



CUSHINGIN OIREYHTYMÄ

Cushingin oireyhtymä on saanut nimensä yhdysvaltalaisen aivokirurgin Harvey Cushingin mukaan, koska hän ensimmäisenä tunnisti taudin viime vuosisadan alussa. Cushingin oireyhtymä tarkoittaa kortisolin tai sen johdosten liiallista vaikutusta elimistössä ja se voi olla sisäsyntyinen tai seurausta pitkäaikaisesta kortisonivalmisteiden käytöstä. Tässä potilasohjeessa käsitellään vain sisäsyntyistä Cushingin oireyhtymää, jonka syynä on lähes aina aivolisäkkeessä, lisämunuaisissa tai joskus myös muualla sijaitseva hormonaalisesti aktiivinen kasvain, joka useimmiten on hyvänlaatuinen. Cushingin oireyhtymä on hyvin harvinainen; uusia tapauksia todetaan vuodessa Suomessa joitakin kymmeniä.

KORTISOLI, LISÄMUNUAISET JA AIVOLISÄKE

Lisämunuaiset ja aivolisäke. Ihmisellä on kaksi munuaisten yläpuolella sijaitsevaa lisämunuaista. Lisämunuaisissa on ydin ja kuorikerros. Ytimessä syntyy adrenaliinia ja noradrenaliinia, joilla ei ole tekemistä Cushingin oireyhtymän kanssa. Kuorikerroksessa syntyy useita erilaisia hormoneja, joista tärkeimmät ovat kortisoli, suolahormoni eli aldosteroni ja miessukuhormonin esiasteet. Kortisolin merkitys on Cushingin oireyhtymässä tärkein. Lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa säätelee aivolisäkkeen tuottama kortikotropiini eli ACTH. Tämä hormoni erittyy useiden hormonien toimintaa säätelevästä aivolisäkkeestä, kulkee verenkierron mukana lisämunuaisen kuorikerrokseen, jossa se lisää erityisesti kortisolin eritystä. Jos ACTH:ta syntyy liikaa, syntyy myös kortisolia liikaa.

Kortisoli on elämälle välttämätön yleishormoni. Se vaikuttaa kaikkiin soluihin ja sitä tarvitaan peruselintoiminnoissa, mutta erityisesti vakavissa stressitilanteissa, kuten leikkauksen tai vaikean sairauden aikana. Kortisolin puute oireista voi lukea [tästä](#). Jos kortisolia syntyy liikaa, kehittyviä monenlaisia oireita ja kliinisiä löydöksiä kutsutaan Cushingin oireyhtymäksi.

CUSHINGIN OIREYHTYMÄN MONET OIREET

Oireet voivat ilmaantua hyvin hitaasti kuukausien - vuosien kuluessa tai hyvin nopeasti. Kaikilla oireet eivät ole samanlaisia, vaan ne vaihtelevat potilaasta toiseen. Kortisolin liikatuotannon oireet on

vaikea tunnistaa, koska monet niistä kuten keski-
vartalolihavuus, kohonnut verenpaine tai diabetes
ovat sellaisenaan hyvin tavallisia. Tavallisia yleis-
oireita ovat myös mielialan ja muistitoimintojen
muutos, joskus jopa mielenterveyden häiriöt. Kas-
vot alkavat pyöristyä ja punehtua ja rasvaa kertyy
soliskuoppiin, niskaan ja vyötärölle. Paino nousee
ja olo tuntuu turvonneelta. Iho muuttuu ohueksi,
mustelmia ilmaantuu herkästi ja vartalolle voi tulla
punertavia venymisarpia ("raskausarpia") merkinä
ihon sidekudosrakenteen repeilystä. Lihashyökköus
ja lihaskato ovat varhaisia oireita: jalat ja kädet vä-
syvät ja tuoilta nousu vaikeutuu. Naisilla karvoitus
lisääntyy, kuukautiset käyvät epäsäännöllisiksi,
miehillä taas sukuvietti laimenee. Luukato on taval-
lista ja joillekin potilaille luunmurtumat voivat olla
ensimmäinen oire taudista. Elimistön insuliiniherk-
kyys heikkenee, mikä saattaa johtaa diabeteksen
puhkeamiseen, myös verenpaine ja veren rasva-ar-
vot nousevat, veren kaliumpitoisuus usein piene-
nee. Vakavia oireita voi aiheutua tukostaipumuk-
sen, infektioherkkyyden ja valtimotaudin riskin li-
sääntymisen myötä.

