

Offita er ekki alltaf offita: Cushing-sjúkdómur

Sjúkratilfelli

Aron Hjalti Björnsson^{1,2}

Þorgeir Orri Harðarson³

Ingvar Hákon Ólafsson⁴

Óskar Ragnarsson^{5,6}

Helga Ágústa Sigurjónsdóttir^{1,2}

Höfundar eru öll læknar.

¹Lýflækningasviði Landspítala. ²Læknadeild Háskóla Íslands. ³Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins. ⁴heila- og taugaskurðlækningadeild Landspítala. ⁵Innkirtladeild Sahlgrenska háskólasjúkrahúsins í Gautaborg. ⁶Læknadeild Háskólans í Gautaborg.

Fyrirspurnum svarar Aron Hjalti Björnsson, aronhjalti@gmail.com

Inngangur

Cushing-sjúkdómur (*Cushing's disease*, CD) er sjaldgæfur innkirtla-sjúkdómur sem orsakast af ofseytingu nýrnahettuvaka (*adrenal corticotropic hormone*, ACTH) frá kirtilæxli (*adenoma*) í heiladingli. Þetta veldur óhindraðri framleiðslu á kortisóli sem leiðir til Cushing-heilkennis (*Cushing's syndrome*, CH). CH, með sínum kenni-merkjum, er vel þekkt fyrirbæri sem er oftast orsakað af notkun sykurstera í meðferðartilgangi.¹ Einkenni CH eru fjölbreytt og birtingarmynd sjúkdómsins breytileg (tafla I). Heilkenninu fylgir oftast þyngdaraukning með fitusöfnun á andliti, kvið, ofan á við-beinum og baki. Ofgnótt kortisóls veldur þynningu á húð og því er algengt að sjúklingar hafi einkenni eins og húðslit, marbletti og lélegan gróanda í sárum. Þegar heilkennið stafar af aukinni framleiðslu á ACTH, verður húð sjúklinga einnig dekkri vegna samhliða framleiðslu sortufrumuvaka (*melanocyte stimulating hormone*, MSH), sem leiðir til aukinnar framleiðslu á melaníni í húð. Langvarandi ofseyting kortisóls veldur einnig rýrnun og máttleysi í vöðvum. Þetta veldur því að sjúklingar eiga oft erfitt með að ganga upp stiga og að rísa upp úr stól. Ofgnótt kortisóls raskar jafnframt jafnvægi kynhormóna hjá báðum kynjum. Hjá konum getur það leitt til ofloðgunar (*hirsutism*), óreglulegra tíða, tíðastopps og ófrjósemi. Karlar geta fundið fyrir getuleysi og minnkaðri kynhvöt. Geðræn vandamál eins og þunglyndi, kviði, síþreyta, svefntruflanir og hverflyndi (*emotional lability*) fylgja jafnan CH.^{2,3} Auk þess fylgir sjúkdómnum oft vitræn skerðing, með sértækri skerðingu á einbeitingu, orðaforða, leshraða og vinnsluminni.⁴ Ofseyting kortisóls virðist einnig hafa bein áhrif á uppbyggingu heilans. Rannsóknir með segulómsskoðun á heila hafa sýnt að rúmmál dreka (*hippocampus*) og stórheila (*cerebrum*) minnkar, heilahol (*ventricles*) stækka og virkni í forennisberki

ÁGRIP

Kona á fertugsaldri leitaði á bráðamóttöku með tveggja vikna sögu um versnandi höfuðverk og tvísýni. Hún hafði í um 8 ár leitað til lækna vegna þyngdaraukningar, sykursýki og háþrýstings og fengið ráðleggingar um heilbrigðan lífsstíl sem bar ekki árangur. Mænuástunga sýndi aukinn innankúpuþrýsting og segulómsskoðun af höfði sýndi fyrirferð í heiladingli. Konan var talin hafa útlit sem samræmdist Cushing-heilkenni og við tók langt greiningarferli sem staðfesti Cushing-sjúkdóm. Meðferðin var flókin og þurfti konan meðal annars að fara í aðgerð á kirtilæxli í heiladingli, meðferð með gammahníf og brottnáam á nýrnahettum. Tilfellið sýnir algenga töf í greiningu Cushing-sjúkdóms.

Höfundar fengu samþykki sjúklings fyrir þessari umfjöllun og birtingu.

Tafla I. Algengi einkenna og teikna í heilkenni Cushings.²

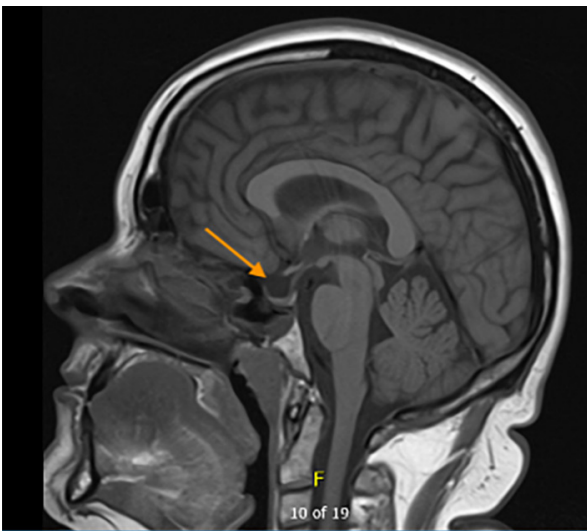
Einkenni og teikn	Algengi (%)	Einkenni og teikn	Algengi (%)	
Almennt		Taugasálfræði		
Offita og þyngdaraukning	70-95	Punglyndi/hverflyndi	70-85	
Tunglandlit (moonface)	81-90	Geðrof/oflæti	70-85	
Nautsvíri (buffalo hump)	50	Vitræn skerðing	70-85	
Húð		Skert skammtímaminni		70-85
Ofloðgun	75	Stoðkerfi		
Blóðríki í andliti (facial plethora)	70-90	Máttleysi í vöðvum	60-82	
Húðslit	44-50	Beinþynning og beinbrot	40-70	
Bólur	20-35	Vaxtarskerðing hjá börnum	70-80	
Marblettagirni	35-65	Efnaskipti		
Kynkirtlar		Háþrýstingur	70-85	
Óreglulegar blæðingar	70-80	Skert sykurlát	45-70	
Minnkuð kynhvöt	24-80	Blóðfituröskun	70	
		Fitulífur	20	
		Nýrnasteinar	21-50	

(*prefrontal cortex*) minnkar hjá sjúklingum með CH.^{5,6} Þessar geðrænu og taugafræðilegu breytingar virðast vera viðvarandi þrátt fyrir viðeigandi meðferð CD og sjúkdómshlé.³⁻⁶

Sykursýki, háþrýstingur, hjartasjúkdómar, beinþynning og sýkingar eru einnig algengir fylgisjúkdómar (*comorbidity*) heilkennisins með tilheyrandi sjúkdómsbyrði og aukinni dánartíðni.



Mynd 1. Segulómmynd af heila sjúklings var framkvæmd sem liður í uppvinnslu á taugadeild. Myndin er T1 vigtuð í þykktarskurði og sýnir fyrirferð (ör) í heiladingli með misleitt útlit sem samrýmist blæðingu í heiladingulinn (LA. apoplexia hypophysialis).



