

11-1-1986

## Cushing's syndrome

M. Chalaprawat

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Chalaprawat, M. (1986) "Cushing's syndrome," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 30: Iss. 11, Article 10.  
Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol30/iss11/10>

This Other is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## Grand Round

# กลุ่มอาการคุชชิ่ง

มนต์ชัย ชาลาประวรรณน์\*

**Chalaprawat M. Sitprijia S, Editor. Cushing's syndrome. Chula Med J 1986 Nov; 30(11) : 1137-1153**

*Although considerable advances have been made in the understanding of Cushing's syndrome in the recent past, many problems persist in the diagnosis and management of patients with Cushing's syndrome. Other potential causes of abnormal cortisol status may mimic Cushing's syndrome and must be considered in the differential diagnosis. Confusion is most likely to arise when an extrapituitary tumour source of ACTH is not apparent from localization studies. Surgical removal of adrenal tumours and tumours producing ectopic ACTH remains the treatment of choice for these problems. Currently, transphenoidal pituitary microadenomectomy is the preferred treatment for Cushing's disease.*

---

ศรีสุดา สิตปรีชา บรรณาธิการ

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปี ค.ศ. 1932 Harvey Cushing ได้รายงานกลุ่มผู้ป่วย “pluriglandular syndrome” โดยมีสาเหตุจากก้อนเนื้องอกเบโซฟิลของต่อมพิทูอิทารี (basophil adenomas of the pituitary glands)<sup>(1)</sup> ซึ่งต่อมาชื่อของคushing ใช้เรียกกลุ่มอาการที่เกิดจากระดับฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid hormone) สูงในเลือดเป็นเวลานานว่า กลุ่มอาการคushing (Cushing’s syndrome) กลุ่มอาการคushing ทำให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยยุ่งยากในการวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคและให้การรักษาเสมอมา ถึงแม้จะมีความก้าวหน้าทั้งในด้านความรู้ความเข้าใจ การเกิดโรคและวิธีใหม่ ๆ ในการรักษาโรคนี้เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ก็ตาม ในที่นี้ขอทบทวนความรู้เกี่ยวกับกลุ่มอาการคushing ในผู้ใหญ่ ในแง่การวินิจฉัยโรคและการรักษา

## คำนิยาม (Definition)

กลุ่มอาการคushing (Cushing’s syndrome) เป็นกลุ่มโรคที่มีลักษณะทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี เป็นผลจากระดับฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ในเลือดสูงกว่าปกติเป็นเวลานาน ๆ

โรคของคushing (Cushing’s disease) ใช้เรียกกลุ่มอาการคushing ที่เกิดจากต่อมพิทูอิทารีสร้างฮอร์โมนอะดรีนัลคอร์ติโคโทรฟิค (adrenocorticotropic hormone หรือ ACTH) มากเกินไป ทำให้ต่อมหมวกไตสร้างฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์มากกว่าปกติเป็นเวลานาน

## ชนิดและสาเหตุของกลุ่มอาการคushing

กลุ่มอาการคushing อาจเกิดจากสาเหตุในร่างกายเอง (endogenous) หรือจากสาเหตุภายนอก (exogenous) ได้แก่ การรับสารหรือฮอร์โมนเข้าไปเป็นเวลานาน ๆ อาจแบ่งกลุ่มอาการคushing ทางคลินิกได้ดังนี้

### 1. Exogenous

#### 1.1 Iatrogenic

#### a. ACTH

#### b. glucocorticoids

#### 1.2 Alcohol-induced<sup>(2)</sup>

### 2. Endogenous

#### 2.1 Cushing’s disease (pituitary-dependent)

#### 2.2 Adrenal

##### 2.2.1 Adrenal tumors

##### a. benign

##### b. malignant

##### 2.2.2 Uncertain or unknown

#### etiology

##### a. nodular adrenal hyperplasia<sup>(3)</sup>

##### b. micronodular adrenal dysplasia<sup>(4)</sup>

#### 2.3 Ectopic hormone production

##### a. Ectopic ACTH syndrome<sup>(5)</sup>

##### b. Ectopic corticotropin-releasing factor (CRF) syndrome<sup>(6,7)</sup>

นอกจากสาเหตุข้างต้นแล้ว มีรายงานว่า มะเร็งของต่อมธัยรอยด์ชนิดเมดัลลารี (medullary carcinoma of the thyroid) ทำให้เกิดกลุ่มอาการคushing ได้โดยสร้างเพปไทด์คล้ายบอมเบซินซิน (bombesin-like peptide)<sup>(8)</sup>

สำหรับกลุ่มอาการคushing ที่เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลานาน ๆ นั้น ผู้รับบางท่านอาจถือเป็นกลุ่มอาการคushing ที่เทียม Alcohol-induced pseudo-Cushing’s syndrome<sup>(2)</sup> ผู้ดื่มสุรานาน ๆ เหล่านี้มีลักษณะทางคลินิกหลายอย่างของกลุ่มอาการคushing เช่น อ้วนเฉพาะลำตัว หน้าแดง กล้ามเนื้ออ่อนแรง (myopathy) และมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีคล้ายกลุ่มอาการคushing เช่น ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) ในเลือดสูงและไม่เปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาของวัน (absence of circadian rhythm) และไม่ลดลงเมื่อให้ยาเด็กซาเมธาโซนขนาดน้อย (nonsuppressible with low dosage of dexamethasone) หรือแม้แต่ขนาดสูง<sup>(9)</sup> สาเหตุของภาวะนี้ยังไม่ทราบชัด อาจเกิดจากเมตาบอลิซึม

ของคอร์ติซอลเปลี่ยนไปเนื่องจากดับทำงานผิดปกติ และจากมีการหลั่ง ACTH จากต่อมพิทูอิทารีรี่ มากกว่าปกติ<sup>(10,11)</sup>

กลุ่มอาการคุชซิ่งที่เกิดจาก nodular adrenal hyperplasia และ micronodular adrenal dysplasia ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่พบน้อยมาก

กลุ่มอาการคุชซิ่งพบได้ประมาณ 0.2% ของผู้ป่วย secondary hypertension ในผู้ใหญ่<sup>(12)</sup> ผู้ป่วยโรคของคุชซิ่งและเนื้องอกอะดีโนมาของต่อมหมวกไต (adrenal adenoma) เป็นผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตรา 9 : 1 ถึง 10 : 1 ผู้ป่วยกลุ่มอาการคุชซิ่งที่เกิดจากมะเร็งต่อมหมวกไต (adrenal carcinoma) และ ectopic ACTH production จะเป็นผู้ชายเท่า ๆ กับผู้หญิง<sup>(13)</sup> อุบัติการณ์ของ

exogenous Cushing's syndrome น่าจะสูงกว่า endogenous Cushing's syndrome เพราะมีการใช้ฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์สังเคราะห์เพื่อบำบัดรักษาโรคหลายชนิด ในขนาดยาที่สูงและเป็นเวลานาน ในพวก endogenous Cushing's syndrome ประมาณ 70-80% เกิดจากโรคของคุชซิ่ง (pituitary-dependent Cushing's disease) ประมาณ 10-15% เกิดจากเนื้องอกของต่อมหมวกไต ในจำนวนนี้ครึ่งหนึ่งเป็นเนื้องอกชนิดร้ายหรือมะเร็งต่อมหมวกไต ประมาณ 10-15% เกิดจากเนื้องอกอื่นที่ไม่ใช่เนื้องอกต่อมพิทูอิทารีรี่ สร้าง ACTH มากกว่าปกติ สาเหตุอื่น ๆ พบได้น้อยมาก เช่น การสร้าง CRF ผิดที่ (ectopic) เป็นต้น<sup>(14,15,16,17)</sup>