CUSHINGIN OIREYHTYMÄN TOTEAMI- NEN JA SEN SYYN SELVITTÄMINEN

Cushingin oireyhtymän poissulkeminen on yleensä
helppoa, mutta sen toteaminen vaativaa, koska
tauti on harvinainen ja diagnoosin asettaminen pe-
rustuu oireiden ja usean kortisoliaineenvaihdunnan
kokeen poikkeavuuden yhdistelmään. Kun herää
epäily Cushingin oireyhtymästä, tehdään yksinker-
tainen rasisuskoe (deksametasonikoe). Siinä poti-
las ottaa illalla klo 23 deksametasonia 1 tai 1,5 mg
ja seuraavana aamuna otetaan laskimoverinäyte

seerumin kortisolipitoisuuden määrittämiseksi. Terveellä henkilöllä kortisolipitoisuus pienenee, sen sijaan Cushingin oireyhtymässä näin ei käy. Vaihtoehtoisesti määritetään vuorokausivirtsan kortisolieritys. Jatkotutkimukset tehdään harkinnan mukaan joko vuodeosastolla tai polikliinisesti. Niiden tarkoituksena on varmentaa, että potilaalla on todella Cushingin oireyhtymä ja samalla selvittää oireyhtymän syy. Varmistavia kokeita ovat mm. klo 23 tai 24 kortisolin mittaaminen seerumista tai syljestä. Cushingin oireyhtymän varmennuttua ratkaistaan ACTH-pitoisuuden ja kokonaistilanteen perusteella, kohdennetaanko kuvantamistutkimukset aivolisäkkeeseen, lisämunuaisiin vai muualle ja tarvitaanko kortikotropiini (CRH)-koetta.

Diagnoosiin pääsemistä tai Cushingin oireyhtymän poissulkemista voi vaikeuttaa mm. käytössä oleva lääkitys, kortisolin erittyminen vain ajoittain, aliravitsemus, voimakas stressi, munuaisten vajaatoiminta tai raskaus.

TAUTIMUOTOJEN EROT

Vaikka Cushingin oireyhtymä syntyykin hyvin eri tavalla, oireet ovat samanlaisia eikä oireyhtymän eri muotoja voi erottaa toisistaan oireiden tai löydösten perusteella.

Aivolisäkekasvain. Cushingin oireyhtymän tavallisin (70 %) syy on aivolisäkkeen kasvain, joka on pääosin hyvänlaatuinen. Kasvain ei pienen kokonsa vuoksi aiheuta sinänsä oireita. Oireet johtuvat kasvaimen tuottaman ACTH-hormonin lisämunuaisten kortisolituotantoa kiihdyttävästä vaikutuksesta. Aivolisäkkeen kasvain näkyy sunnilleen joka toisella potilaalla aivolisäkkeen magneettikuvauksessa. Siksi sen osoittamiseen käytetään tarvittaessa tutkimusta, jossa röntgenlääkäri vie nivuslaskimosta pitkät muovikatetrit aivolisäkelaskimoihin. Tutkimuksen aikana otetaan verinäytteitä aivolisäkkeen laskimoista, kun samanaikaisesti aivolisäkkeen ACTH:n eritystä piiskataan antamalla ACTH:n vapauttajahormonia. Jos aivolisäkkeen laskimonäytteiden ACTH-pitoisuus on moninkertainen yläonttolaskimosta otettuun verinäytteeseen verrattuna, oireyhtymän syynä on aivolisäkkeen kasvain. Tutkimus tehdään osastolta käsin ja sen tavallisin komplikaatio on nivusalueen verenpuraumat.

Lisämunuaisen kasvain. Lisämunuaisen kasvaimet ovat toiseksi yleisin Cushingin oireyhtymän syy. Kasvain on yleensä hyvänlaatuinen, mutta se voi olla myös pahanlaatuinen. Kasvain sijaitsee toisessa lisämunuaisessa, mutta äärimmäisen harvoin kyse voi olla molempien lisämunuaiskuorten

liikakasvusta. Kasvain näkyy aina vartalon tietokonekuvauksessa.

