

lökkään miehen äkillinen yleistilan heikkeneminen, hypokalemia ja diabetes

lökkään miehen kuusi vuotta aikaisemmin todettu eturauhassyöpä oli hoidettu sädehoidolla ja neoadjuvanttihormonihoidolla. Vuoden kulluttua sädehoidon päättymisestä PSA-arvon havaittiin suurentuneen. Potilaalle määrättiin ei-steroidaalista antiandrogenia bikalutamidia. Huonon hoitovasteen vuoksi lääke vaihdettiin GnRH-agonisti leuproreliiniasetaattiin. GnRH-agonistin pistämisen jälkeen potilaan yleistila romahti, vaikka hän oli vielä kolme kuukautta aiemmin pelannut golfia ja osallistunut aktiivisesti työkokouksiin. Potilas kärsi jalkojen kantamattomuudesta, kirvelystä virtsatessa, verivirtsaisuudesta, ripulista ja turvotuksista, ja hän ajautui vuodepotilaaksi. Potilas oli sekava ja kivulias, ja hänellä todettiin leukosytoosi, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen alkaloosi. Hänet lähetettiin endokrinologian poliklinikkaan metabolis-endokrinologisen ongelmavyyhdin selvittämiseksi.

Verenpainetauti sairastava 74-vuotias mies oli kärsinyt masennuksesta 15 vuoden ajan. Hänen kolesteroliarvonsa olivat suuret. Sappirakon poisto ja eturauhasen höyläysleikkaus oli tehty 15 vuotta ja nivustyräleikkaus viisi vuotta ennen selvitettävän ongelman ilmaantumista. Säännöllisenä lääkityksenä potilaalla oli atorvastatiini, losartaani, bisoprololi ja felodipiini. Lisäksi hän sai varfariinihoitoa (TAULUKKO 1).

Kuusi vuotta aikaisemmin potilas oli alkanut kärsiä yöllisestä virtsaamistarpeesta. Seerumin prostataspesifisen antigenin (PSA) pitoisuus lisääntyi puolessa vuodessa arvosta 5,0 µg/l arvoon 8,2 µg/l (viitealue alle 6,2 µg/l). Vapaan PSA:n osuus kokonais-PSA:sta pieneni 22,0 %:sta 13,9 %:iin. Eturauhanen oli tuseeraten kookas mutta pehmeä

ja kyhmytön. Kaikukuvauksessa eturauhasen painoksi arvioitiin 46 g (normaalikoko alle 20 g). Molemmissa lohkoissa todettiin pienet heikkokaikuiset alueet. Vasemmasta lohkoista otetussa kudoksenäytteessä todettiin adenokarsinooma, jonka aggressiivisuuden histologiseen arvioon perustuva Gleasonin luokka oli 7 (4 + 3, erilaistumisaste 2). Potilaalla ei todettu anemiamia, eikä hänellä ollut luustokipuja. Seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuus oli normaali. Luuston gammakuvauksessa todettiin kallossa pieni kertymä, mutta kallon röntgenkuva oli normaali. Potilaalle annettiin sädehoitoa eturauhaseen ja rakkularauhasiin yhteensä 50 Gy fraktioituna 2 Gy:n kerta-annoksiin. Lisäksi eturauhaseen annettiin 22 Gy:n lisäannos. Kolme kuukautta ennen sädehoitoa potilaalle aloitettiin leuproreliiniasetaattilääkitys (GnRH-agonisti) pistoksina ihon alle. Hoitoa jatkettiin yhteensä kuusi kuukautta. Jo ennen sädehoitoa PSA-pitoisuus väheni arvoon 0,36 µg/l. Potilaan jatkokseuranta siirtyi yksityiselle urologille.

Vuoden kulluttua sädehoidon päättymisestä PSA-pitoisuus lisääntyi arvoon 8,5 µg/l. Potilaalle aloitettiin bikalutamidilääkitys (ei-steroidaalinen antiandrogeni), jota edelsi gynekomastiaa ehkäisevä rintarauhasen sädehoito. Kahden vuoden hoidon jälkeen PSA-arvon normalistuttua lääkitys tauotettiin puoleksitoista vuodeksi mutta aloitettiin uudelleen PSA-pitoisuuden lisääntyttyä arvoon 11 µg/l. Kun PSA-pitoisuus suureni arvoon 32 µg/l, lääke vaihdettiin leuproreliiniasetaattiin. Vaimon kertoman mukaan potilas oli pelannut golfia ja osallistunut aktiivisesti työkokouksiin vielä kolme kuukautta ennen lääkityksen vaihtamista.

Leuproreliiniasetaatin pistämisen jälkeen potilaan yleistila romahti. Jalat eivät kantaneet, ja potilas kärsi kirvelystä virtsatessa, verivirtsaisuudesta, ripulista ja turvotuksista. Kahden viikon indapamidihoito ei auttanut

KLINIS-PATOLOGINEN KOKOUSSELOSTUS

TAULUKKO 1. Potilaan lääkitys.