พยาธิสรีรวิทยาของกลุ่มอาการคุชซิ่ง(รูปที่ 1)<sup>(18)</sup>

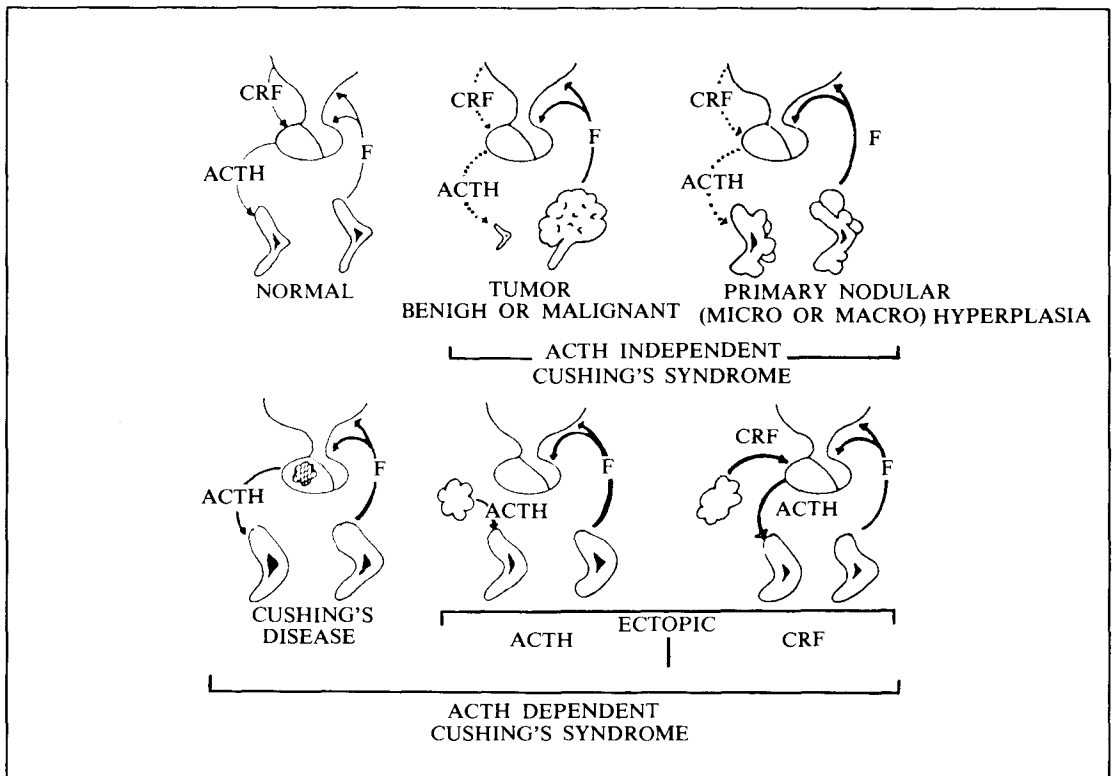


Figure 1 Roles of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticotropin releasing factor (CRF), and blood cortisol (F) in normal function and in ACTH-independent and ACTH-dependent Cushing's syndrome.

เป็นที่ยอมรับกันว่า กลุ่มอาการคุชชิงมีลักษณะทางคลินิก และการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี เนื่องจากระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดสูงกว่าปกติเป็นเวลานาน ในภาวะปกติ ต่อมหมวกไตสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอล เมื่อได้รับการกระตุ้นโดย ACTH จากต่อมพิทูอิทารีรี่ ซึ่งถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมน CRF จากฮัยโปธาลามัส (hypothalamus) อีกทีหนึ่ง ฮอร์โมนคอร์ติซอลที่หลังจากต่อมหมวกไตจะย้ายไปยับยั้งการหลั่งของ ACTH และ CRF เป็นกลไกปรับให้มีระดับฮอร์โมนที่เหมาะสมตลอดเวลา ในกลุ่มอาการคุชชิงที่ไม่ขึ้นกับฮอร์โมน ACTH (ACTH-independent Cushing's syndrome) ต่อมหมวกไตมีเนื้องอกข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้าง หลังฮอร์โมนคอร์ติซอลมากกว่าปกติ ทำให้ระดับ ACTH ในเลือดต่ำมาก และถ้าเป็นข้างใดข้างหนึ่ง ต่อมหมวกไตอีกข้างหนึ่งที่ไม่เป็นโรคจะฝ่อเล็กน้อย ในกลุ่มอาการคุชชิงที่ขึ้นกับการกระตุ้นของฮอร์โมน ACTH (ACTH-dependent Cushing's syndrome) ต่อมหมวกไตมีขนาดโตขึ้นมากทั้งสองข้าง (bilateral adrenal hyperplasia) เนื่องจากระดับ ACTH ในเลือดสูงระดับ ACTH ในเลือดที่สูงมาก อาจเนื่องจากต่อมพิทูอิทารีรี่สร้าง ACTH มากกว่าปกติในโรคของคุชชิงหรือเนื้องอกอื่นที่ไม่ใช่เนื้องอกต่อมพิทูอิทารีรี่ หลัง ACTH มากกว่าปกติ (ectopic ACTH production) หรือเนื้องอกอื่นที่ไม่ใช่เนื้องอกต่อมพิทูอิทารีรี่สร้าง CRF มากผิดปกติ และ CRF นี้จะกระตุ้นให้ต่อมพิทูอิทารีรี่สร้าง ACTH มากกว่าปกติอีกทีหนึ่ง

ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่า โรคของคุชชิงเป็นโรคของต่อมพิทูอิทารีรี่เองแท้ ๆ (primary pituitary disorder) หรือเป็นผลจากความผิดปกติของฮัยโปธาลามัส อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับว่า ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคของคุชชิงเกิดจากเนื้องอกอะดีโนมาขนาดเล็กของต่อมพิทูอิทารีรี่ (pituitary microadenoma) แต่ยังมีความเป็นไปได้อยู่บ้างว่า โรคของ

คุชชิงบางรายอาจเกิดจากเซลล์สร้างฮอร์โมน ACTH ที่มาจากนิวโรอินเตอร์มีเดียทโหลบ (residual corticotrophs of neurointermediate lobe origin) ซึ่งอาจอยู่ใต้อิทธิพลของฮัยโปธาลามัส<sup>(1,13)</sup>

เนื้องอกหลายชนิดเกิดจากอวัยวะที่ไม่ใช่ต่อมไร้ท่อ และทำให้เกิดกลุ่มอาการคุชชิงได้โดยสร้าง ACTH ออกมามากกว่าปกติ เนื้องอกเหล่านี้ได้แก่ มะเร็งหลอดลมชนิดเซลล์เล็ก (small cell carcinoma of the bronchus) เนื้องอกคาร์ซินอยด์ของปอด ต่อมธัยมัส ลำไส้ ตับอ่อนและตับ (carcinoid tumors of the lung, thymus, gut, pancreas, mediastinum and liver) พีโอโครโมไซโตมา พาราแกงกลิโอมา (pheochromocytoma, paraganglioma) มะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดเมดัลลารี (medullary thyroid carcinoma) และเนื้องอกรังไข่บางชนิด เนื้องอกที่พบเป็นสาเหตุได้น้อยยามก ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งถุงน้ำดี Wilms' tumor, malignant melanoma, acute myeloblastic leukemia เนื้องอกเหล่านี้สร้างและหลั่ง ACTH ออกมามาก นอกจากนี้ ยังสร้างและหลั่งเพพไทด์หลายชนิดที่มาจาก pro-opiomelanocortin precursor เดียวกับ ACTH อีกด้วย<sup>(19,20,21,22,23,24,25)</sup>

### ลักษณะทางคลินิก<sup>(13,26)</sup>

ลักษณะทางคลินิกแสดงไว้ในตารางที่ 1<sup>(13)</sup> พบบ่อยที่สุดคือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและอ้วนโดยเฉพาะลำตัวและท้อง อาจมี buffalo hump บริเวณต่ำจากท้ายทอย หน้ากลมแดง (plethoric, moon face) ผู้ป่วยมักไม่อ้วนมาก ถ้าอ้วนมากแสดงว่า อ้วนมาก่อนที่จะเกิดโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal myopathy) ทดสอบง่าย ๆ โดยที่ผู้ป่วยไม่สามารถก้าวขึ้นบันไดหรือเตียง หรือลุกยืนจากท่านั่งของ ๆ ไม่ได้ อาการแสดงทางผิวหนังที่สำคัญ

คือ เกิดรอยช้ำเขียว เลือดออกใต้ผิวหนังได้ง่าย (easy bruising) มีลายหน้าท้อง (abdominal striae) สีคล้ำออกม่วงที่หน้าท้อง แยกจากลายหน้าท้องสีขาวที่เกิดหลังการตั้งครรภ์ได้ ผิวหนังมีไขมันออกมามากขึ้น เกิดขุมขนอักเสบ (folliculitis) และสิวเพิ่มขึ้น การติดเชื้อราที่ผิวหนังเพิ่มขึ้น ลักษณะผมถิกแบบผู้ชาย (temporal recession) และ

ปุ่มคลิตอริสโต (clitorimegaly) อาจเกิดในหญิงที่เป็นเนื้องอกอะดีโนมาของต่อมหมวกไตขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร หรือมะเร็งของต่อมหมวกไต เนื่องจากมีการหลั่งฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) มากกว่าปกติร่วมด้วย ผิวหนังอาจมีสีเข้มขึ้นโดยเฉพาะตาม skin crease ในรายที่เป็นโรคของคุชชิงและ ectopic ACTH production บางราย

