile **hiperpigmentasyonda** artış olur.
- Adrenaektomi sonrası profilaktik radyoterapi ile gelişmesi engellenebilir.

DIABETES INSIPIDUS (ADH YETMEZLİĞİ)

- ☑ ADH salınımında azalma ya da ADH etkisine renal cevapta yetersizlik sonucu **yüksek volümde hipotonik (dilüe) idrar çıkarma** ile karakterize tablodur

- 24 saatlik idrar volümü > 40 ml/kg
- İdrar ozmolarite < 300 mosmol/L
- Poliüri, polidipsi, enürezis ve noktüri görülebilir.

☑ Etiyoloji:

• Santral (hipotalamik) diabetes insipidus:

- ✓ ADH eksiktir veya yoktur.
- ✓ En sık neden **idiyopatiktir**.
- ✓ Hipofizer cerrahi sonrası vakaların %50-60'ında çoğunlukla **geçici** karakterde diabetes insipidus görülebilmektedir.

Tedavi

- ✓ **Karsinom** veya **adenom**da tek taraflı total adrenaektomidir.
- ✓ Adrenal adenomda tercih edilen **laparoskopik adrenaektomi**dir.
- ✓ **Açık adrenaektomi** büyük tümörlerde (>6 cm) ya da kanser şüphesi varsa yapılır.
- ✓ Adrenal korteks kanserinde **mitotan** (adrenal korteks üzerinde toksik) kullanılabilir.

Klinik Bilimler 138. soru
Tusdata Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 336

- ✓ Total adrenaektomi vakalarının %20'sinde hipofizde kromofob adenom gelişir ve buna **Nelson Sendromu** denir.

Adrenal Hiperplazi

- ✓ **Artmış hücre sayısı hiperfonksiyona** neden olabilir.
- ✓ Konjenital adrenal hiperplazide **en sık görülen enzim eksikliği 21 hidroksilaz eksikliği**dir.
- ✓ Primer adrenal hiperplazi **mikronodüler, makronodüler** veya **masif makronodüler** olabilir.
- ✓ ACTH uyarısına bağlı gelişen adrenal hiperplazi genellikle makronodülerdir.
- ✓ **Primer pigmente mikronodüler adrenal hiperplazi**, adrenal bezin aşırı ACTH sekresyonu ile ilişkili olmayan hiperplastik hastalıdır.
- ✓ **Konjenital adrenal hiperplazisi** olan hastalar genellikle **medikal** olarak tedavi edilir.

Ektopik ACTH Sendromu

- ✓ Ektopik ACTH üreten tümörler (sıklık sırası ile)
 - **Küçük hücreli akciğer kanseri**
 - Bronşiyal karsinoid
 - Timus karsinoidi
 - Pankreas adacık hücre tümörleri
 - Tiroidin medüller karsinomu
 - Feokromositoma
 - Bağırsak karsinoidleri
 - Over adenokarsinomları
 - Pankreatik kistadenom
 - Orijini bilinmeyen adenokarsinomlar
- ✓ En iyi tedavi yaklaşımı mümkünse primer tümörün rezeksiyonudur.
- ✓ Rezeke edilemeyenlere palyatif amaçlı **metirapon, aminoglutetimid** ve **mitotan** verilerek **medikal adrenaektomi** yapılır veya ameliyatla bilateral adrenaektomi yapılır.

ADRENAL YETMEZLİK (ADDISON HASTALIĞI)

- **Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni adrenal korteksin dejenerasyonudur.** Genellikle adrenal medulla bu dejenerasyona katılmaz.
- Otoimmün adrenal yetmezliği diğer endokrin otoimmün hastalıklarla bir arada bulunabilir (**Schmidt sendromu**).
- Sepsis, antikoagülan tedavi veya koagülopatiye bağlı **intraadrenal hemoraji** gelişebilir. Şiddetli sepsise ikincil akut adrenal hemoraji **Waterhouse - Friderichsen sendromu** olarak bilinir. **En sık meningokok sepsis sonucu gelişir.**
- **Sekonder adrenal yetmezlik** hipotalamus veya hipofizdeki anomalilere ikincil gelişir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı:

- Cushing sendromlu hastalarda kortizolün diüurnal ritmi bozulmuştur (normalde kan kortizolü sabah saat 08:00'de artar ve gece yarısında %50'nin altına düşer. Cushing hastalarında gece kortizolü de yüksek saptanır.)
- **Gece tükürük kortizolü yüksek** saptanır.
- 24 saatlik idrarda **serbest kortizol** artmıştır.
- Tek doz deksametazon süpresyon testinde gece 23:00'de 25-30 mikrogram/kg (maksimum 2mg) verilen deksametazon ile normal bireylerde sabah kortizolünde baskılanma beklenir. Cushing sendromlu çocuklarda bu baskılanma görülmez.
- Oral glukoz tolerans testi genellikle anormaldir.
- Cushing sendromu tanısı bu şekilde konduktan sonra ayırıcı tanı yapılmalıdır.
- **Ayırıcı tanıda;** adrenal tümörler, hipofizer adenom ve ektojik ACTH üretimi göz önünde bulundurulmalıdır.
- **Cushing sendromu nedenleri ACTH açısından değerlendirildiğinde;**
 1. Kortizol üreten adrenal tümörlerde ACTH genellikle baskılanmıştır.
 2. Ektojik ACTH üreten tümörlerde ACTH çok yüksektir.
 3. ACTH üreten hipofizer adenomlarda ACTH normal veya hafif yüksektir.
- Son olarak da hastalara 30 ve 120 mikrogr/kg/24 saat 4 doza bölünmüş şekilde **yüksek doz deksametazon süpresyon testine kortizol cevabına** bakılır.
- **Yüksek doz deksametazon süpresyon testi açısından değerlendirildiğinde;**
 1. Kortizol üreten adrenal tümörlerde kortizol süpresyonu olmaz.
 2. Ektojik ACTH üreten tümörlerde kortizol süpresyonu olmaz.
 3. ACTH üreten hipofizer adenomlarda kan kortizolü suprese edilir. Tümörler BT ve MR ile de gösterilebilir.
- Cushing hastalığını ektojik ACTH sendromundan ayırt etmek için CRH testi de kullanılabilir. CRH intravenöz olarak verilince Cushing hastalarında ACTH ve kortizol düzeyinde aşırı bir yükselmeye neden olurken, ektojik ACTH sendromunda bu etki gözlenmez.

