

Tommy Olsson, professor, överläkare, medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
(tommy.olsson@medicin.umu.se)

Svårt diagnostisera Cushing-syndrom hos vuxna

Men nu finns diagnosmetoder som kan förbättra prognosen

■ Cushings syndrom är en ovanlig men svår sjukdom. Obehandlad är mortaliteten hög i framför allt kardiovaskulära komplikationer. Innan diagnosen har ställts hinner ofta en rad symtom som ingår i »det metabola syndromet« utvecklas. Det innefattar fetma (som inte alltid är typiskt central i sin distribution), hypertoni och diabetes mellitus. Dessutom tillkommer som regel mer specifika symtom, inklusive proximal muskelsvaghet och hudatrofi i kombination med benägenhet att få blåmärken efter minimala trauman.

Typiska rödvioletta striae i huden ses framför allt hos yngre patienter. Även osteoporos med spontana frakturer förekommer.

Fettackumuleringen kan förutom centralt även finnas supraklavikulärt, retroorbitalt (med exoftalmus som följd) och dorsocervikalt, »buffalo hump«. Det senare är ett mer specifikt fynd och är vanligt vid allmän övervikt. I huden ses hirsutism framför allt i ansiktet och akne på grund av androgenöverskott. Gonaddysfunktion ger menstruationsstörningar och infertilitet, hos män förekommer impotens och hos båda könen nedsatt libido. En rad neuropsykiatriska störningar förekommer, inklusive minnesstörningar och djupa depressioner.

Till svårigheterna att diagnostisera Cushing-syndromet hör att ett eller flera symtom kan vara dominerande; t ex har fall med påtagliga neuropsykiatriska symtom utan påtagliga andra cushingoida symtom beskrivits.

Etiologi och patofysiologi

Den vanligaste orsaken till kliniskt kortisolöverskott är behandling med glukokortikoider, enstaka gånger via ökad resorption av lokalt använda glukokortikoider eller som ett factitia-tillstånd. Hyperkortisolismen vid det egentliga Cushing-syndromet kan vara ACTH-beroende (ACTH = »adrenocorticotropic hormone«) eller ACTH-oberoende. Vanligast bland de ACTH-beroende sjukdomarna är morbus Cushing, som orsakas av ett ACTH-producerande hypofysadenom.

Detta visade sig vara orsaken till det symptomkomplex bestående av fetma, diabetes mellitus, hirsutism och binjurehyperplasi som Harvey Cushing beskrev och kopplade till basofila adenom i hypofysen [1].

SAMMANFATTAT

Diagnostik och behandling av Cushings syndrom tillhör de stora medicinska utmaningarna. Bakom syndromet kan dölja sig en symtomflora som påminner starkt om ett »vanligt metabolt syndrom«.

CRH-test i kombination med dexametasonhämning kan användas för att skärpa diagnostiken, liksom datortomografi och magnet- och PET-kameraundersökning.

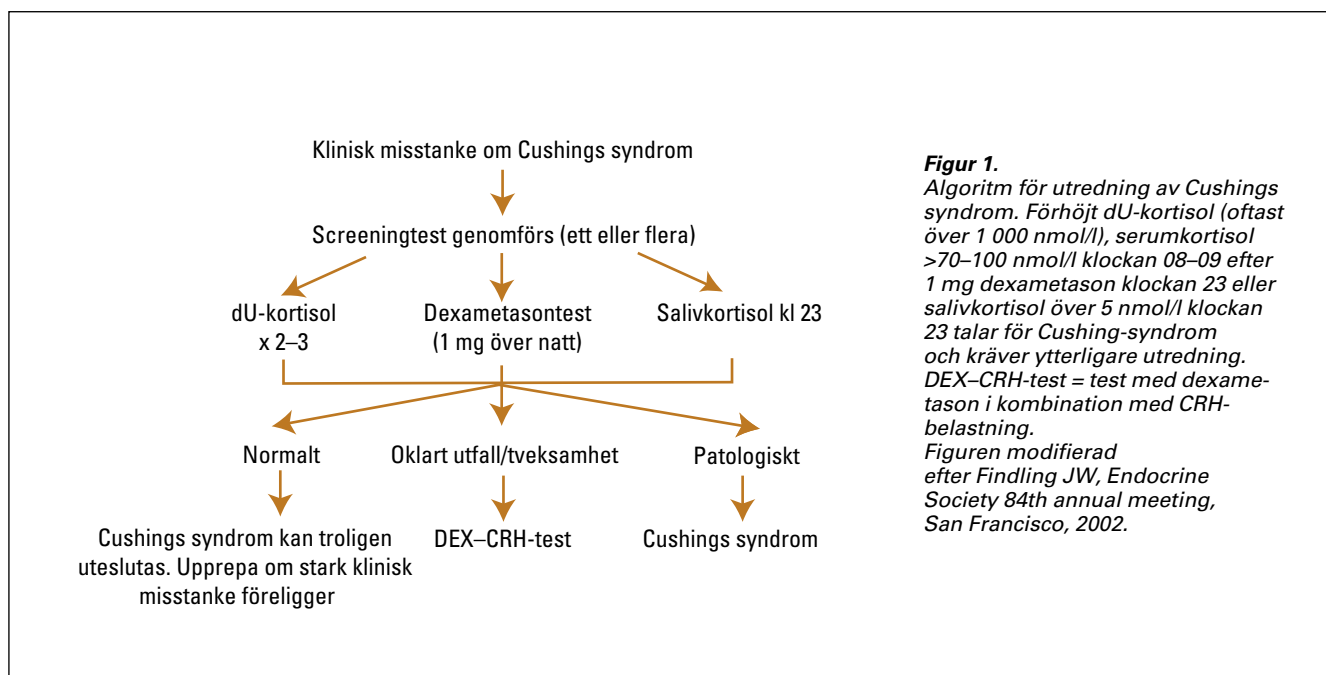
Att kunna erbjuda en behandling som ger definitiv bot, särskilt av det ACTH-beroende Cushing-syndromet, kräver stor erfarenhet hos inblandade specialister.

