



CUSHINGIN OIREYHTYMÄ

Cushingin oireyhtymä on saanut nimensä yhdysvaltalaisen aivokirurgin Harvey Cushingin mukaan, koska hän ensimmäisenä tunnisti taudin viime vuosisadan alussa. Cushingin oireyhtymä voi olla sisäsyntyinen tai se voi olla seurausta pitkäaikaisesta kortisonivalmisteiden käytöstä. Tässä potilasohjeessa käsitellään vain sisäsyntyistä Cushingin oireyhtymää, jonka syynä on lähes aina aivolisäkkeessä, lisämunuaisissa tai joskus myös muualla sijaitseva kasvain. Cushingin oireyhtymä ei ole yhtenäinen sairaus, vaikka kaikissa tapauksissa yhteisenä piirteenä on lisämunuaisen kuorikerroksesta erittyvän kortisolin liikatuotanto ja siitä aiheutuvat oireet. Cushingin oireyhtymä on hyvin harvinainen; uusia tapauksia todetaan vuodessa Suomessa 20-30. Taudin tärkein hoito on oireyhtymän syynä olevan kasvaimen kirurginen poisto.

Kortisoli, lisämunuaiset ja aivolisäke

Lisämunuaiset ja aivolisäke. Ihmisellä on kaksi lisämunuaista (Kuva 1). Ne ovat pyramidimaisia ja sijaitsevat munuaisten yläpuolella. Lisämunuaisissa on kaksi osaa. 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 miessukupuolihormonin esiasheet. Kortisolin merkitys on Cushingin oireyhtymässä tärkein, mutta naisilla miessukupuolihormonien erityksen häiriöt ovat tavallisia. Lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaa säätelee aivolisäkkeen tuottama kortikotropiini eli ACTH. Tämä hormoni erittyy aivolisäkkeestä, kulkee verenkierron mukana lisämunuaisen kuorikerrokseen, jossa se lisää erityisesti kortisolin eritystä. Jos ACTH:ta syntyy liikaa, syntyy myös kortisolia liikaa. Aivolisäke on pieni, herneenkokoinen rauhanen ja sijaitsee silmien takana keskiviivassa. Aivolisäkkeessä syntyy

ACTH:n lisäksi myös muita tärkeitä hormoneja.

Kortisoli. Kortisoli on elämälle välttämätön yleishormoni. Se vaikuttaa kaikkiin soluihin ja sitä tarvitaan aina, mutta erityisesti erilaisissa stressitilanteissa. Jos kortisolista on puute, syntyy vakavia oireita. Jos kortisolia syntyy liikaa, ilmaantuu monenlaisia oireita ja kliinisiä löydöksiä ja tätä tilaa 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 lihavuus, kohonnut verenpaine tai diabetes ovat sellaisenaan hyvin tavallisia. Tavallisia yleisoireita ovat mielen masentuminen ja epätodellinen tunne siitä, että olisi kuin eri

ihminen. Kasvot alkavat pyöristyä ja punetua ja rasvaa kertyy soliskuoppiin, niskaan ja vyötärölle. Paino nousee ja olo tuntuu turvonneelta. Iho muuttuu ohueksi, mustelmia ilmaantuu herkästi ja vartalolle voi tulla punertavia viiruja ("raskausarpia") merkkinä ihon sidekudosrakenteen repeilystä. Lihashyökkös ja lihaskato ovat varhaisia oireita: jalat ja kädet väsyvät ja tuolilta nousu vaikeutuu. Naisilla karvoitus lisääntyy, kuukautiset käyvät epäsäännöllisiksi, miehillä taas sukuvietti laimenee. Luukato on tavallista ja joillekin potilaille luunmurtumat voivat olla ensimmäinen oire taudista.

Cushingin oireyhtymän toteaminen ei ole helppoa, koska se on harvinainen ja taudin oireet ovat alkuvaiheessa vaikea tunnistaa oireyhtymän aiheuttamiksi. Kun lääkäriillä herää epäily Cushingin oireyhtymästä, tehdään yksinkertainen rasituskoete (deksametasonikoete). Siinä potilas syö illalla klo 23 deksametasonia 1 tai 1,5 mg ja seuraavana aamuna otetaan laskimoverinäyte seerumin kortisolipitoisuuden määrittämiseksi. Terveellä henkilöllä kortisoliarvo 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. keskiyön kortisolimittaus seerumista tai syljestä ja vuodeosastolla tehtävä seulontakoete pitkäkestoinen deksametasonikoete. Laboratoriokokeiden perusteella päätetään, kohdenne taanko kuvantamistutkimukset aivolisäkkeeseen, lisämunuaisiin vai muualla.

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 (Kuva 2). Kasvain ei pienen kokonsa vuoksi aiheuta sinänsä oireita. Oireet johtuvat kasvaimen tuottaman ACTH-hormoni piiskaa lisämunuaisten kortisolituotantoa. Aivolisäkkeen kasvain on hyvänlaatuinen, mutta kooltaan se voi olla vain muutaman millimetrin läpimittainen. Vain joka toisella potilaalla se näkyy 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 sen vapauttajahormonia potilaalle. Jos aivolisäkkeen laskimonäytteiden ACTH-pitoisuus on moninkertainen ylänormalarvosta otettuun verinäytteeseen verrattuna, oireyhtymän syynä on aivolisäkkeen kasvain. Tutkimus tehdään osastolta käsin ja sen tavallisin komplikaatio on nivusalueen verenpurkaumat.