**Table 1.** Clinical features of Cushing's syndrome.<sup>(13)</sup>

Clinical feature	Reported incidence (%)
Centripetal obesity	79-97
Weakness/proximal myopathy	29-90
Hypertension	74-87
Skin changes :	
thin skin/bruising	23-84
acne, greasy skin	26-80
hirsuties	64-81
plethora	50-94
abdominal striae	51-71
infection (e.g. tinea versicolor)	30
pigmentation	4-16
Psychiatric changes	31-86
Oligo/amenorrhoea	55-80
Impotence	55-80
Osteoporosis :	
backache	} 40-50
vertebral collapse	
pathological fracture	
Thirst/polyuria	25-44
Glucose intolerance	39-90
Ankle oedema	28-60
Renal calculi	15-19
Exophthalmos	0-33
Headache	0-47
Abdominal pain	0-21

ผู้ป่วยกลุ่มอาการคushingซึ่งมีอาการทางจิตประสาทถึงสองในสาม อาการที่พบบ่อยคือ อาการซีมเศร้า (agitated depression) น้อยรายที่มีอาการโรคจิต (frank psychotic symptom) อาการเหล่านี้สัมพันธ์กับระดับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในเลือด<sup>(27)</sup>

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีหน้าที่ของอวัยวะเพศผิดปกติ ผู้ป่วยหญิงมีประจำเดือนน้อยลงหรือหายไป ผู้ป่วยชายอาจเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ โรคกระดูกบาง (osteoporosis) เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงและระยะเวลาที่เป็นโรค จนอาจมีกระดูกสันหลังยุบตัวลง กระดูกหักได้ง่าย

ผู้ป่วยกลุ่มอาการคushingซึ่งมี glucose intolerance ได้บ่อย แต่ส่วนน้อยเท่านั้นที่เป็นเบาหวานชัดเจน

ผู้ป่วยกลุ่มอาการคushing ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด มีลักษณะทางคลินิกข้างต้นคล้ายคลึงกัน ไม่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ผู้ป่วย ectopic ACTH production อาจมีลักษณะทางคลินิกต่างออกไป คือน้ำหนักลดลงอย่างรวดเร็ว กล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก ผิวหนังสีคล้ำขึ้น บวมหน้า ความดันโลหิตสูง และอาจมี hypokalemic alkalosis ลักษณะเหล่านี้ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ดี มักพบในรายที่เป็นมะเร็งที่โตเร็วหลัง ACTH มาก เช่น small cell carcinoma of the bronchus แต่ผู้ป่วย ectopic ACTH production ส่วนใหญ่ไม่มีลักษณะเฉพาะดังกล่าวเนื่องจากส่วนใหญ่เกิดจากเนื้องอกขนาดเล็ก เติบโตช้า เช่น เนื้องอกคาร์ซินอยด์ (carcinoid tumor)

นอกจากนี้ ก้อนเนื้องอกยังมีผลกดอวัยวะข้างเคียง ทำให้เกิดอาการทางคลินิกได้ เช่น เนื้องอกต่อมพิทูอิทารี กดเส้นประสาทตา ทำให้ตาบวม และตรวจพบลานสายตา (visual field) แคบลงได้

ดังนั้นการวินิจฉัยโรคและการแยกโรคจึงต้องอาศัยการตรวจทางชีวเคมีและการตรวจทางรังสีมาก

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคกลุ่มอาการคushing อาศัยประวัติการตรวจร่างกายตามที่กล่าวมาแล้ว ทุกอย่างที่สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการคushingซึ่งควรได้รับการตรวจทางชีวเคมี เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคทางคลินิก ให้ได้การวินิจฉัยโรคที่แน่นอน (definite diagnosis) การตรวจทางชีวเคมี อาศัยพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นในกลุ่มอาการคushing เป็นหลักการในการตรวจ ได้แก่

1. การตรวจแสดงการหลั่งคอร์ติซอลมากกว่าปกติตลอดวัน โดยตรวจหา

- Cortisol production rate<sup>(28)</sup>

- Twenty-four-hour excretion of free cortisol<sup>(29)</sup>

- Twenty-four-hour excretion of 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) ซึ่งเป็น metabolite ของฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์<sup>(30)</sup>

2. การตรวจระดับคอร์ติซอลที่สูงผิดปกติ ไม่มีช่วงขึ้นลงในแต่ละวัน (absence of circadian rhythm) โดยตรวจหา

- ระดับคอร์ติซอลในเลือดเวลาเช้า (0700-0800 น.) และเวลาเย็น (1600-2400 น.)

ผู้ป่วยกลุ่มอาการคushingซึ่งมีระดับคอร์ติซอลในเลือดสูงผิดปกติ ทำให้ระดับคอร์ติซอลในเลือดเวลาเย็นสูงกว่าที่ควร (สูงกว่า 75% ของระดับคอร์ติซอลในเลือดเวลาเช้า)

3. การตรวจแสดงการหลั่งคอร์ติซอลเป็นอิสระ ไม่ขึ้นกับการกระตุ้นโดย ACTH ตามปกติ (autonomous nature of cortisol secretion) โดยตรวจแสดงว่า

- การหลั่งคอร์ติซอลไม่ถูกกดโดยเด็กซามาธาโซน (dexamethasone)

- Single-dose overnight dexamethasone suppression test<sup>(31)</sup>

- Standard low-dose dexamethasone suppression test<sup>(32)</sup>

- การหลังคอร์ติซอลไม่เพิ่มขึ้นเหมือนปกติ เมื่อน้ำตาลในเลือดต่ำหลังฉีดอินซูลิน

- Insulin tolerance test<sup>(33)</sup>

อย่างไรก็ตาม มีปัญหาในการตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ ข้างต้นหลายประการ<sup>(30)</sup> ในปัจจุบัน การตรวจคัดโรค (screening test) เพื่อการวินิจฉัยกลุ่มอาการ cushing ที่แน่นอน จึงใช้การตรวจทางชีวเคมีบางอย่างเท่านั้น คือ

1. Single-dose overnight dexamethasone suppression test สำหรับการตรวจคัดโรคในผู้ป่วยนอก

2. Standard 2-mg low-dose dexamethasone suppression test ร่วมกับ

3. Late evening plasma cortisol

4. Twenty-four hour urinary excretion of free cortisol (or 17-OHCS)

5. Insulin tolerance test

จากการตรวจทางชีวเคมีข้างต้นร่วมกับลักษณะทางคลินิก สามารถให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการ cushing ได้เป็นส่วนใหญ่ มีโรคหรือภาวะที่อาจทำให้เกิดลักษณะทางคลินิกหรือการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีคล้ายคลึงกับกลุ่มอาการ cushing ทำให้สับสนในการวินิจฉัยได้ คือ

1. โรคอ้วน (Obesity)<sup>(34)</sup>

ผู้หญิงอ้วนอาจมีความดันโลหิตสูง เบาหวาน ประจำเดือนผิดปกติ และ 17-OHCS ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ต้องแยกจากกลุ่มอาการ cushing โดยตรวจพบว่า คนอ้วนมีระดับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในเลือดปกติ การขับ free cortisol ทางปัสสาวะปกติ ต่อมหมวกไตตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย ACTH เป็นปกติ ต่อมหมวกไตถูกกดได้ด้วยเด็กซาเมธาโซนขนาดต่ำได้ (normal response to standard low-dose dexamethasone suppression test)

และต่อมหมวกไตถูกกระตุ้นได้ด้วยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหลังฉีดอินซูลินเป็นปกติ (normal insulin tolerance test)

## 2. Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome

คนที่ดื่มสุราเป็นเวลานานบางราย อาจมีลักษณะทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีคล้ายกับกลุ่มอาการ cushing ได้ ตามที่กล่าวแล้วข้างต้น ดังนั้นการแยกโรคจากกลุ่มอาการ cushing อาศัยประวัติการดื่มสุรามากเป็นเวลานาน และการตรวจทางชีวเคมีซ้ำหลังหยุดดื่มนาน 3-6 เดือน

## 3. Endogenous depression<sup>(35)</sup>

ผู้ป่วยอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรงบางราย อาจมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีคล้ายกับกลุ่มอาการ cushing เช่น ระดับคอร์ติซอลในเลือดสูงและไม่มีช่วงขึ้น-ลงในแต่ละวัน ต่อมหมวกไตไม่ถูกกดด้วย เด็กซาเมธาโซนทั้งขนาดต่ำและขนาดสูง ผู้ป่วยกลุ่มอาการ cushing จำนวนมากมีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยอาการซึมเศร้ามักไม่มีลักษณะทางคลินิกอื่นโดยเฉพาะลักษณะการเพิ่มการทำลายโปรตีนของร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงและสปีผิวหนังฟกช้ำ เขียวได้ง่าย และกระดูกบาง เป็นต้น

