

بررسی تشخیصی و درمانی ۲۵۳ بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ در بیمارستان امام خمینی

چکیده

زمینه و هدف: تجارب گذشته در سندرم کوشینگ، منجر به شناسایی مشکلات تشخیص و درمان آن شده است. هدف این مطالعه، بررسی مشخصات بالینی، روش‌های تشخیصی و پی‌گیری بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ بعد از جراحی هیپوفیز می‌باشد. **روش بررسی:** این مطالعه در ۲۵۳ بیمار با سندرم کوشینگ در سالهای ۷۸-۱۳۷۰ انجام شد. تست‌های غربالگری تشخیصی، اندازه‌گیری ACTH، تست دگزامتازون و تصویربرداری در بیماران انجام گردید. نتایج با پاتولوژی به‌عنوان Gold standard مقایسه گردید. **یافته‌ها:** متوسط سنی بیماران ۳۲±۱۱ سال بود. شایع‌ترین علائم و نشانه‌های بالینی ضعف عضلانی، هیپرتانسیون، افسردگی و استریا بود. فشارخون بالا در سندرم کوشینگ وابسته به ACTH ۷۸٪ و در علل غیروابسته به ACTH در ۳۶٪ وجود داشت ($p < 0.001$). تست دگزامتازون با دوز بالا در میکروآدنوم‌های هیپوفیز در ۹۹٪، در ماکروآدنوم در ۷۱٪ و توده‌های آدرنال در ۳۶٪ مهار شد ولی در کوشینگ اکتوپیک مهار مشاهده نشد. تست دگزامتازون با دوز بالا، حساسیت ۹۸٪، ویژگی ۹۷٪ و دقت تشخیصی ۹۸٪ نشان داد. اتیولوژی سندرم کوشینگ در ۶۴٪ موارد بیماری کوشینگ، ۳۲٪ توده‌های آدرنال و ۲٪ کوشینگ اکتوپیک بود. جراحی ترانس اسفنوئیدال در ۱۲۰ بیمار انجام گردید. در پی‌گیری به‌عمل آمده به مدت ۲۵±۵۳ ماه، پس‌رفت بعد از جراحی در ۶۷±۲۳٪/۸ ماه رخ داد. میزان پس‌رفت میکروآدنوم در ۱۲ ماه ۹۳٪، ۲۴ ماه ۸۲٪ و پنج سال بعد ۳۳٪ بود و عود پیشرونده بوده و به سطح ثابت نمی‌رسید. **نتیجه‌گیری:** فشارخون بالا در کوشینگ وابسته ACTH بیش از آدنوم‌های آدرنال بود. تست دگزامتازون با هشت میلی‌گرم دقت تشخیصی قابل قبولی داشت. عود کوشینگ در پی‌گیری‌های طولانی، کنترل بیماران بعد از جراحی ترانس اسفنوئیدال را اجتناب‌ناپذیر می‌کند.

کلمات کلیدی: بیماری کوشینگ، سندرم کوشینگ وابسته به کورتیکوتروپین، جراحی ترانس اسفنوئیدال، تست دگزامتازون با دوز بالا.

علیرضا استقامتی^۱

رادینا اشتیاقی^{۲*}

امیرعباس یوسفی زاده^۳

منوچهر نخجوانی^۱

۱. فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم،

همکار تحقیقاتی

۳. متخصص داخلی، همکار تحقیقاتی

*نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع

بیمارستانی امام خمینی(ره)، ساختمان پزشکی هسته‌ای،

آزمایشگاه غدد. تلفن: ۹-۶۶۹۳۱۱۱۵ داخلی ۲۴۳۵

email: eshradina@yahoo.com

مقدمه

می‌گردد.^۱ احتمال حیات‌بیماران درمان نشده در عرض پنج سال ۵۰٪ تخمین زده شده است.^۲ بسیاری از چالش‌های تشخیصی و درمانی سندرم کوشینگ هنوز در پرده ابهام قرار داشته و در این مطالعه به بررسی مشخصات بالینی، روش‌های تشخیصی و نتایج پی‌گیری این بیماران بعد از جراحی هیپوفیز ترانس اسفنوئیدال می‌پردازیم.

روش بررسی

این مطالعه به‌روش Cross-sectional توصیفی-تحلیلی در ۲۵۳ بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ که در طی سالهای ۷۸-۷۰ به بخشهای داخلی بیمارستان امام خمینی و بخش غدد بیمارستان ولی عصر ارجاع

سندروم کوشینگ اندوژن Endogenous Cushing Syndrome جزو بیماریهای غیرشایع محسوب می‌گردد. Ambrosi انسیدانس بیماری کوشینگ را ۰/۷ میلیون در سال در شمال ایتالیا، Exetabe ۲/۴ میلیون در سال در اسپانیا گزارش کرده‌اند.^{۱،۲} به‌دلیل شیوع کم این بیماری، تجربه کافی جهت ارائه روش‌های تشخیصی با ارزش لازم است. حدود یک قرن از توصیف مشخصات سندرم کوشینگ توسط Harvey Cushing می‌گذرد.^۳ عدم تشخیص به‌موقع موجب عوارض متابولیک ثانویه به سطح بالای مزمن گلوکوکورتیکوئیدها از جمله چاقی، دیابت قندی، تحلیل عضلانی، هیپرتانسیون و استئوپروز

دگزامتازون با دوز هشت میلی‌گرم با ملاک مهار بیش از ۹۰٪ از ۲۴ h UFC، در ۹۸٪ توده‌های هیپوفیزی مهار نشان داد. توده‌های آدرنال با ملاک مهار بیش از ۹۰٪، ۵۰٪ h UFC به‌طور مساوی در سه مورد (۳/۶٪) ساپرس شدند (شکل ۱). با هدف افتراق ضایعات داخل و خارج هیپوفیزی تست مهار با دوز بالای دگزامتازون، حساسیت ۹۸٪، ویژگی ۹۷٪ و میزان دقت تشخیصی در حد ۹۸٪ را داشت. ایتولوژی سندرم در ۶۴/۸٪ بیماری کوشینگ بود که از این تعداد ۹۵٪ میکروآدنوم و ۵٪ ماکروآدنوم هیپوفیز بودند. ۳۲/۸٪ موارد، ناشی از

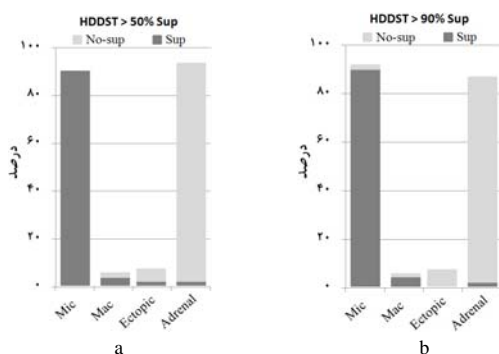
شدند، انجام شده است. بیماران با علائم بالینی مشکوک به سندرم کوشینگ و تست‌های غربالگری مثبت شامل کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته (UFC ۲۴ h) و تست شبانه یک میلی‌گرمی دگزامتازون با ملاک مهار کورتیزول کمتر از ۸/۱ μg/dl وارد مطالعه شده‌اند. تشخیص سندرم کوشینگ با تست دگزامتازون دو میلی‌گرمی دو روزه تایید قطعی گردید و جهت تشخیص افتراقی تست دگزامتازون با دوز هشت میلی‌گرم با ملاک مهار بیش از ۵۰٪ و ۹۰٪ از ۲۴ h UFC و اندازه‌گیری ACTH سرم استفاده به عمل آمد. کورتیزول پلازما و ادرار توسط روش RIA و ACTH با روش IRMA، به‌وسیله کیت Amersham (شرکت کاوشیار) انجام شد. محدوده رفرانس برای کورتیزول سرم ۲۵-۵ μg/dl و برای ACTH، حساسیت ۲-۵ pg/ml مد نظر بود. موارد بیماری کوشینگ که تحت جراحی ترانس اسفنوئیدال هیپوفیز (TSS) قرار گرفتند، به‌مدت ۲۵±۵۳ ماه به‌طور متوسط (با محدوده ۸-۱۱۸ ماه) پی‌گیری شدند. تست استاندارد طلایی در این مطالعه نتایج پاتولوژی هیپوفیز و آدرنال بیماران بوده است. بررسی و مقایسه متغیرهای کیفی با تست ۲٪ و متغیرهای کمی با ANOVA و T test انجام شده است. روش Survival Analysis جهت تعیین میزان عود بعد از جراحی ترانس اسفنوئیدال TSS، با منحنی Kaplan - Meier مورد استفاده قرار گرفته است. آنالیز آماری توسط برنامه SPSS ویراست سیزدهم انجام و مقادیر p<۰/۰۵ به‌عنوان میزان قابل ارزش آماری در نظر گرفته شده است.

جدول-۱: یافته‌های آزمایشگاهی بیماران به تفکیک ایتولوژی

یافته آزمایشگاهی	ACTH اکتوپیک	بیماری کوشینگ	تومور آدرنال	P
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۸۰ ± ۸۸	۱۰۸ ± ۳۶	۱۰۵ ± ۲۴	<۰/۰۱
پتاسیم سرم (mEq/L)	۴/۴ ± ۰/۳	۴/۸ ± ۰/۴	۵/۵ ± ۰/۳	<۰/۰۵
کورتیزول سرم اولیه (μg/dl)	۱۳۷/۱ ± ۷۳/۱*	۳۸/۴ ± ۱۱/۴	۴۰/۹ ± ۱۱/۸	<۰/۰۱
کورتیزول سرم (μg/dl) بعد از تست دگزامتازون شبانه ۱ mg	۱۳/۶ ± ۶۷*	۳/۶ ± ۱۱/۲	۳۶/۵ ± ۸/۱	<۰/۰۱
کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته اول (μg/d)	۲۶۸۳ ± ۱۴۷۵*	۷۰۴ ± ۳۳۳	۱۷۰۹ ± ۱۸۱	<۰/۰۱
ACTH pg/ml	۴۵۹/۵ ± ۱۳۷/۳	۱۶۷/۷ ± ۸۶/۵	۵۱/۱ ± ۸/۳	<۰/۰۱
کورتیزول سرم بعد از تست خوراکی HDDST	۱۲/۳ ± ۳۶*	۱/۴ ± ۲/۷*	۳۱/۴ ± ۱۰/۸*	<۰/۰۱
کورتیزول ۲۴ ساعته ادرار بعد از تست خوراکی HDDST	۱۰۶۶ ± ۲۴۱*	۲۷/۵ ± ۹۹/۵*	۴۳۲ ± ۱۵۱*	<۰/۰۱

* کورتیزول سرم و ادرار در کوشینگ اکتوپیک با سایر علل متفاوت بود.

** کورتیزول سرم و ادرار بعد از تست HDDST در بیماری کوشینگ با سایر علل متفاوت بود.

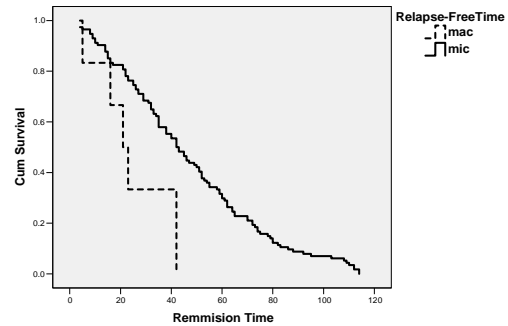


شکل-۱: بررسی میزان مهار کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته با تست دگزامتازون با دوز بالا a: مهار بیش از ۵۰٪ b: مهار بیش از ۹۰٪

