

Adrenal Cushing Sendromunda Atipik Hormon Reseptörlerinin Değerlendirilmesi ve Tanı Testlerinin İncelenmesi

Evaluation And Diagnosis Of Aberrant Hormone Receptors In Adrenal Cushing's Syndrome

Mehmet Aşık¹, Mustafa Eroğlu¹, Gökhan Erbağ², Fahri Güneş², Mustafa Şahin³

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. BD., Çanakkale.

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Çanakkale.

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara.

Özet

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla atipik hormon reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşan adrenal Cushing sendromunun patofizyolojisi yeni anlaşılmaya başlansa da hala net değildir. Bu durum sıklıkla ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplaziye ve daha nadir olarak tek taraflı adrenal adenomlarda karşılaşılan bir patolojidir. Zona fasikülatadaki hücrelerin membranında olan ektopik ve anormal hormon reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan aşırı kortizol salgısı adrenal Cushing sendromuna yol açar. Bu atipik reseptörler gastrik inhibitör peptid (GIP), β-adrenerjik agonistler, LH/hCG, vazopressin, serotonin (5HT4) reseptörlerini içermektedir. Ancak, bu reseptörlerin varlığının gösterilmesi oldukça karmaşık ve zahmetlidir. Bu hastalığın tedavisinde cerrahi dışında seçenekler de mevcuttur. Bu yüzden bu reseptörlerin varlığının tespit edilmesi özellikle bilateral adrenallerinde lezyonları olan hastalarda oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede adrenal Cushing sendromuna yol açan bu reseptörlerin ve ayırıcı tanı testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Adrenal cushing sendromu, atipik hormonal reseptörler.

Abstract

The pathophysiology of adrenal Cushing's syndrome generated by the stimulation of atypical hormone receptors is still unclear though it was started to be understood by the recent studies. This is a case of pathology encountered frequently in macronodular adrenal hyperplasia independent of ACTH and rarely in unilateral macronodular adenomas. The excessive secretion of cortisol, which is generated by the stimulation of ectopic and abnormal hormone receptors in membrane of Zona fasciculata cells, leads to adrenal Cushing's syndrome. These atypical receptors include the receptor of gastric inhibitory peptide (GIP), β-adrenergic agonists, LH / hCG, vasopressin, serotonin (5HT4). However, it is quite complex and cumbersome to indicate the presence of these receptors. There are non-surgical options in the treatment of this disease. Therefore, detecting the presence of these receptors is of very great importance particularly for the patients with bilateral lesions in his/her bilateral adrenal. This study aims to examine these receptors leading to adrenal Cushing's syndrome and differential diagnosis tests.

Key words: Adrenal Cushing's syndrome, aberrant hormone receptors.

Giriş

Endojen Cushing hastalığı glukokortikoidlerin kronik olarak aşırı salgılanması sonucu oluşan bulgu ve belirtiler topluluğudur. En sık olarak hipofizer bir adenomun aşırı ACTH salgısına bağlı olarak ortaya çıkar. Yüzde 15-20 oranında ise hastalık ACTH hormonundan bağımsız olarak primer adrenal kökenlidir. Adrenal sebepleri sıklıkla benign ve daha nadir olarak malign adrenal

tümörler oluşturur [1]. Adrenal sebeplerin %10-15'ini ise ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplaziler, primer pigmente nodüler hastalık (PPNH), bilateral adenom ve karsinomlar oluşturur [2]. ACTH'dan bağımsız kortizol üreten mekanizmalar makronodüler adrenal hiperplazili hastalarda bilinmemekte ve otonom adrenal sekresyonu olarak tanımlanmaktaydı. Son zaman-

Sorumlu yazar / Corresponding Author: Gökhan Erbağ

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Çanakkale

E-posta: gokhanerbag@hotmail.com

lardaki çalışmalar ve vaka raporlarında adrenal kortizol salgısını kontrol eden, ancak ACTH'dan farklı birtakım hormonlara yanıt veren atipik hormon reseptörleri saptandı [3].

Bu hormon reseptörleri TSH, FSH, LH, glukagon, serotonin, gastrik inhibitör peptid (GIP) ve β -adrenerjik reseptörleri içermektedir. Bu hormonlar bahsedilen atipik reseptörleri uyardığında ACTH'ya benzer şekilde, kortizol üreten hücrelerin membranında cAMP artışına neden olarak steroid salgısını artırır. Bu durum bir süre sonra ACTH salgısını negatif feedback mekanizmalarıyla baskılamakta ve sonuçta ACTH'dan bağımsız Cushing sendromuna (CS) yol açmaktadır. Bu atipik reseptör üretimine en sık olarak ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazide ve daha nadir olarak bazı adrenal adenomlarda rastlanır.

Bu adrenal patolojilerde bir veya daha fazla atipik hormon reseptör ekspresyonu olabilmektedir. Bu derlemede adrenal Cushing sendromuna yol açan bu atipik hormon reseptörlerine ve onları kontrol eden hormonlara değindikten sonra, bu hastalığın tanısını koymada kullanılan karmaşık testler ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

1. Adrenalde kortizol yanıtına yol açan atipik hormon reseptörleri

1.a. Gıda alımı veya gastrik inhibitör peptid bağımlı Cushing sendromu Hastaların sabah açlıkta kortizol seviyelerinin düşük olmasına rağmen Cushing sendromu saptanması ile ilk kez dikkatleri çekmiştir. Bu hastalarda yemek sonrası kortizol seviyelerinin ACTH'dan bağımsız olarak artışının gözlenmesi bu konuda araştırmalara başlanmasına sebep olmuştur [4]. Ayrıca bu kortizol yanıtı GIP seviyelerini artırmayan intra-venöz glukoz yüklenmesinde alınmamaktadır. Gıda bağımlı kortizol sekresyonu genellikle makronodüler adrenal hiperplazilerde görülmekle birlikte, daha seyrek olarak tek taraflı adenomlarda da gözlenebilir (4). Bu hastaların operasyon sonrası incelenen adrenal dokularında GIP reseptörleri bulunmuştur [5].

Ancak, ilginç olarak oral gıda alımı sırasında GIP'le birlikte yükselen glukagon benzeri peptid (GLP-1) reseptörleri aynı hücre kültürlerinde gösterilememiştir [6,7]. Bazı hastalarda GIP reseptörleriyle LH/hCG [8-10] ve 5-HT₄ [10] reseptörleri kombine aynı hastada gözlenmiştir. Bu durum bazı hastalarda açlık kortizol düzeylerinin neden baskılanmadığını açıklamaktadır. GIP reseptörü bulunan hastaların yemek sonrası fizyolojik GIP seviyeleriyle kortizol artışı somatostatinle baskılanmaktadır. Çok nadir olarak GIP bağımlı kortizol sekresyonunun olduğu hastalarda androjen sekresyonu saptanabilir ve bu hastalar özellikle hirsutizm şikayetleri ile doktora başvurabilirler [5]. Hücre kültürlerinde GIP uyarısının adenom hücre-

lerinde cAMP stimülasyonunun yanında DNA sentezini de uyardığı gösterilmiştir [11]. Bu durum GIP'in sadece hormon üretimi değil aynı zamanda adrenal hiperplazinin oluşumundan da sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

1.b. Vazopressin bağımlı Cushing sendromu

Sıklıkla ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili ve daha nadir olarak tek taraflı adrenal adenomlarda vazopressine yanıt veren kortizol salgısı gözlenmiştir [12-17]. Bu hastalarda posturun dik duruma geçmesiyle endojen vazopressindeki fizyolojik yükselmeler ACTH'dan bağımsız olarak kortizol salgısını artırır. Ayrıca osmolarite ve vücut sıvı dengesi değişikliklerindeki dalgalanmalar sonucu oluşan vazopressin düzeylerindeki değişikliklerle paralel olarak kortizol salgısında da dalgalanmalar olduğu gösterilmiştir [18,19]. Normalde V_{1,2} reseptörleri normal adrenal dokusunda bulunmazlar [20].

Fakat özellikle ACTH'dan bağımsız adrenal makronodüler hiperplazili hastalarda her iki reseptör de, birçok çalışmada ve vaka raporlarında adrenal dokuda gösterilmiştir [21]. Çoğunlukla kortizol sekresyonunun V₁ reseptörleri aracılığıyla olduğu hücre kültürlerinde gösterilmiştir [22,23]. V_{2,3} reseptörleri de in-vitro çalışmalarda gözlenmekle birlikte, in-vivo olarak bu reseptörler gösterilememiştir.

1.c. Katekolamin bağımlı Cushing sendromu

Normal adrenal bezde katekolaminlerin aldosteron sentezi üzerinde direk etkileri varken, kortizol salgısı üzerine etkileri yoktur. Atipik β -adrenerjik reseptör ekspresyonu vaka raporlarında adrenal Cushing sendromunda gösterilmiştir, ancak α -reseptör ekspresyonu gösterilememiştir [24-26]. Ayrıca postur değişiklikleri, insülin hipoglisemi, isoproterenol infüzyonu ve efor testleriyle in vivo olarak bu reseptörlerin varlığı gösterilmiştir [27-30]. V₁ vazopressin ve 5HT₄ reseptörleriyle kombine reseptörlere sahip vakalar mevcuttur [19,31]. $\beta_{1,2}$ atipik reseptörlerin ikisi de ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili hastaların dokusunda gösterilmekle beraber, normal adrenal dokusunda bu reseptörler gösterilememiştir [32]. Bir β_2 -adrenerjik agonist olan salbutamol ACTH'dan bağımsız adrenal makronodüler hiperplazili hastanın adrenalinde β_2 -reseptör ekspresyonuyla kortizol salgılatırken, normal dokuda herhangi bir etkisi gösterilememiştir [33]. Beta-adrenerjik antagonistlerle tedaviyle bu hastalarda kortizol sekresyonu kontrol altına alınabilmektedir [27].

1.d. LH bağımlı Cushing sendromu

LH/hCG reseptörleri uterus, fallop tüpleri, plasenta, prostat, beyin, hipotalamus ve adrenal bezin zona retikularis tabakası dahil birçok dokuda bulunabilir [34,35]. hCG fetal adrenal hücre kültürle-

rinde DHEA-S salgısını artırır [36]. Ancak erişkinde hCG ne kortizol ne de DHEA-S salgısını artırır. Bu reseptörler ilk kez gebelik sırasında ve menapozdan sonraki dönemde aşırı şekilde LH/hCG seviyelerinin artışıyla ve kortizol salgısının da buna paralel olarak artışının gösterilmesiyle saptandılar [37]. 5HT₄ ve GIP'le kombine atipik LH/hCG reseptörlerine sahip hastalar literatürde gösterilmiştir [8,9,10,38]. Uzun etkili GnRH agonisti olan leuprolide acetat'la tedavi bu durumu tamamen düzeltebilmektedir. Bazı vakalarda kortizolle birlikte androjen üretimide saptanmaktadır. [39].

