

Utredning ved mistanke om Cushing syndrom

Robert Bjerknes^{1,2}, Ole Bjørn Kittang¹, Pål Rasmus Njølstad^{1,3}, Jon D. Bland⁴,
Jørgen Knudtzon⁵

¹Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland Sykehus, 5021 Bergen, ⁴Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Rogaland, 4000 Stavanger og ⁵Sinsen Helsecenter, Mailundveien 23, 0569 Oslo.

Innledning

Cushing syndrom er et sjeldent symptomkompleks hos barn som omfatter alle tilstander med kronisk eksposisjon av kroppen for store mengder glukokortikoider (1-5). Dette kan forårsakes av følgende tilstander:

- Økt ACTH-produksjon fra hypofysen (vanligvis adenomer)
- Ektopisk produksjon av ACTH eller kortikotropinfrigjørende hormon (CRH) i tumores
- Aktiverende mutasjoner assosiert med ACTH reseptor (bl.a. McCune-Albright syndrom)
- Kortisol-produserende binyrebarktumores (benigne eller maligne)
- Iatrogen Cushing (overbehandling med glukokortikoider eller ACTH).

Økt ACTH-produksjon fra hypofysen (gjærne kalt Cushing sykdom) er hos barn oftest forårsaket av mikroadenomer og disse opptrer hyppigst i alderen 10-15 år (1-5). Defekter i reguleringen av utskillelsen av hypothalamisk CRH uten påvisbart adenom er også postulert å kunne gi Cushing syndrom (5). Den økte

utskillelsen av ACTH ved disse tilstandene medfører at begge binyrene blir hyperplastiske. Ektopisk produksjon av ACTH eller CRH er sjeldent i barnealder, men er beskrevet i maligne tumores utgående fra flere typer vev, blant annet lunger (1-5). En annen uvanlig årsak til Cushing syndrom er McCune-Albright syndrom (6).

Benigne, så vel som maligne, kortisol-produserende tumores i binyrebarken opptrer hyppigst i småbarnsalder (1,3,5). Ved denne tilstanden vil den kontralaterale binyren oftest være atrofisk og hypofysefunksjonen være supprimert. Binyrebarktumores vil i rundt 20% av tilfellene gi isolert hyperkortisolisme, mens de fleste tumores er assosiert også med overproduksjon av androgener (1,5). Ofte forekommer enzymdefekter i tumorvevet (for eksempel 11-hydroksylase svikt) som i tillegg kan gi opphopning av prekursorhormoner med mineralokortikoid effekt og dermed utvikling av hypertensjon (1,5). Bilateral nodulær adrenokortikal hyperplasi er en annen sjelden årsak til ACTH-uavhengig Cushing syndrom (5).

Iatrogen Cushing syndrom lar seg vanligvis lett skille fra endogene årsaker ved hjelp av anamnesen. I tillegg vil denne tilstanden være assosiert med kraftig suppresjon av hele hypothalamus-hypofyse-binyrebark aksene.

Problemet i klinisk praksis blir ofte å skille mellom reelt endogent Cushing syndrom og såkalte pseudo-Cushing tilstander, først og fremst adipositas, alvorlig depresjon, svært dårlig kontrollert diabetes mellitus og hos voksne også kronisk alkoholisme. Dette kan i en del tilfeller være vanskelig, og spesielt gjelder dette differensialdiagnostikken mellom

² Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben, Haukeland Sykehus
50 21 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975159
E-post: bjer@haukeland.no

³ Nåværende adresse:
Howard Hughes Medical Institute
University of Chicago
Chicago, IL 60637
USA

hypofysært Cushing syndrom og adipositas. Mange barn med adipositas har en moderat hyperaktivitet i sin binyrebark. Videre er binyrebark-hypofyse-hypothalamus aksen svært dynamisk hos barn, slik at stress kan slå kraftig ut på prøveresultatene. Det er ellers kjent at hypofysært forårsaket hyperkortisolisme en sjelden gang kan være forårsaket av episodisk økt utskillelse av ACTH (gjerne kalt sykklisk Cushing syndrom), noe som ytterligere kan vanskeliggjøre utredningen (1,5).

Overlege Lars Hagenäs har tidligere gitt en god og oversiktlig beskrivelse av Cushing syndrom i *Pediatrik Endokrinologi* (7). I denne artikkelen vil vi således bare sette fokus på differensialdiagnostikken, og ta utgangspunkt i en konkret utredningsprotokoll for Cushing syndrom, kommentere de enkelte tester og illustrere diagnostikken med en sykehistorie.

Diagnostikk

Ved mistanke om Cushing syndrom vil en rekke undersøkelser være aktuelle (Tabell 1) (1-5,8-10). I Figur 1 er det gitt et flytskjema som kan benyttes ved utredningen av Cushing syndrom. Ved bruk av dette skjema søkes to spørsmål besvart parallelt:

- Har barnet hyperkortisolisme?
- Hva er årsaken til hyperkortisolismen?

Har barnet hyperkortisolisme?