Mynd 2. Segulómmynd 5 mánuðum síðar sýnir að fyrirferðin hefur horfið og þunnur heiladingull án sjúklegra breytinga situr nú í botni tyrkjasöðuls (LA. sella turcia)

Tilfelli

Sagt er frá 38 ára gamalli konu sem leitaði á sjúkrahús á landsbyggðinni vegna alvarlegs höfuðverkar og sjónsviðstruflana. Konan var með sögu um vefjagigt, insúlínháða sykursýki II, háþrýsting, sóra og sóragigt. Hún hafði stuttu áður leitað á bráðamóttöku Landspítala vegna mikils höfuðverkar. Verkurinn byrjaði skyndilega og var verstur yfir ennisbeini. Uppvinnslan á bráðamóttöku var ómarkverð fyrir utan háþrýsting (151/98 mm Hg). Tölvusneiðmynd af höfði var metin eðlileg og blóðþrýstingurinn leiðréttist með verkjastillingu. Konan var útskrifuð í kjölfarið við betri líðan og fékk almennar ráðleggingar varðandi meðferð höfuðverkar.

Tveimur vikum seinna leitaði hún á sjúkrahús á landsbyggðinni þar sem höfuðverkur hafði ágerst mikið. Hún var auk þess með versnandi ógleði, uppköst, tvísýni, þokusjón og var óstöðug á fótum. Taugaskoðun var eðlileg að undantekinni tvísýni í útlægu (lateral) sjónsviði. Fram kom að konan væri með mikla kviðlæga fitu, fitusöfnun á hnakka, kringluleitt andlit, nautssvíra (*buffalo hump*), dökkar litútfellingar í hólhönd, sortusiggmeim (*acanthosis*



Mynd 3A. Einkenni líkamsmynd fyrir Cushings heilkenni. Miðlæg kviðfita með húðsliti, rýrir útlímur, tunglandlit, blóðroði í andliti og svitamyndun. Fitusöfnun ofan viðbeina.

Mynd 3B. Nautssvíri, fitusöfnun efst á baki á mótum háls hryggjar og brjósthryggjar. Fitusöfnun í andliti sem myndar tunglandlit, blóðroði í kinnunum.

Mynd 3C. Miðlæg kviðfita með húðsliti sem er ekki með einkenndi bláma eins og oft er lýst.

nigricans), aukinn hárvöxt í andliti og verulega rýra útlími. Tölvusneiðmynd var án bráðra breytinga. Vegna gruns um sjálfvakinn innankúpuháþrýsting (*idiopathic intracranial hypertension*) og til að útiloka innanskúmsblæðingu (*subarachnoidal hemorrhage*) var framkvæmd mænuástunga sem sýndi aukinn innankúpuþrýsting upp á 32 mmH₂O (7-18 mmH₂O). Mænuvökvinn var eðlilegur.

Konunni var því vísað brátt á Landspítala og í tilvísun læknis var sérstaklega tekið fram að hún hefði útlit sem samræmdist CD og óskað eftir frekari uppvinnslu á því. Konan lagðist í kjölfarið inn á taugadeild Landspítala. Við taugaskoðun var lýst tvísýni til beggja hliða en önnur frávík fundust ekki og líkamsskoðun var lýst sem eðlilegri. Segulómsskoðun af heila sýndi litla fyrirferð með ójafnri þéttni í heiladingli sem náði upp að sjóntaugum (mynd 1). Einkenni konunnar gengu að mestu til baka í leggunni án sértækrar meðferðar. Eftir nokkura daga legu útskrifaðist hún með endurkomu á göngudeild innkirtlalækninga og heila- og taugaskurðlækninga. Blóðprufur og sólarhrings þvagsafnanir sem teknar voru við útskrift sýndu eðlileg gildi kortísóls, ACTH og annarra hormóna. Vikurnar eftir útskrift fann konan fyrir almennt betri líðan, hafði betri stjórn á blóðsykri og insúlínþörf hennar minnkaði um helming. Auk þess hafði blóðþrýstingur lækkað og sórasjúkdómurinn orðið betri. Nokkrum mánuðum eftir útskrift fór konan aftur í segulómsskoðun af heiladingli og var þá engin fyrirferð greinanleg (mynd 2). Sterkur grunur var um að konan hefði CD með ACTH-seytandi æxli í heiladingli sem blætt hefði inn á (*apoplexy*) og orsakað bráðan höfuðverk og blæðingin hafi valdið því að æxlið hvarf á milli myndrannsóknanna.