Ennen sairaalahoitoa	Sairaalahoidon aikana
Atorvastatiini 10 mg x 1	Atorvastatiini 10 mg x 1
Losartaani 100 mg x 1	Losartaani 50 mg x 1
Bisoprololi 10 mg x 1	Bisoprololi 10 mg x 1
Felodipiini 5 mg x 2	Felodipiini 5 mg x 2
Varfariini ohjeen mukaan	Spirololaktoni 25 mg x 2
Kaliumkloridi 1 g x 3	Kaliumkloridi 2 g x 3
Glimepiridi 1 mg x 1	NPH-insuliini 38 + 10 yksikköä
Metformiini 500 mg x 2	Tamsulosiini 0,4 mg x 1
Tramadoli 50 mg x 3	Nitrofurantoiini 75 mg x 1
	Alpratsolaami 0,25 mg x 2
	Oksatsepaami 30 mg x 1
	Ibuprofeeni 400 mg x 2
	Parasetamoli 1 g x 3
	Fentanylilaastari joka 3. vrk
	Oksikodoni tarvittaessa
	Oksatsepaami tarvittaessa

turvotuksiin. Potilaalle kehittyi myös diabetes ja hypokalemia (TAULUKKO 2). INR-arvo vaihteli. Näiden ongelmien vuoksi potilaalle aloitettiin metformiini- ja glimepiridilääkitys sekä kaliumkorvaushoito. Kestokatetri asetettiin virtsarakkoon suorapunktiotekniikalla, ja virtsatielehdukseen annettiin norfloksasiinia. Virtsateiden kaikukuvauksessa eturauhasen kooksi arvioitiin 30 g. Vasemman munuaisen kuorikerroksesta pullistui ulospäin 1,8 cm:n kokoinen rakenne. Potilas otettiin yksityissairaalan vuodeosastolle, josta hänet lähetettiin sairaalan endokrinologian poliklinikkaan metabolis-endokrinologisen ongelmavyöhydän selvittämiseksi.

Endokrinologian poliklinikassa potilas nukkui pyörätuolissa eikä hän ollut aikaan tai paikkaan orientoitunut. Verenpaine oli 127/76 mmHg ja syketaajuus 66/min. Happikyllästeisyys oli huoneilmalla 97 % ja lämpö 36,5 °C. Turvotuksia ei ollut. Miehellä todettiin alavatsalla mustelmia ja ylärintakehällä petekioita. EKG:ssä havaittiin eteistävärinä ja vasemman kammion seinämäpaksuuntuma.

Potilas otettiin sairaalan vuodeosastolle, jossa hän oli huuteleva ja desorientoitunut.

1488 Lääkitystä jouduttiin lisäämään kivun, seka-

vuuden, hypokalemian ja hyperglykemian hallitsemiseksi (TAULUKKO 1). Sekavuuteen tarvittiin aluksi myös deksmedetomiidiini-infuusiota. PSA-pitoisuus oli suurentunut arvoon 144 µg/l. Lisäksi todettiin leukosytoosi ja neutrofilia, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen alkaloosi. TAULUKKON 2 on koottu potilaan laboratoriotutkimusten tulokset alkaen eturauhassyövän toteamisesta endokrinologian poliklinikkaan saapumiseen. Radiologin kommentit röntgenkuvista esitetään kuvateksteissä. Vatsan tietokonetomografia (TT) tehtiin ilman varjoainetta jodiallergian vuoksi. Siinä todettiin diffuusisti ja symmetrisesti turpeat lisämunuaiset (KUVA 1). Lisäksi havaittiin metastaatteja vaikuttavat presakraaliset ja para-aortaaliset imusolmukkeet (KUVA 2) sekä useita skleroottisia luustoetäpesäkkeitä selkärangassa ja lantionkaassa (KUVA 3). Syöpä näytti kasvavan eturauhasesta suoraan rakkularauhasiin, peräsuolen pintaan ja vatsakalvoon (KUVA 4). Pään magneettikuvauksessa (MK) todettiin luustoetäpesäkkeitä (KUVA 5). Vatsan MK:ta ei tehty, eikä histologista näytettä etäpesäkkeistä ehditty ottaa. Potilas menehtyi kahden viikon sairaalahoidon jälkeen.

Pohdinta

Eturauhasen adenokarsinoma. Toteamisen aikaan potilaamme eturauhassyöpä oli WHO-luokituksen mukaan kohtalaisesti erilaistunut ja syöpä luokiteltiin keskisuuren riskin taudiksi (T1N0M0, WHO 2, Gleason 7, PSA-



KUVA 1. Diffuusisti ja symmetrisesti turpeat lisämunuaiset (vatsan natiivi-TT).

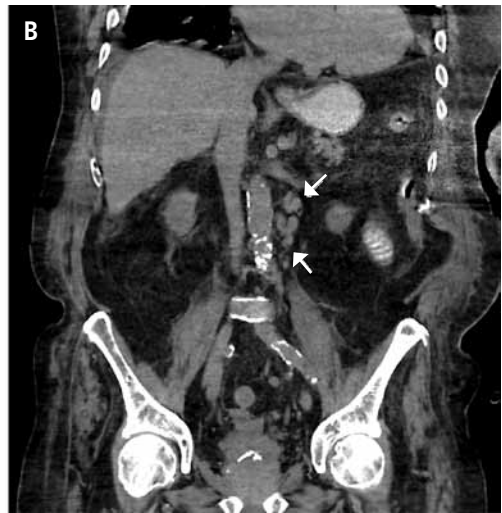
TAULUKKO 2. Potilaan laboratoriotulokset eturauhassyöpään sairastumisesta endokrinologian poliklinikkaan saapumiseen.

Tutkimus	Ajankohta				Viitealue
	-6 v	-1,5 kk	-1 kk	Endopkl	
Verestä					
Hemoglobiini, g/l	149	140	146	154	134–167
Leukosyytit, x 10 ⁹ /l	10	11,8	17,4	15,7	3,4–8,2
Neutrofiilit, x 10 ⁹ /l	–	–	–	14,76	1,5–6,7
Lymfosyytit, x 10 ⁹ /l	–	–	–	0,32	1,3–3,6
pH (laskimosta)	–	–	–	7,50	7,32–7,42
BE, mmol/l	–	–	–	13,6	-2,5–2,5
HCO ₃ , mmol/l	–	–	–	37	24–28
Plasmasta/seerumista					
Kalium, mmol/l	3,7	2,6	2,4	2,5	3,3–4,9
Natrium, mmol/l	144	137	134	145	137–145
Glukoosi, paastoarvo, mmol/l	–	19,1	12,2	8,1	4–6,1
HbA _{1c} , %	–	–	–	9,5	4–6
proBNP, ng/l	–	–	–	3 137	< 229
INR	–	7,7	1,7	1,1	2–3
Alaniiniaminotransferaasi, U/l	–	–	–	101	10–70
Ionisoitunut kalsium, mmol/l	–	–	–	1,12	1,16–1,3
Alkalinen fosfataasi, U/l	–	–	81	122	35–105
Aldosteroni, pmol/l	–	–	–	169	< 520
Reniinin aktiivisuus, µg/l/h	–	–	–	0,6	1,5–5,7
PSA, µg/l	0,36	–	–	144	< 6,2
Virtsasta					
Kalium, mmol/l	–	–	–	60	
Natrium, mmol/l	–	–	–	43	

pitoisuus 8,5 µg/l). Hänen hoitonsa noudatti suosituksia (Eturauhasen syöpä: Käypä hoito-suositus 2007). PSA-pitoisuuden pienentymistä alle arvon 1 µg/l pidetään merkinä hoidon tehoamisesta, kun taas 1–2 vuotta sädehoidon jälkeen tapahtuva PSA-arvon suurentuminen viittaa taudin yleiseen leviämiseen (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007). Potilaan PSA-arvo suurentui kaksi vuotta sädehoidon jälkeen arvosta 0,36 µg/l arvoon 8,5 µg/l. Lyhyt PSA:n kahdentumisaika (3–6 kuukautta) ennakoit usein luustoetäpesäkkeiden ilmaantumista ja kuolemaa (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007). Potilaan PSA-arvon viisinkertaistumi-

nen kolmessa kuukaudessa ennen voimien romahtamista oli merkinä syövän leviämisestä ja muuttumisesta aggressiiviseksi.

Eturauhassyöpää hoidetaan hormonihoitolla. Eturauhassolujen ohjelmoitu solukuolema käynnistyy, kun solunsisäinen dihydrotestosteronipitoisuus pienenee 80 %. Eturauhassyövän hormonihoito on androgeeni-estrogenin esto syöpäsoluissa (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007). GnRH-agonistit sitoutuvat GnRH-reseptoreihin ja estävät GnRH:n sitoutumisen niihin. Tällöin aivolisäkkeen luteinisoivan hormonin (LH) ja kivesten testosteronin tuotanto loppuu. Ei-



KUVA 2. Lievästi suurentuneita **A)** presakraalisia ja **B)** para-aortaalisia metastaattisilta vaikuttavia imusolmukkeita. Lisäksi todettiin suurentuneita imusolmukkeita sydänpalleakulman rasvassa.

steroidaaliset antiandrogenit salpaavat syöpäsolun tumassa sijaitsevat androgeenireseptorit, mutta eivät vaikuta kivesten testosteronituotantoon.

Potilaalle annettiin GnRH-agonistia ensin neoadjuvanttihoitona ja lopulta taudin edetessä antiandrogenihoidosta huolimatta. Miehen vointi romahti pian GnRH-agonistipistosten aloittamisen jälkeen. Hoito voi aiheuttaa

kastraatio-oireyhtymän, johon liittyy libidon menetys, kuumat aallot, hikoilu, anemia, painon nousu, lihasvoiman heikentyminen, mielialan muutokset, masennus, glukoosiarvojen suurentuminen ja osteoporoosi (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007). Potilaan taudinkuva oli kuitenkin liian raju selittyäkseen kastraatiovaikutuksella. GnRH-agonistin aloitukseen saattaa liittyä myös niin sanottu flare-ilmiö,

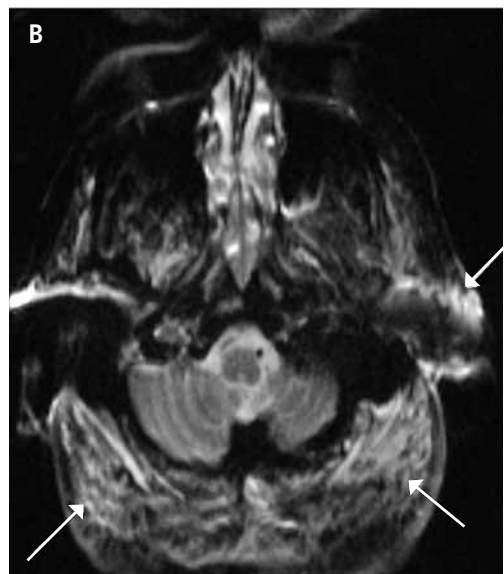


KUVA 3. Multippleit skleroottiset luustoetäpesäkkeet **A)** selkärangassa ja **B)** lantiorenkaassa. Lisäksi vatsan TT:ssä havaittiin etäpesäkkeitä myös kylkiluisissa ja rintalastassa.

joka on taudinkuvan ja luustokipujen tilapäinen pahenemisvaihe. Ilmiö johtuu siitä, että testosteronipitoisuus suurentuu 2–3 viikoksi GnRH-agonistin käytön aloittamisen jälkeen (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007). Potilaan pahenemisvaihe ei korjaantunut, eikä se siksi sovi flare-ilmiöön. GnRH-agonistit voivat aiheuttaa myös pituitaarisen apopleksian, jossa aiemmin havaitsematta jääneeseen aivolisäkkeen adenoomaan tulee verenvuoto tai hemorraginen infarkti (Sane 2009). Potilaalla ei ollut siihen sopivia akuutteja oireita, kuten päänsärkyä, oksentelua, kaksoiskuvia tai ptoosia,

eikä aivolisäkkeen vajaatoimintaa. Pään MK:ssa ei havaittu aivolisäkkeen adenoomaa.