1.e. Serotonin bağımlı Cushing sendromu

Serotonin (5-HT₄) agonistlerinin normal adrenal bezde aldosteron salgısını artırdığı bilinmektedir. Ancak kortizol salgısı üzerine etkileri oldukça düşüktür [40]. 5HT₄ agonistlerinin uyardığı kortizol salgısı bazı ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili hastalarda gösterilmiştir [41]. Aynı zamanda, aldosteron ve kortizol salgısının birlikte olduğu hastalar da literatürde mevcuttur [42].

1.f. Anjiotensin bağımlı Cushing sendromu

Postur dik pozisyona geldiğinde aşırı kortizol ve aldosteron artışıyla karakterizedir. ACTH'dan bağımsız adrenal makronodüler hiperplazili hastalarda anjiotensin-II'nin kortizolü stimülasyonu dik pozisyonda gösterilmişse de, hücre kültürlerinde atipik AT₁ reseptörleri hiç çalışılmamıştır. Cushing sendromuna sahip adrenal adenom ve karsinomların değerlendirildiği bir çalışmada AT₁ reseptörleri gösterilmiştir [43]. Angiotensin-II'ye bağlı kortizol yükselen vakalarda AT₁ reseptör antagonisti ile steroid salgısının baskılandığı gösterilmiştir [44]. Ancak, bu hastalarda AT₁ reseptör antagonisti ile uzun dönemli tedavilerin sonucu bilinmemektedir.

1.g. Diğer atipik hormon reseptörleri

Birkaç in vitro ve in vivo çalışmalarda TSH, FSH, glukagon ve IL-1 ekspresyonu gösterilmiştir [45,46].

2. Atipik reseptörlerin araştırılma protokolleri

2.a. Başlangıç taraması

Amaç kortizol salgılanmasından sorumlu atipik hormon reseptörünün bulunmasıdır. Bu bazen oldukça zor ve karmaşık olabilir. Kortizol salgılanmasından sorumlu atipik reseptör tek olabileceği gibi birden fazla atipik reseptörde bu tablodan sorumlu olabilir. Lacroix ve arkadaşları [47] başlangıç 3 günlük tarama protokolünü daha önce tanımlamışlardır (Tablo 1).

Süre(dakika)	için başlangıç taraması		
	1. gün	2. gün	3. gün
-60	Açlık-yatarak	Açlık-yatarak	Açlık-yatarak
-15	*	*	*
0	Dik postür*	GnRH 100 µg iv*	Glucagon 1 mg iv*
+30	Dik postür*	*	*
+60	Dik postür*	*	*
+90	Dik postür*	*	*
+120	Dik postür*	*	*
+150	Yatarak*	(Yemek)	
+180	Miks yemek*		AVP 10 IU im*
+210	*		*
+240	*		*
+270	*	*	*
+300	*	TRH 200 µg iv*	*
+330		*	
+360	ACTH 250 µg iv*	*	Sisapride 10 mg [#]
+390	*	*	*
+420	*	*	*
+450	*	*	*
+480	*	*	*

*ACTH, kortizol, diğer hormonlar için kan örneği ve vital bulgular, Lacroix ve arkadaşları [53].

[#]Sisapride yerine metoclopramide 10 mg kullanılmaktadır.

Özellikle ACTH salgısı gri zonda (ACTH > 10 pg/mL) olan subklinik Cushing sendromlu hastalar için testlere başlamadan önce CRH testiyle ACTH ve kortizol değerlerinde değişiminin olmadığı, adrenal otonom bir kortizol salgısının olduğunu göstermek daha uygun olabilir. Testlere, hastanın gece açlığını takiben sabah ve hasta en az 1 saat yatış pozisyonunda kaldıktan sonra başlanmalıdır. Farklı olarak, postur testi 2 saatlik yatış pozisyonundan sonra başlar ve sonrasında bunu 2 saatlik dik postur pozisyonu takip eder. Postur ve miks yemek testleri hariç tüm testler yatış pozisyonunda yapılmalıdır. Miks yemek testine başlamadan önce de hasta en az 1 saat yatış pozisyonunda kalmalıdır. Hormonların fizyolojik etkilerini önleyecek ilaçlar yarı ömür sürelerine göre kesilmelidir. Dik postur pozisyonundaki testleri değerlendirirken AT₁ reseptör blokörleri, ACE blokörleri, β-reseptör antagonistleri, direk renin inhibitörleri en az 48 saat önce, spironolakton en az 6 hafta önce kesilmelidir.

Testler sırasında 2-3 saatlik dönemler halinde ACTH ve kortizol için 30-60 dakika arayla kan örnekleri alınır. Aldosteron, DHEA-S, testosteron, estradiol gibi diğer hormonlar yüksek klinik şüphede başlangıçta istenebilir. Ancak önerilen bu testlerin problemleri aks saptandıktan sonra doğrulama testi sırasında değerlendirilmesidir.

ACTH'nın testler sırasında takip edilmesinin sebebi, herhangi bir kortizol yükselmesinin ACTH yükselmesine bağlı olup olmadığını değerlendirmek içindir. Bu yüzden test sırasında ACTH'nın sürekli baskılanmış halde kalması istenir. Subklinik Cushing sendromlu vakalarda ACTH'nın baskılanmış olarak kalması her zaman mümkün olamamaktadır. Testler sırasında kortizol yanıtının etkilenmemesi için, ACTH'yı baskılama amaçlı birkaç protokol geliştirilmiştir. Bu protokollerden

Tablo.1 Anormal adrenal hormon reseptör varlığını belirlemek

birincisinde 3 günlük test süresince 4x2 mg deksametazon (08.00; 14.00; 20.00; 24.00 saatlerinde) verilir [48]. İkinci protokolde ise testlerden 48 saat önce 4x1 mg deksametazon başlanır [49]. Ancak test günü devam edilmez. İkinci protokolde baskılanmanın yetersiz kaldığı vakalarda gece yarısı ve test sabahı 06.00'da ilave 2 mg deksametazon verilebilir.