Mánuðina eftir komuna á Landspítala voru gerðar ítrekaðar blóðmælingar á kortisóli og ACTH auk þvagsafnana án þess að hægt væri að staðfesta greiningu. Líðan hennar fór svo aftur versnandi. Hún fékk samfallsbrot í hrygg og sykurstjórnin fór versnandi og insúlínþörfin jókst. Hún var einnig með mjög versnandi andlega líðan, vöðvaverki og svefntruflanir. Húð fór að dökkna mikið. Fimmtán mánuðum eftir að grunur vaknaði fyrst um CD var sjúkdómurinn að lokum staðfestur. Þá mældist kortisól og ACTH tvöfalt hækkað í blóði og þvagi, auk þess sem engin bæling varð á kortisóli eftir tveggja daga lágskammta dexamethasonpróf (mynd 3).

Eftir greiningu sýndi ný segulómsskoðun tveggja millimetra kirtilæxli í heiladingli sem óx inn í groppustokk (*sinus cavernosa*). Vöxtur æxlisins inn í groppustokk varð þess valdandi að ekki var mögulegt að framkvæma lækningu aðgerð. Vegna mikillar sjúkdómsbyrði var hins vegar ákveðið að framkvæma einkennaminnkandi aðgerð, þar sem hluti æxlisins var fjarlægður. Vefjameinarannsókn sýndi frumurikt kirtilæxli (*pituitary adenoma*) með sterkt jákvæði við mótefnum gegn ACTH.

Gangur eftir aðgerð var án óvæntra fylgikvilla og byrjaði hún í kjölfarið með hydrókortisón-uppbótarmeðferð eins og venja er. Á næstu 8 vikum eftir aðgerð reyndist ACTH-gildi í plasma áfram hátt og því var ákveðið að trappa út steragjöf. Í kjölfarið var mælt frítt kortisól í þvagsöfnunum sem reyndist einnig hækkað, eða við þreföld efri viðmiðunarmörk. Var því ljóst að enn væri til staðar virkt kirtilæxli sem olli offramleiðslu á kortisóli. Sex mánuðum eftir aðgerð fór konan því í meðferð erlendis með hnitmiðunargeislun (*stereotactic radiosurgery*) í gammahníf á óskurðtækar æxlisleifar sem voru til staðar í groppustokknum. Hún var einnig meðhöndluð með ketoconazol-töflum til að hefta framleiðslu líkamans á sykursterum. Meðferð með gammahníf getur tekið nokkur ár að skila klínískum árangri.⁷

Eftir geislameðferðina versnaði líðan konunnar og kortisól var áfram hækkað þrátt fyrir lyfjameðferð. Hún var með miklar melanínútfellingar í munni sem leiddu til sáramyndunar. Sykursýkisstjórn var komin úr böndunum og var hún með langtímasykur (HbA1c) upp á 9,9% (85 mmól/mól). Hún fékk annað samfallsbrot í brjósthrygg, var með versnandi vöðvasjúkdóm (*myopathy*) og ítrekaðar byltur vegna þessa. Andlegri líðan fór einnig hrakandi með svefntruflunum, kvíða og þunglyndi. Ljóst var að illa gekk að hafa stjórn á sjúkdómnum og byrði hans kominn yfir þolmörk sjúklings. Segulómsskoðun af heiladingli sýndi ekki merki um endurkomu á kirtilæxli og ekki sáust merki um aðra meinsemd í sneiðmynd af brjóst- og kviðarholi. Því var ákveðið að bjóða henni brottnám á nýrnaheittum til að stöðva stjórnlausu framleiðslu þeirra á kortisóli og þáði hún aðgerðina.