Cushingin oireyhtymä. Useat endokriiniset sairaudet aiheuttavat väestössä yleisesti esiintyviä kliinisiä-metabolisia oireita. Diagnoosin jäljille päästään, kun oireiden kokonaisuus sopii parhaiten johonkin tiettyyn endokriiniseen sairauteen. Oireiden ilmestymisen nopeudesta voi päätellä, onko sairaus hyvän- vai pahanlaatuisen. Potilaalla esiintyi nopeasti kehittyviä oireita, joista keskeisimmät olivat sekavuus, ahdistuneisuus, lihasteikkous, hypertonia, turvotukset, hypokalemia, metabolinen alka-



KUVA 4. A) Clivuksen etäpesäke pään MK:ssa (T2-painotteinen kuva). Etäpesäke oli näkynyt myös pään TT:ssä. **B)** Niskan ja poskien alueella oli runsaasti ihonalaista ödeemistä rasvaa, joka näkyi erityisen hyvin MK:ssa diffuusiosarjan b0-kuvissa.



KUVA 5. A) Syöpä näytti kasvavan eturauhasesta suoraan rakkularauhasiin ja peräsuolen pintaan ja rakkularauhasista edelleen vatsakalvoon virtsarakon kraniaalipuolella, jossa todettiin karsinooisiin sopivaa paksuuntumaa (sagittaalisuunnan TT-rekonstruktiokuva). **B)** Alavatsalla näkyi vatsaontelossa oikealla askitesta ja vasemmalla karsinooisiin sopivaa vatsakalvon paksuuntumaa. Lisäksi potilaan oikeassa keuhkopussissa todettiin nestettä.

TAULUKKO 3. Cushingin oireyhtymään liittyvät oireet, niiden esiintyvyys Cushingin oireyhtymää sairastavilla potilailla (Koski 2009) ja esiintyminen kuvatuilla potilailla.

Oire	Esiintyvyys Cushing-potilailla (%)	Esiintyminen potilaalla, +/-
Vartalolihavuus	80–95	–
Kuukasvoisuus	50–90	–
Striat	50–70	–
Osteoporoosi	40–50	Ei tutkittu
Jano, polyuria	25–45	–
Hyperkalsiuria	15–20	Ei mitattu
Ihon pigmentaatio	4–15	–
Hirsutismi	65–80	–
Lihashaikkous	30–90	+
Mustelmat, ohut iho	25–85	+
Diabetes	40–90	+
Hypertensio	75–85	+
Mielialahäiriöt, ahdistuneisuus	30–85	+
Turvotukset	30–60	+
Infektiot	50	+
Neutrofilia, lymfopenia		+

loosi, hyperglykemia, leukosytoosi, mustelmat ja yleiskunnon romahdus. Potilaan taudinkuva sopi parhaiten Cushingin oireyhtymään. **TAULUKKON 3** on kerätty Cushingin oireyhtymän tyypillisiä oireita ja löydöksiä.

Epäiltäessä Cushingin oireyhtymää tehdään 1,5 mg:n deksametasonikoe (DXM-koe). Syndrooman pois sulkeva tulos kokeessa on seerumin kortisolipitoisuuden jääminen alle arvon 50 nmol/l. Cushingin oireyhtymän seulomiseksi voidaan määrittää myös vuorokausivirtsan kortisolieritys (dU-korsol), joka syndroomassa on usein ainakin nelinkertainen terveiden viitealueen ylärajaan (145 nmol) nähden. Poikkeavaa DXM-kokeen tulosta arvioitaessa on tärkeä varmistaa tablettien otto ohjeen mukaisesti. Masennus, krooninen ahdistuneisuus ja runsas alkoholin käyttö voivat myös aiheuttaa kortisoliaineenvaihdunnan muutoksia, jotka saattavat johtaa väärin positiivisiin löydöksiin hyperkortisolismin diag-

nostiikassa (Koski 2009). Cushingin oireyhtymän diagnoosia varmentavana tutkimuksena käytetään seerumin kortisolipitoisuuden määrittämistä eri vuorokauden aikoina. Cushingin oireyhtymässä kortisoliarvojen normaali vuorokausivaihtelu puuttuu ja seerumin kortisolipitoisuus on keskiyöllä yli 200 nmol/l. Kahden milligramman DXM-kokeessa löydös on normaali, kun kolmannen vuorokauden aamun kortisolipitoisuus on alle 50 nmol/l ja toisen vuorokauden kortisolieritys alle 50 nmol (Koski 2009). Vaikka potilaan kortisoliarvoja ei tapausta selvitettyä tiedetty, niiden oletettiin sopivan Cushingin oireyhtymään.

Kun hyperkortisolismi on varmistettu, selvitetään sen syy. **TAULUKOSSA 4** on lueteltu Cushingin oireyhtymän syyt. Jos plasman kortikotropiinin (ACTH) pitoisuus on hyperkortisolismin aikana pieni (alle 10 ng/l), kyseessä on ACTH:sta riippumaton, lisämunuaisperäinen hyperkortisolismi. Jos pitoisuus hyperkortisolismin aikana on yli 20 ng/l, kyseessä on ACTH:sta riippuva Cushingin oireyhtymä, joka johtuu aivolisäkkeen kasvaimesta tai ACTH:n ektooppisesta, aivolisäkkeen ulkopuolisesta liikaerityksestä. Aivolisäkeperäistä ja ektooppista ACTH:n eritystä ei voi erottaa toisistaan ACTH-pitoisuuden perusteella, minkä vuoksi ACTH-arvon ollessa suurentunut tehdään CRH-koe. Aivolisäkkeen ACTH:ta tuottavassa adenoomassa on yleensä CRH-reseptoreja, ja siksi CRH:n anto stimuloi tavallista voimakkaammin ACTH:n eritystä. CRH-kokeessa havaittu ACTH-pitoisuuden lisääntyminen yli 50 % ja kortisolipitoisuuden yli 20 % lähtöarvoista viittaa aivolisäkeperäiseen Cushingin tautiin. Ektooppinen ACTH:n erityys ei yleensä reagoi CRH:n antoon (Isidori 2006). Ensisijainen kuvantamistutkimus pituitarisessa Cushingin taudissa on aivolisäkkeen MK, jossa näkyy aivolisäkkeen adenooma 60 %:ssa tapauksista (Koski 2009). Lisämunuaisperäisessä Cushingin oireyhtymässä potilaalle tehdään lisämunuaissten TT. Jos kuvauksessa todetaan lisämunuaiskasvain, syy on todennäköisesti löytynyt. On kuitenkin tärkeä muistaa, että myös Cushing-potilaalla voi esiintyä kuorikerroksen toimimattomia

TAULUKKO 4. Cushingin oireyhtymän syyt (Koski 2009).

Sisäsyntyiset syyt	Osuus sisäsyntyisistä syistä (%)
ACTH:n liikaerityksestä johtuva	
Aivolisäkkeen kortikotropiinia tuottava adenooma	70
Ektooppinen ACTH:n erityys	10–15
Ektooppinen CRH:n erityys	< 1
ACTH:n erityksestä riippumaton	
Kuorikerroksen adenooma	10
Kuorikerroksen karsinooma	5
Bilateraalinen makronodulaarinen hyperplasia	< 1
Bilateraalinen mikronodulaarinen hyperplasia	< 1
Ulkoiset syyt	
Glukokortikoidihoitoon liittyvä	

adenoomia. ACTH-riippuvainen hyperkortisolismi aiheuttaa lisämunuaishyperplasian, joka voi olla kyhmyistä. Anatomisen löydöksen on sovittava biokemiallisten tutkimusten tuloksiin (Koski 2009).

Potilaalle ei ehtinyt kehittyä klassisia Cushingin oireyhtymän piirteitä, kuten kuukasvoisuutta ja vartalolihavuutta. Oireiden nopea kehittyminen on tyyppillistä ektooppisen ACTH:n erityksen tai kuorikerroksen kar-

sinooman aiheuttamalle Cushingin oireyhtymälle. Potilaalla oli selvä hypokaleminen alkaloosi. Hypokalemiaa esiintyy 70 %:lla ektooppista ACTH-oireyhtymää sairastavista (Isidori ym. 2006). Hypokalemia ja alkaloosi johtuvat siitä, että munuaisissa tyyppin 2 11 β -dehydrogenaasi satureituu, jolloin kortisoli ei inaktivoidu vaan stimuloi mineralokortikoidireseptoreja. Tämä johtaa kaliumin ja vetyionien hukkaantumiseen virtsaan.

Voimakas ja nopeasti kehittynyt Cushingin syndroomaan sopiva oireisto, hypokaleeminen alkaloosi ja symmetrisesti suurentuneet lisämunuaiset viittaavat siihen, että potilaan oireet johtuivat ektooppisesta ACTH:n erityksestä, vaikka plasman ACTH-pitoisuutta ei tiedetty.

Ektooppisen ACTH:n erityksen syyt on lueteltu TAULUKOSSA 5. Keuhkojen pienisolukarsinooma (8–23 %) ja neuroendokriiniset kasvaimet (36–53 %) ovat yleisimpiä ektooppisen ACTH:n erityksen lähteitä; alkuperä jää löytämättä 8–19 %:ssa tapauksista (Ilias ym. 2005, Isidori ym. 2006). Ektooppisen ACTH:n erityksen lähde pyritään paikantamaan kuvantamistutkimuksilla (keuhkokuva, vartalon TT) ja tekemällä somatostatiinireseptorien gamma-kuvaus (Octreoscan) (Isidori 2006). Potilaalla oli laajalle levinnyt ja käytökseltään aggressiiviseksi muuttunut eturauhassyöpä. Siitä olivat merkkeinä potilaan virtsaamisvaivat, nopeasti suureneva PSA-arvo sekä laajat luusto- ja

TAULUKKO 5. Ektooppisen ACTH:n erityksen syyt.

Syy	Tutkimukset
Pienisolainen keuhkokarsinooma	Keuhkojen röntgen ja TT
Neuroendokriiniset kasvaimet	
– Keuhkoputki, suoli, kateenkorva, haiman saarekesolut	Kromograniini A, dU-5HIAA
– Keuhkojen neuroendokriinisen solukon hyperplasia (eng. tumorlet)	Thoraxin TT, Octreoscan, ¹⁸ F-DOPA-PET
Kilpirauhasen medullaarinen karsinooma	Kilpirauhasen kaikukuvaus, S-kalsitoniini
Feokromosytooma, neuroblastooma	dU-metanefriini, dU-normetanefriini
Muut kasvaimet	
– Eturauhasen, munuaisen, paksusuolen, kiveksen, sappirakon tai sylkirauhasen kasvain	Vatsan TT
Tunnistamaton ektooppisen ACTH:n lähde	

dU-5HIAA = vuorokausivirtsan 5-hydroksi-indolietikkahappo, Octreoscan = somatostatiinireseptorien gamma-kuvaus ¹¹¹indium-DTPA-oktreotidilla, ¹⁸F-DOPA-PET = positroniemissiotomografia, johon on kytketty merkkiaineeksi ¹⁸fluorodihydroksifenyylialaniini

imusolmuke-etäpesäkkeet. Muita kasvaimia ei vatsan alueen TT:ssä todettu.

Eturauhassyövän neuroendokriininen erilaistuminen. Paikallisesti edennyt ja etäpesäkkeistä eturauhassyöpää hoidetaan androgeenideprivaatioon tähtävällä hormonihoitolla (Eturauhasen syöpä: Käypä hoito-suositus 2007). Lähes kaikki etäpesäkkeiset eturauhassyövät muuttuvat lopulta hormonihoitoon reagoimattomiksi (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007). Hoito on tällaisessa tilanteessa useimmiten palliativista säde- ja solunsalpaajahoidoa, joskin hoitomahdollisuudet ovat lisääntymässä. Hormonihoitoon reagoimattoman eturauhaskarsinooman kehittymisen mekanismi on epäselvä. Eturauhassyöpäsolujen neuroendokriininen erilaistuminen on todennäköisesti yksi tärkeä tekijä (Komiya ym. 2009, Sacco ym. 2009).

Eturauhassolujen seassa on neuroendokriinisia soluja, joiden tehtävä on säädellä ympäröivän eturauhassolukon jakautumista, erilaistumista ja erityistä autokriinilla ja parakriinilla mekanismeilla. Neuroendokriiniset solut ovat resistenttejä kastroatiohoidoille, koska niissä ei ole androgeenireseptoreja. Lisäksi ne ovat eturauhassolukkoa resistentimpiä myös säde- ja solunsalpaajahoidolle, koska ne ovat hyvin erilaistuneita (Komiya ym. 2009). Neuroendokriininen muuntuminen voidaan havaita immunohistokemiallisesti eturauhaskarsinoomanäytteistä. Eri aineistoissa neuroendokriinista muuntumista on havaittu 10–100 %:ssa eturauhaskarsinoomanäytteistä (Komiya ym. 2009). Käytännössä eturauhasta ei useinkaan oteta primaaridiagnoosin jälkeen uutta kudoksenäytettä, joten neuroendokriininen erilaistuminen saattaa jäädä huomaamatta. Neuroendokriininen muuntuminen assosioituu kasvaimen etenemiseen, hormonihoitoon reagoimattomuuteen ja kuolleisuuteen (Komiya ym. 2009). Neuroendokriininen erilaistuminen voi ilmetä eturauhasessa eri tavoin. Pienisolainen neuroendokriininen karsinooma todetaan 0,5–2 %:ssa eturauhasen primaarikasvaimista. Lisäksi aikaisempi eturauhasen adenokarsinooma saattaa muuttua pienisoluiseksi neuroendokriiniseksi karsinoomaksi. Eturauhasessa on todettu myös

karsinoidikasvaimia. Neuroendokriininen erilaistuminen voi ilmetä niinkin, että eturauhasessa on sekä adenokarsinoomasolukkoa että fokaalista neuroendokriinista solukkoa (Tétu ym. 1987, Komiya ym. 2009).

Eturauhaskarsinooman aiheuttama paraneoplastinen Cushingin oireyhtymä. Kirjallisuudessa on lukuisia tapausselestuksia, joissa eturauhassyöpä on todettu ektooppisen ACTH:n erityksen syyksi (Vuitch ym. 1981, Tétu ym. 1987, Rickman ym. 2001, Kataoka ym. 2007, Nimalasena ym. 2008, Alwani ym. 2009, Alshaikh ym. 2010, McMahan ym. 2010). Näissä tapauksissa kyseessä on ollut pienisolainen karsinooma, karsinoidikasvain tai sekakasvain, jossa eturauhasen adenokarsinoomasolujen joukossa on esiintynyt neuroendokriinisia karsinoomasoluja.

Diagnoosiehdotus on eturauhasperäinen etäpesäkkeinen neuroendokriininen karsinooma, joka aiheutti ektooppisen Cushingin oireyhtymän.

Välikeskustelu

Kalevi Laitinen: Kiitos loistavasta analyysistä. Jos ja kun tällä potilaalla oli ektooppinen ACTH-oireyhtymä, miksi vuorokausivirtsan kaliomeritys oli normaali runsaasta kaliumkorvauksesta huolimatta?

Saara Metso: Sairauskertomusmerkinnöistä ja laboratoriovastauksista ei käynyt ilmi, oliko mittaus tehty kertanäytteestä vai vuorokausivirtsasta, mutta 60 mmol on hypokalemian aikana epätarkoituksenmukaisen suuri arvo (> 30 mmol/vrk).

Matti Välimäki: En ole varma mittauksen luotettavuudesta, sillä koko vuorokauden virtsaa ei ehkä saatu talteen.

Veli-Pekka Harjola: Oli väärinkäsitys, että deksmedetomidini-infuusio olisi annettu vuodeosastolla. Korostan, että se tulee aina antaa valvontaolosuhteissa. Liittyikö ripuli epäiltyyn paraneoplastiseen oireyhtymään?

Saara Metso: Deksmetomidiniä annettiin valvontaolosuhteissa ja anto lopetettiin ennen kuin potilas siirtyi vuodeosastolle. Potilaan sekavuus oli todennäköisesti Cushingin oireyhtymän aiheuttamaa. Lukemissani tapaus-

selostuksissa paraneoplastinen Cushingin oireyhtymä havaittiin yleensä juuri ennen kuolemaa eli potilaiden ennuste oli huono. Joissakin tapauksissa potilasta ehdittiin hoitaa, jolloin hoitomuotona käytettiin muun muassa molemminpuolista adrenalektomiaa, ketokonatsolia, metyraponia, mitotaania ja etomidiaattia. Ripuli alkoi sädehoidon jälkeen. En pidä todennäköisenä, että se oli paraneoplastinen ilmiö. Se tuskin olennaisesti lisäsi hypokalemi-aa, sillä se oli ajoittaista.

Matti Välimäki: Oliko potilas Cushing-potilaan näköinen?

Suvmarja Aranko: Tapasin potilaan poliklinikalla. Hänellä ei ollut tyypillisiä kliinisiä Cushing-piirteitä.

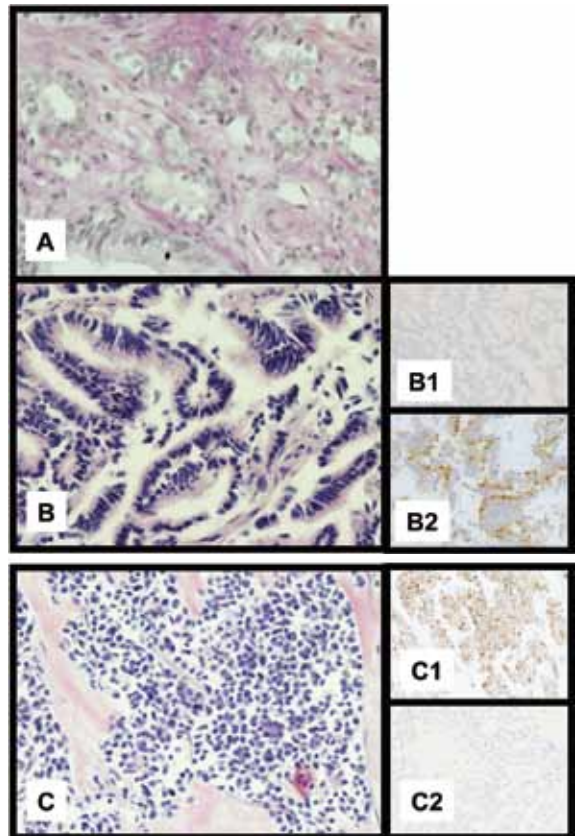
Matti Välimäki: Oliko GnRH-agonistiruiske (leuproreliini) mukana pahentamassa tilannetta?

Saara Metso: Potilaan vaimo yhdisti oireiden alkamisen GnRH-agonistihoidon aloitukseen. Kaksi asiaa on hyvin voinut tapahtua yhtä aikaa eli taudin paheneminen ja lääkkeen vaikutus.

Osa potilaan oireista, kuten lihasvoiman heikentyminen, masennus ja glukoosiarvojen suurentuminen, sopi leuproreliinihoitoon liittyvään niin sanottuun kastratio-oireyhtymään. Oireet sopivat myös paraneoplastiseen Cushingin oireyhtymään. Eturauhassyövän neuroendokriinisten solujen erittämä ACTH huonontaa kastratiohoidon tehoa, koska se johtaa lisämunaisperäisten androgeenien erityksen lisääntymiseen.

Matti Välimäki: On kuvattu tapauksia, joissa eturauhassyövän neuroendokriininen erilaistuminen on ajoittunut GnRH-agonistihoidon aloitukseen.

Johanna Arola: Vainajalle tehtiin ruumiinavaus. Eturauhasen seudussa oli kookas kasvainmassa. Metastaattista kasvainkylvöä löytyi vatsakalvolta, selkärangasta ja keuhkopussista. Histologisten näytteiden morfologia viittasi eturauhasessa ja vatsaontelossa pienisoluisen karsinomaan, mutta luustossa ja keuhkopussissa adenokarsinomaan (kuva 6). Pienisoluisen karsinoman PSA- värjäyksen tulos oli negatiivinen, mutta kromograniini A:n ja ACTH:n suhteen se oli positiivinen. Adeno-



KUVA 6. Histologiset ja immunohistokemialliset löydökset kasvaimista. **A)** Alkuperäinen kudoksenäyte eturauhasen adenokarsinoomasta. Havaitaan tyypillinen rauhasrakenteita muodostava kasvutapa, H & E -värjäys. **B)** Ruumiinavauksen histologinen löydös pleurasta. Rauhasrakenteita muodostava kasvutapa, H & E -värjäys. **B1)** Kromograniini A -värjäys negatiivinen **B2)** PSA-värjäys positiivinen. **C)** Ruumiinavauksen histologinen löydös eturauhasesta. Pienisoluisen karsinoman kasvutapa, H & E -värjäys. **C1)** Kromograniini A -värjäys positiivinen **C2)** PSA-värjäys negatiivinen.

karsinoomakomponentti oli puolestaan PSA-positiivinen, ja neuroendokriinivärjäyksen tulos sen osalta oli negatiivinen. Ruumiinavausnäytteitä verrattiin potilaan eläessä otettuihin kasvainkudoksenäytteisiin, joista ei takautuvastikaan löytynyt neuroendokriinista erilaistumista. Potilas menehtyi levinneeseen eturauhassyöpään, jossa oli kaksi erilaistumissuuntaa: tavallinen PSA-positiivinen adenokarsinoma sekä ACTH:ta tuottava neuroendokriininen pienisoluisen karsinoma. ACTH:ta tuottava komponentti aiheutti ektooppisen Cushingin oireyhtymän.