## การวินิจฉัยแยกโรค

เมื่อวินิจฉัยกลุ่มอาการ cushing ได้แน่นอนแล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการแยกสาเหตุการเกิดกลุ่มอาการ cushing ในทางปฏิบัติ มุ่งแยกสาเหตุของกลุ่มอาการ cushing เป็น 3 พวก คือ หนึ่ง โรคของ cushing (pituitary Cushing's syndrome) สอง เนื้องอกของต่อมหมวกไต (Adrenal Cushing's syndrome) สาม การสร้าง ACTH นอกที่ปกติ (ectopic ACTH production) โดยอาศัยการตรวจที่สำคัญคือ

### 1. High-dose dexamethasone suppression test<sup>(32)</sup>

โดยการให้เด็กซาเมธาโซนรับประทาน ขนาด 2 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง การ



ขับ 17-OHCS ทางปัสสาวะจะลดลงอย่างน้อย 50% หลังวันที่สองของการรับประทานยาในผู้ป่วยโรคคุชชิงส่วนใหญ่ (82-92%) และพบบ้าง (13%) ในผู้ป่วย ectopic ACTH production และพบน้อยมากในผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมหมวกไต<sup>(13,24,30)</sup>

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคของคุชชิงและผู้ป่วย ectopic ACTH production บางรายไม่ตอบสนองหรือตอบสนองตรงข้าม (paradoxical increase in plasma cortisol) ต่อการทดสอบนี้<sup>(13,30,36)</sup>

## 2. ระดับ ACTH ในเลือด

ระดับ ACTH ในเลือด ใช้แยก ACTH-independent Cushing's syndrome (adrenal tumor) จาก ACTH-dependent Cushing's syndrome (Cushing's disease, ectopic ACTH production) โดยที่ผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมหมวกไตมีระดับ ACTH ต่ำกว่าปกติหรือวัดไม่ได้ ในขณะที่ระดับคอร์ติซอลในเลือดสูง<sup>(37)</sup>

ผู้ป่วยโรคของคุชชิงมีระดับ ACTH ในเกณฑ์ปกติจนถึงสูงมาก แต่มักไม่เกิน 200 นาโนกรัมต่อลิตร (ng/L) ผู้ป่วย ectopic ACTH production ที่เกิดจากเนื้องอกที่ตรวจได้ชัด (overt tumor) มีระดับ ACTH มากกว่า 200 นาโนกรัมต่อลิตรเสมอ แต่ถ้าเกิดจากเนื้องอกขนาดเล็ก (occult tumor) ระดับ ACTH ในเลือดอาจอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ต่างจากระดับ ACTH ในผู้ป่วยโรคของคุชชิง<sup>(14,24,38)</sup>

ดังนั้นระดับ ACTH ในเลือด ใช้แยกโรคระหว่างเนื้องอกของต่อมหมวกไตและ ACTH-dependent Cushing's syndrome ได้ดี แต่แยกโรคของคุชชิงและ ectopic ACTH production จากกันไม่ดีนัก โดยเฉพาะถ้าเกิดจากเนื้องอกขนาดเล็ก

## 3. Metyrapone test<sup>(39)</sup>

เมไทรโปเนนเป็น  $11\beta$ -hydroxylase inhibitor จะยับยั้งการสร้างคอร์ติซอล การทดสอบทำโดยให้เมไทรโปเนน ขนาด 750 มิลลิกรัม รับประทาน

ประทานทุก 4 ชั่วโมงเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และวัดระดับคอร์ติซอลในเลือด เพื่อดูฤทธิ์ยับยั้งการสร้างคอร์ติซอลของเมไทรโปเนน วัดระดับ ACTH ในเลือดเพื่อดูการตอบสนองเป็นระยะ และหาปริมาณ 17-OHCS ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ก่อนและหลังการให้ยา

ด้วยการทดสอบนี้ ในผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมหมวกไต ระดับ ACTH ในเลือดและปริมาณ 17-OHCS ในปัสสาวะจะไม่สูงขึ้น เมื่อระดับคอร์ติซอลในเลือดลดต่ำลง

ในผู้ป่วยโรคของคุชชิงถึง 90% และประมาณ 60% ของผู้ป่วย ectopic ACTH production ที่เกิดจากเนื้องอกขนาดเล็ก (occult) มีระดับ ACTH ในเลือดและปริมาณ 17-OHCS ในปัสสาวะสูงขึ้นจากเดิม (baseline)  $\geq 2$  เท่า เมื่อระดับคอร์ติซอลในเลือดลดต่ำลง<sup>(24,30)</sup>

## 4. ระดับโปแตสเซียมในเลือด

ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำพบได้เสมอในผู้ป่วย ectopic ACTH production ในโรคของคุชชิงพบได้บ้างแต่น้อย<sup>(24,40)</sup>

## 5. CRF test

หลังจากที่มีการค้นคว้าจนทราบโครงสร้างของ CRF แล้ว<sup>(41)</sup> มีการใช้ CRF ในการทดสอบโดยการกระตุ้น (stimulation test) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการคุชชิง โดยฉีด CRF ขนาด 100 หรือ 200 ไมโครกรัมเข้าหลอดเลือดดำ ระดับคอร์ติซอลและ ACTH ในเลือดจะสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคของคุชชิง แต่ไม่สูงขึ้นในผู้ป่วยเนื้องอกของต่อมหมวกไตและ ectopic ACTH production อย่างไรก็ตาม การตอบสนองต่อการทดสอบนี้ในโรคของคุชชิงบางรายไม่ต่างจากผู้ป่วย ectopic ACTH production ดังนั้นการทดสอบนี้ จึงแยกโรคของคุชชิงจาก ectopic ACTH production ไม่ได้ทั้งหมด<sup>(42,43,44)</sup>

จะเห็นได้ว่า ในการวินิจฉัยแยกหาสาเหตุของกลุ่มอาการคุชชิง การแยกสาเหตุที่ไม่ขึ้นกับ ACTH

คือเนื้องอกของต่อมหมวกไตจากสาเหตุที่ขึ้นกับ ACTH นั้น ส่วนใหญ่แยกได้โดยการใช้การทดสอบต่าง ๆ เช่น High-dose dexamethasone suppression test, metyrapone test แต่การหาระดับ ACTH ในเลือดด้วยวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ (radioimmunoassay) จะช่วยแยกได้ดีขึ้น ถ้าผู้ป่วยเป็นกลุ่มอาการคุชซิ่งที่ไม่ได้เกิดจากการกินฮอร์โมนแล้วตรวจพบว่า ระดับ ACTH ในเลือดต่ำมากจนวัดไม่ได้และระดับคอร์ติซอลในเลือดสูง ถือได้ว่า ผู้ป่วยนั้นมีเนื้องอกของต่อมหมวกไตทำให้เกิดกลุ่มอาการคุชซิ่ง โดยไม่ต้องตรวจทางชีวเคมีเพิ่มเติมอีก

เติมอีก

ไม่มีการทดสอบใดเพียงการทดสอบเดียวที่จะแยกโรคของคุชซิ่งจาก ectopic ACTH production ได้เด็ดขาด โดยเฉพาะ ectopic ACTH production ที่เกิดจากเนื้องอกขนาดเล็ก หลัง ACTH ไม่มากแยกได้ยากมากจากโรคของคุชซิ่ง ในกรณีนี้ ต้องอาศัยผลการทดสอบหลาย ๆ อย่างร่วมกันกับการหาตำแหน่งของเนื้องอกในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของโรค

สรุปแนวทางการวินิจฉัยกลุ่มอาการคุชซิ่งได้ ตามแผนภูมิในภาพ (รูปที่ 2)

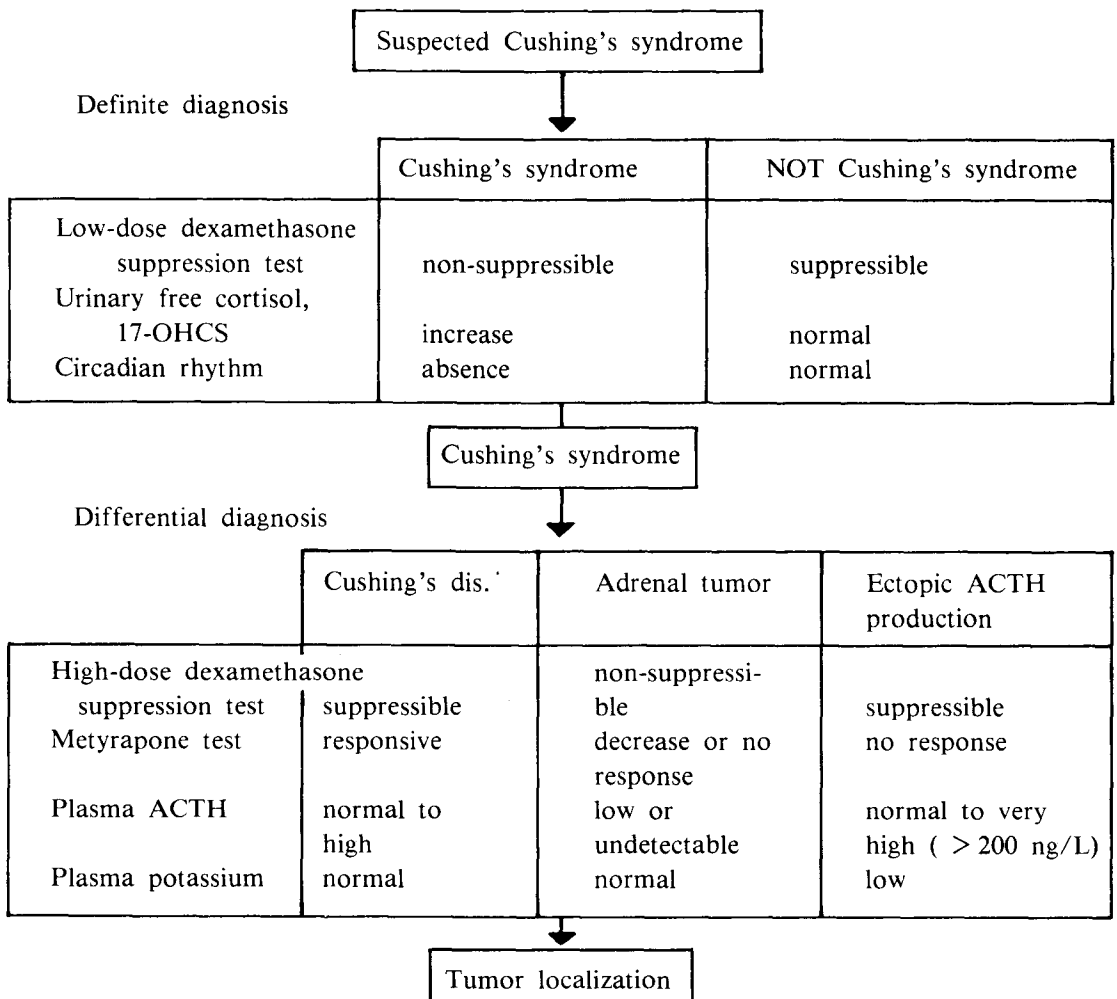


Figure 2 Plan for diagnosis of Cushing's syndrome.

## การหาตำแหน่งของเนื้องอก

การหาตำแหน่งของเนื้องอกเป็นสิ่งสำคัญทั้งในการวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคและการวางแผนการรักษา โดยเฉพาะในราย ectopic ACTH production ซึ่งผลการตรวจทางชีวเคมีอาจไม่ชัดเจน

สำหรับเนื้องอกของต่อมหมวกไต การตรวจทางชีวเคมีมักชี้บ่งสาเหตุได้ชัดพอสมควรว่าอยู่ที่ต่อมหมวกไต วิธีที่ได้ประโยชน์ที่สุดในการหาตำแหน่งเนื้องอก คือการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณต่อมหมวกไต (adrenal computed tomography scanning หรือ CT scan)<sup>(45)</sup> โดยเฉพาะเมื่อถ่ายเอกซเรย์ห่างกันน้อยกว่าหนึ่งเซนติเมตรต่อภาพ โดยทั่วไปจะช่วยให้แยกเนื้องอกอะดีโนมาจากมะเร็งของต่อมหมวกไตได้ดีด้วย เนื้องอกอะดีโนมา มักเห็นเป็นเนื้องอกขนาดเล็ก ก่อนข้างกลมและขอบค่อนข้างชัด มะเร็งต่อมหมวกไตมักมีขนาดใหญ่ รูปร่างไม่สม่ำเสมอ ขอบไม่ค่อยเรียบ การตรวจด้วยวิธี selective angiography และ retrograde venography ต้ออาศัยผู้มีความชำนาญและมีโรคแทรกซ้อนที่อันตรายได้ การตรวจวิธีอื่น ๆ เช่น intravenous pyelography, ultrasonography, perirenal air insufflation ให้รายละเอียดไม่ดีเท่าการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์<sup>(13,15,18)</sup>

แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยอาจสงสัยโรคของคุชชิงจากการตรวจทางชีวเคมีหรือตรวจพบว่า ต่อมหมวกไตโตทั่วไปทั้งสองข้างโดยไม่มีก้อนเนื้องอก (bilateral adrenal hyperplasia) การตรวจยืนยันก้อนเนื้องอกที่ต่อมปิตูอิทารีย์ทำได้โดย

1. การถ่ายภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้างธรรมดา (conventional lateral sellar X-ray) อาจตรวจพบความผิดปกติได้ประมาณ 15% ของผู้ป่วยโรคของคุชชิง<sup>(46)</sup>

2. การตรวจบริเวณแอ่งเซลล์าร์ด้วยวิธีโพสิโทโมกราฟี (hypocycloidal polytomography) สามารถตรวจพบความผิดปกติได้ถึง 60% ของผู้ป่วย

โรคของคุชชิง<sup>(47)</sup>

3. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของต่อมปิตูอิทารีย์ร่วมกับการฉีดสีทึบแสง (CT scan of the pituitary gland with contrast enhancement) ถือเป็นการตรวจหาตำแหน่งของเนื้องอกต่อมปิตูอิทารีย์ที่ดีที่สุด จากรายงานต่าง ๆ พบว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของต่อมปิตูอิทารีย์ในผู้ป่วยโรคของคุชชิงส่วนใหญ่เป็นปกติ ถึงแม้ 80-90% ของผู้ป่วยของโรคของคุชชิงจะมีเนื้องอกอะดีโนมาของต่อมปิตูอิทารีย์ก็ตาม ดังนั้นการที่เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของต่อมปิตูอิทารีย์ปกติ ไม่ได้หมายความว่าไม่เป็นโรคของคุชชิง<sup>(48)</sup>

4. การสวนหลอดเลือดดำเพื่อวัดหา ACTH (selective venous sampling catheter for ACTH)

การสวนหลอดเลือดดำที่อยู่ใกล้ต่อมปิตูอิทารีย์ เช่น the inferior petrosal sinus เพื่อหาระดับ ACTH ในหลอดเลือดบริเวณนั้น เปรียบเทียบกับระดับ ACTH ในหลอดเลือดดำส่วนปลายออกมา ถ้ามีระดับสูงกว่าหลอดเลือดดำส่วนปลายออกมาจากบริเวณต่อมปิตูอิทารีย์ตามลำดับ (gradient of ACTH secretion) ป่งว่าเป็นโรคของคุชชิง<sup>(49,50)</sup>

การตรวจหาตำแหน่งเนื้องอกที่ทำให้เกิด ectopic ACTH production ก่อนข้างยาก โดยเฉพาะถ้าเนื้องอกมีขนาดเล็ก อาจแยกจากโรคของคุชชิงได้ยากมาก การถ่ายภาพรังสีปอดและทรวงอกธรรมดาอาจตรวจพบก้อนเนื้องอกได้ จึงควรทำในทุกราย<sup>(13)</sup> การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอกและช่องท้อง อาจช่วยให้พบเนื้องอกในช่องทรวงอกในปอด หรือในช่องท้อง ซึ่งการตรวจอื่นไม่พบ<sup>(51)</sup> การสวนหลอดเลือดดำพอร์ทัล (transhepatic portal venous catheterization) หรือหลอดเลือดดำของปอด (transseptal pulmonary venous catheterization) เพื่อหาระดับ ACTH อาจช่วยได้ ในบางรายอาจต้องตรวจเพิ่มด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น

bronchoscopy, endoscopy, biopsy, cytology เป็นต้น<sup>(13)</sup>

นอกจากการตรวจข้างต้นแล้ว ยังมีการตรวจวิธีอื่นที่ไม่แพร่หลายหรือมีปัญหาต่าง ๆ ได้แก่ การหาระดับ “big” ACTH ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า ACTH ปกติ เดิมพบในผู้ป่วย ectopic ACTH production และต่อมาพบได้ในโรคของคุชซิ่งที่รุนแรงบางราย และแม้แต่ในคนปกติ จึงช่วยในการแยกโรคน้อยลง<sup>(13,52)</sup> การตรวจภาพต่อมหมวกไตด้วยสารไอโซโทป<sup>(131)</sup>I-labelled iodocholesterol for adrenal imaging มีปัญหาและข้อยุ่งยากหลายประการ ทำให้การตรวจวิธีนี้ไม่แพร่หลายและไม่เป็นประโยชน์นัก<sup>(18,53)</sup>

## การรักษา

การรักษาในกลุ่มอาการคุชซิ่ง มีจุดประสงค์ 4 ข้อ<sup>(17)</sup> คือ

1. ลดการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลลงมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ
2. เอาก้อนเนื้องอกที่เป็นสาเหตุออก
3. หลีกเลี่ยงการขาดฮอร์โมนจากต่อมไร้ท่ออย่างถาวร (avoidance of permanent endocrine deficiency)
4. หลีกเลี่ยงการที่ผู้ป่วยต้องใช้ยาหรือฮอร์โมนไปตลอดชีวิต

เมื่อได้การวินิจฉัยโรคและแยกสาเหตุที่ถูกต้องแล้ว จะสามารถให้การรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุต่าง ๆ ได้

### เนื้องอกของต่อมหมวกไต

การผ่าตัดต่อมหมวกไตข้างที่มีเนื้องอกอะดีโนมาออก ทำให้โรคหายขาดได้<sup>(54)</sup> หลังผ่าตัดอาจต้องให้ฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ทดแทนนานหลายเดือน จนกว่าต่อมหมวกไตที่ฝ่อเล็กอีกข้างหนึ่งจะทำงานเป็นปกติ จึงควรตรวจทางชีวเคมีดูการทำงานของต่อมหมวกไตเป็นระยะหลังผ่าตัด

การผ่าตัดมะเร็งต่อมหมวกไตทำได้ในบางราย แต่ส่วนใหญ่จะผ่าตัดไม่ได้ หรือกลับเป็นขึ้นใหม่หลังผ่าตัด มะเร็งต่อมหมวกไตคือต่อมรักษาด้วยการฉายรังสี การรักษาด้วยยา o,p'-DDD (1,1-dichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl) หรือ mitotane) ซึ่งทำลายเซลล์ของ zona fasciculata และ zona reticularis เท่านั้น อาจทำให้อาการดีขึ้นชั่วคราว การใช้ยา metyrapone และ aminoglutethimide อาจลดระดับคอร์ติซอลในเลือดลงได้ อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีใด การพยากรณ์ยังคงเลวอยู่สำหรับมะเร็งต่อมหมวกไต ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตภายในไม่กี่เดือน<sup>(13,15,16)</sup>

### Ectopic ACTH production

สิ่งสำคัญในการรักษาผู้ป่วย ectopic ACTH production คือ การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง ถ้าเนื้องอกที่เป็นสาเหตุมีขนาดเล็ก อาจผ่าตัดออกได้หมดและหายขาดได้ แต่ส่วนใหญ่ เนื้องอกที่เป็นสาเหตุเป็นมะเร็งที่ผ่าตัดไม่ได้หรือแพร่กระจายไปแล้ว ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ การใช้ยา metyrapone หรือ o,p'-DDD หรือการตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้าง จะลดระดับคอร์ติซอลในเลือดและลดอาการลงได้บ้าง<sup>(13,15,24)</sup>

### โรคของคุชซิ่ง<sup>(1)</sup>

ความก้าวหน้าที่สำคัญของการรักษาโรคของคุชซิ่งคือ การผ่าตัดเอาเนื้องอกต่อมพิทูอิทารี้อย่างทางกระดูกสันหลัง (selective transphenoidal microadenomectomy) การผ่าตัดวิธีนี้ถือเป็นการรักษาที่ควรเลือกเป็นอันดับแรก การผ่าตัดวิธีนี้ทำให้หายจากโรคได้ถึง 85-94%<sup>(13)</sup> โดยเฉพาะถ้าศัลยแพทย์มีความชำนาญในการผ่าตัดชนิดนี้ ผลการผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ที่ไม่ชำนาญในการผ่าตัดวิธีนี้จะต่างกันมาก คือ หายจากโรค 20-100%<sup>(55)</sup> และกลับเป็นใหม่ 0-100%<sup>(55)</sup> หลังการผ่าตัดที่ได้ผลดีระดับ ACTH และฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์

จะไม่เพียงพอชั่วคราว จำเป็นต้องให้ฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ทดแทนนาน 6 เดือนถึง 4 ปี<sup>(56)</sup> โดยการทดสอบหน้าที่ของต่อมหมวกไตเป็นระยะ ๆ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ เกิดเบาจืด (diabetes insipidus) ชั่วคราว

สาเหตุที่การผ่าตัดวิธีนี้ไม่ได้ผล เป็นเพราะหนึ่ง เนื่องจากขนาดใหญ่และโตออกนอกเซลล์าร์สอง ไม่สามารถหาเนื้ออกอะดีโนมาขนาดเล็กได้ ระหว่างการผ่าตัด สาม รายที่มีฮัยเพอร์เพลเซียของเซลล์สร้าง ACTH (corticotroph hyperplasia) ซี รายที่เป็น ectopic ACTH production<sup>(57)</sup> ยังไม่มีรายงานผู้ป่วยจำนวนมากพอและติดตามผลเป็นเวลานานพอที่จะบอกถึงอัตราการกลับเป็นใหม่ (recurrent rate) หลังผ่าตัดวิธีนี้<sup>(13)</sup>

ผู้ป่วยโรคของคุชซิงที่ไม่หายหลังการผ่าตัดเนื้ออกต่อมพิทูอิทารีหรือผ่าตัดไม่ได้ และในบางแห่งที่การผ่าตัดเนื้ออกของต่อมพิทูอิทารีผ่านกระดูกสฟีนอยด์ได้ผลไม่ดึก<sup>(58)</sup> การผ่าตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้างช่วยให้อาการดีขึ้น แต่อัตราการตายเนื่องจากการผ่าตัดค่อนข้างสูง (5-10%)<sup>(59)</sup> โดยเฉพาะในรายที่มีอาการทางคลินิกของกลุ่มอาการคุชซิงรุนแรง ในรายดังกล่าว จะลดปัญหาได้โดยให้ยา (เช่น metyrapone) เพื่อลดอาการทางคลินิกและระดับคอร์ติซอลในเลือดลงก่อนการผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้าง ต้องได้รับฮอร์โมนของต่อมหมวกไตทดแทนไปตลอดชีวิต

หลังการผ่าตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้างในผู้ป่วยโรคของคุชซิง ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะเกิดกลุ่มอาการของเนลสัน (Nelson's syndrome)<sup>(60,61,62)</sup> ที่ต้องรักษา กลุ่มอาการเนลสันประกอบด้วยผิวสีคล้ำดำขึ้น เนื้ออกต่อมพิทูอิทารีโตขึ้นจนอาจกดเส้นประสาทตา ทำให้ตาบวมจนถึงตาบอดได้ และระดับ ACTH ในเลือดสูงมาก การฉายรังสีรักษาที่ต่อมพิทูอิทารีป้องกันเอาไว้ก่อน (prophylactic pituitary irradiation) ช่วยลดอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการของ

เนลสันได้<sup>(17,62)</sup>

การฉายรังสีรักษาโรคของคุชซิง ส่วนใหญ่เป็น cobalt radiotherapy ในขนาด 4,500 rad จะได้ผล 50-80%<sup>(1)</sup> และให้ผลช้ากว่าจะมีอาการดีขึ้น ต้องอาศัยการรักษาด้วยยาอื่นเช่น metyrapone หรือ o,p' -DDD ระหว่างรอผล การฉายรังสีรักษาโรคของคุชซิงเป็นวิธีที่ดีในผู้ป่วยเด็ก<sup>(63)</sup> ในผู้ใหญ่อาจใช้ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือไม่ได้ผล ตัดเนื้ออกออกได้ไม่หมด หรือในกลุ่มอาการของเนลสัน<sup>(13)</sup>

การฉายรังสีรักษาโดยใช้ลำแสงโปรตอน (proton beam) ได้ผลดีถึง 90% และการฝังโลหะกัมมันตรังสีบริเวณต่อมพิทูอิทารี (pituitary implantation of radioactive gold or yttrium seeds) ได้ผลดีถึง 81% แต่การรักษาด้วยวิธีทั้งสองทำได้จำกัดอยู่เพียงไม่กี่แห่งเท่านั้น<sup>(1)</sup>