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران ۳۲±۱۱ سال با حدود ۷۴-۱۳ سال و نسبت زن به مرد شش به یک بود. شایع‌ترین علائم بالینی به ترتیب میوپاتی پروکسیمال در ۸۴٪، فشارخون بالا در ۶۶٪ (هیپرتانسیون شدید ۶٪)، Easy bruising (اکیموز) در ۶۶٪، ادم در ۵۸٪ و استریای تیبیک در ۵۳٪ بیماران ملاحظه شد. اختلال تحمل گلوکز ناشتا در ۳۰٪ موارد و دیابت قندی در ۱۵٪ بروز نمود. خانمها، ۸۳٪ پرمویی و ۵۵٪ آمنوره داشتند. تست‌های غربالگری ۲۴ h UFC و تست شبانه یک میلی‌گرمی دگزامتازون ارتباط خطی و قابل ارزش نشان دادند. (p<۰/۰۱) خصوصیات آزمایشگاهی به تفکیک علل در جدول ۱ آمده است. ACTH سرم در توده‌های آدرنال در محدوده طبیعی ۲۴-۶۶ pg/ml بود ولی به‌طور قابل ارزشی کمتر از سایر علل بود (p<۰/۰۱). تست

دگزامتازون در ۵٪ پاسخ مهاري کاذب نشان می‌دهد.^۷ در مطالعه ما به دلیل ارجاع از مراکز دیگر، دو روش غربالگری ارتباط خطی قوی نشان دادند. میزان بروز فشارخون بالا در علل کوشینگ وابسته ACTH، به طور قابل توجهی بالاتر از آدنوم‌های آدرنال بود. این یافته می‌تواند ناشی از اثرات تحریکی مستقیم ACTH بر غده آدرنال در تولید سایر هورمون‌ها باشد. علائم بالینی در موارد کوشینگ اکتویپیک به عنوان معیار تشخیصی قبل از تست (Pre-test probability) که توسط Aron و همکاران مطرح شده و حساسیت و ویژگی برابری با تست HDDST داشته است.^۸ در مطالعه ما با وجود تعداد کم کوشینگ اکتویپیک، علائم بالینی بارز از جمله سن بالاتر، کاهش وزن، اکتیویتهای وسیع مشاهده شد. استفاده از علائم بالینی به عنوان معیار تشخیص افتراقی نیاز به مطالعه با تعداد بیشتر موارد مشکوک به کوشینگ اکتویپیک دارد. تعدادی از مطالعات، سطح ACTH سرم را در ۳۰-۲۸٪ موارد کوشینگ غیر وابسته به ACTH در حدود طبیعی گزارش کرده‌اند.^{۹-۱۲} در این مطالعه نیز، بیماران با توده‌های آدرنال سطح ACTH طبیعی داشتند. با این وجود، سطح ACTH به طرز کاملاً معنی‌داری کمتر از سایر علل کوشینگ بود. امکان عدم مهار کامل هیپوفیز توسط گلوکوکورتیکوئیدها این یافته‌ها را قابل توجهی می‌سازد. در این زمینه تست تحریکی CRH جهت افتراق این موارد پیشنهاد شده است.^{۱۳} با هدف افتراق ضایعات داخل و خارج هیپوفیز، تست دگزامتازون با دوز هشت میلی‌گرم با ملاک مهار بیش از ۵۰٪ و ۹۰٪ UFC ۲۴ h مورد استفاده قرار گرفته است. این تست با ملاک مهار بیش از ۶۸-۹۰٪ UFC ۲۴ h ویژگی نزدیک به ۱۰۰٪ داشته است.^{۱۴-۱۶} در مطالعه ما نیز حساسیت ۹۸٪، ویژگی ۹۷٪ و دقت تشخیصی ۹۷٪ حاصل شد که با مطالعات مشابه مطابقت دارد. گزارشاتی مبنی بر پاسخ کاذب مهاري به تست دگزامتازون با دوز هشت میلی‌گرم در ۵٪ توده‌های آدرنال وجود دارد.^۸ در این مطالعه نیز توده‌های آدرنال در ۳۲/۶٪ پاسخ مهاري به تست دگزامتازون با دوز هشت میلی‌گرم با ملاک مهار بیش از ۵۰٪ و ۹۰٪ UFC ۲۴ h نشان می‌دادند. Huff و همکاران در بررسی اجمالی اتیلوژی سندرم کوشینگ در ۲۹۸ بیمار ۹٪ آدنوم آدرنال و ۸٪ کارسینوم آدرنال گزارش نمودند.^{۱۷} Invetti و همکاران در یک مطالعه چند مرکزی در ایتالیا از ۴۲۶ بیمار، ۶۷٪ بیماری کوشینگ، ۱۹٪ آدنوم و ۵/۶٪ کارسینوم آدرنال و ۵/۸٪ کوشینگ اکتویپیک را ذکر کرده‌اند.^{۱۸} در مطالعه ما، درصد بیماری



