

Bölüm 15

CUSHİNG SENDROMUNA BAĞLI HİPERTANSİYON

Ömer EMGİN¹

GİRİŞ

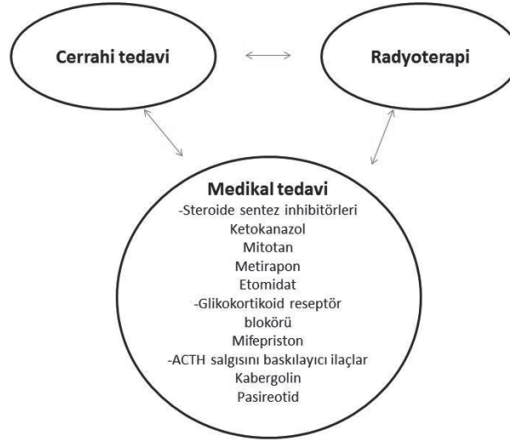
Sistemik arteriyel hipertansiyon uygun koşullarda ve uygun yöntem ile yapılmış kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg ve üzeri tespit edilmesi olarak tanımlanır. Mortalite ve morbiditeye neden olan önlenemez ve/veya kontrol edilebilir bir hastalık olması nedeniyle hem hekim hem de hastaların dikkatli olması gereken bir hastalıktır. Hipertansiyon; primer hipertansiyon olabileceği gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir. Sekonder hipertansiyon hipertansif hastaların ortalama %10' unu oluşturur. Bölümümüzde hipertansiyonun sekonder nedenlerinden biri olan glikokortikoid fazlalığı nedeni ile oluşan Cushing Sendromunun yol açtığı hipertansiyon tanısı, mekanizması, tedavi ve takibine yer verilmiştir.

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon(HT) dünyada ve ülkemizde yaygın görülmesi ve ciddi komplikasyonları olması nedeni ile önemli bir sağlık problemidir. Korkutucu morbidite ve mortalitesi olan hipertansiyon önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Erişkin popülasyonda (>18 yaş) hipertansiyon prevalansının %35-46 arasında değiştiği gösterilmiştir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hipertansiyon prevalansı erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1 olmak üzere ortalama % 31,8 olarak sonuçlanmıştır (2). Tekrarlayan ve doğru şekilde yapılmış arteriel kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının(SKB) ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncının(DKB) ≥ 90 mmHg sonuçlanması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (3). SKB'nin ≥ 140 ve DKB'nin ≤ 90 olduğu durum ise izole sistolik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (3). Kan basıncı yükselmesi çevresel etkenler ve genetik özelliklerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Çevresel etkenler arasında diyet en önemli ne-

¹ Öğretim Görevlisi Uzman Doktor, Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, omeremgin@yahoo.com

CS'nin nedenleri göz önüne alındığında çoğu zaman ilk tedavi seçeneği cerrahidir, cerrahi tedavi uygulanamayan veya cerrahi tedaviye ek olarak medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanabilir (Şekil 1) (45).



Şekil 1. Cushing Sendromunda tedavi seçenekleri

SONUÇ

Tedavi edilmeyen CS tanımlı hastalarda 5 yıl içinde ortalama mortalite %50 civarındadır (46). CS nedeni ile HT gelişmiş hastalarda CS'ye yönelik tedavi ile glikokortikoid düzeyi makul seviyeye düşürülünce vakaların %75'inde hipertansiyonda kontrol altına alınmaktadır fakat glikokortikoid seviyesi kontrol altına alınsa dahi hipertansiyon hastaların %25'inde devam etmektedir. Bu nedenle hastalar CS açısından küratif tedavi alsalar da sonrasında HT açısından takibe devam edilmelidirler (47).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. (17/06/2019 tarihinde "http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1. Accessed March 25, 2015." Adresinden ulaşılmıştır)
2. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005;23:1817-23.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.
4. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol 2014;30:485-501.

5. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu, Ankara, 2010
6. Arıcı, M., Birdane, A., Güler, K., et al. (2015). Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları, 43(4), 402-409.
7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100:2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
8. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006 367 1605-1617. (doi:10.1016/S0140-6736(06)68699-6)
9. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2016) 4:569-76. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30005-5
10. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2016) 4:611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3
11. Valassi, E., Santos, A., Yaneva, M., et al. (2011). The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*, 165(3), 383-392.
12. Pecori Giralardi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the HypothalamoPituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Genderrelated differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J ClinEndocrinol Metab.* (2003) 88:1554-8. doi: 10.1210/jc.2002-021518
13. Barbot, M., Ceccato, F., Scaroni, C. (2019). The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients with Cushing's Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 321.
14. Pecori Giralardi F, Toja PM, De Martin M, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung HormMetab.* (2007) 39:908-14. doi: 10.1055/s-2007-992813
15. Mancini T, Kola B, Mantero F, et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol.* (2004) 61:768-77. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x
16. Whitworth JA. Adrenocorticotrophin and steroid-induced hypertension in humans. *Kidney Int Suppl* 1992; 37:S34.
17. Saruta T, Suzuki H, Handa M, et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:275.
18. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, et al. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009; 56:1009
19. Bailey MA, Mullins JJ, Kenyon CJ. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors stimulate epithelial sodium channel activity in a mouse model of Cushing syndrome. *Hypertension.* (2009) 54:890-6. doi: 10.1161 /HYPERTENSIONAHA .109. 134973
20. Zuckerman-Levin N, Tiosano D, Eisenhofer G, et al. Hochberg Z. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* (2001) 86:5920-4. doi: 10.1210/jcem.86.12.8106
21. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, et al. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans *Hypertension.* (1992) 19 (6 Pt 1):567-74. doi: 10.1161/01.HYP.19.6.567
22. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* 2015; 33:44.
23. Ulick S, Wang JZ, Blumenfeld JD, et al. Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:963.
24. Stewart PM, Walker BR, Holder G, et al. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorti-

- cotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3617.
25. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2006) 20:467–82. doi: 10.1016/j.beem.2006.07.006
 26. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, et al. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* (2003) 149:549–53. doi: 10.1530/eje.0.1490549
 27. Ferrari P, Krozowski Z. Role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation. *Kidney Int.* (2000) 57:1374–81. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00978.x
 28. Miljic P, Miljic D, Cain JW, et al. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Horm Athens Greece.* (2012) 11:21–30. doi: 10.1007/BF03401535
 29. Schernthaner-Reiter MH, Siess C, Gessl A, et al. Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission. *Endocrine.* (2018) 56:GP203. doi: 10.1530/endoabs.56.GP203
 30. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome patients. *Front Horm Res.* (2018) 49:85–103. doi: 10.1159/000486002
 31. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, et al. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr J* 2009; 56:1009.
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* (2018) 36:1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
 33. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* (2010) 92 (Suppl 1):44–9. doi: 10.1159/000314315
 34. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* (2004) 292:2227–36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227
 35. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension.* (2012) 59:893–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189589
 36. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as thirdline antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* (2008) 118:42–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.7379 57
 37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* (2005) 366:895–906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
 38. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med.* (1999) 341:709–17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
 39. Faggiano A, Pivonello R, Melis D, et al. Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etio-pathogenesis, and modification after disease cure. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003) 88:2076–80. doi: 10.1210/jc.2002-021494
 40. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol.* (2016) 12:519–33. doi: 10.1038/nrneph.2016.101
 41. Tanrıöver, Necmettin; Günaldı, Ömür; Kuruoğlu, Enis. Cushing Hastalığı ve Cerrahi Tedavisi.
 42. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49:509.
 43. Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cus-

- hing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:2796.
44. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotropin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68:513.
 45. Overview of the treatment of Cushing's syndrome (17/06/2019 tarihinde "https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-cushings-syndrome?search=cushing%27s%20syndrome%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1" adresinden alınmıştır.)
 46. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. Am J Med 1952; 13:597.
 47. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Klavuzları Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu(2019) Cushing Sendromu (17/06/2019 tarihinde "http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190527160256-2019tbl_kilavuzf2d6ec3b55.pdf" adresinden alınmıştır.)