การรักษาด้วยยา การใช้ยารักษาโรคของคุชซิงถือเป็นวิธีรักษาที่ช่วยเสริมการรักษาโดยการผ่าตัดหรือฉายรังสีรักษาเท่านั้น การใช้ยาอย่างเดียวเพื่อรักษาโรคของคุชซิงได้ผลบ้างในการลดระดับฮอร์โมนในเลือดและอาการทางคลินิก แต่ไม่หายจากโรค ดังนั้นมักใช้ยาเพื่อลดอาการทางคลินิกและลดระดับฮอร์โมนในเลือด ก่อนผ่าตัด ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้หรือผ่าตัดไม่ได้ผล รายที่กลับเป็นใหม่ และรายที่รอผลการฉายรังสีรักษาที่ต่อมพิทูอิทารี

ยาที่ใช้รักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ยาที่ออกฤทธิ์ที่ต่อมหมวกไต โดยออกฤทธิ์
  - ทำลายเซลล์ของต่อมหมวกไตโดยตรง ได้แก่ mitotane หรือ o,p' -DDD ใช้ระหว่างรอผลการรักษาโดยการฉายรังสีรักษาที่ต่อมพิทูอิทารี ยานี้ให้ผลช้าใช้เวลานานหลายอาทิตย์หรือหลายเดือนในการลดระดับคอร์ติซอลในเลือด<sup>(64,65,66)</sup>
  - ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ของต่อมหมวกไต ได้แก่ metyrapone<sup>(67)</sup> ลดระดับคอร์ติซอลทั้งระยะสั้นและระยะยาว ใช้ได้

ทั้งในการรักษาเฉียบพลัน เช่นลดอาการทางจิตประสาทในบางราย<sup>(27)</sup> หรือรายที่มีอาการทางคลินิกมาก มีแผลที่หายยาก หรือก่อนผ่าตัด และในระยะยาวบางรายที่ผ่าตัดไม่ได้หรือไม่ได้ผล Aminoglutethimide<sup>(68)</sup> อาจใช้เสริมระหว่างรอผลการฉายรังสีรักษาที่ต่อมพิทูอิทารี แต่มีผลข้างเคียงหลายอย่าง Trilostane<sup>(69)</sup> ให้ผลในบางรายเท่านั้น นอกจากนี้ ยารักษาการติดเชื้อรา Ketoconazole<sup>(70)</sup> มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอล ก็มีผู้ทดลองใช้รักษากลุ่มอาการคุชซิ่ง

2. ยาที่ออกฤทธิ์ที่ต่อมพิทูอิทารีหรือฮัยโปธาลามัส ได้แก่ Bromocriptine<sup>(1,13)</sup> ได้ผลลดระดับคอร์ติซอลและ ACTH ในเลือดในระยะยาว น้อยราย Cyproheptadine<sup>(1)</sup> ลดอาการทางคลินิก ระดับฮอร์โมนคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ 30-50% ของผู้ป่วยโรคของคุชซิ่ง แต่ไม่หายจากโรค และมีอาการข้างเคียงได้บ่อย คือ กินจุ น้ำหนักเพิ่มและง่วงนอน Sodium valproate<sup>(1)</sup> มีผู้ทดลองใช้ในในกลุ่มอาการของเนลสัน แต่ผลการรักษาโรคของคุชซิ่งยังไม่แน่นอน

## สรุป

กลุ่มอาการของคุชซิ่งยังเป็นปัญหาในการวินิจฉัยและรักษาโรคได้เสมอ แต่การแก้ปัญหาอย่างเป็น

ระบบจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคได้เป็นส่วนใหญ่ โรคของคุชซิ่งที่เกิดจากเนื้องอกอะดีโนมาขนาดเล็กของต่อมพิทูอิทารีเป็นส่วนใหญ่ รักษาได้โดยการผ่าตัดเนื้องอกออกผ่านทางกระดูกสันหลัง การฉายรังสีรักษาที่ต่อมพิทูอิทารีอาจใช้ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้หรือไม่ได้ผล การรักษาด้วยยาเป็นวิธีที่ช่วยเสริมการรักษาด้วยการผ่าตัดและการฉายรังสีรักษา แต่ไม่ทำให้หายจากโรค

การวินิจฉัยเนื้องอกของต่อมหมวกไตมักจะไม่มีปัญหา สามารถวินิจฉัยจากการตรวจทางชีวเคมีและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของต่อมหมวกไต การผ่าตัดเนื้องอกอะดีโนมาของต่อมหมวกไตออก ทำให้โรคหายขาด แต่มะเร็งต่อมหมวกไตมักมีพยากรณ์โรคเลว ถึงแม้จะใช้การผ่าตัดรวมกับการฉายรังสีรักษาและยา

เนื้องอกที่สร้างฮอร์โมน ACTH อาจตรวจวินิจฉัยแยกจากโรคของคุชซิ่งได้จากการตรวจทางชีวเคมี บางครั้งต้องอาศัยการตรวจพิเศษต่างๆ เพื่อแยกโรค และหาตำแหน่งของเนื้องอก การผ่าตัดเนื้องอกบางราย อาจทำให้หายขาดจากโรคได้

## Reference

1. Krieger D.T. Physiopathology of Cushing's disease. *Endocrine Rev* 1983; 4(1) : 22-43
2. Rees L H, Besser G M, Jeffcoate W J, Goldie D J, Marks V. Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet* 1977 Apr 2; 1(8014) : 726-728
3. Aron D C, Findling J W, Fitzgerald P A, Brooks R M, Fisher F E, Forsham P H, Tyrrell J B. Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome. *Am J Med* 1981 Aug; 71(2) : 302-306
4. Ruder H J, Loriaux D L, Lipsett M B. Severe osteopenia in young adults associated with Cushing's syndrome due to microadrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Dec; 39(6) : 1138-1147
5. Meador C K, Liddle G W, Island D P, Nicholson W E, Lucas C P, Nuckton J G, Luetscher J A. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962 Jul; 22(7) : 693-703
6. Carey R M, Varma S K, Drake C R, Thorner M O, Kovaks K, Rivier

- J, Vale W. Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome : a clinical, morphologic and biochemical study. *N Engl J Med* 1984 Jul 5; 311(1) : 13-20
7. Belsky J L, Cuello B, Swanson L W, Simmons D A, Jarrett R M, Braza F. Cushing's syndrome due to ectopic secretion of corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 Mar; 60(3) : 496-500
  8. Howlett T A, Price J, Hale A C, Doniach I, Rees L H, Wass J A H, Besser G M. Pituitary ACTH-dependent Cushing's syndrome:ectopic production of a bombesin-like peptide by a medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985 Jan; 22(1) : 91-101
  9. North R H, Walter R M. The effects of alcohol on the endocrine system. *Med Clin North Am* 1984 Jan; 68(1) : 133-146
  10. Lamberts S W J, De Jong F H, Birkenhager J C. Biochemical characteristics of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *J Endocrinol* 1979; 80 : 62P-63P
  11. Faiman C. The etiology and management of Cushing's syndrome. In : Anderson D C, Winter J S D, eds. *Adrenal Cortex*. London : Butterworth, 1985. 154-168
  12. Hall W D, Wollam G L, Tuttle E P. Diagnostic evaluation of the patient with hypertension. In : Hurst J W, ed. *The Heart : Arteries and Veins*. 6 ed. New York : McGraw-Hill, 1986. 1057
  13. Howlett T A, Rees L H, Besser G M. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1985 Nov; 14(4) : 911-945
  14. Besser G M, Edwards C R W. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1972 Jul; 1(2) : 451-490
  15. Glod E M. The Cushing's syndrome : changing views of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1979 May; 90(5) : 829-844
  16. Bertagna C, Orth D N. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981 Nov; 71(5) : 855-875
  17. Orth D N, Liddle G W. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971 Jul 29; 285(5) : 243-247
  18. Carpenter P C. Cushing's syndrome : update for diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1986 Jan; 61(1) : 49-58
  19. Azzopardi J G, Williams E D. Pathology of "non-endocrine" tumours associated with Cushing's syndrome. *Cancer* 1968 Aug; 22(2) : 274-286
  20. Carey R M, Orth D N, Hartmann W H. Malignant melanoma with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone : palliative treatment with inhibitors fo adrenal steroid synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Mar; 39(3) : 482-487
  21. Cummins G E, Cohen D. Cushing's syndrome secondary to ACTH-secreting Wilms'tumor. *J Pediatr Surg* 1974 Aug; 9(4) : 535-539
  22. Rees L H. The biosynthesis of hormone by non-endocrine tumours-a review. *J Endocrinol* 1975 Oct; 67(1) : 143-175
  23. Pfluger K H, Gramse M, Gropp C, Havemann K. Ectopic ACTH production with autoantibody formation in a patient with acute myeloblastic leukemia. *N Engl J Med* 1981 Dec 31; 305(27) : 1632-1636
  24. Howlett T A, Drury P L, Perry L, Doniach I, Rees L H, Besser G M.