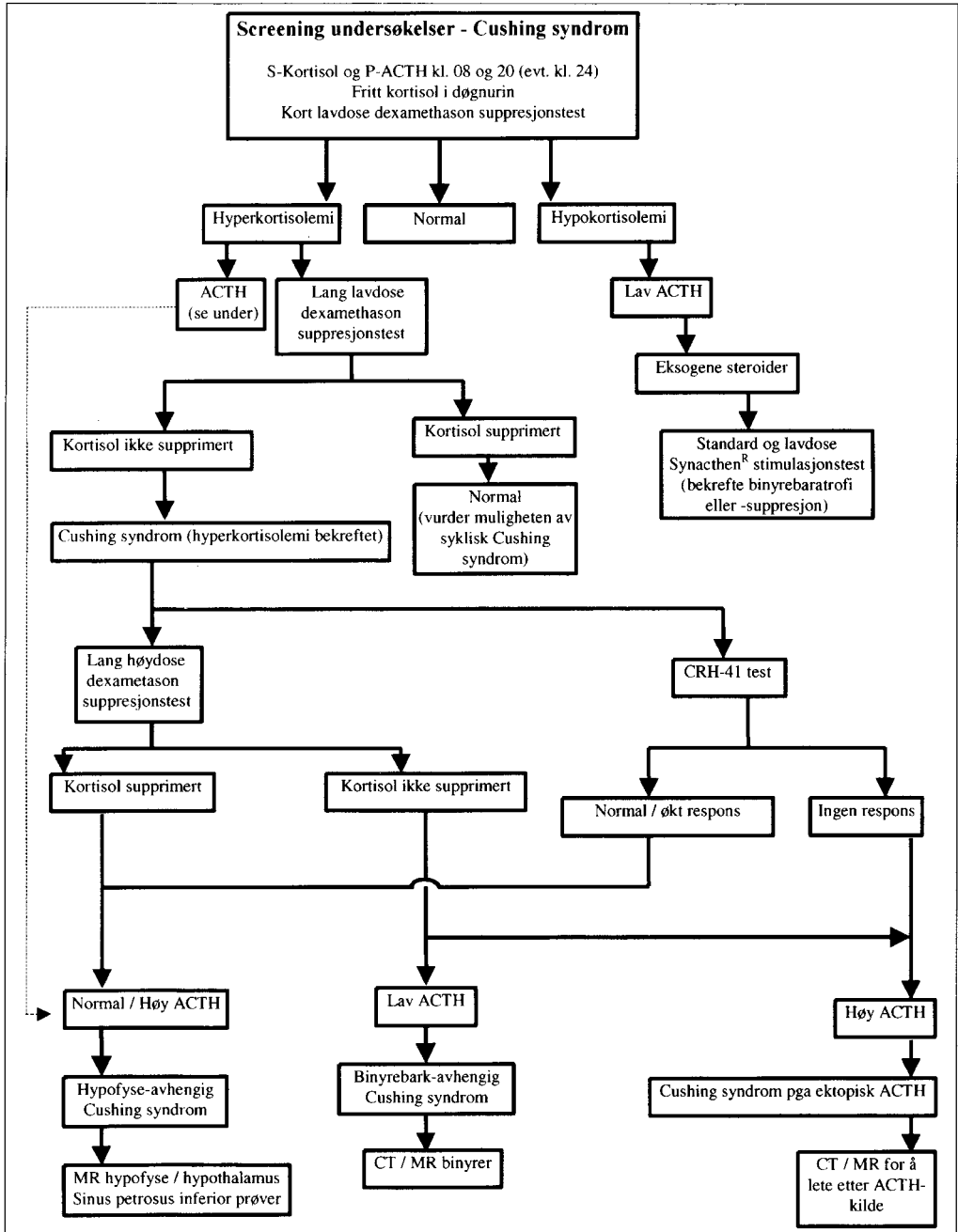
Klinikk: Ved Cushing syndrom utvikles *adipositas med sentral fettfordeling* (særlig på trunks, nakke ("buffalo hump") og ansikt ("moon face")), mens ekstremitetene oftest er slanke (Figur 2). Vektoppgangen hos særlig de minste barna kan være svært rask (5). Videre vil barna få *vekstretardasjon*, retardert skjelettalder og *osteoporose*. Dette til forskjell fra barn med

Tabell 1. Prøver som kan være aktuelle ved utredning av Cushing syndrom.

<u>Klinikk</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Vektutvikling (sentral fettfordeling, ansikts- og nakkefedme) (percentilskjema) - Vekstutvikling (vekstretardasjon) (percentilskjema) - Pubertetstegn og tegn til virilisering - Hudforandringer (striae, hirsutisme, pletorisme, akne, café au lait flekker, hyperpigmentering) - Blodtrykk - Psykiske symptomer
<u>Blodprøver</u>	<ul style="list-style-type: none"> - S.kortisol og P-ACTH kl. 08.00 og 20.00 (evt. kl. 24.00) (repeterte prøver) - <i>Mistanke om hypofysepatologi:</i> TSH, F-T4, LH, FSH, Østradiol / Testosteron, veksthormon, IGF-I, IGFBP3, Prolaktin, S-osmolalitet, U-osmolalitet. - <i>Mistanke om binyrepatologi:</i> DHEAS, Androstendion, Testosteron, SHBG, S-Na, S-K, deoksykortikosteron, 11-deoksykortisol, 17-hydroksyprogesteron, renin, aldosteron.
<u>Urinprøver</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Fritt kortisol i døgnurin (repeterte målinger) - Urin stiks (glukosuri) - Urin til analyse på steroidhormonprofil (spesialanalyse)
<u>Suppresjonstester</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Kort lavdose dexamethasonsuppresjonstest - Lang lavdose dexamethasonsuppresjonstest - Høydose dexamethasonsuppresjonstest - CRH-41 stimulasjonstest - IV dexamethasonsuppresjonstest
<u>Rtg. diagnostikk</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Rtg. venstre hånd (skjelettalder; tegn til osteoporose) - MR av hypofyse og hypothalamus - CT (MR) av binyrer - Andre (for eksempel CT thorax og abdomen ved mistenkt ektopisk ACTH)
<u>Andre</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Samtidig måling av P-ACTH i sinus petrosus inferior bilateralt og i perifer vene før og etter stimulering med CRH-41

adipositas som typisk vil være storvokste og ha tendens til avansert skjeletalder. *Hirsutisme* er også et vanlig funn ved Cushing syndrom, likeledes brede fiolette *striae* lokalisert særlig til flankene, nedre del av abdomen, lårene og axillene. Striae kan imidlertid også ses ved adipo-

sitas, men de er da vanligvis smalere og blekere enn ved Cushing syndrom. Moderat *hypertensjon* er også et vanlig funn ved Cushing syndrom. Barn med Cushing syndrom har ellers gjerne ansiktsrødme, muskelsvakhet, nedsatt glukosetoleranse, hypokalemi, økt



Figur 1. Flytskjema for utredning av Cushing syndrom. Modifisert fra (8,9).



Figur 2. Vel ett år gammel gutt med Cushing syndrom på grunn av binyrebarkadenom (bemerk sentral fettfordeling med tydelig ansiktsfedme og pletorisme). Diagnosen ble stilt på bakgrunn av klinikk, typisk vekt- og vekstkurve, høy S-kortisol med opphevet døgnvariasjon, manglende suppresjon ved kort lavdose dexamethasonsuppresjonstest og påvist tumor ved ultralydundersøkelse av abdomen. Gutten ble operert og høyre binyre med tumor (5 x 6 cm) ble fjernet. Gutten har senere vært frisk.

infeksjonstendens, dårlig sårtilheling og humørsvingninger.

Endokrinologi: Det er en rekke endokrinologiske tester som kan være til hjelp for å fastslå om det foreligger hyperkortisolisme.

S-kortisol: Når verdier skal vurderes må det tas hensyn til den kraftige normale døgnvariasjonen. Morgenverdiene av S-kortisol hos barn er gjerne 200-550 (-750) nmol/l. Etter kl. 18.00 faller serum konsentrasjonen med mer enn 75% fram mot midnatt, slik at verdiene kl.

20.00 normalt er 50-250 nmol/l. Ved uttalt Cushing syndrom finnes gjerne morgenverdier på 1100 nmol/l eller høyere. Det skal imidlertid presiseres at enkeltmålinger kan gi helt normale verdier også hos pasienter med Cushing syndrom. Stress i blodprøvetakingssituasjonen vil på den annen side kunne gi forhøyede verdier hos friske. Det er derfor nødvendig med repeterte målinger, og prøvene kan med fordel tas gjennom venflon for å minske stress.

Opphevet diurn variasjon av S-kortisol er karakteristisk for Cushing syndrom (5,8,9). Høye verdier om kvelden skal derfor kontrolleres og suppleres med målinger kl. 24.00. I en nylig publisert studie som omfattet både barn og voksne kunne forfatterne vise at S-kortisol > 270 nmol/l kl. 24.00 identifiserte 225 av 234 pasienter med Cushing syndrom (sensitivitet 96%), og at ingen av 23 personer med adipositas og såkalt pseudo-Cushing tilstander hadde verdier over samme grense (spesifisitet 100%) (11). Det må imidlertid tas med at barn som er yngre enn ca. 2 år ikke har etablert den normale døgnvariasjon som ses hos eldre barn og voksne. Alvorlig stress i prøvetakingssituasjonen kan også oppheve normal døgnvariasjon og gi høye kveldsverdier av kortisol.

Fritt kortisol i døgnurin: Måling av fritt kortisol i døgnurin er en god screeningundersøkelse ved mistanke om Cushing syndrom, og ved korrekt utførelse vil gjentatte undersøkelser ha en sensitivitet og spesifisitet på rundt 95% (7). I typiske tilfeller er diagnosen enkel og pasientene kan da ha kortisolutskillelse i urinen > 2000 nmol/døgn. Mengden fritt kortisol må alltid relateres til utskillelsen av kreatinin pr. døgn og korrigeres for vekt og kroppsoverflate. Utskillelse av fritt kortisol i døgnurin > 180 nmol/m²/døgn tyder på hyperkortisolisme. Enkelte laboratorier i Norge har veiledende normalmaterialer over døgnutskillelsen av fritt kortisol i urin hos barn i ulike aldersgrupper, men disse verdiene er ikke korrigeret for kroppsoverflate. Det er nylig publisert data som tyder på at en samletid fra kl. 20.00 til neste morgen kl. 08.00 kan være enklere å gjennomføre og ha like god diagnostisk treffsikkerhet som bestemmelse av fritt kortisol i døgnurin (12).

Suppresjonstester: Disse testene benyttes for å vise om den antatte hyperkortisolismen kan la seg undertrykke av dexamethason. I prinsipp-

pet vil autonom produksjon av kortisol i binyrebarktumores eller ektopisk produksjon av ACTH vanskelig la seg undertrykke selv med høye doser dexamethason, mens kortisolutskillelsen ved hypofysært Cushing syndrom kan suppresseres signifikant av store doser. Hos friske som gjerne har hatt høye kortisolverdier på grunn av stress i prøvetakingssituasjonen og hos barn med adipositas skal lave doser dexamethason gi klar suppressjon av kortisolproduksjonen.

Lavdose dexamethasonsuppresjonstester kan avklare om det foreligger hyperkortisolisme. Som første screeningtest brukes *kort lavdose dexamethasonsuppresjonstest* (Figur 1 og Tabell 2). Barnet får 0,3 mg/m² dexamethason p.o. kl. 23.00 om kvelden, og S-kortisol og P-ACTH skal da neste morgen kl. 08.00 være klart suppressert. Det er ingen absolutt grense for hva som er patologisk, men en morgenverdi av S-kortisol > 135 nmol/l indikerer hyperkortisolisme og trenger videre utredning (8,9).

Ved manglende suppressjon må *lang lavdose*

dexamethasonsuppresjonstest utføres (Figur 1 og Tabell 3). Det gis da 5 µg/kg dexamethason p.o. hver sjetten time i 48 timer. Normalt og ved adipositas vil morgenverdien av P-ACTH og S-kortisol på dag fire være klart suppressert. Det er heller ikke her etablert en absolutt grense for hva som er patologisk, men en S-kortisol om morgenen på dag fire < 50 nmol/l er hevdet å i praksis utelukke Cushing syndrom (8,9). Manglende suppressjon bekrefter hyperkortisolisme (Figur 1).