Aivolisäkkeen ja lisämunuaisen ulkopuolinen kasvain (ns. ektooppinen ACTH-oireyhtymä). Nämä kasvaimet voivat olla hyvin pieniä ja vaikeasti löydettäviä hyvänlaatuisia kasvaimia, tai suuria, helposti kuvauksissa paljastuvia pahanlaatuisia kasvaimia. Tässäkin tapauksessa oireet johtuvat siitä, että kasvaimissa syntyy ACTH-hormonia, joka kiihdyttää lisämunuaiskuoren kortisolintuotantoa.

MITEN HOIDETAAN?

Olipa Cushingin oireyhtymän syy mikä tahansa yllä kuvatuista kasvaimista, ensisijainen hoito on kasvaimen kirurginen poisto. Aina se ei onnistu ja silloin sairaus hoidetaan käyttämällä kortisolin muodostusta estäviä lääkkeitä ja/tai kasvaimen kohdistettua sädehoitoa ja joskus molempien lisämunuaisten poistoa. Leikkaus tehdään yleensä heti, kun oireyhtymän syy on selvinnyt. Joskus huonokuntoisten potilaiden yleisoireita hoidetaan ensin lääkehoidon avulla muutamia kuukausia yleiskunnon parantamiseksi.

Aivolisäkeperäinen Cushingin oireyhtymä. Aivolisäkeperäinen Cushingin oireyhtymä hoidetaan poistamalla leikkauksella ACTH:ta tuottava aivolisäkekasvain. Muita hoitovaihtoehtoja ovat kortisolituotantoa jarruttava lääkehoito ja aivolisäkkeen sädehoito. Hoitovaihtoehtoina on myös aivolisäkkeen ACTH:n tuotantoa estävä pasireotidi-lääkitys. Sädehoidon vaikutus on hidaskäynninen eikä se suinkaan aina tehoa. Kolmas vaihtoehto on poistaa molemmat lisämunuaiset ja korvata tabletein lisämunuaisten kortisoli- ja suolahormonituotanto.

Aivolisäkeleikkaukset tehdään yleensä neurokirurgian yksikössä, mutta myös korvalääkärit saattavat suorittaa leikkauksia. Leikkauksesta päätetään moniammatillisessa kokouksessa. Leikkaus tehdään endoskooppisesti (tähystimen avulla) toisen sieraimen kautta, joten leikkauksesta ei jää ulkoista haavaa. Sieraimen kautta edetään kitaluuonteloon, josta päästään käsiksi aivolisäkkeeseen tekemällä aukko aivolisäkkeen alla olevaan luupohjaan. Kasvain etsitään endoskoopin avulla aivolisäkkeestä, poistetaan imun avulla ja sen jälkeen kasvaimen reunat kaavitaan pois. Aukko aivolisäkkeen alla olevassa luussa suljetaan reisilihaksesta otetulla kuduskappaleella. Sierain on tukossa noin viikon toimenpiteen jälkeen.

Mikäli kasvain löytyy leikkauksessa, tauti paranee 65–90 %:lla, mutta se saattaa uusia vuosien kuluttua. Joskus tauti voi jatkua lievempänä, mikäli kasvaimen poisto ei ole ollut täydellinen. Jos kasvainta ei leikkauksessa löydetä, se voi johtua siitä, että kasvain on ollut hyvin pieni tai siitä, että kasvain onkin jossain muualla.

Kitaluuontelon kautta tehty leikkaus on turvallinen ja vakavat haitat ovat verraten harvinaisia. Leikkauksuolleisuutta ei juuri ole eikä näkö toimenpiteestä vaurioitu. Suurimmalla osalla potilaista aivolisäkkeen muut hormonit jäävät toimimaan normaalilla tavalla, mutta joskus niistä voi tulla puutetta ja silloin ne korvataan hormonihoidolla. Joskus luuhun tehdyn aukon tilkitseminen ei onnistu vaan nenä vuotaa kirkasta selkäydinnestettä. Haitta on usein ohimenevä ja sen hoidoksi joudutaan tilapäisesti käyttämään lanneselkään selkäydinnestetilaa asetettua poistoletkua. Mikäli tämä ei auta tai erityis on runsasta, aukko korjataan uudessa leikkauksessa.