Se även artikeln på sidan 4635 i detta nummer.

Bland de ektopiska ACTH-producerande tumörerna är numera karcinoidtumör, oftast lokaliserad i ena lungan, den vanligaste orsaken till Cushing-syndrom följt av ektopisk ACTH-produktion från lungcancer.

Orsaken till ACTH-oberoende Cushing-syndrom är ökad kortisolproduktion från binjurarna. Detta beror oftast på benigna adenom eller cancer i binjurebarken. Sällsynt ses mikronodulär hyperplasi (eventuellt som del i ett s k Carney-komplex associerat med bl a hjärtmyxom och akromegali) eller makronodulär hyperplasi, i vissa fall kopplad till ektopiska receptorer för »gastric inhibitory peptide« (GIP) med födoämnesutlöst hyperkortisolism. Även aberranta receptorer för katekolaminer, vasopressin, LH, serotonin, angiotensin II och interleukin-I har rapporterats.

Pseudo-Cushing-syndrom, dvs lätt-måttligt förhöjd kortisolproduktion, ses vid egentlig depression och kronisk alkoholism. Även vid ätstörningar (anorexia nervosa/bulimi)



Figur 1.
 Algoritm för utredning av Cushings syndrom. Förhöjt dU-kortisol (oftast över 1 000 nmol/l), serumkortisol >70–100 nmol/l klockan 08–09 efter 1 mg dexametason klockan 23 eller salivkortisol över 5 nmol/l klockan 23 talar för Cushing-syndrom och kräver ytterligare utredning. DEX-CRH-test = test med dexametason i kombination med CRH-belastning. Figuren modifierad efter Findling JW, Endocrine Society 84th annual meeting, San Francisco, 2002.

och vid kraftig fysisk ansträngning ses hyperkortisolism, troligen orsakad av ökad bildning av CRH från hypotalamus.

Diagnostiken av ACTH-beroende Cushing-syndrom har tidigare varit svår, vilket illustreras av Fekete och medarbetare i en värdefull och viktig artikel i detta nummer av Läkartidningen. I en tvärsnittsstudie av patienter som besökte endokrinologiska kliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset under 1997–1998 (diagnosen ställd upp till 40 år innan sammanställningen gjordes) hade mer än en metod för att bota ACTH-kortisolöverskottet krävts hos en betydande andel av patienterna.

Här ingick bl a bilateral adrenalectomi hos elva patienter för att häva hyperkortisolismen. Troligen kan detta till viss del hänföras till svårigheter att tidigare adekvat lokalisera källan till kortisolöverskottet. Nya utredningsmetoder kan underlätta situationen.

Screeningtest

Vid misstanke om Cushing-syndrom görs i första hand urinkortisolanalys efter samling under minst två dygn (Figur 1). Ofta kombineras detta med ett hämningstest med dexametason (1 mg över natt). Klart förhöjda kortisolnivåer i urinen (oftast >1 000 nmol/dygn), liksom en nedsatt hämbarhet av serumkortisol kl 08–09 påföljande morgon (serumkortisol över 70–100 nmol/l, högre nivåer hos äldre) efter dexametasonintag, indicerar klart hyperkortisolism och kräver vidare utredning. Salivkortisol över 5 nmol/l klockan 23 stöder också starkt misstanken om Cushing-syndrom [2].

Det senare kräver att laboratoriet har en väl utvärderad salivkortisolanalys med god sensitivitet och specificitet, något som är på väg att införas på flera laboratorier i Sverige.

Ett observandum är att aktiviteten i en hormonproducerande tumör kan variera cykliskt, vilket kan förklara åtminstone en del fall av såväl falskt normala urinkortisol- som normala serumkortisolnivåer efter dexametasonhämning. Lätt sänkt njurfunktion kan ge falskt normal utsöndring av kortisol i urinen. Varierande dexametasonmetabolism kan också påverka utfallet av dexametasontesten. I tveksamma fall med lätta till måttliga symtom kan med fördel det kliniska förlop-

pet följas genom upprepade hormonanalyser och klinisk dokumentation, gärna med fotografier.