Ved *høydose dexamethasonsuppresjonstest* (2 mg dexamethason p.o. hver sjetten time i 48 timer) (Figur 1 og Tabell 4) skal S-kortisol seks timer etter siste dose dexamethason normalt ikke være målbar (8,9) (se også under).

Hva er årsaken til hyperkortisolismen?

Selv om man greier å påvise hyperkortisolisme, vil det i mange tilfeller være nødvendig med en rekke andre undersøkelser for å avklare årsaken (se Tabell 1 og Figur 1) (8-10).

Klinikk: Vekstretardasjon er sammen med

Tabell 2. Kort lavdose dexametasonsuppresjonstest.

Indikasjon/Prinsipp:	Screeningtest for Cushing syndrom. Testen vil i de fleste tilfeller være nok til å avklare om det foreligger hyperkortisolisme, adipositas eller stress-induserte forhøyede kortisolverdier i serum.		
Forberedelse:	Informere barn og foreldre om testen. Dersom barnet er svært engstelig eller det har vært vanskelig å få tatt blodprøver bør man vurdere å legge inn venflon til bruk ved blodprøvetaking. Uttalt stress ved prøvetakingen vil kunne påvirke resultatene.		
Beredskap:	Ingen spesiell		
Utførelse:	Dag 1 kl. 23.00 gis det 0,3 mg/m ² dexamethason p.o. Tablettene kan løses i vann eller saft.		
Blodprøver:	Dag 1: Kl. 08.00:	P-ACTH, S-kortisol (*)	
	Dag 1: Kl. 23.00:	P-ACTH, S-kortisol (*)	
	Dag 2: Kl. 08.00:	P-ACTH, S-kortisol (*)	
	Dag 1	Dag 2	
	Kl. 08.00	Kl. 23.00	Kl. 08.00
	Blodprøve (*)	Blodprøve, så gis dexamethason	Blodprøve
Komplikasjoner:	Ingen forventede.		
Tolkning:	Opphevet døgnvariasjon av kortisol og S-kortisol kl. 23.00 på mer enn 75% av morgenverdien er suspekt på Cushing syndrom. Normalt og ved adipositas vil morgenverdien av P-ACTH og S-kortisol på dag 2 være klart suppressert. Det er ikke etablert en absolutt grense for hva som er patologisk, men en kortisolverdi kl. 08.00 på dag 2 over 135 nmol/l indikerer hyperkortisolisme og krever videre utredning.		

Tabell 3. Lang lavdose dexamethasonsuppresjonstest.

<u>Indikasjon:</u>	Utredning av Cushing syndrom, spesielt dersom det ved kort dexamethasonsuppresjonstest ikke er oppnådd suppresjon av kortisol.							
<u>Forberedelse:</u>	Informere barn og foreldre om testen.							
<u>Beredskap:</u>	Ingen spesiell.							
<u>Utførelse:</u>	Dag 2 og 3 kl. 08.00, 14.00, 20.00 og 02.00 (<i>NB!</i> Viktig at det går akkurat seks timer mellom hver dose) gis det 5 µg/kg dexamethason p.o. Til alle barn over 10 år er enkelt dosen dexamethason 0,5 mg. Tablettene kan løses i vann.							
<u>Blodprøver:</u>	Dag 1 kl. 08.00 og kl. 20.00: P-ACTH og S-kortisol (*) Dag 4 kl. 08.00 og kl. 20.00: P-ACTH og S-kortisol (*)							
	Dag 1		Dag 2		Dag 3		Dag 4	
	Kl. 08.00	Kl. 20.00	Kl. 08/14/20/02	Kl. 08/14/20/02	Kl. 08.00	Kl. 20.00	Kl. 08.00	Kl. 20.00
	Blodprøve (*)	Blodprøve	gis dexamethason	gis dexamethason	Blodprøve	Blodprøve	Blodprøve	Blodprøve
<u>Komplikasjoner:</u>	Ingen forventede.							
<u>Tolkning:</u>	Normalt og ved adipositas vil morgenverdien av P-ACTH og S-kortisol på dag fire være klart supprimert. Det er ikke etablert en absolutt grense for hva som er patologisk, men en kortisolverdi på dag fire < 50 nmol/l er hevdet å i praksis utelukke Cushing syndrom. Manglende suppresjon bekrefter hyperkortisolisme, men gir nødvendigvis ikke informasjon om årsaken.							

Tabell 4. Høydose dexamethasonsuppresjonstest.

<u>Indikasjon:</u>	Differensialdiagnose ved påvist hyperkortisolisme (Cushing syndrom).							
<u>Forberedelse:</u>	Informere barn og foreldre om testen.							
<u>Beredskap:</u>	Ingen spesiell.							
<u>Utførelse:</u>	Dag 2 og 3 kl. 08.00, 14.00, 20.00 og 02.00 (<i>NB!</i> Viktig at det går akkurat seks timer mellom hver dose) gis det 2 mg dexamethason p.o. til alle barn uansett alder. Tablettene kan løses i vann eller saft.							
<u>Blodprøver:</u>	Dag 1 kl. 08.00 og kl. 20.00: P-ACTH og S-kortisol (*) Dag 4 kl. 08.00 og kl. 20.00: P-ACTH og S-kortisol (*)							
	Dag 1		Dag 2		Dag 3		Dag 4	
	Kl. 08.00	Kl. 20.00	Kl. 08/14/20/02	Kl. 08/14/20/02	Kl. 08.00	Kl. 20.00	Kl. 08.00	Kl. 20.00
	Blodprøve (*)	Blodprøve	gis dexamethason	gis dexamethason	Blodprøve	Blodprøve	Blodprøve	Blodprøve
<u>Komplikasjoner:</u>	Ingen forventede.							
<u>Tolkning:</u>	S-kortisol skal seks timer etter siste dose dexamethason normalt ikke være målbar. <i>Hypofysær hyperkortisolisme (Cushing's sykdom):</i> S-kortisol lar seg vanligvis (men ikke alltid) supprimere til verdier som er minst 50% av utgangsverdiene. <i>Binyrebarktumores og ektopisk ACTH produksjon:</i> Typisk manglende suppresjon.							