Loppukeskustelu

Matti Välimäki: Saaran tekemä diagnoosi osui aivan nappiin. Potilaan seerumin kortisolipitoisuus oli 1 650 nmol/l (viitealue 150–650 nmol/l), plasman ACTH-pitoisuus 102 ng/l (alle 46 ng/l) ja vuorokausivirtsan vapaan kortisolin pitoisuus 8 448 nmol/l (30–144 nmol/l).

Pekka Anttila: Oliko kysymys kahdesta eri kasvaimesta vai yhdestä ja samasta?

Johanna Arola: Kysymys on yhdestä ja samasta syövästä, jossa on kaksi erilaistumissuuntaa.

Veli-Pekka Lehto: Suurentaako eturauhaskarsinooma myös kromograniniini A:n pitoisuutta?

Saara Metso: Eturauhassyövän neuroendokriinisen erilaistumisen yhteydessä suurentunut kromograniniini A:n pitoisuus liittyy keskimääräistä huonompaan ennusteeseen. Tällaisessa tapauksessa voidaan suositella myös kromograniniini A:n pitoisuuden mittaamista.

Matti Välimäki: Yhteenvetona voidaan sanoa, että potilas tuli hoitoon liian myöhään. Jos olisi ollut mahdollisuus, olisi pyritty lisämunuais-ten poistoon. Potilasta hoidettiin metyraponilla, jolla vuorokausivirtsan kortisolipitoisuus saatiinkin kymmenesosaan lähtöarvosta ilman merkittävää yleistilan kohentumista. ■

SAARA METSO, dosentti, apulaisylilääkäri
TAYS, sisätautien vastuualue

JOHANNA AROLA, dosentti
HUS, Haartman-instituutti ja LAB, patologian osasto

MERJA RAADE, erikoislääkäri
HUS-Röntgen

MATTI VÄLIMÄKI, professori, ylilääkäri,
HYKS, Meilahden sairaala, endokrinologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Saara Metso: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Arola: Asiantuntijapalkkio (Pfizer), luentopalkkio (Bayer, Genzyme, Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis)

Merja Raade: Ei sidonnaisuuksia

Matti Välimäki: Apuraha (Novartis), asiantuntijapalkkio (Ipsen, Novartis, Pfizer, Pfizer), luentopalkkio (Ipsen, Novartis, Pfizer), muu palkkio (Ipsen, Novartis)

KIRJALLISUUTTA

- Alshaiikh OM, Al-Mahfouz AA, Al-Hindi H, Mahfouz AB, Alzahrani AS. Unusual cause of ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone: Cushing syndrome attributable to small cell prostate cancer. *Endocr Pract* 2010;16:249–54.
- Eturauhassyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Urologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007. www.kaypahoito.fi.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, ym. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955–62.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, ym. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371–7.
- Kataoka K, Akasaka Y, Nakajima K, ym. Cushing syndrome associated with prostatic tumor adrenocorticotrophic hormone (ACTH) expression after

maximal androgen blockade therapy. *Int J Urol* 2007;14:436–9.

- Kellokumpu-Lehtinen P, Joensuu T, Ruutu M. Eturauhasen syöpä. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Lylly T, Tenhunen M, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 434–50.
- Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, ym. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* 2009;16:37–44.
- Koski AM. Lisämunuaisen kuorikerroksen liikkatoiminta. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 380–94.
- McMahon GT, Blake MA, Wu CLN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1-2010. A 75-year-old man with hypertension, hyperglycemia, and edema. *N Engl J Med* 2010;362:156–66.
- Nimalasena S, Freeman A, Harland S. Paraneoplastic Cushing's syndrome in prostate cancer: a difficult management problem. *BJU Int* 2008;101:424–7.

- Rickman T, Garmany R, Doherty T, Benson D, Okusa MD. Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypertension: Cushing's syndrome in a patient with metastatic prostate adenocarcinoma. *Am J Kidney Dis* 2001;37:838–46.
- Sacco E, Pinto F, Sasso F, ym. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009;83:1–11.
- Sane T. Pituitaarinen apopleksia. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s.126–7.
- Tētu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803–9.
- Vuitch MF, Mendelsohn G. Relationship of ectopic ACTH production to tumor differentiation: a morphologic and immunohistochemical study of prostatic carcinoma with Cushing's syndrome. *Cancer* 1981;47:296–9.

Summary

Clinico-pathological conference report: sudden deterioration of general condition, hypokalemia and diabetes in an elderly man

An elderly man had been treated for prostate cancer with radiation and neoadjuvant hormonal therapy. One year after the cessation of radiation therapy, the PSA value was found to be elevated. A non-steroidal antiandrogen bicalutamide was initiated to the patient. Due to poor treatment response the drug was changed for the GnRH agonist leuprorelin acetate, which upon injection caused a sudden deterioration of the patient's general condition. He was delirious and in pain, and was diagnosed with leukocytosis, hypokalemia, hyperglycemia and metabolic alkalosis. The patient was referred to the endocrinological clinic for evaluation of the metabolic-endocrinological problems. He succumbed to disseminated prostate cancer.