- Diagnosis and management of ACTH dependent Cushing's syndrome : comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986 Jun; 24(6) : 699-713
25. Pullan P T, Clements-Jones V, Corder R, Lowry P J, Besser G M, Rees L H. ACTH, LPH and related peptides in the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980 Nov; 13(5) : 437-445
26. Bondy P K. Disorders of the Adrenal Cortex. In : Foster J D, Foster D W, eds. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 7 ed. Philadelphia : W B Saunders, 1985. 816-890
27. Jeffcoate W J, Silverstone J T, Edwards C R W, Besser G M. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome : response to lowering of plasma cortisol. *Q J Med* 1979 Jul; 48(191) : 465-472
28. Cope C L, Black E. The production rate of cortisol in man. *Br Med J* 1958 May 3; 1(5078) : 1020-1024
29. Burke C W, Beardwell C G. Cushing's syndrome : an evaluation of the clinical usefulness of urinary free cortisol and other urinary steroid measurements in diagnosis. *Q J Med* 1973 Jan; 42(165) : 175-204
30. Crapo L. Cushing's syndrome : a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979 Sep; 18(9) : 955-977
31. Nugent C A, Nichols T, Tyler F H. Diagnosis of Cushing's syndrome - single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med* 1965 Aug; 116(2) : 172-176
32. Liddle G W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960 Dec; 20(12) : 1539-1560
33. Landon J, Wynn W, James V H T. The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycemia. *J Endocrinol* 1963 Oct; 27 : 183-192
34. Forsham P H. Cushing's syndrome : problems in diagnosis. *Medicine* 1981 Jan; 60(1) : 25-35
35. Editorial. Depression and Cushing's syndrome. *Lancet* 1986 Sep 6; 2(8506) : 550-551
36. Bailey R E. Periodic hormonogenesis - a new phenomenon : periodicity in function of a hormone-producing tumour in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 Mar; 32(3) : 317-327
37. Besser G M, Landon J. Plasma levels of immunoreactive corticotropin in patients with Cushing's syndrome. *Br Med J* 1968 Nov 30; 4(5629) : 552-554
38. Ratcliffe J G, Knight R A, Besser G M, Landon J, Stanfield A G. Tumour and plasma ACTH concentrations in patients with and without the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1972 Jan; 1(1) : 27-44
39. Liddle G W, Estep H L, Kendall J W, Williams W C, Townes A W. Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1959 Aug; 19(8) : 875-894
40. Bagshawe K D. Hypokalemia, carcinoma and Cushing's syndrome. *Lancet* 1960 Aug 6; 2(7145) : 284-287
41. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science* 1981 Sep 18; 213(4514) : 1394-1397
42. Chrousos G P, Schulte H M, Oldfield E H, Gold P W, Culter G B, Loriaux D L. The corticotrophin-releasing factor stimulation test : an aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1984 Mar 8; 310(10) : 622-662



43. Lytras N, Grossman A, Perry L, Tomlin S, Wass J A H, Coy D H, Schally A V, Rees L H, Besser G M. Corticotrophin releasing factor : responses in normal subjects and patients with diseases of the hypothalamus and pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984 Jan; 20(1) : 71-84
44. Orth D N. The old and the new in Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1984 Mar 8; 310(10) : 649-651
45. Dunnick N R, Schaner E G, Doppman J L, Strott C A, Gill J R, Javadpour N. Computed tomography in adrenal tumours. *AJR* 1979 Jan; 132(1) : 43-46
46. MacErlean D P, Doyle F H. The pituitary fossa in Cushing's syndrome : a retrospective analysis of 93 patients. *Br J Radiol* 1976 Oct; 49(586) : 820-826
47. Tyrrell J B, Brooks R M, Fitzgerald P A, Cofoid P B, Eorsham P H, Wilson C B. Cushing's disease : selective trans-sphenoidal resection of pituitary microadenoma. *N Engl J Med* 1978 Apr 6; 298(14) : 753-758
48. Syverton A, Haughton V M, Williams A L, Cusick J F. The computed tomographic appearance of the normal pituitary gland and pituitary adenomas. *Radiology* 1979 Nov; 133(27) : 385-391
49. Corrigan D F, Schaaf M, Whaley R A, Czarwininski C L, Earll J M. Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1977 Apr 14; 296(15): 861-862
50. Drury P L, Ratter S, Tomlin S, Williams J, Dacie J E, Rees L H, Besser G M. Experience with selective venous sampling in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Br Med J* 1982 Jan 2; 284(6308) : 9-12
51. White F E, White M C, Drury P L, Fry I K, Besser G M. Value of the computed tomography of the abdomen and chest in the investigation of Cushing's syndrome. *Br Med J* 1982 Mar 13; 284(6318) : 771-774
52. Ratter S J, Gillies G, Hope J, Hale A C, Grossman A, Gaillard R, Cook D, Edwards C R W, Rees L H. Pro-opiocortin related peptides in human pituitary and ectopic ACTH secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983 Mar; 18(3) : 211-218
53. Guerin C K, Wahner H W, Gorman C A, Carpenter P C, Sheedy P F, 2nd. Computed tomographic scanning versus radioisotopic imaging in adrenocortical diagnosis. *Am J Med* 1983 Oct; 75(4) : 653-657
54. Valimaki M, Pelkonan R, Porkka L, Sivula A, Kahri A. Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenal adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984 Feb; 20(2) : 229-236
55. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1983 Jan 13; 308(2) : 103-104
56. Fitzgerald P A, Aron D C, Findling J W, Brooks R M, Wilson C B, Forsham P H, Tyrrell J B. Cushing's disease : transient adrenal insufficiency after selective removal of pituitary microadenomas : evidence for a pituitary origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 Feb; 54(2) : 413-422
57. Burch W M. Cushing's disease : a review. *Arch Intern Med* 1985 Jun; 145(6) : 1106-1111
58. Prinz R A, Brooks M H, Lawrence A M, Paloyan E. The continued importance of adrenalectomy in

- the treatment of Cushing's disease. Arch Surg 1979 Apr; 114(4) : 481-484
59. Kelly W F, MacFarlane I A, Longson D, Davies D, Sutcliffe H. Cushing's disease treated by total adrenalectomy : long-term observation of 43 patients. Q J Med 1983 Spring; 52(206) : 224-231
60. Nelson D H, Meakin J W, Thorn G W. ACTH-producing tumor of the pituitary gland. Ann Intern Med 1960 Mar; 52(3) : 560-569
61. Manolas K J, Farmer H M, Wilson H K, Kennedy A L, Joplin G F, Montgomery D A D, Kennedy T L, Welbourn R B. The pituitary before and after adrenalectomy for Cushing's disease. World J Surg 1984 Jun; 8(3) : 374-387
62. Moore T J, Dluhy R G, Williams G H, Cain J P. Nelson's syndrome : frequency, prognosis and effect of prior irradiation. Ann Intern Med 1976 Dec; 85(6) : 731-734
63. Jennings A S, Liddle G W, Orth D N. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. N Engl J Med 1977 Nov; 297(18) : 957-962
64. Kaminsky N, Luse S, Hartroft P. Ultrastructure of adrenal cortex of the dog during treatment with DDD. JNCI 1962 Jul; 29(1) : 127-159
65. Schteingart D E, Tsao H S, Taylor C I. Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation. Ann Intern Med 1980 May; 92(5) : 613-619
66. Luton J P, Mahoudeau J A, Bouchard P, Thieblot Ph, Hautecouverture M, Simon D, Laudat M H, Touitou Y, Bricaire H. Treatment of Cushing's disease with o, p' DDD, survey of 62 cases. N Engl J Med 1979 Mar 1; 300(9) : 459-464
67. Jeffcoate W J, Rees L H, Tomlin S, Jones A E, Edwards C R W, Besser G M. Metyrapone in the long-term management of Cushing's disease. Br Med J 1977 Jul 23; 2(6081) : 215-217
68. Child D F, Burke C W, Burly D M, Rees L H, Fraser T R. Drug Control of Cushing's syndrome : combined aminoglutethimide and metyrapone therapy. Acta Endocrinol (Copenh) 1976 Jun; 82(2) : 330-341
69. Dewis P, Anderson D C, Bu'lock D E, Earnshaw R, Kelly W F. Experience with trilostane in the treatment of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1983 Jun; 18(6) : 533-540
70. Sonino N, Boscaro M, Merola G, Mantero F. Prolonged treatment of Cushing's disease by ketoconazole. J Clin Endocrinol Metab 1985 Oct; 61(4) : 718-722