شکل-۲: مقایسه مدت ریمیسیون بعد از جراحی ترانس اسفنوئیدال در میکروآدنوم هیپوفیز با منحنی Kaplan-Meier

توده‌های آدرنال بودند که فقط سه مورد آن کارسینوم آدرنال بود. کوشینگ اکتویپیک در ۲/۴٪ و فشارخون بالا در ۳۶٪ علل غیر وابسته به ACTH مشاهده شد در حالی که بیماران با کوشینگ وابسته به ACTH ۷۸٪ هیپرتانسیون داشتند ($p < 0.01$). ۱۲۰ مورد با بیماری کوشینگ تحت جراحی TSS قرار گرفتند. (۷۳٪) بقیه موارد به دلیل عدم وجود شرایط مناسب، آدرنالکتومی دوطرفه شدند. میزان کلی عود بیماری در میکروآدنوم ۲۶٪ و در ماکروآدنوم ۵۰٪ (از تعداد هشت نفر) بود. مدت متوسط پس‌رفت در میکروآدنوم $26/6 \pm 4/7$ ماه در مقایسه با $14/1 \pm 26/4$ ماه در ماکروآدنوم بود. در مطالعه ما، میزان پس‌رفت میکروآدنوم‌ها در ۱۲ ماه ۹۳٪، ۲۴ ماه ۸۲٪ و در عرض پنج سال بعد از جراحی فقط ۳۳٪ بوده است. میزان عود را در طی پی‌گیری دو گروه توسط منحنی Kaplan-Meier نشان داده شده است (شکل ۲). در بیماران با ماکروآدنوم هیپوفیز با توجه تعداد نادر بودن موارد، بررسی و تفسیر بیشتر میسر نشد.

بحث

پنجاه سال تجربه در مورد سندرم کوشینگ، ماهیت پیچیده آن را آشکارتر نموده و منجر به طرح مسائل تشخیصی و درمانی وسیع‌تری شده است. در دو دهه گذشته استفاده از آزمایشات ACTH و ۲۴ h UFC و بهبود تکنیک‌های تصویربرداری امکان تشخیص اتیلوژیک سندرم کوشینگ را فراهم کرده است. با وجود این امکانات در بعضی موارد تشخیص قطعی در پرده ابهام باقی می‌ماند. میزان UFC ۲۴ h در تست غربالگری در ۱۰٪ موارد کمتر از $250 \mu\text{g/d}$ گزارش شده است که با کوشینگ کاذب هم‌پوشانی دارد و تست یک میلی‌گرم