Leikkauksen jälkeen osalla potilaista saattaa ilmetä vesitalouden häiriöitä, jotka ilmenevät runsasvirtaisuutena tai veden kertymisenä kehoon. Nämä ovat ohimeneviä ja ne ovat helppo hoitaa. Kaikille potilaille aloitetaan leikkauksen yhteydessä hydrokortisonihoito, koska oma normaali kortisolintuotanto on lamassa. Hydrokortisonikorvaushoitoa tarvitaan useita kuukausia, joskus vuoden tai jopa pitemmän ajan. Kokonaisuudessaan sairaalahoido kestää noin 4–5 päivää. Hoidon onnistuminen arvioidaan poliklinikalla noin 2–3 kuukauden kuluttua. Seuranta endokrinologian poliklinikalla suunnitellaan yksilöllisesti.

Lisämunuaisperäinen Cushingin oireyhtymä. Lisämunuaisen kasvain on lähes aina hyvänlaatuinen ja kooltaan 1–4 cm. Kasvain voi olla myös pahanlaatuinen ja silloin sen koko on edellä esitettyä suurempi. Pahanlaatuisetkin kasvaimet pyritään aina poistamaan. Kasvain näkyy hyvin tietokonekerroskuvauksessa eikä magneettikuvauksesta ole lisähyötyä. Kasvain on lähes aina vain toisessa lisämunuaisessa. Kun sairas lisämunuainen toimii liikaa, terve lisämunuainen ei toimi lainkaan vaan surkastuu. Se alkaa kuitenkin hiljakseen toimia, kun sairas lisämunuainen poistetaan.

Lisämunuaisen poisto tehdään nykyään ensisijaisesti tähystystoimenpiteenä. Leikkauksessa joudutaan poistamaan koko lisämunuainen, koska kasvaimen erottaminen muuten surkastuneesta lisämunuaisesta on käytännössä mahdotonta. Leikkaus tehdään yleisnukutuksessa. Tähystysleikkaus

tehdään vatsaontelon tai kyljen kautta, jolloin tarvitaan muutama pieni aukko tähystintä ja instrumentteja varten. Vaihtoehtoinen menetelmä on vatsanpeitteiden läpi tai kyljestä tehty avoleikkaus, joka on tähystysleikkausta paljon rasittavampi toimenpide. Se tulee kysymykseen, jos poistettava kasvain on hyvin suuri tai jos jostain syystä tähystysleikkausta ei voida tehdä.

Tähystys- kuten avoleikkauskin on turvallinen. Siihen voi kuitenkin liittyä haavainfektioita, vuotoa tai muita kirurgisia komplikaatioita. Yhden lisämunuaisen poistamisesta ei sinänsä ole mitään haittaa, mikäli toinen lisämunuainen toipuu normaalisti toimivaksi. Jos molemmat lisämunuaiset poistetaan, normaali elämä jatkuu senkin jälkeen, kun potilas käyttää säännöllisesti kortisoni- ja suolahormonihoitoa. Tähystysleikkauksen jälkeen ilmenee usein hengityskipua ja olkapäähän säteilevää kipua. Nämäkin oireet väistyvät muutamassa päivässä. Jos kudokset ovat sairauden vuoksi kovin hauraat, verenvuoto leikkauksen aikana voi olla runsasta. Cushingin oireyhtymään liittyy myös taipumusta saada laskimoveritulppia, minkä vuoksi varhainen jalkeille nousu leikkauksen jälkeen on tärkeää. Tähystysleikkauksesta vatsan iholle jää neljä tai viisi 1–2 cm:n pituisia haavaa. Avoleikkauksessa tehdään kohtalaisen iso viilto ylävatsalle tai kylkeen ja sen vuoksi ensimmäiset leikkauksen jälkeiset päivät voivat olla hankalia. Toipuminen tästä vie pitempään kuin tähystysleikkauksesta.