adipositas de mest vanlige funn ved ACTH-avhengig Cushing syndrom. I en del tilfeller hvor Cushing syndrom skyldes en binyrebark-tumor kan imidlertid ledsagende hyperandrogenisme kompensere for hyperkortisolismens effekter på vekst og skelettmotning slik at vekstretardasjon helt kan mangle (5). Dersom mekanismen er ACTH-avhengig kan hyperpigmentering av og til ses, mens alvorlig hypertensjon kan indikere opphopning av hormonprekursorer med mineralokortikoid effekt fra en binyrebarktumor. Virilisering og utvikling av pubes- og axillebehairing peker mot hyperandrogenisme og dermed binyrebarktumor.

Endokrinologi: Flere analyser og tester kan være til nytte for å fastslå årsaken til Cushing syndrom, men som i påvisningen av hyperkortisolisme er ingen tester ufeilbarlige.

P-ACTH: Teoretisk skulle målinger av ACTH kunne avgjøre om et Cushing syndrom var ACTH avhengig eller ikke. Normalt har ACTH, som kortisol, en døgnvariasjon som det må tas hensyn til. Ved vårt laboratorium angis P-ACTH kl. 08.00 til 2,0-11,6 pmol/l, mens verdiene kl. 20.00 angis til < 4,7 pmol/l. Det

må også legges til at P-ACTH som S-kortisol vil kunne stige betydelig ved stress.

Typisk skulle ACTH være svært lav (eller ikke målbar) ved kortisolproduserende binyrebarktumores, og tilsvarende oftest svært høy ved ektopisk ACTH produksjon. Ektopisk produsert ACTH vil imidlertid ikke alltid bli målt i alle kommersielt tilgjengelige analyser. Ved ACTH produserende hypofyseadenomer er ACTH selv i repeterte prøver oftest normal eller bare lett forhøyet (5,8,9) (se også kasustikken under).

Det kan også bli aktuelt med blodprøvetaking fra sinus petrosus inferior for selektivt å måle P-ACTH (5,8,9,13). Slike målinger kan hjelpe til med både å skille mellom hypofysær og ektopisk årsak til økt ACTH-produksjon, spesielt i situasjoner der MR ikke kan påvise hypofyseadenom og CRH-41 testen gir et uklart svar (se under). Ved hypofysær årsak til Cushing syndrom kan det vanligvis påvises en gradient med høyere ACTH-konsentrasjoner i blod fra sinus petrosus inferior enn fra perifer vene. Dersom det videre er klart høyest konsentrasjoner av ACTH i prøve fra den ene sides

Tabell 5. Corticotropin-releasing hormon (CRH-41) test.

Indikasjon:	1) Differensialdiagnose ved hyperkortisolisme (Cushing syndrom), fortrinnsvis sammen med lang høydose dexamethasonsuppresjonstest. 2) Lokalisering av ACTH-produserende hypofysetumor ved blodprøvetaking etter selektiv kateterisering av sinus petrosus.
Forberedelse:	Informere barn og foreldre om testen. Nevn spesielt at ansiktsrødme og hjertebank kan forekomme. Pasienten skal være fastende.
Beredskap:	Sykepleier som kjenner testen skal være hos pasienten hele tiden. Ansvarlig lege skal være tilgjengelig under hele testen.
Utførelse:	Det legges inn venflon i en stor perifer vene. Etter dette tas det blodprøver til bestemmelse av P-ACTH og S-kortisol (T = -30). Pasienten skal så hvile liggende i 30 min, før det tas nye blodprøver til bestemmelse av ACTH og kortisol (T = 0). Deretter setter legen CRH-41 ("ovine corticotropin-releasing hormon") i dose 1 µg/kg i.v. over 1 min (NB! Unngå raskere injeksjonstid). Etter 30, 45, 60, 75, 90 og 120 min tas det nye blodprøver til bestemmelse av P-ACTH og S-kortisol.
Komplikasjoner:	Ansiktsrødme hos pasienten er svært vanlig. Ved overdosering og altfor rask injeksjonshastighet er det observert dyspnoe, bradykardi, bevissthetstap og hypotensjon.
Tolkning:	Ved hypofysært Cushing syndrom ses normal, eller mer vanlig forøket kortisolrespons til verdier > 820 nmol/l. Ved binyrebarktumores eller ektopisk ACTH produksjon ses ingen respons.

sinus petrosus inferior kan dette sidelokalisere et hypofyseadenom. Prøvetaking fra sinus petrosus inferior bør kombineres med en CRH-41 test da dette bedrer den diagnostiske treffsikkerheten av undersøkelsen betydelig (13) (se også kasuistikken under).

Dynamiske tester: Ved høydose dexamethasonsuppresjonstest (2 mg dexamethason p.o. hver 6. time i 48 timer) skal S-kortisol seks timer etter siste dose normalt ikke være målbar (Tabell 4). I typiske tilfeller vil kortisolproduserende binyrebarktumores eller tumores med ektopisk ACTH-produksjon ikke la seg supprimere. Derimot vil ACTH-produserende hypofyseadenomer ofte (men ikke alltid (14)) la seg supprimere slik at S-kortisol og P-ACTH ligger minst 50% under utgangsverdiene (5,8,9). Ved CRH-41 test infunderes CRH for å undersøke hypofysens evne til å respondere med ACTH stigning (Tabell 5). Ved hypofyseadenomer ses typisk en normal eller forsterket respons med klar stigning av P-ACTH og S-kortisol (8,9). Ved binyrebarktumores og ektopisk ACTH produksjon ses derimot ingen respons på CRH.