Tedavi:

- Cushing hastalığında (hipofizer adenom) tedavi seçeneği **transsfenoidal mikrocerrahi** ile tümörün çıkarımıdır.
- Preoperatif olarak kan kortizolünü düşürmek için adrenal steroid sentez inhibitörleri **ketokonazol, aminoglutetimid** kullanılabilir.
- **Siproheptadin:** Serotonin antagonistidir ve santral ACTH salınımını baskılayarak Cushing hastalığı tedavisinde kullanılır. Erişkinlerde kullanılan bu ajanın **çocuklarda kullanımı oldukça nadir.**
- Hipofiz tümörü tedaviye cevap vermiyorsa veya ektojik tümör bulunamıyorsa da

Klinik Bilimler 138. soru

Tusdata Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 854

- Adrenalektomi operasyonu sonrası hipofizden ACTH sekresyonunun artmasına bağlı **Nelson sendromu** (hipofizde adenom ve hiperpigmentasyon) gelişebilir.
- Adrenokortikal karsinomlar sıklıkla tanı anında genellikle karaciğer ve akciğere metastaz yapmıştır ve prognozları genellikle kötüdür.

- **Prolaktin Üreten Adenomlar:**
 - o Hormonel aktif hipofiz adenomlar arasında **en sık** görülenidir. En sık genç kadınlarda olur. Tüm hipofiz adenomları içinde stromasında en fazla amiloid birikimi görülen tümördür. **Psammoma cisimleri** içerir (**distrofik kalsifikasyon**)
 - o **Erkeklerde impotans ve libido azlığı; kadınlarda galaktore, amenore, infertilite ve libido azlığına** yol açar. Adenom dışında gebelikte, laktatrop hiperplazi denilen ve dopamin inhibisyonuna neden olan durumlarda (ilaç, kafa travmaları) ve hipotalamusa baskı yapan kitlelerde de hiperprolaktinemi görülebilir.
- **Growth-hormon Sekrete Eden Adenomlar:**
 - o İkinci sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur.
 - o Epifiz kapanmadıysa **gigantizme**, kapandıysa **akromegaliye** yol açar. **GH etkilerini IGF** (insülin-like growth faktörler; diğer adıyla somatomedinler) aracılığı ile yapar.



GNAS gen mutasyonu hipofiz adenomlarında en önemli genetik değişikliktir. Özellikle GH salgılayan adenomlarda pozitifdir.

GNAS mutasyonu görülen hastalıklar:

- McCune Albright sendromu
- Hipofizin somatotrop adenomları,
- Pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazisi
- Fibröz displazi

- **Akromegali:**
 - o Kemik ve bağ dokusunun aşırı büyümesi söz konusudur. Hastanın görünümünde karakteristik değişiklikler olur. Yumuşak doku büyümesinin derecesi GH'dan çok **IGF seviyeleri** ile koreledir. **Oral glikoz sonrası GH azalmaması en sensitif testtir. Tedavide somatostatin analogları verilir.**
 - o El, ayak ve çene kemiklerinde büyüme en sık bulgusudur.
 - o Bağ dokusu, deri ve kemik dokularında biriken mukopolisakkarid niteliğinde madde artışı nedeniyle olur. Aynı sebeple damar duvarları ve eklem kıkırdakları da kalınlaşıp osteoartrit benzeri bulgulara yol açabilirler (en fazla diz).
 - o **Kardiovasküler sistem tutulumu artmış mortalitenin en önemli nedenidir.**
- **Kortikotrop Hücreli (ACTH Salgılayan) Adenomlar:**
 - o ACTH ve diğer POMC ürünlerini salgırlar. PAS (+) boyanırlar.
 - o Erişkindeki **Cushing hastalığının %70 sebebi hipofiz adenomudur.** Yükselen kortizolden dolayı hipofizdeki tümörde ve çevre hipofizdeki non- tümöral ACTH üreten hücrelerin stoplazmalarında **Crooke'un bazofilik hyalin dejenerasyonu** izlenir.

Klinik Bilimler 138. soru

Tusdata Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 478

- o **Nelson sendromu;** Cushingli bir hastada bilateral adrenalectomiye takiben ACTH sekrete eden adenom oluşmasıdır. Öncesinde hipofizde mutlaka bir mikroadenom vardır. Kortizol seviyesinin düşmesi adenomu indükler.
- **Gonadotrop Hücreli Adenom:**
 - o Az görülür. FSH ve/veya LH üretir. Orta yaşlı erkeklerde sıktır. En sık klinik bozukluk hipogonadizmdir.
- **Tirotrop Adenomlar:**
 - o En sık primer hipotiroidili hastalarda olur. Bu da az görülür.



PIT-1 gen mutasyonunda GH, prolaktin ve TSH azalır.