Bazal değere göre kortizol yanıtı < % 25 negatif; %25-49 parsiyel yanıt; \geq %50 pozitif yanıt olarak değerlendirilir [47]. Parsiyel veya pozitif yanıt veren testler, diğer adrenal hormonlarla (DHEA-S, serbest testosteron, aldosteron, estradiol) birlikte tekrarlanarak testler doğrulanmalıdır.

İlk gün postur testiyle anjiotensin-II, katekolamin ve vazopressin reseptörleri değerlendirilir. 30 dakikalık aralarla kan basıncı ve nabız bakılır. Semptomatik hastalarda ACTH ve kortizole ek olarak aldosteron, plazma renin aktivitesi, serbest testosteron, estradiol ve DHEA-S bakılabilir. Hangi ilave testlerin isteneceği test düzenlemelerinde ortaya konmamıştır. Ancak, örnek olarak hastanın mevcut bulgularına ilaveten şiddetli hiperandrojenemi bulguları varsa serbest testosteron ve DHEA-S; eğer şiddetli ve dirençli hipertansiyonu varsa aldosteron ve renin testleri ilave edilebilir. Ayrıca, problemleri akslarla ilgili çalışmalarda gösterilen hücre kültürlerinde bulunan ilave reseptörler veya birlikte olabilen kombine atipik reseptörler olabilir. Bu ilave testler aşağıda belirtilmiştir. Ancak, tekrar belirtelim ki bu testlerin başlangıçta değil problemleri aks tespit edildikten sonra yapılması hem zaman hem maliyet açısından daha avantajlıdır. Bu yüzden başlangıç testlerinde ACTH ve kortizol dışında testin yapılmaması akla daha uygun görünmektedir.

Miks yemek testiyle GIP reseptörleri değerlendirilir. Semptomatik hastalarda aldosteron, testosteron ve DHEA-S testleri ACTH ve kortizole eklenebilir. Miks yemek içeriği 1030 kcal, %50 karbonhidrat, %26 protein ve %24 yağdan oluşur [48]. ACTH stimülasyon testi referans test olarak işlev görür. Ayrıca ACTH uyarı testiyle tümör ya da hiperplazinin maksimal steriodegenezi değerlendirilir. Çoğu hastada tek taraflı adenomlarda ACTH reseptörleri varlığını sürdürür. Fakat ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili hastalarda, bu hastalarla kıyaslandığında bu testte aşırı bir yanıt söz konusudur. Bunun nedeni ACTH'dan bağımsız adrenal makronodüler hiperplazili hastaların adenoma nazaran daha fazla doku içermesi olabilir [19]. Bir çalışmada problemleri aksa olan kortizol yanıtının, ACTH ya da CRH ile elde edilen kortizol yanıtından daha yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir [50].

İkinci gün GnRH testiyle LH ve FSH reseptörleri değerlendirilir. Semptomatik hastalarda ACTH ve

kortizole ilave olarak aldosteron, serbest testosteron ve DHEA-S değerlendirilebilir.

TRH testiyle TSH ve PRL reseptörleri değerlendirilir. Semptomatik hastalarda ACTH ve kortizole ilave olarak aldosteron, serbest testosteron ve DHEA-S değerlendirilebilir.

Son gün glukagon testi sırasında semptomatik hastalarda ek olarak aldosteronda incelenebilir. 5HT₄ reseptörlerini değerlendirirken semptomatik hastalarda ek olarak aldosteron, DHEA-S ve serbest testosteron testleri incelenebilir.

2.b. Atipik hormon reseptörlerinin ayırıcı tanı testleri

İkinci aşama testlerinde hangi aksa yanıt alındıysa o aksla ilgili hormonları ayırt edecek dinamik testler yapılması gereklidir. Ayrıca, örneğin postur testine kortizol yanıtı gözlemlenirse, hastanın supin pozisyonunda kortizol yanıtının kaybolduğu da gösterilmelidir. Lacroix ve arkadaşları [47] ikinci aşama test protokollerini daha önce tanımlamışlardır (Tablo 2).

I. Postura yanıt durumunda yapılan testler: Eğer postur testine yanıt alındıysa vazopressin, katekolaminler, anjiotensin-II aksları değerlendirilmelidir.