Røntgendiagnostikk: Ved mistanke om sentral årsak til Cushing syndrom tas MR cerebri med spesialbilder av hypofyse og hypothalamus. Dersom det antas at binyrene er årsak til Cushing syndrom velges CT eller MR undersøkelse med tette snitt. Større tumores kan også påvises med ultralyd, men både CT og MR er mer sensitive undersøkelsesteknikker ved mindre tumores (15). Ved mistanke om ektopisk ACTH eller CRH produksjon vil rtg. thorax, CT thorax, CT eller MR av abdomen og bekken kunne påvise tumor.

Andre undersøkelser som kan supplere utredningen

Hypofysært Cushing syndrom kan være vanskelig å diagnostisere, og en del pasienter med sikker sykdom vil ha både normal døgnutskillelse av fritt kortisol i urin og normal suppresjon på lavdose dexamethasonsuppresjonstester. Det er derfor utviklet flere modifiserte tester som er hevdet å kunne skille denne tilstanden fra så vel adipositas som normal fysiologi. Dette gjelder bl.a. *intravenøse dexamethasonsuppresjonstester* (16,17), en *dexamethason-supprimert CRH-41 test* (18,19) og en *hydrokortison-suppresjonstest* (20). Det er imidlertid

begrenset erfaring med flere av disse testene hos barn, og resultatene må i hvert enkelt tilfelle tolkes med forsiktighet og sammenholdes med resten av utredningen.

Insulin stresstest og metyraponetest har også vært brukt i utredningen av Cushing syndrom, men dette er stort sett forlatt da nytten av testene er begrenset og ikke kan oppveie for de potensielle bivirkninger testene kan ha (8). Nyttan av ACTH-stimulasjonstest er også omdiskutert. Typisk skulle en stimulert binyrebark respondere kraftig på ACTH ved hypofysært Cushing syndrom, mens manglende respons skulle tyde på binyrebarktumor eller maksimalt stimulert binyrebark av ektopisk ACTH. Dette har vist seg ikke alltid å stemme, og bl.a. kan variable responser ses også etter stimulering av binyrebarktumores av de fleste histologiske typer (5). Lysine-8-vasopressin er også blitt brukt bl.a. til å skille mellom hypofysært Cushing syndrom og ektopisk ACTH produksjon (5), men vi har ingen erfaring med dette.

Kasuistikk med kommentarer

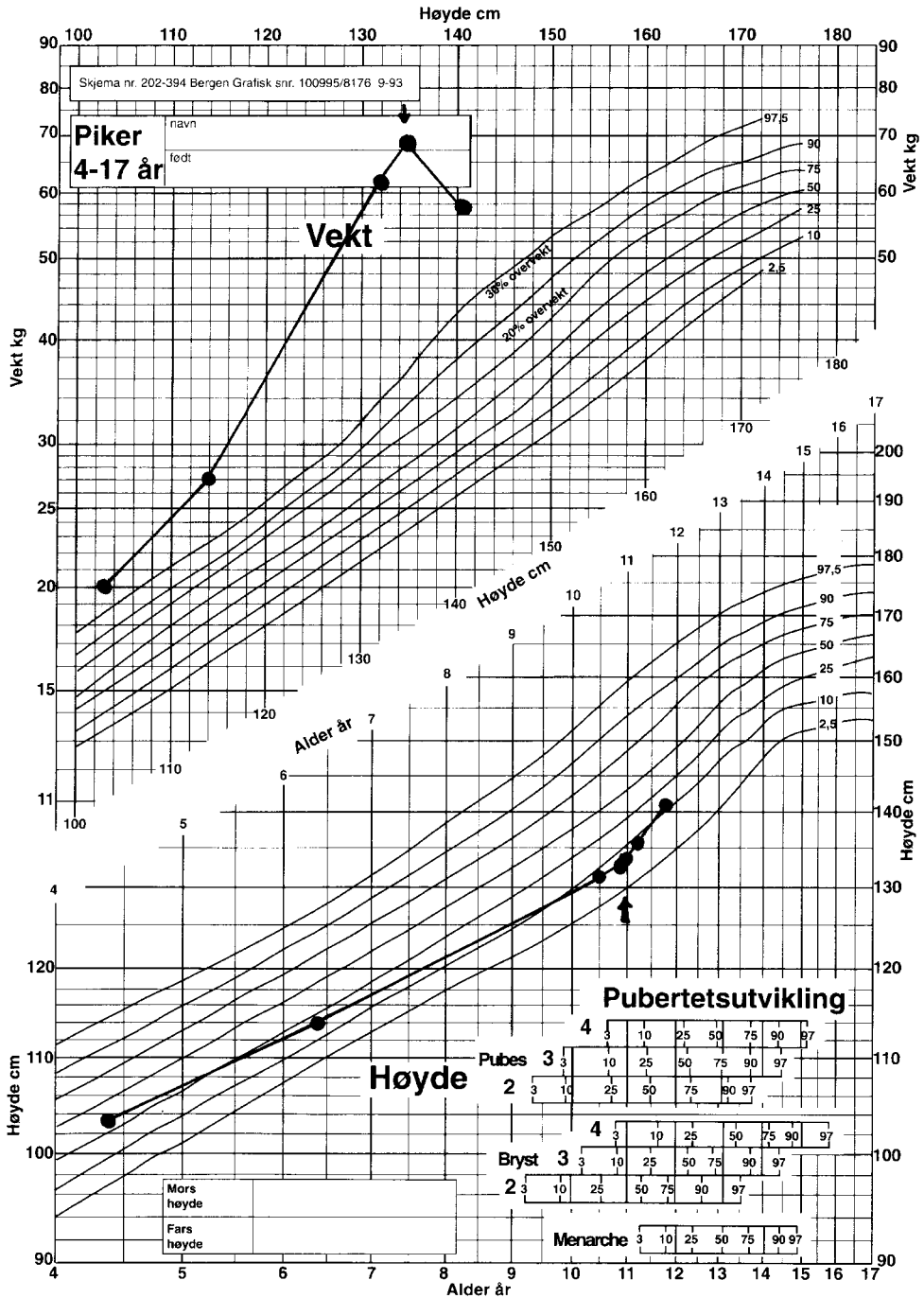
Jente som ble henvist lokalt sykehus 10 år og seks måneder gammel med spørsmål om Cushing syndrom på grunn av kraftig vektøkning og fallende høydetilvekst. Mor hadde tatt kontakt med familiens lege et halvt år før innleggelsen fordi pasienten det siste halvannet året hadde økt kraftig i vekt til tross for uendret eller til og med mindre matinntak enn tidligere. Ved første undersøkelse var hun 132 cm høy (mellom 2,5 og 10 percentilen) og veide 62 kg (ca 25 kg over 97,5 percentilen) (Figur 3). I følge opplysninger fra helsestasjonen hadde lengden fulgt 50 percentilen i de første leveår, for så å gradvis falle av mot 10 percentilen ved vel 6 års alder. Vekten fulgte 50 percentilen for lengden de to første leveår for så å gradvis øke og krysse 97,5 percentilen ved 4,5 års alder.