Fyrstu tvo mánuðina eftir aðgerð var líðan sjúklingsins almennt betri og fór langtímasykur úr 9,9% í 7,5% (85 í 58 mmól/mól). Hins vegar þróaði hún með sér Nelson-heilkenni þar sem blóðgildi ACTH jókst verulega mánuðina eftir aðgerð og húð hennar dökknaði meira. Nelson-heilkenni er þekktur fylgikvilli þessarar meðferðar. Hún fór einnig að finna fyrir auknum höfuðverkjum og ACTH var stöðugt hækkað. Hún fór því í nýja segulómsskoðun á heiladingli, hálfu ári eftir nýrnaheittubrottnám, sem sýndi nú 5 mm fyrirferð í groppustokk. Var því ákveðið að endurtaka gammahnífmeðferðina á kirtilæxlið og fór konan því aftur til útlanda í meðferð. Frá þeim tíma hefur hún ACTH farið lækkandi og var í byrjun árs 2019 komið undir viðmiðunarmörk, 8 árum

Tafla II. Tímalína helstu atburða.

Tími frá komu á bráðamóttöku (ár og mánuður)	Atburður
0	Blæðing inn á kirtilæxli í heiladingli með tilheyrandi einkennum
1 ár og 3 mánuðir	Greining Cushing-sjúkdóms staðfest
2 ár og 2 mánuðir	Aðgerð á kirtilæxli
2 ár og 3 mánuðir	Meðferð hafin með ketoconazol
2 ár og 8 mánuðir	Fyrri gammahnífmeðferð
4 ár	Nýrnaheittubrottnám
4 ár og 4 mánuðir	Heilkenni Nelsons
4 ár og 11 mánuðir	Seinni gammahnífmeðferð
9 ár	ATCH og kortisól innan eðlilegra marka

frá greiningu CD og þremur árum eftir seinni gammahnífmeðferðina. Tímalínu atburða veikinda má sjá í töflu II.

Konan glímur enn við bakverki eftir samfallsbrotin vegna beinþynningar. Hún hefur getað dregið úr blóðþrýstingslyfjameðferð og sykurstjórn er orðin betri. Auk þess er virkni hennar orðin betri og getur hún nú reglulega hreyft sig og stundað tómstundir sem telst mikil framför frá fyrra horfi.

Umræða

Hér er lýst flóknu tilfelli ungs einstaklings með CD og mikinn fjölda fylgikvilla og fylgisjúkdóma. Konan hafði verið í efri mörkum meðalþyngdar, en í kringum þritugt fór hún að þyngjast og fitusöfnun varð meira kviðlæg. Konan leitaði endurtekið til lækna vegna þyngdaraukningarinnar og fékk almennar leiðbeiningar um mataræði og hreyfingu. Á sama tíma greindist hún með sykursýki og háþrýsting. Sykursýkin varð á tveimur árum insúlínháð og þurfti tveggja lyfja meðferð við háþrýstingnum. Vegna þessa má teljast líklegt að konan hafi verið með ACTH-seytandi æxli í heiladingli sem olli CH í að minnsta kosti 8 ár fyrir fyrstu komu á Landspítala. Grunur um CD vaknaði þegar blæddi inn á kirtilæxlið með tilheyrandi einkennum. Konan reyndist vera með hækkaðan innankúpuþrýsting, en honum hefur verið lýst hjá sjúklingsum með bráða nýrnaheittubilun.⁸ Tilviljun réði því að lækni með sérfræðilegri þekkingu á CD stóð vaktina á umræddu landsbyggðarsjúkrahúsi og óskaði sérstaklega eftir uppvinnslu á sjúkdómnum. Töluverðan tíma tók að staðfesta greininguna, en líklegt er að eftir að blæddi inn á kirtilæxlið hafi megnið af æxlisfrumunum drepist og ACTH-framleiðsla æxlisins hafi tímabundið stöðvast. Kortisól var því innan lífeðlisfræðilegra marka til lengri tíma. Þetta gæti útskýrt betri líðan og betri sykurstjórn fyrstu mánuðina eftir atvikið.