I.a. Vazopressin agonistlerine yanıt alındığında: Vazopressin salgısı dalgalanma gösterdiğinden, ekzojen vazopressine yanıt alınması ektopik vazopressin reseptörünün varlığını tek başına kanıtlayamaz. Bu yüzden endojen vazopressinin fizyolojik dalgalanmalarıyla kortizol yanıtının paralel olması gereklidir. Dik postur testinden sonra artan vazopressin plazma düzeyleri ile birlikte kortizol artışı ilk aşama testlerinde gözlemlendikten sonra hastada fizyolojik vazopressin dalgalanmasını taklit etmek için oral sıvı ve intra-venöz hipertonic sıvı verilerek ölçülen vazopressin düzeyiyle kortizol yanıtının paralellik göstermesi beklenir. Hastaya supin pozisyonunda 20cc/kg, 30 dakikada oral sıvı verilmesini takiben ilk 2 saatte plazma kortizol, ACTH, osmolarite, Na, AVP bakılarak bu fizyolojik yanıt incelenir. Bu testi takiben %3 NaCl 0.1cc/kg/dak 120 dakikada infüzyon yapılır. Sıvı yüklenmesi sırasında AVP ve kortizolün baskılanmasını takiben %3 NaCl'den sonra kortizol ve vazopressinde de artış beklenir. V₁₋₂₋₃ reseptörlerinden hangisinin ektopik reseptör olduğunu tespit etmek için 2,5µg desmopressin subkutan verilerek etkisi değerlendirilir. Bu testle V₂ reseptörü yanıtı değerlendirilir. Yanıt yoksa V₁ veya V_{1b}/V₃ reseptör yanıtı için oral V₁ reseptör antagonisti (SR 49059) kullanılır [51].

I.b. Anjiotensin-II agonistlerine yanıt alındığında: Eğer vazopressin aksına yanıt yoksa anjiotensin-II aksı değerlendirilir. Anjiotensin-II infüzyonu veya AT₁ reseptör antagonisti kullanılarak yapılabilir. Losartan 100 mg, kaptopril 50mg veya

candesartan 8 mg dik posturden 2 ve 12 saat önce uygulanarak 2-3 saatlik dönemde 30-60 dakika arayla kortizol ve aldosteron düzeyleri değerlendirilir [19].

I.c. Beta-adrenerjik reseptör agonistlerine yanıt alındığında: İnsülin hipoglisemi testiyle stimülasyon yapılarak kortizol yanıtına bakılır (ACTH düzeyleri değişmeden kortizol değerlerinde artış olmalıdır). Test pozitif çıkarsa treadmill ve/veya isoproterenol testi yapılır. İsoproterenol (β_{1-2} agonist ajan) intra-venöz 20 ng/kg/dakika, 30 dakika boyunca verilir, test sırasında tansiyonu yükselen hastalarda doz yarıya düşürülür. Test yatış pozisyonunda yapılır. Test başlangıcından 120. dakikaya kadar kortizol artışına bakılır. Eğer kortizol stimülasyonu elde edilirse selektif olmayan beta blokör propranololle kortizol yanıtının baskılanıp baskılanmayacağı değerlendirilir. Günlük 320 mg propranolol 3 gün verildikten sonra ilk gün ve 3. gün idrar kortizol, plazma kortizol bakılır. İdrar kortizolünde belirgin baskılanma veya normalizasyon beklenir. Propranolol kesildikten 13 gün sonra hiperkortizoleminin tekrar ortaya çıktığı gözlenmiştir. Eğer β -adrenerjik reseptör olduğuna karar verilirse propranolol başlanır (yan etki nedeniyle bir çalışmada atenolole geçilmiş, ancak yanıt alınamamış).

Hastaya operasyon kararı verilirse (opere edilmeden propranololle devam edilip yanıt alınan vakalarda propranololle tedaviye devam edilir) propranolol operasyondan 3 gün önce kesilmelidir. Postoperatif geriye kalan adrenalde ektopik β -adrenerjik reseptör olabileceği düşünülerek propranolol dozu 20 mg'a düşülüp devam edilmelidir. Daha sonraki idrar kortizol ve kan basıncı nabız takiplerine göre propranolol dozu ayarlanmalıdır.

II. GnRH'ya yanıt alındığında: LH, FSH, GnRH değerlendirilir. Farklı günlerde hCG 10 000 U im, human FSH 150-300 U im ve uygulanarak kortizol yanıtı bakılır. Atipik LH reseptör varlığında ekzojen hCG'ye yanıt vardır, fakat ekzojen FSH'ya yanıt yoktur. Atipik FSH reseptörü varlığında ekzojen LH'ya yanıt yoktur, fakat ekzojen FSH'ya kortizol yanıtı vardır. Her iki durumda da uzun etkili GnRH analogu ile kortizol üretimi baskılanır. Her iki ajana da yanıt alınmadığında atipik GnRH reseptörü varlığı düşünülmelidir. Bu durumda leuprolid acetate (GnRH agonisti) 3.75 mg im olarak uygulanır. Akut dönemde (ilk 6 saat) kortizol yanıtının olması ve uzun dönemde kortizol salgısının baskılanması atipik GnRH reseptörünün varlığını gösterir [52].

III. Miks yemek testine yanıt alındığında: Lipid, karbonhidrat ve proteinlere kortizol yanıtı değerlendirilir. Hastanın 3 saatlik dönemlerle 75 gr oral glukoz, izokalorik proteinden (150 gram yağsız

tavuk eti) ya da lipitten zengin (%35'lik kremadan 125 mL) gıdalarla kortizol yanıtına bakılır [53]. Bu testler sırasında düzenli aralıklarla ACTH, kortizol, GIP ve insülin plazma düzeylerine bakılır. GIP bağımlı Cushing sendromunda 25 gr intra venöz glukozla kortizol cevabının olmaması beklenir. Ayrıca, 75 gr oral glukoz tekrar yüklenmesinden veya miks yemek verilmesinden 1 saat önce 100 μ g sc octreotide uygulanıp kortizol yanıtının baskılandığı gösterilmelidir. Baskılanmanın 6 saat içinde oluşması beklenir [54]. Birlikte androjenlerin yükseldiği durumlarda da octreotidin bu hormonları kortizolle birlikte baskılaması beklenir [55].