Ved undersøkelsen hadde hun sentral fettfordeling, antydte måneansikt og ansiktsrødme, mens det ikke var tydelig fettoppbygning i nakken og heller ikke hirsutisme. I løpet av utredningstiden utviklet hun fiolette strieae på lår og abdomen, men dette var ikke tilstede ved primærundersøkelsen. Det var ikke kliniske tegn til pubertet, og blodtrykket ved første undersøkelse var 120/90 mmHg.

I det følgende gis en sammenstilling av analyser og tester som ble utført for å påvise hyperkortisolisme (Tabell 6) og årsaken til hyperkortisolismen (Tabell 7). Det ble ikke funnet tegn til elektrolyttforstyrrelser, hyperandrogenisme eller oppbygning av binyrebarksteroider med mineralokortikoid effekt. Det var ingen tegn til hypofyseutfall og thyreoiddefunksjonen var normal. Skjelettalder ved innkomst var 10 år.

Av tabell 6 går det fram at pasientens morgenverdier for S-kortisol med unntak av en enkelt verdi var normale. Flere av kveldsverdiene av S-kortisol var høye, med

relativt liten døgnvariasjon, men også her var det minst en normal kveldsverdi. Fritt kortisol i døgnerin var forhøyet i tre av fire prøver. Kort og lang lavdose dexamet-



Figur 3. Percentilskjema som viser vekst- og vektkurven til en jente med hypofysært Cushing syndrom (se kasuistikk). Pilen angir tidspunktet for operasjon.

Tabell 6. Utredning av pasient med Cushing syndrom med spørsmål om hyperkortisolisme (se kasuistikk).

Hormoner i blod	S-kortisol (nmol/l)		P-ACTH (pmol/l)	
	08.00	20.00	08.00	20.00
	980	493	17,2	7,4
	675	372	13,9	12,4
	584	456	7,8	14,6
	534	248	12,5	5,8
	543	239	8,2	8,8
Fritt kortisol i døgurnin	- 478 nmol/døgn (tilsvarer:		341 nmol/m ² /døgn)	
	- 220 nmol/døgn (tilsvarer:		154 nmol/m ² /døgn)	
	- 645 nmol/døgn (tilsvarer:		448 nmol/m ² /døgn)	
	- 550 nmol/døgn (tilsvarer:		374 nmol/m ² /døgn)	
Kort lavdose dexamethason-suppresjonstest	S-kortisol (nmol/l)		P-ACTH (pmol/l)	
	08.00 (etter dexamethason)		08.00 (etter dexamethason)	
	Test 1:	50	Ikke tatt	
Test 2:	154	7,1		
Lang lavdose dexamethason-suppresjonstest	S-kortisol (nmol/l)		P-ACTH (pmol/l)	
	08.00 (dag 4)		08.00 (dag 4)	
	Test 1:	21	Ikke tatt	
Test 2:	57	7,5		

Tabell 7. Utredning av pasient med Cushing syndrom med spørsmål om årsak til hyperkortisolisme (se kasuistikk).

Høydose dexamethason-suppresjonstest	S-kortisol (nmol/l)		P-ACTH (pmol/l)		
	08.00 (dag 4)	20.00	08.00 (dag 4)	20.00	
	25	27	14,1	1,4	
CRH-41 test	S-kortisol (nmol/l)		P-ACTH (pmol/l)		
		Test 1	Test 2	Test 1	Test 2
	0 min:	533	584	7,0	10,1
	15 min:	1064		54	
	30 min:		925		37,1
	60 min:	1340	1074	54	35,4
90 min:		1224		31,5	
Sinus petrosus inferior undersøkelse med CRH-41 stimulasjonstest		Hø. Side	P-ACTH (pmol/l)		
			Ve. side	Perifer vene	
	- 2 min:	28,3	4,6	5,0	
	0 min:	34,8	4,8	5,3	
	2 min:	157,0	7,8	5,5	
5 min:	305,0	29,1	14,8		
Røntgenundersøkelser					
CT hypofyse / hypothalamus:		Normal			
MR hypofyse / hypothalamus (undersøkelse 1):		Normal			
MR hypofyse / hypothalamus (undersøkelse 2):		3-4 mm stort adenom fortil og like til høyre for midtlinjen i hypofysen			

hasonsuppresjonstest gav begge god og normal suppresjon i de første testene, mens de andre gav grenseverdier. Selv om dette gir klar indikasjon på hyperkortisolisme, er ikke resultatet av utredningen entydig. På bakgrunn av klinikken og utredninger over ble likevel arbeidshypotesen at pasienten trolig hadde hyperkortisolisme.