و سیر پیشرونده و تدریجی دارد.^{۲۸} در مطالعه ما، میزان پس‌رفت حصول ۱۲ ماهه ۹۳٪، ۲۴ ماهه ۸۲٪ و در عرض پنج سال بعد از جراحی فقط ۳۳٪ بوده است. عدم وجود سطح پلاتو در منحنی Caplan–Meier قابل توجه است. این یافته، با نتایج مطالعاتی که مسئله وجود اختلال مخفی در هیپوفیز و بروز تدریجی عود در طول زمان را مطرح می‌کنند، مطابقت دارد. سیر پیشرونده عود بیماری کوشینگ نیاز به کنترل مداوم و طولانی‌مدت بیماران را بعد از جراحی هیپوفیز ایجاب می‌کند. میزان بروز فشار خون بالا در موارد کوشینگ وابسته به ACTH بیشتر از توده‌های آدرنال بود. با وجود میزان طبیعی ACTH در توده‌های آدرنال، این میزان به‌طور مشخصی کمتر از سایر علل بود. این یافته احتمال عدم مهار کافی هیپوفیز توسط کورتیزول را مطرح می‌کند. تست دگزامتازون با دوز هشت میلی‌گرم با ملاک مهار بیش از ۹۰٪ UFC ۲۴ h با حساسیت و ویژگی و دقت قابل قبول، روش انتخابی جهت افتراق علل سندرم کوشینگ محسوب می‌گردد. بروز پیشرونده عود بیماری کوشینگ در پی‌گیری‌های طولانی‌مدت، نیاز به کنترل مداوم و طولانی بیماران را بعد از TSS، اجتناب ناپذیر می‌کند. نویسندگان این مقاله سپاس خود را از زحمات بی‌شائبه همکاران و پرسنل محترم آزمایشگاه و بخش غدد بیمارستان ولی‌عصر و بخش‌های داخلی بیمارستان امام خمینی ابراز می‌دارند.

کوشینگ با سایر مطالعات مطابقت دارد ولی میزان آدنوم آدرنال (۳۳٪) بیش از سایر گزارشات و میزان کوشینگ اکتوپیک نیز کمتر از سایر مطالعات بود. این مسئله می‌تواند ناشی از ارجاع بیشتر بیماران مبتلا به مجتمع بیمارستانی امام باشد. البته در رابطه با شیوع کم موارد اکتوپیک و نیز عدم توجه به این بیماری و یا پیچیده بودن تشخیص اتیولوژیک و سیر سریع و مرگبار اغلب موارد اکتوپیک در مقایسه با سایر علل می‌تواند توجیه‌کننده باشد. جراحی هیپوفیز به روش ترانس اسفنوئیدال، درمان استاندارد بیماری کوشینگ محسوب می‌گردد. میزان موفقیت و انسیدانس عود بیماری در مراکز مختلف، متفاوت است.^{۱۹-۲۴} به‌علاوه، پارامترهای پیش‌بینی‌کننده عود نیز در پرده ابهام قرار دارد. مطالعه Invetti و همکاران احتمال پس‌رفت ۱۲ ماهه ۹۵٪، دو ساله ۸۴٪ و سه ساله ۸۰٪ نشان داده شده است.^{۱۷} اگرچه در اغلب مطالعات میزان پس‌رفت را ۷۰-۹۰٪ ذکر کرده‌اند، مطالعات چند مرکزی میزان عود بالاتری را بیان نموده‌اند. Burch و همکاران از آمریکا در مطالعه چند مرکزی در سال ۱۹۸۳ طیف وسیعی از میزان پس‌رفت را ۱۰-۱۰۰٪ ذکر کرده‌اند.^{۲۵} بر طبق نظریه Arnaldi و همکاران ریسک عود حداقل به مدت ده سال (حتی بیشتر) بعد از جراحی وجود دارد.^{۲۷} Guilhaume و همکاران نشان دادند که بروز عود بیماری در پی‌گیری طولانی‌مدت به حد ثابتی (plateau) نمی‌رسد