IV. TRH'ya yanıt alındığında: TSH, TRH ve PRL değerlendirilir. TSH ve PRL reseptörleri in vitro olarak gösterilmişse de in vivo kortizol stimülasyonu şimdiye kadar gösterilememiştir. Atipik TSH reseptörleri varlığını saptamak amacıyla kortizol salgısını uyarmak için rekombinant insan TSH analogu verilirken, baskılamak için L-tiroksin tedavisi kullanılabilir. PRL varlığını saptamak amacıyla ise, klorpromazinle PRL uyarılarak kortizol salgısının artması, bromocriptinle bloke edildiğinde azalması beklenir.

V. Glukagona yanıt alındığında: İn vitro olarak glukagona yanıt gösterilmişse de, in vivo herhangi bir vakada kortizol yanıtı gözlenmemiştir. Eğer ekzojen glukagona yanıt alınırsa, endojen salgıyı değerlendirmek için insülin hipoglisemi testi, açlık, oral glukozla kortizol yanıtı değerlendirilir.

VI. 5HT₄ agonistine yanıt alındığında: Sağlıklı kişilerde 5HT₄ agonistleri aldosteronu artırır, ancak kortizölü etkilemez. Metoklopramide yanıt alındığında, başka bir 5HT₄ agonistiyle bu durumun doğrulanması gereklidir. 5HT₄ antagonistleriyle yanıtın baskılanması gerekir, ancak bu ajanlar şu an halen araştırma aşamasındadır.

3. Tedavi

Bu hastaların tanısının netleştirilmesinin en önemli amacı özellikle ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili hastaların bilateral adrenelektomisinin engellenebilmesidir. Atipik reseptör tespit edildiğinde çeşitli farmakolojik tedaviler uygulanabilmekte ve yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. GIP bağımlı Cushing sendromunda octreotid tedavisi kullanılmış ve kortizol salgısı tamamen baskılanabilmiştir [56-58]. Ancak, bu tedavideki sorun zaman içinde somatostatin reseptörlerine karşı tolerans gelişmesi ve tedavinin etkinliğini yitmesidir. Beta-adrenerjik reseptör bağımlı Cushing sendromunda propranolol kortizol salgısını normal seviyelerine getirmiştir [27]. LH bağımlı Cushing sendromunda uzun etkili GnRH analogları (leuprolide acetate) kortizol salgısını normal düzeylere indirmiştir. [37,39,59]. Sadece bir hastada bu tedaviye yanıt alınamamıştır [60]. Vazopressin bağımlı Cushing sendromu V_{1a} reseptör antagonistine (OPC-21268) parsiyel

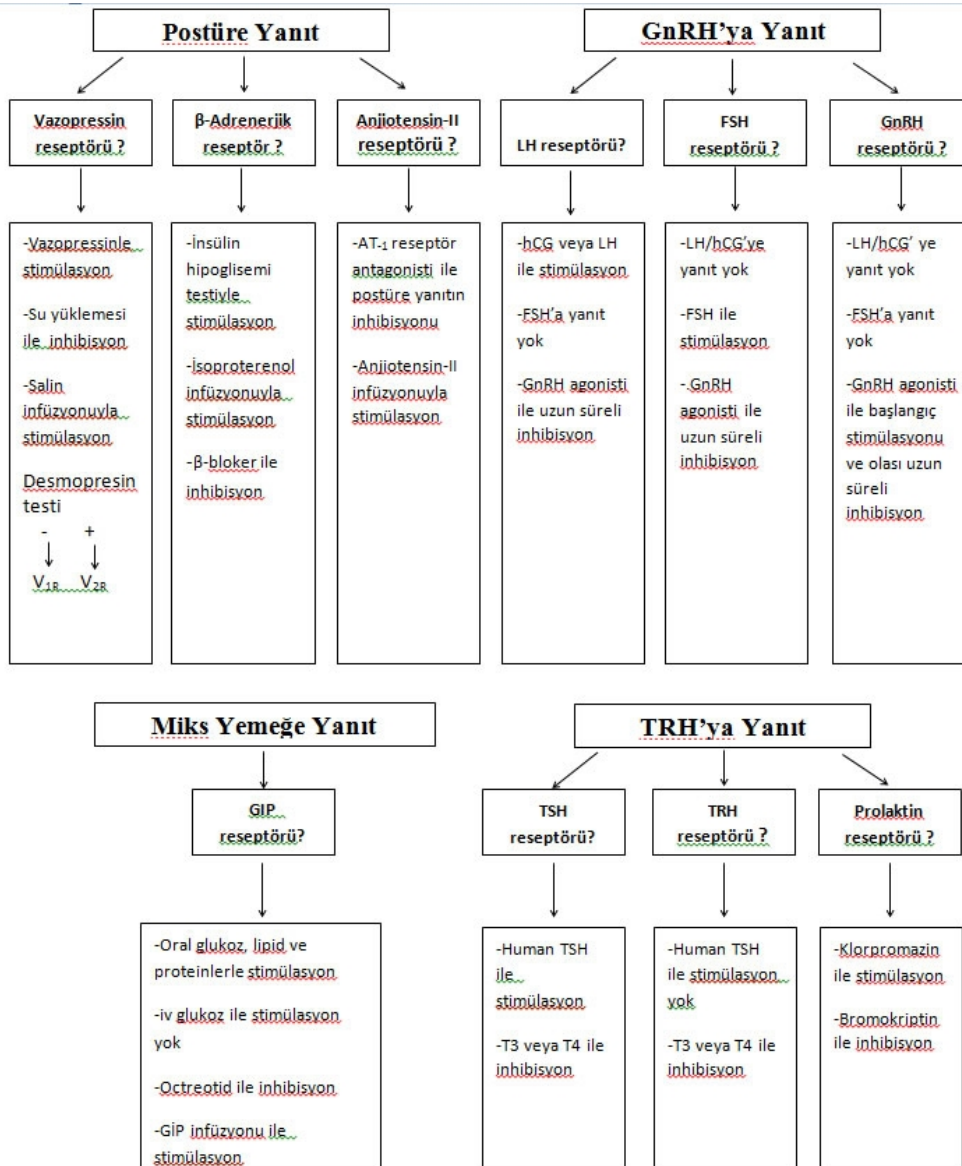
yanıt vermiştir [61]. Spesifik 5HT₄ reseptör antagonisti GR113808 kortizol üretimini atipik 5HT₄ reseptör ekspresyonu sahip olan adrenal adenomlu Cushing sendromlu hastalarda baskılamıştır [62]. Fakat, farmakolojik tedaviyle makronodüler hiperplazide küçülmeyi gösteren hiç bir bulgu yoktur. Aşıkır Cushing sendromunda etkin bir farmakolojik tedavinin yokluğunda açık ya da laparoskopik bilateral adrenelektomi ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili hastalar için en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir [63]. Fakat hafif yüksek hormon salgısı artışı durumlarda tek taraflı adrenelektomi tedavi olarak seçilebilir. Ancak bu hastalarda ilerleyen zamanlarda geriye kalan adrenalde hiperplazi sonucu hormon sekresyonu tekrar artmakta ve kalan adrenalde cerrahi yapılması gerekebilmektedir. Subklinik Cushing sendromlu ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazili hastalarda tedavi kararını vermede hastanın hipertansiyon, diyabet, osteoporoz gibi hiperkortizolemi bulguları olup olmasına kararda etkilidir. Bu hastalar