Som det framgår av tabell 7 gav alle målinger av ustumulert P-ACTH normale eller bare lett forhøyede verdier. Høydose dexamethasonsuppresjonstest gav god suppresjon og CRH-41 test kraftig respons, et mønster som er forenlig med hypofysær årsak til hyperkortisolismen, men som også kan ses hos friske. For å forsøke å demonstrere hypofysært forårsaket hyperkortisolisme, ble det også utført en intravenøs dexamethason suppresjonstest (16). Denne viste bare kortvarig suppresjon av ACTH med stigning til normale verdier 12 timer etter dexamethason (data ikke vist). Imidlertid var S-kortisol supprimert i hele analyseperioden, slik at heller ikke denne testen entydig viste hypofysært Cushing syndrom (16). Da CT av hypofyse og første MR av hypofyse og hypothalamus begge ble beskrevet som normale, ble det bestemt å utføre prøvetaking fra sinus petrosus inferior bilateralt til bestemmelse av P-ACTH. Denne undersøkelsen viste en klar gradient mellom høyre sinus petrosus inferior og henholdsvis sinus petrosus inferior på venstre side og perifer vane (Tabell 7). Denne forskjellen ble aksentuert etter stimulering med CRH-41. Ny MR av hypofysen i tilslutning til undersøkelsen viste et 3-4 mm stort adenom i adenyhypofysen like til høyre for midtlinjen.

Pasienten ble deretter operert med fjernelse av et

mikroadenom et halvt år etter første innleggelse. Hun veide da 66,2 kg (knappt 30 kg over 97,5 percentilen). Operasjonen var ukomplisert, og histologi bekreftet basofilt hypofyseadenom positivt for ACTH. Postoperativt ble hun behandlet med hydrokortison og bortsett fra kortvarig likvorlekkasje, var forløpet ukomplisert. Hun ble utskrevet i velbefinnende på substitusjonsbehandling med Cortone[®].

Ved siste polikliniske kontroll fem måneder etter operasjonen følte pasienten seg frisk og det var ingen kliniske eller endokrinologiske tegn til residiv, høydetilveksten hadde tatt seg opp og vekten var falt til 58,3 kg (15 kg over 97,5 percentilen) (Figur 3).

Oppsummering

Cushing syndrom hos barn er sjelden og kan i noen tilfeller by på betydelige diagnostiske problemer. Utredningen skal avklare om det foreligger hyperkortisolisme, og i tilfelle hva årsaken er. Selv om hyperkortisolisme teoretisk skal kunne la seg enkelt påvise med flere ulike tester, er det viktig å huske at ingen test ufeilbarlig. Det er nødvendig med en grundig og standardisert utredning der totalbildet av klinikk, biokjemiske og endokrinologiske analyser, så vel som røntgenologisk diagnostikk må telle mer enn resultatene av enkelttestene.

Referanser

1. Jones KL. The Cushing syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1313-32.
2. Leinung MC, Zimmerman D. Cushing's disease in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:629-39.
3. Magiakou MA, Mastrokakis G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler Jr GB, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994;331:629-36.
4. Yanovski JA, Cutler Jr GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:487-509.
5. Forest M. Adrenal steroid excess. I: CGD Brook, red. *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Blackwell Science, 1995:499-535.
6. Aarskog D, Tveraas E. McCune-Albright's syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. *J Pediatr* 1968;73:89-96.
7. Hagenäs L. Binjurebarken hos barn. Del 2: Binjureubbingar hos barn. *Pediatrisk Endokrinologi* 1993;7:70-82.
8. Walker JM, Hughes IA. Tests and normal values in paediatric endocrinology. I: CGD Brook, red. *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Blackwell Science, 1995:782-798.
9. Forest M. Adrenal function tests. I: MB Ranke, red. *Diagnosis of endocrine function in children and adolescents*. 2nd ed. Heidelberg: JA Barth Verlag, 1996:370-413.
10. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990;112:434-44.
11. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler Jr GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1163-7.
12. Corcuff JB, Tabarin A, Rashedi M, Duclos M, Roger P, Ducassou D. Overnight urina-

- ry free cortisol determination: A screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998;48:503-8.
13. Hauffa BP, Stolecke H, Schulte HM. Cushing disease: Successful preoperative lateralization of an ACTH-producing pituitary microadenoma by simultaneous bilateral inferior petrosal sinus venous sampling with corticotropin-releasing hormone stimulation. *Eur J Pediatr* 1986;145:559-62.
 14. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1619-23.
 15. Hanson JA, Wber A, Reznick RH, Cotterill AM, Ross RJ, Harris RJ, et al. Magnetic resonance imaging of adrenocortical adenomas in childhood: Correlation with computed tomography and ultrasound. *Pediatr Radiol* 1996;26:794-9.
 16. Abou Samra AB, Dechaud H, Estour B, Chalendar D, Fevre-Montange M, Pugeat M, et al. Beta-lipoprotein and cortisol responses to an intravenous infusion of dexamethasone suppression test in Cushing's syndrome and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:116-9.
 17. Shilo S, Rosler A. Single intravenous bolus of dexamethasone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:27-33.
 18. Yanovski JA, Cutler Jr GB, 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.
 19. Yanovski JA, Cutler Jr GB, Chrousos GP, Nieman LK. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:348-52.
 20. Streeten DHP, Anderson Jr GH, Brennan S, Jones C. Suppressibility of plasma adrenocorticotropin by hydrocortisone: Potential usefulness in the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1114-20.