Meðferð CH felst í því að fjarlægja orsakabáttinn. Í CD þarf því að fjarlægja kirtilæxlið í heiladingli með skurðaðgerð. Í slíkri aðgerð þarf að nálgast æxlið í gegnum fleygbeinskút (*transsphenoidal*). Skurðaðgerðin er framkvæmd undir smásjá eða með hjálp holsjár og nýtir aðgengi í gegnum nefhol. Fjarlægður er beinbútur úr miðsnesi (*nasal septum*) til að auðvelda aðgengi. Frá nefholi er opnað inn í fleygbeinskút (*sphenoid sinus*) sem gefur aðgengi að botni söðuls (*sella*) og æxlið fjarlæggt þaðan. Að lokum er beinbúturinn sem fjarlægður var úr miðsnesi notaður til að loka söðlinum.

Í þessu tilfelli var ljóst að æxlið var ekki skurðtækt vegna legu

sinnar í groppustokki og því gripið til þess ráðs að senda konuna til útlanda í meðferð með gammahníf og geisla þann hluta æxlisins sem ekki náðist að fjarlægja með skurðaðgerð. Slík meðferð tekur að meðaltali 14 mánuði að skila meðferðararangri og er að skila árangri í mörg ár.⁷

Í ljósi einkenna og ástands sjúklings var ekki talið ásættanlegt að bíða eftir meðferðararangri gammahnífsins og því framkvæmt tvíhliða nýrnahettubrottnám rúmum 15 mánuðum eftir gammahnífsmeðferðina. Í dag er sjaldgæft að nýrnahettubrottnám sé nýtt sem meðferðarræði við CD. Slík aðgerð er þó stundum framkvæmd þegar lyfjameðferð og aðgerð á heiladingli skila ófullnægjandi meðferðararangri.⁹ Aðgerðin veldur algerum skorti á kortisóli (sykursteri) og aldosteróni (saltsteri). Þessi hraða minnkun á kortisóli getur leitt til Nelson-heilkennis, þar sem neikvæð afturvirkni kortisóls á kirtilæxlið og þar með framleiðslu á ACTH stöðvast, húð dökkar og kirtilæxli stækkar.

Þess má geta að auk CD og fylgikvilla sjúkdómsins er konan með erfiðan sóra sem hefur breyst í kringum versnanir og bata á CD. Hún hefur þegið flókna meðferð við þeim sjúkdómi samhliða allri meðferð við CD og verið meðhöndluð með líftækniyfjum. Hvað aðra meðferðarkrefjandi fylgikvilla CD varðar er hún með háþrýsting, sykursýki, hækkaða blóðfitu, beinþynningu, þung-

lyndi og svefnvanda. Hún þarf ævilanga uppþátarméðferð með kortisóli og flúdrókortisóni (saltsteri) vegna brottnáms nýrnahetta.

CD er sjaldgæfur sjúkdómur sem auðvelt er að missa af vegna hægs framgangs einkenna. Á Íslandi hefur árlegt nýgengi CD verið 1,5 á hverja 1 milljón íbúa á árunum 1955-2009, með nýgengi frá 0-2,6 á ári með vaxandi nýgengi síðustu áratugi rannsóknarinnar.¹⁰ Í nýrri rannsókn frá Svíþjóð er nýgengi CD metið 1,5 tilfelli á hverja 1 milljón íbúa.¹¹ CD er fjórfalt algengari hjá konum en körlum.² Í íslenskrri rannsókn sem náði til árána 1955 til 2012 var algengi CD hjá konum 5,3 á hverja milljón en 0,9 á milljón hjá körlum.¹²

Cushing-sjúkdómurinn veldur mikilli sjúkdómsbyrði með aukinni tíðni sykursýki, hjarta- og æðasjúkdóma, geðsjúkdóma, beinþynningar og sýkinga sem allt eykur dánartíðni.¹³ Mikilvægt er að greina sjúkdóminn snemma þar sem sjúkdómsbyrði og lífs-gæðaskerðing getur verið viðvarandi þrátt fyrir viðeigandi meðferð sjúkdómsins.^{2,14} Vegna þessa þurfa lækna að hafa sjúkdóminn í huga við meðhöndlun á ákveðnum sjúklingahópum. Þetta á ekki síst við með ört vaxandi tíðni ofþyngdar í vestrænum ríkjum. Faraldsfræðirannsóknir hafa sýnt að tíðni CD í sjúklingum með offitu og illa viðráðanlega sykursýki eða háþrýsting getur verið allt að 3%.¹⁵⁻¹⁸ Ef CD greindist fyrr gætu fylgikvillarnir mögulega orðið færri, sjúkdómsbyrðin minni og dánartíðnin lægri.

Heimildir

- Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 371-84, ix.
- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281-93.
- Papakokkinou E, Johansson B, Berglund P, et al. Mental Fatigue and Executive Dysfunction in Patients with Cushing's Syndrome in Remission. *Behav Neurol* 2015; 173653.
- Ragnarsson O, Berglund P, Eder DN, et al. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1640-8.
- Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: R1-14.
- Ragnarsson O, Stomby A, Dahlqvist P, et al. Decreased prefrontal functional brain response during memory testing in women with Cushing's syndrome in remission. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 82: 117-25.
- Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 4284-91.
- Shenouda S, Al-Farawi K, Dolan J, et al. Idiopathic intracranial hypertension as a presenting sign of adrenal insufficiency. *SAGE Open Med Case Reports*. 2018; 6: 2050313X17753787.
- Wong A, Eloy JA, Liu JK. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of refractory Cushing's disease. *Neurosurg Focus* 2015; 38: 1-7.
- Arnardóttir S, Sigurjónsdóttir HA. The incidence and prevalence of Cushing's disease may be higher than previously thought: results from a retrospective study in Iceland 1955 through 2009. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 792-3.
- Wengander S, Trimou P, Papakokkinou E, et al. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 263-70.
- Agustsson TT, Baldvinsdóttir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 655-64.
- Broder MS, Neary MP, Chang E, et al. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary* 2015; 18: 283-9.
- Wagenmakers M, Roerink S, Gil L, et al. Persistent centripetal fat distribution and metabolic abnormalities in patients in long-term remission of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 180-7.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-13.
- Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3467-75.
- Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, et al. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2262-5.

Greinin barst til blaðsins 3. september 2020, samþykkt til birtingar 23. september 2020.

ENGLISH SUMMARY

10.17992/ibf.2020.10.601

Obesity isn't always obesity: Cushing's disease – case report

Aron Hjalti Björnsson^{1,2}

Þorgeir Orri Harðarson³

Ingvar Hákon Ólafsson⁴

Óskar Ragnarsson^{5,6}

Helga Ágústa Sigurjónsdóttir^{1,2}

Key words: *Cushing's syndrome, Cushing's disease, cortisol, Nelsons syndrome, pituitary adenoma*

Correspondence: Aron Hjalti Björnsson, aronhjalti@gmail.com

Woman in her thirties presented to the emergency room with a two-week history of worsening headache and diplopia. For eight years she had suffered from progressive weight gain, diabetes and hypertension that didn't improve with lifestyle modification. A lumbar puncture demonstrated increased intracranial pressure and MRI a pituitary adenoma. Physical examination was consistent with Cushing's syndrome and endocrine workup confirmed Cushing's disease. Treatment was complex, including unsuccessful pituitary surgery and gamma knife radiosurgery, and eventually bilateral adrenalectomy with subsequent development of Nelsons syndrome. This case illustrates the diagnostic delay that many patients with CD suffer from.