diğer subklinik Cushing sendromlu hastalar gibi tedavisiz takip edilebilir. Bu hastalarda yıllık görüntüleme ve hormonal değerlendirme ile takip edilebilirler.

4. Sonuç

Son zamanlarda, ACTH dışında uyarılara yanıt veren atipik hormon reseptörlerinin oluşturduğu Cushing sendromu hakkında hem klinik hem de deneysel olarak oldukça fazla veri toplansa da hala bu konuda araştırmalara ihtiyaç vardır. Atipik hormon reseptörlerinin saptanması için oldukça karmaşık ve zahmetli testlere ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalar daha basit, ucuz ve hızlı tanı koymamızı sağlayabilir. Ayrıca ilerleyen zamanlarda daha spesifik ve hormon salgısının baskılanmasına ek olarak hiperplaziyi geriletebilecek tedavi ajanları da geliştirilebilir. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalar atipik hormon reseptörlerinin başka organlarda oluşturduğu hastalıkları da aydınlatılabilir.

Tablo 2: İkinci aşama testleri, Lacroix ve arkadaşları [53].



Kaynaklar

- Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1317–1324.
- Nieman LK. Cushing's syndrome. In: De Groot LJ, Jameson JL, Burger HG, et al., eds. *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 2000: 1691–1720.
- Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest* 1971; 50:1295–1300.
- Hamet P, Laroche P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med* 1987; 10:530–533.
- Tsagarakis S, Tsigos C, Vassiliou V, et al. Food-dependent androgen and cortisol secretion by a gastric inhibitory polypeptide-receptor expressive adrenocortical adenoma leading to hirsutism and subclinical Cushing's syndrome: In vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:583–589.
- N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin JM, Gaboury L, Lacroix A. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptidedependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2616–2622.
- Pralong FP, Gomez F, Guillou L, Mosimann F, Franscella S, Gaillard RC. Food-dependent Cushing's syndrome: Possible involvement of leptin in cortisol hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3817–3822.
- Albiger N.M, Occhi G, Mariniello B, et al. Food dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutical results. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:771–778.
- Bertherat J, Contesse V, Louisset E, et al. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1302–1310.
- Dall'Asta C, Ballare E, Mantovani G, et al. Assessing the presence of abnormal regulation of cortisol secretion by membrane hormone receptors: in vivo and in vitro studies in patients with functioning and non-functioning adrenal adenoma. *Horm Metab Res* 2004; 36: 578–583.
- Chabre O, Liakos P, Vivier J, et al. Cushing's syndrome due to a gastric inhibitory polypeptide-dependent adrenal adenoma: Insights into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3134–3143.
- Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, et al. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1- vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2414–2422.
- Horiba N, Suda T, Aiba M, et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2336–2341.
- Iida K, Kaji H, Matsumoto H, et al. Adrenocorticotrophin-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with lysine vasopressin responsiveness but insensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *Clin Endocrinol* 1997; 47:739–745.
- Demura R, Demura H, Nunokawa T, Baba H, Miura K. Responses of plasma ACTH, GH, LH and 11-hydroxycorticosteroids to various stimuli in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:852–859.
- Perraudin V, Delarue C, de Keyzer Y, et al. Vasopressin-responsive adrenocortical tumor in a mild Cushing's syndrome: In vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2661–2667.
- Makino S, Hashimoto K, Sugiyama M, et al. Cushing's syndrome due to huge nodular adrenocortical hyperplasia with fluctuation of urinary 17-OHCS excretion. *Endocrinol Jpn* 1989; 36:655–663.
- Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, et al. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5534–5540.
- Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3531–3536.
- Mune T, Murase H, Yamakita N, et al. Eutopic overexpression of vasopressin V1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5706–5713.
- Lee S, Hwang R, Lee J, et al. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 2005; 63:625–30.
- Arnaldi G, Gasc JM, de Keyzer Y, et al. Variable expression of the V1 vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2029–2035.
- Mune T, Murase H, Yamakita N, et al. Eutopic overexpression of vasopressin V1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5706–5713.
- Matsukura S, Kakita T, Sueoka S, et al. Multiple hormone receptors in the adenylate cyclase of human adrenocortical tumors. *Cancer Res* 1980; 40:3768–3771.
- Hirata Y, Uchihashi M, Sueoka S, Matsukura S, Fujita T. Presence of ectopic beta-adrenergic receptors on human adrenocortical cortisol-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:953–957.
- Katz MS, Kelly TM, Dax EM, Pineyro MA, Partilla JS, Gregerman RI. Ectopic beta-adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:900–909.
- Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1429–1434.
- Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently

- present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3531–3536.
29. Miyamura N, Tsutsumi A, Senokuchi H, et al. A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: Simultaneous expression of several aberrant hormone receptors in the adrenal gland. *Endocr J* 2003; 50:333–340.
 30. Imohl M, Koditz R, Stachon A, et al. Catecholamine-dependent hereditary Cushing's syndrome-Follow-up after unilateral adrenalectomy. *Med Klin* 2002; 97: 747–753.
 31. Miyamura, N, Taguchi T, Murata Y, et al. Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. *Endocr* 2002; 19: 319–326.
 32. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, et al. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Eng J Med* 1997; 337:1429–1434.
 33. Mazzuco T.L, Thomas M, Martinie M, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:1452–1462.
 34. Rao CV. The Beginning of a New Era in Reproductive Biology and Medicine: Expression of low levels of functional luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in nongondal tissues. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47:41–53.
 35. Pabon JE, Li X, Lei ZM, Sanfilippo JS, Yussman MA, Rao CV. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2397–2400.
 36. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Jaffe RB. Role of hCG in regulation of the fetal zone of the human fetal adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:834–837.
 37. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:1577–1581.
 38. Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ, et al. Luteinizing hormone (LH)-responsive Cushing's syndrome: the demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:230–237.
 39. Goodarzi MO, Dawson DW, Li X, et al. Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:73–77.
 40. Lefebvre H, Contesse V, Delarue C, et al. Serotonergic regulation of adrenocortical function. *Horm Metab Res*1998;30:398–403.
 41. Cartier D, Lihmann I, Parmentier F, et al. Overexpression of serotonin4 receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:248–254.
 42. Yared Z, Antonini S, Lacroix A. Macronodular adrenal hyperplasia with long-term primary hyperaldosteronism and recent cyclical Cushing's syndrome with aberrant response of cortisol to serotonin agonist 5-HT4 R. *The Endocrine Society 85th Meeting Philadelphia, PA* 2003; P2-568, 445.
 43. Schubert B, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Angiotensin II type 1 receptor and ACTH receptor expression in human adrenocortical neoplasms. *Clin Endocrinol* 2001; 54:627–632.
 44. Nakamura Y, Son Y, Kohno Y, et al. Case of adrenocorticotropin hormone-independent macronodular adrenal hyperplasia with possible adrenal hypersensitivity to angiotensin II. *Endocr* 2001; 15:57–61.
 45. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 375–382.
 46. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.
 47. Lacroix A, Mircescu H, Hamet P. Clinical evaluation of the presence of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *The Endocrinologist* 1999; 9:9–15.
 48. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, et al. Aberrant sensitivity to multiple ligands in unilateral adrenal incidentaloma: A prospective study. *Clin Endocrinol* 2004; 61:311–319.
 49. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, Mazzuco TM, Johanne Tremblay, Hamet P. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol* 2010; 73:1–15
 50. Swords FM, Aylwin S, Perry L, et al. The aberrant expression of the gastric inhibitory polypeptide (GIP) receptor in adrenal hyperplasia: does chronic adrenocorticotropin exposure stimulate up-regulation of GIP receptors in Cushing's disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3009-3016.
 51. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3531-6
 52. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1999; 341:1577-1581.
 53. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion-a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1992 327:974-80.
 54. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med*. 1992; 327:981-986.
 55. Tsagarakis S, Tsigos C, Vassiliou V, et al. Food-dependent androgen and cortisol secretion by a gastric inhibitory polypeptide-receptor expressive adrenocortical adenoma leading to hirsutism and subclinical Cushing's syndrome: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:583-589.
 56. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 1992; 327:981–986.
 57. Crougns RJ, Zelissen PM, Van Vroonhoven ThJ., et al. GIP-dependent adrenal Cushing's syndrome with incomplete suppression of ACTH. *Clin Endocrinol* 2000; 52:235–240.
 58. de Herder WW, Hofland LJ, Usdin TB, et al. Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3168–3172.
 59. Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, Boutin JM, Lacroix A. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5534–5540.
 60. Yared Z, Bourdeau I, Lacroix A. Failure to control Cushing's syndrome with leuprolide acetate in a case of ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia with partial regulation of cortisol secretion by LH and hCG. *The Endocrine Society 84th Meeting. San Francisco, CA* 2002;649.

61. Daidoh H, Morita H, Hanafusa J, et al. In vivo and in vitro effects of AVP and V1a receptor antagonist on Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol* 1998; 49:403–409.
62. Contesse V, Reznik Y, Louiset E, et al. Abnormal sensitivity of cortisol-producing adrenocortical adenomas to serotonin: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2843–2850.
63. Lacroix A, Bourdeau I. Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:441–458.