Lisämunuaisten kasvain. Lisämunuaisten 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 liikkakasvusta. Kasvain näkyy aina vartalon tietokonekuvauksessa.

Aivolisäkkeen ja lisämunuaisten ulkopuolinen kasvain (ns. ektooppinen Cushingin 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 kortisolituotantoa.

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 kasvaimeen kohdistettua sädehoitoa. Leikkaus tehdään yleensä heti, kun oireyhtymän syy on selvitetty. 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. Uusimpana hoitovaihtoehtoina ovat aivolisäkkeen ACTH:n tuotantoa estävät lääkkeet, joista kabergoliinia käytetään tabletteina ja pasireotidia pistoksina. Sädehoidon vaikutus on hidaskasvaimeen eikä se suinkaan aina tehoa. Kolmas vaihtoehto on poistaa molemmat lisämunuaiset ja korvata tabletein lisämunuaisien kortisoli- ja suolahormonituotanto. Lisämunuaisleikkaus ei kuitenkaan korjaa itse taudin syytä, siksi sen yhteydessä tarvitaan myöhemmin aivolisäkkeen sädehoitoa aivolisäkekasvaimen kasvun estämiseksi.

Aivolisäkeleikkaukset tehdään yleensä neurokirurgian yksikössä, mutta myös korvalääkärit saattavat suorittaa leikkauksia. Leikkauksesta päätetään yhdessä neurokirurgien ja / tai korvalääkärien kanssa kokouksessa, jossa myös aivojen kuvantamiseen perehtyneet radiologit ovat läsnä. Leikkaus tehdään nykyään 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 haetaan endoskoopin avulla aivolisäkkeestä ja

yleensä se sieltä löytyy. Kasvain on pehmeä ja se poistetaan imun avulla ja sen jälkeen kasvaimen reunat kaavitaan pois. Aukko aivolisäkkeen alla olevassa luussa suljetaan reisilihaksesta otetulla kudospaleella. Sierain on tukossa noin viikon toimenpiteen jälkeen.

Kasvain löytyy noin 70 -80 %:lla potilaista ja se voidaan poistaa. Kun kasvain on poistettu, tauti yleensä paranee 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. Koska leikkaus tehdään sieraimen kautta, sen aikana annetaan ennalta ehkäisevästi suonensisäinen antibioottihoito. Leikkauksuolleisuutta ei juuri ole eikä näkö toimenpiteestä vaurioidu. Suurimalla osalla potilaista aivolisäkkeen muut hormonit jäävät toimimaan normaalilla tavalla, mutta joskus niistä voi tulla puutetta ja silloin ne korvataan hormonihoidolla. Joskus luuhun tehdyn aukon filkitseminen ei onnistu vaan nenä vuotaa kirkasta selkäydinnestettä. Haitta on usein ohimenevä ja sen hoidoksi joudutaan tilapäisesti käyttämään lanneselkään selkäydinnestetiilaan 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 kertymisinä kehoon. Nämä ovat ohimeneviä ja ne ovat helppo hoitaa. Kaikille potilaille aloitetaan leikkauksen yhteydessä hydrokortisonihoito, koska oma normaali kortisolin tuotanto on lamassa. Hydrokortisonikorvaushoitoa tarvitaan useita kuukausia, joskus vuoden tai jopa pitemmän ajan. Kokonaisuudessaan sairaalahoito

kestää noin 4-5 päivää, minkä jälkeen potilas kotiutetaan. Hoidon onnistuminen arvioidaan poliklinikalla noin 2 – 3 kuukauden kuluttua. Seuranta endokrinologian poliklinikalla jatkuu, kunnes potilas on täysin toipunut sairaudesta. Seurannan aikana varmistetaan, että aivolisäkkeen muu hormonituotanto jatkuu häiriöttä. Koska kasvain on pieni, ei sen täydellisen poiston jälkeen tarvita kuvantamistutkimuksia.

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 hiljaksen toimia, kun sairas lisämunuainen poistetaan.