References

1. Ambrosi B, Faglia G. Multicenter Pituitary Tumor Study. Group, Lombardia Region. Epidemiology of pituitary tumors. *Excerpta Medica* 1991; 23: 159-68.
2. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 479-84.
3. Cushing HW. The Pituitary Body and Its Disorders. Philadelphia: JB Lippincott: 1912.
4. Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism): 1932. *Obes Res* 1994; 2: 486-508.
5. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803
6. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. Statistical issues encountered in the comparison of health-related quality of life in diseased patients to published general population norms: problems and solutions. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 405-12.
7. Tsigos C, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 315-36.
8. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-5.
9. Kuhn JM, Proeschel MF, Seurin DJ, Bertagna XY, Luton JP, Girard FL. Comparative assessment of ACTH and lipotropin plasma levels in the diagnosis and follow-up of patients with Cushing's syndrome: a study of 210 cases. *Am J Med* 1989; 86: 678-84.
10. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 511-37.
11. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 629-36.
12. Boscaro M, Rampazzo A, Sonino N, Merola G, Scanarini M, Mantero F. Corticotropin releasing hormone stimulation test: diagnostic aspects in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 297-302.
13. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-44.
14. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 180-6.
15. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN, Gomez RM, Galparsoro G, Cazado E, et al. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression

- test in the aetiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1985; 109: 158-62.
16. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-44.
 17. Huff TA. Clinical syndromes related to disorders of adrenocorticotrophic hormone. In: Allen MB, Makesh VB, Editors. *The Pituitary*. New York: Academic Press: 1977; 153-67.
 18. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440-8.
 19. Burke CW, Adams CBT, Esiri MM, Moris C, Bevans JS. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 525-37.
 20. Ludecke DK. Transnasal microsurgery of Cushing's disease 1990. Overview including personal experiences with 256 patients. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 608-12.
 21. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3114-20.
 22. McCance DR, Besser GM, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 1-6.
 23. Partington MD, Davis DH, Laws ER Jr, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994; 80: 209-16.
 24. Robert F, Hardy J. Cushing's disease: a correlation of radiological, surgical and pathological findings with therapeutic results. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 617-21.
 25. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 103-4.
 26. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2647-52.
 27. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-602.
 28. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1056-64.

Diagnosis and Management of 253 Cases with Cushing's syndrome in Imam Khomeini Hospital

Esteghamati A.R.^{1*}
Eshtiaghi R
Yousefizadeh A.A
Nakhjavani M

1- Associate professor of Tehran University of Medical Sciences, Endocrinologist

2- Assistant professor of Artesh University of Medical Sciences, Endocrinologist

3- Research Coworker, Internist

Abstract

Background: Definite diagnosis and treatment of Cushing's syndrome is still a dilemma. The aim of this study was to evaluate the accuracy of diagnostic tests and follow-up of patients with Cushing's syndrome.

Methods: Two hundred and fifty three consecutive cases with Cushing's syndrome during 1370-78 were studied. The screening tests were performed in all patients. High dose dexamethasone suppression test (HDDST) and ACTH measurement were carried out. MRI/CT Scan were performed and compared with laboratory data and pathologic specimens as a gold standard test.

Results: The age range was 32 ± 11 yrs. The most frequent symptoms were weakness; hypertension, typical striae, and depression. The frequency of hypertension in ACTH-dependent case were 77% vs. 36% in adrenal tumors ($P < 0.001$). HDDST was positive in 99% of micro and 71% of macroadenomas. Adrenal tumors showed 3.6% suppression but none in ectopic cases. HDDST had a sensitivity of 98%, specificity of 97% and accuracy equals to 98%. The frequency of different etiologies was as following: Cushing's disease in 64.8%, adrenal tumors in 32.8% and ectopic ACTH in 2.4% of patients. Trans-sphenoidal surgery (TSS) was performed in 120 patients. The patients were followed for 53 ± 25 months whose remission periods were 46.7 ± 23.8 months (range 4-114 months). Survival analysis showed 93% remission rate in 12mo, 82% in 2yr and only 33% after 5yr. This recurrence didn't have any plateau level.

Conclusion: In our study, hypertension was more prevalent in ACTH-dependent Cushing's syndrome. HDDST had acceptable sensitivity, specificity and accuracy. Lifelong follow up of pituitary adenomas is inevitable in the case of progressive and gradual nature of recurrence in these tumors.

Keywords: Cushing's disease, ACTH-dependent Cushing's syndrome, TSS, HDDST.

* Corresponding author: Endocrine lab, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran
Tel: +98-21-66931115-9
email: eshradina@yahoo.com