Hoito kirurgisella osastolla kestää tähystysleikkauksen jälkeen 4–5 vrk, avoleikkauksesta toipuminen vie viikon. Kotona jatketaan hydrokortisonihoitoa ohjeiden mukaan. Ompeleet poistetaan normaalisti runsaan viikon kuluttua leikkauksesta. Kotona voi käydä suihkussa, mutta saunassa vasta ompeleiden poiston jälkeen. Avoleikkauksen jälkeen raskaiden taakkojen nosto on kielletty 4–6 viikon ajan. Kävely edistää paranemista. Jos leikkaushaavat alkavat kotiuttamisen jälkeen punoittaa ja erittää märkää, on viipymättä otettava yhteys lääkäriin. Sairasloman pituuteen vaikuttaa potilas yleiskunto ja työtehtävät. Tähystysleikkauksen jälkeen sairausloma on lyhyempi kuin avoleikkauksen jälkeen. Sen pituus arvioidaan yksilöllisesti, mutta työkyky palaa yleensä muutamassa viikossa tai kuukaudessa. Seuranta leikkauksen jälkeen endokrinologian poliklinikalla jatkuu siihen asti, kun toipuminen on tapahtunut.

Leikkauksen yhteydessä aloitetaan hydrokortisonihoito, jota jatketaan leikkauksen jälkeen siihen asti, kun terveen lisämunuaisen toiminta on elpy-

nyt. Hydrokortisonin annosta pienennetään asteittain leikkauksen jälkeen terveen lisämunuaisen osoittaessa toipumisen merkkejä. Tämä arvioidaan polikliinisten käyntien yhteydessä verikokein ja tekemällä tarvittaessa lisämunuaisen kortisolin tuotantoa selvittävä rasituskoel (ACTH-rasituskoel). Terveen lisämunuaisen toipuminen kestää yleensä 3–12 kuukautta. Jos molemmat lisämunuaiset on poistettu, hydrokortisonia ja suolahormonia (Florinef) tarvitaan pysyvästi. Hydrokortisonin annostuksesta annetaan erilliset ohjeet. Verikokeet kortisolin määrittämistä varten otetaan aamulla aina ennen hydrokortisonitablettien ottamista.

Aivolisäkkeen ja lisämunuaisen ulkopuolinen Cushingin oireyhtymä. Aivolisäkkeen ja lisämunuaisen ulkopuolella sijaitsevaa Cushingin oireyhtymää aiheuttava kasvain voi olla kookas pahanlaatuinen kasvain tai pieni hyvänlaatuinen kasvain. Kasvain tuottaa ACTH:ta, joka puolestaan kiihdyttää lisämunuaisien kortisolituotantoa samoin kuin aivolisäkkeperäisessä taudissa. Tavallisin syy on keuhkojen tai välikarsinan ns. neuroendokriininen kasvain (NET-kasvain), mutta kasvain voi sijaita lähes missä elimessä tahansa. Kasvain itsessään voi aiheuttaa kokonsa vuoksi oireita tai oireet johtuvat kortisolin liikatuotannosta. Taudin oireet voivat kehittyä hitaasti vuosien kuluessa tai ilmetä hyvin nopeasti, jolloin keskeisiä oireita ovat lihasteikkous, verensokerin nousu ja kaliumin puute. Kasvainta etsitään tavanomaisin tietokonekerroskuvauksin, magneettikuvauksin, isotooppikuvauksin tai PET-kuvauksin. Kun kasvain löydetään, se poistetaan mahdollisuuksien mukaan. Jos kasvainta ei onnistuta poistamaan, päädytään usein molempien lisämunuaisien poistoon. Siten kortisolin usein huomattava ylituotanto saada hoidettua, mutta haittana on luonnollisesti elinikäinen hydrokortisonin ja suolahormonin käyttö.

HOIDON JÄLKEEN

Kun kasvain on poistettu, taudin oireet alkavat vähitellen parantua. Tämä vie kuitenkin aikaa, usein kuukausiakin, ennen kuin elimistö on täysin toipunut. Tässä toipumisvaiheessa lisämunuaiset (tai vain toinen, jos toinen on poistettu) toimivat huonosti ja siksi huonoa toimintaa korvataan hydrokortisonitabletein. Sopeutumisvaiheessa tapahtuu monenlaisia asioita: iho hilseilee, kun se uudistuu, niveliä saattaa kolottaa ja lihasvoimienkin palautuminen kestää kauan. Moni tuntee itsensä tässä vaiheessa myös masentuneeksi, kun vointi ei heti paranekaan. Oireet ovat ohimeneviä ja vointi korjaantuu viimeistään vuoden kuluttua. Kun tauti on pa-

rantunut, työkyky palaa 1–6 kuukaudessa. Leikkauksen jälkeen tutkimukset tehdään endokrinologian poliklinikalla yksilöllisen suunnitelman mukaan.