Lisämunuaisen poisto tehdään nykyään ensisijaisesti tähystystoimenpiteenä. Leikkauksessa potilas on kylkiasennossa siten, että leikkauksen kohteena oleva lisämunuainen on ylöspäin. Leikkauksessa joudutaan poistamaan koko lisämunuainen, koska kasvaimen erottaminen muuten surkastuneesta lisämunuaisesta on käytännössä mahdotonta. Leikkaus tehdään yleisnukutuksessa. Tähystysleikkauksessa vatsaonteloon viedään aluksi vatsanpeitteiden läpi putki, jonka vatsaonteloa laajennetaan hiilidioksidin avulla. Tämän jälkeen viedään toisesta aukosta videokamera, jonka avulla saadaan monitorille kuva leikkauksalueesta. Edelleen viedään vielä kahdesta tai kolmesta vatsanpeitteiden läpi vatsaonteloa tarvittavat leikkauksinstrumentit. Leikkaus kestää noin 1,5 tuntia. Tähystysleikkaukselle 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 kortisoli- ja suolahormonihoitoa. Tähystysleikkauksen jälkeen vatsaontelon laajennuksessa käytetty hiilidioksidi häviää vähitellen pois. Se voi kuitenkin aiheuttaa vatsaontelossa ärsytystä, mikä ilmenee usein hengityskipuna ja olkapään säteilevänä 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 tärkeätä. Tähystinleikkauksesta vatsan iholle jää neljä tai viisi 1-2 cm:n pituista haavaa. Avoleikkauksessa tehdään kohtalaisen iso viilto ylävatsalle tai kylkeen ja sen vuoksi ensimmäiset leikkauksen jälkeiset päivät voivat olla hankalia. Toipuminen tästä vie pitempään kuin tähystinleikkauksesta.

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. Tähystinleikkauksen jälkeen sairausloma on lyhyempi kuin avoleikkauksen jälkeen. Sen pituus arvioidaan yksilöllisesti, mutta työkyky palaa yleensä 1-4 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 elpynyt. Hydrokortisonin annosta pienennetään asteittain leikkauksen jälkeen terveen lisämunuaisen osoittaessa toipumisen merkkejä. Tämä arvioidaan polikliinisten käyntien yhteydessä verikokein ja tekemällä tarvittaessa lisämunuaisen kortisolintuotantoa selvittävä rasituskoe (ACTH-rasituskoe). 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 kortisolintuotantoa varten otetaan aamulla aina ennen hydrokortisonitablettien ottamista.

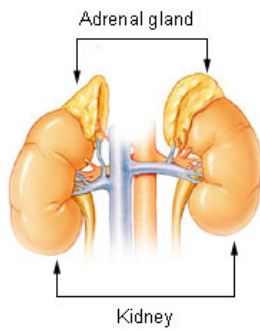
Aivolisäkkeen ja lisämunuaisen ulkopuolinen Cushingin oireyhtymä. Aivolisäkkeen ja lisämunuaisen ulkopuolella sijaitsevaa Cushingin oireyhtymää aiheuttava kasvain voi olla kookas pahanlaatuinen kasvain tai pieni hyvänlaatuinen kasvain. Kasvain tuottaa ACTH:ta, joka puolestaan kiihdyttää lisämunuaisen kortisolintuotantoa samoin kuin aivolisäkkeperäisessä taudissa. Tavallisin syy on keuhkojen tai välirikarsinan ns. neuroendokriininen kasvain (NET-kaasvain), mutta se voi liittyä mm. munasarjan, paksusuolen, eturauhasen, rintarauhasen, kilpirauhasen, haiman ja sappirakon

pahanlaatuisiin kasvaimiin. Kasvain itsesään voi aiheuttaa kokonsa vuoksi oireita tai oireet johtuvat kortisolintuotannosta. Taudin oireet voivat kehittyä hitaasti vuosien kuluessa tai ilmetä hyvin nopeasti, jolloin keskeisiä oireita ovat lihasheikkous, 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 kortisolintuotanto useimmiten huomattavasti ylituotanto saadaan hoidettua, mutta haittana on luonnollisesti elinikäinen hydrokortisonin ja suolahormonin käyttö.

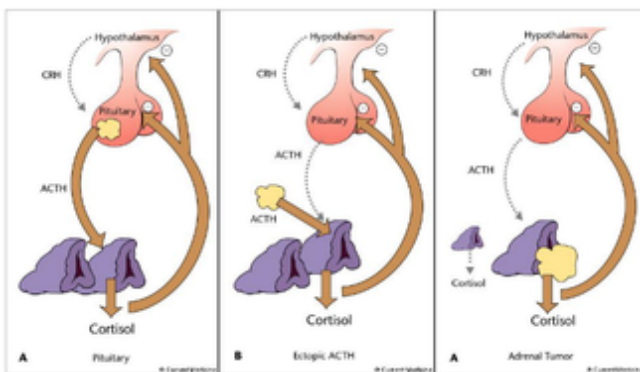
HOIDON JÄLKEEN

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 parantunut, työkyky palaa 2-6 kuukaudessa. Leikkauksen jälkeen tutkimukset tehdään endokrinologian poliklinikalla, kunnes seuranta voidaan lopettaa.

Adrenal Gland



Kuva 1. Lisämunuaiset (adrenal gland) ja munuaiset (kidney)



Kuva 2. Aivolisäkekasvain (A), muualla oleva kasvain (B) ja lisämunuaiskasvain (C) Cushingin oireyhtymän syynä. Aivolisäkekasvaimen tai muun kasvaimen tuottama ACTH suurentaa molempia lisämunuaisia. Lisämunuaiskasvain johtaa toisen lisämunuaisen surkastumiseen. Lisämunuaisen runsas kortisolituotanto jarruttaa normaalia aivonpohjan ja aivolisäkkeen toimintaa (ruskea nuoli). Siksi kasvainten poistoa seuraa aina lisämunuaisen kortisolituotannon lama.