Definitiv diagnostik

CRH-test i förening med dexametasonhämning kan användas för att skärpa diagnostiken vid Cushing-syndrom mot pseudo-Cushing-syndrom [3]. Testet är dock både omständligt och dyrt. Vid kortisolproducerande binjurebarksadenom är cirkulerande ACTH-nivåer typiskt låga eller omätbara. Här är datortomografi en utmärkt metod för att avslöja binjurepatologi.

Ett plasma-ACTH över 10 pg/ml talar starkt för ACTH-beroende Cushing-syndrom. Här har kombinationer av test, framför allt dexametasonhämning i högdos (8 mg, ges med fördel som engångsdos över natt), tillsammans med CRH-stimulerings-test givit god sensitivitet och specificitet [4]. Den viktigaste och senast karakteriserade diagnosmetoden är samtidig kateterisering av avflödesvenen från hypofysen och periferin (sinus petrosus-kateterisering) med analyser av ACTH från venblod. Detta kombineras med CRH-stimulering. Höga ACTH-nivåer från hypofysära avflödesvenen talar starkt för ACTH-producerande hypofysadenom [5].

I en svensk multicenterstudie driven av Svenska hypofysgruppen har metoden fungerat väl vid svenska universitetssjukhus [opubl data, 2002]. Man fann en hög specificitet för att särskilja hypofysadenom gentemot annan orsak som förklaring till kortisolöverskott. Även sidolokalisation av ett hypofysadenom kan många gånger säkerställas via kateterisering. Undantag från regeln att sinus petrosus-kateterisering bör göras är kliniskt klara Cushing-syndrom, där klart förhöjda ACTH-nivåer är förenade med makroadenom i hypofysen.

Det vanliga är dock att hypofysadenomet vid Mb Cushing endast är några millimeter i diameter och utseendemässigt inte kan skiljas från »incidentalom«, dvs icke hormonproducerande hypofysadenom.

Vid ektopisk ACTH-produktion från en tumör kan diagnosen ofta ställas med hjälp av radiologiska metoder i form av datortomografi och magnetkameraundersökning, ofta i kombination med oktreotidskintigram (skintigram med somatostatinanalog). I oklara fall har undersökning med PET-kame-

ra visat lovande resultat vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Behandling

Såväl hypofystumör som ektopiskt ACTH-producerande tumör och binjurebarkstumör bör i första hand avlägsnas kirurgiskt. Preoperativt används ofta medicinsk behandling för att reducera kortisolproduktionen, i Sverige som regel ketoconazol (Fungoral). Ibland blir bilateral adrenalectomi nödvändig för att undvika livshotande komplikationer. Detta gäller särskilt vid ektopisk tumör, där diagnosen inte sällan dröjer, särskilt vid karcinoidtumör som kan vara ockult med ibland (mycket) hög hormonproduktion.

Såväl inkorrekt diagnos som inadekvat neurokirurgisk teknik kan bidra till att framför allt patienter med ACTH-beroende Cushing-syndrom inte botas. Behandling av ACTH-producerande hypofystumörer bör därför bedrivas vid centra där god förtrogenhet med endokrinologisk och neuroradiologisk utredning samt neurokirurgisk behandling av dessa tumörer finns. Tumörerna är oftast små och inte sällan svåra att identifiera i hypofysen. Komplikationsfrekvensen per- och postoperativt är högre än vid annan hypofyskirurgi.

Det är viktigt att patienter som fått en ACTH- eller kortisolproducerande tumör adekvat avlägsnad får glukokortikoidsubstitution postoperativt. Den endogena CRH-ACTH-produktionen kan vara undertryckt under lång tid, som regel mellan sex och tolv månader, ibland flera år. Återkomst av normal kortisolaxelfunktion verifieras enklast med kort Synacthen-test [6].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin Johns Hopkins Hospital* 1932;50:137-95.
2. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2681-6.
3. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993;269:2232-8.
4. Nieman LK. Cushing's syndrome. In: DeGroot LJ, Jameson LJ, editors. *Endocrinology*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. p. 1691-715.
5. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897-905.
6. Rasmuson S, Olsson T, Hägg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:151-6.

Särtryck

Läkartidningen

Vad är vetenskapsteori och vad kan medicinska forskare ha för nytta av sådan teori? Den biomedicinska forskningen vilar på en empirisk och positivistisk grund, men den kliniskt verksamma läkaren ställs allt oftare inför alternativa teoribildningar främst inom allmänmedicin, samhällsmedicin och psykiatri. I ett försök att orientera om den vetenskapsteoretiska diskussionen publicerade Läkartidningen under 1999 och våren 2000 elva artiklar om olika vetenskapsteoretiska resonemang. Dessa har samlats i ett häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 70 kronor



Vetenskapsteori

Varför hoppar grodan?

Beställer härmed.....ex
av "Vetenskapsteori"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker