

Adrenal Yetersizlik

Bilgin Yüksel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Prof.Dr.

Adrenokortikal Yetersizlik

Adrenal yetmezlik hipotalamus, hipofiz veya adrenal korteksin doğumsal veya edinsel patolojilerine bağlı olarak ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden krizlerle seyreden bir hastalıktır. Adrenal yetmezlik primer veya sekonder ve doğumsal veya edinsel olarak sınıflandırılabilir (Tablo-1,2). Primer adrenal yetmezlik glukokortikoid ve sıklıkla mineralokortikoid hormonlarının eksikliğiyle karakterizedir. Sekonder adrenal yetmezlikte hipotalamustan salgılanan kortikotropin-releasing hormon (CRH) ve/veya hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksik olup, adrenal korteks fonksiyonları azalmıştır ancak mineralokortikoid fonksiyonları korunmuştur.

Primer Adrenal Yetmezlik

Tablo-1 de gösterildiği gibi primer adrenal yetmezliğin birçok nedenleri vardır.Çocukluk çağında primer adrenal yetmezliğin en sık görülen nedeni konjenital adrenal hiperplazidir ve insidansı 1/10000-1/18000'dir. Otoimmün adrenal yetmezlik ikinci sıklıkta görülür. Konjenital adrenal hiperplaziden kaynaklanan adrenal yetmezlik genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar, daha büyük çocuklarda ise sıklıkla otoimmün poliglanduler sendromun bir parçası olarak ortaya çıkar. Erkek çocuklarda adrenolökodistrofi, DAX-1 ile ilgili hastalıklar daha sık görülmektedir. Primer adrenal yetmezliğin edinsel nedenleri arasında en sık görülenler: Lokal travma veya akut enfeksiyonun neden olduğu adrenal hemorajilerdir. Adrenal hemorajiler sıklıkla zor ve uzamış doğum sonucu görülür, erkek infantlarda daha sıktır. Daha büyük çocuklarda ise meningokoksemi veya diğer enfeksiyonlar sonucu görülebilir. Geçen yüzyılda adrenal yetmezliğin en sık nedeni olan tüberküloz daha az sıklıkla görülürken, mantar enfeksiyonları ve son yıllarda HIV enfeksiyonuna bağlı olarak da adrenal yetmezlik görülmektedir

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Her biri kortizol biyosentezi için gerekli olan beş enzimden birindeki mutasyonun neden olduğu beş konjenital adrenal hiperplazi tipi vardır. Tüm KAH tipleri otozomal resesif kalıtım gösterir. Kortizol biyosentez yolundaki değişik basamaklarda rol oynayan enzimlerdeki mutasyonlar sonucu kortizol sentezi azalır veya hiç olmaz. Azalan kortizol sentezi sonucu hipotalamik-hipofizer düzeydeki azalan negatif feedback etkiyle CRH / ACTH artar. Artan ACTH 'nun adrenal bez üzerindeki uyarıcı etkisiyle adrenal bezlerde bilateral hiperplazi gelişirken, mutant bloktan önceki kortizol prekürsörlerinde artışlar olur. Tüm KAH' li olguların yaklaşık %90' nını 21-Hidroksilaz enzim eksikliği oluşturur. 11-Hidroksilaz eksikliği, 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 17-alfa hidroksilaz /17-liyaz eksikliği, Lipoid adrenal hiperplazi daha az sıklıkla görülen formlardır. Tüm KAH tipleri primer adrenal yetmezlikli olguların %70-75'ni oluştururlar. 21-Hidroksilaz eksikliği P450scc enziminin çeşitli mutasyonlar sonucu tam veya kısmi eksikliği sonucunda kortizol sentezi yapılamaz veya çok az yapılır. Glukokortikoid eksikliği hastalık seyrinde görülen bir çok klinik bulgunun sebebidir. Bu hastaların bir kısmında görülen diğer bir bulgu mineralokortikoid sentezinin yapılamaması sonucu su ve tuz krizleridir.Bu hastalarda doğumdan sonraki 2-3 .haftalarda ortaya çıkan su ve tuz krizleri hiponatremi, hiperkalemi, asidoz ve şoka kadar ilerleyen tablolar görülebilir. Su ve tuz kayıplarının görülmediği tipe basit virilizan tip denir. 21- Hidroksilaz eksikliği olan hastaların en önemli klinik bulgularından biri de artmış androjen sentezine bağlı olarak görülen artmış virilizasyon ve maskulinizasyon bulgularıdır. İntrauterin dönemde fazla androjen maruz kalan dişi fetusta kliteromegali, dış genital organlarda erkek tipinde değişiklikler ki ağır olgularda dış genital organlar tamamen erkek tipinde olabilir, ayrıca tüylenme artışı, kaslarda gelişme, hızlı büyüme, seste kalınlaşma görülebilen diğer bulgularıdır. Erkek hastalarda ise intrauterin dönemde fazla androjene maruz kalırsa da doğumda bu bebeklerde penis normal veya büyük, genital bölgede hiperpigmentasyon, hızlı büyüme, kaslarda hipertrofi, tüylenme artışı görülür. Su ve tuz kayıplarıyla birlikte dış genital organlardaki farklılaşma ile hastalıktan şüphelenilir. Serum testosteron, androstenedion , ACTH düzeyleri artmıştır. Serum 17-OH progesteron düzeyinin belirgin artışıyla tanı kesinleştirilir. Tuz kaybı olan olgularda hiponatremi, hiperkalemi, artmış renin aktivitesi saptanır. Tanının şüpheli olduğu durumlarda ACTH testi yapılarak yüksek 17-OH progesteron düzeylerinin saptanmasıyla tanı kesinleştirilir. 21-Hidroksilaz eksikliğinin üçüncü tipini oluşturan geç başlangıçlı tipinde ise doğumda normal olan olgular çocukluk çağında prematür pubarche, hızlı somatik gelişme, kemik yaşının ileri gitmesi gibi bulgularla seyreder. Kızlarda genellikle adölesan dönemde amonere veya oligomonere, akne, hirsutizm bulunur. Erkeklerde küçük testislerle beraber büyük penis saptanır.

Konjenital Adrenal Hipoplazi (AHC): Adrenokortikal gelişimdeki intrinsik defektler nedeniyle adrenal hipoplaziye neden olan, yeni doğan ve çocukluk döneminde tuz kaybıyla seyreden adrenal krizlerle karakterize heterojen bir hastalıktır. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjenlerin eksiklikleri genellikle yaşamın ilk 2 ayı içinde ortaya çıkar. Bazı olgularda daha geç olarak da görülebilir. AHC 1/12500 doğumda görülür.

X'e bağlı AHC: X'e bağlı AHC'den sorumlu olan DAX1 (NROB1 geni) Xp21 de bulunur. Bu hastalığa neden olan gen adrenal ve testislerde olduğu kadar hem hipotalamus, hem de hipofizdeki gonadotropalarda ekspresye olur. Hipogonadotropik hipogonadizm bu formun bir özelliğidir. X'e bağlı AHC contiguosus gen delesyonunun bir parçası olarak da Duchenne muskuler distrofisi ve/veya gliserol kinaz eksikliği, mental retardasyon birlikte görülür. İnfant döneminde adrenal yetmezlik vardır, kriptorşidizm sıklıkla bulunur ve hipogonadotropik hipogonadizmin erken bir bulgusu olabilir. Bu çocuklar hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle puberteye girmezler.

Familyal glukokortikoid eksikliği (ACTH direnci): Bu tip kronik adrenal yetmezlik izole glukokortikoid eksikliği, artmış ACTH düzeyi ve normal aldosteron üretimiyle karakterizedir. Su-tuz kaybı görülmezken, hipoglisemi, konvulzyonlar, ciltte pigmentasyon artışı, gelişme geriliği yaşamın erken dönemlerinden itibaren sık görülen bulgulardır. Hipoglisemi yeni doğan döneminden itibaren görülebilir ve aylarca sürebilir. Nadiren doğumdan hemen sonra pigmentasyon artışı olabilir. Minör enfeksiyöz hastalıklar çok ağır seyredebilir ve atopiye eğilim artmıştır. Otozomal resesif geçiş gösterirler. Bu olguların yaklaşık %40'ında ACTH resöptör geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu olgularda serum kortizol düzeyi çok düşük, plazma ACTH düzeyi çok yüksektir, sıklıkla 1000 pg/ml' nin üzerindedir. Renin, angiotensin, aldosteron genellikle normaldir.

Triple A Sendromu: Bu nadir otozomal resesif hastalık başlangıçta ACTH direnç sendromu olarak tanımlanmış, fakat hastalığın ilerleyici yapısı dejeneratif bir süreç olduğunu telkin etmiştir. Bu sendromdan sorumlu tutulan AAAS/ALADİN geni tanımlanmıştır. **Sendromun karakteristik özellikleri:** Gözyaşının olmaması (Alakrima), Akalazyza ve Adrenal yetmezliktir. Bu üç ana bulgudan ikisi olguların %100'ünde bulunur. Eşlik eden diğer bulgular: Pupil ve kranial sinir anormallikleri optik atrofi, otonomik nöropati, distal motor nöropati, gelişme geriliği, palmoplantar hiperkeratozis, yara iyileşmesinde gecikme gibi cilt bulgularıdır. Olguların %15'inde mineralokortikoid eksikliği gelişir.

Adrenolökodistrofi: X'e bağlı adrenolökodistrofi adrenal ve nörolojik fenotip ile birliktedir. Adrenal yetmezlik sıklıkla 15 yaşından önce ortaya çıkar, ancak herhangi bir yaşta da görülebilir. Nörolojik hastalık 10 yaştan önce görülebilir. SSS beyaz cevherinde hızlı ilerleyen inflamatuvar demiyelinizasyon veya daha kronik ilerleyici distal aksonopati erişkin dönemde spastik paraparezi ve periferik nöropatiye yol açabilir. Biyokimyasal bozukluklar yağ asitlerinin beta-oksidasyon defekti sonucu çok uzun zincirli yağ asitlerin (VLCFA) birikimiyle karakterizedir. Defektif gen olan ALDP bir ATP transporterini olarak işlev görür. Defektif ALDP proteini adrenal, nö-

Tablo 1. Primer Adrenal Yetmezlik Nedenleri		
Hastalıklar	Etkilenen gen	Klinik fenotip
Doğumsal		
Konjenital adrenal hiperplazi		
21 hidroksilaz eksikliği	CYP21	virilizasyon/tuz kaybı
3-β-hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği	HSD3B2	ambigus genitalia/tuz kaybı
11-β-hidroksilaz eksikliği	CYP11B2	virilizasyon/hipertansiyon
Kolesterol desmolase eksikliği	CYP11A	XY seks reversal/tuz kaybı
Lipoid hiperplazi	STAR	XY seks reversal/tuz kaybı
Konjenital adrenal hipoplazi	SF1 DAX1	XY seks reversal hipogonadropikhipogonadizm İIMAGE sendromu (İUGR, metafizial displazi, genital anomali) akalazyza, alakrima
Triple A sendromu	AAAS	
ACTH direnci	MC2R, MRAP	
Glukokortikoid direnci	GCCR	Mineralokortikoid/androjen fazlalığı
Metabolik hastalıklar		
Adrenolökodistrofi	ABCD1	Nörolojik bozukluklar
Zelweger	PEX	Serebrohepatorenal sendrom
Smith-Lemli-Opitz	DCHR7	Polidaktili, XY seks reversal, ental gerilik
Wolman hastalığı	LIPA	Hepatomegali
Kearnes-Sayre sendromu	Oftalmopleji, myopati	
Edinsel		
Otoimmün adrenalitis		
İzole		
Otoimmün Poliendokrinopati sendrom tipl	AIRE	
Otoimmün Poliendokrinopati sendrom tiplI		
Hemoraji/İnfarkt		
Travma		
Waterhouse-Frederickson sendromu		
Antikoagulan		
İlaç etkisi		
Aminogluthetimide, mitotane, ketoconazole, metyrapone, medroxyprogesterone, megestrol, etomidate, rifampin, phenytoin, barbiturates		
İnfeksiyon		
Viral: HIV, sitomegalovirus		
Fungal: koksidiomikosis, histoplasmosis, blastomikosis, kriptokokkosis		
Micobacterial: Tbc		
Amebik		
İnfiltratif		
Hemokromatozis, histositozis, sarcoidosis, amiloidosis, neoplasm		

ral doku ve plazmada VLCFA birikimine neden olur. Plazma VLCFA düzeyinde artış ve yüksek bir C26/C22 oranının tanısai değeri yüksektir. ABCD1 genindeki inaktive edici mutasyonun gösterilmesi tanıyı kesinleştirir.

Zellweger Spektrumu (PEX gen ailesi): Bu terminoloji üç majör klinik fenotipten oluşan gurup için kullanılmaktadır. Hepsinde de peroksizomal bozukluk vardır. Zellweger sendromu ve Neonatal adrenolökodistrofide adrenal yetmezlik görülürken, İnfantil Refsum hastalığında adrenal yetmezlik yoktur.

Wolman hastalığı: Bu letal otozomal resesif depo hastalığı lizozomal asid lipaz eksikliğine bağlıdır. Bilateral adrenal kalsifikasyonla karakterizedir. Lizozomal asid lipaz geninde hastalıktan sorumlu olan mutasyon saptanmıştır.

Otoimmün Poliglanduler Sendrom Tip 1 (APS-1): Otoimmün adrenal yetmezlik çocukluk çağında ikinci sık görülen kronik adrenal yetmezlik nedenidir. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. APS-1 geni (Autoimmune Regulator gen = AIRE geni) 21.kromozomun uzun kolu üzerinde bulunur (21q22.3), santral immün toleransın gelişimi için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. Bugüne kadar 45 den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Genotip-fenotip ilişkisi yoktur. Mukokütanöz kandidiazis, adrenal yetmezlik ve hipoparatiroidi üç ana komponentidir. Mukokütanöz kandidiazis 2 yaşından önce, hipoparatiroidi 5-10 yaşlarda, adrenal yetmezlik ise 5-20 yaşlar arasında ortaya çıkar. Vitiligo, alopesi, kronik aktif hepatit, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, Hashimoto tiroiditi, primer hipogonadizm, lenfositik hipofizitis APS-1 seyrinde görülebilecek diğer bozukluklardır. APS-1 kız ve erkeklerde eşit oranda görülür.

APS-2, otoimmün adrenal yetmezlik ve otoimmün tiroid hastalığı ile karakterizedir. Adölesan dönemde veya erişkin dönemde görülür.

APS-3, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik gastrit/pernisiyöz anemi, vitiligo ile karakterize olup, adrenal yetmezlik yoktur.

APS-2 ve APS-3 daha çok kızlarda ve herhangi bir yaşta ortaya çıkarlar.

Otoimmün adrenal yetmezliğin tanısında serumda adrenal korteks antikorunu (ACA) ve 21-OH antikorunu (21OHAb) saptanması oldukça önemlidir. ACA ve 21-OHAb'nun her ikisinin de birlikte pozitif olması otoimmün adrenal hastalık tanısında şüphe bırakmaz, ancak düşük titrelerdeki pozitifliklerde diğer tanısai yöntemlere başvurmak gerekir.

Sekonder Adrenal yetmezlik

Sekonder adrenal yetmezliğin ortalama prevalansı 150-280 /1000.000. Sekonder adrenal yetmezlik en sık glukokortikoid tedavisinin uygun olmayan şekilde sonlandırılması veya süpresif dozlarda kullanımı sonucu görülür. Hipotalamik-hipofizer aksın birçok hastalıklarında adrenal yetmezlikle beraber bir veya daha fazla hipofizer hormon eksiklikleri bir arada görülebilir (Tablo-2).

İzole ACTH eksikliği klinik olarak heterojen bir antitedir. **T-box hipofizer-restricted transcription factor (TPIT/TBX19)** deki mutasyon erken dönemde adrenal yetmezliğe yol açar, bu hastalarda CRF' ye ACTH yanıtının olmadığı sıklıkla görülür. **Pro-opiomelanocortin (POMC)** genindeki defekt ACTH eksikliğine ilaveten erken başlangıçlı obezite, kırmızı saç gibi çok spesifik fenotip de olabilir. Bu

Tablo 2. Sekonder Adrenal Yetmezlik Nedenleri		
Hastalıklar	Etkilenen gen	Klinik fenotip
Hipotalamus Doğumsal Septo-optic dysplasia CRH eksikliği Maternal hiperkortizolemi	HESX1	Nistagmus
Edinsel Uzun süreli kullanımın ardından steroidin kesilmesi İnflamatuvar hastalıklar Travma Radyoterapi Cerrahi Tümörler İnfiltratif hastalıklar:	Sarkoidozis, Hisiositozis X	
Hipofiz Doğumsal Aplazi/hipoplazi Multipl hipofizer hormon eksikleri İzole ACTH eksikliği	PROP1 TPIT POMC PCSK1	Obezite, kızıl saç Proprotein convertase 1 Hipoglisemi, malabsorpsiyon, gonadotropin eksikliği
Edinsel Uzun süreli kullanımın ardından steroidin kesilmesi Travma Tümör: Kraniofarengioma Radyoterapi Lemfositik hipofizitis		

hastalarda kortizol eksikliği bulguları yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkar. Adrenal yetmezlikli POMC eksikliği otozomal resesif geçiş gösterirken, taşıyıcı ailelerde fazla kilo öyküsü vardır ancak adrenal yetmezlik bulgusu yoktur. **Proprotein Convertaz 1** bir serin endoproteazdır ve matür protein sentezinde POMC ve proinsülinin yıkımından sorumludur. Şiddetli ve erken başlangıçlı obezite, reaktif hipoglisemi, kombine ACTH ve gonadotropin eksikliği ve yaşamın erken döneminde malabsorbsyon ile seyreden iki hastada PC1 mutasyonları tanımlanmıştır.

Kombine hipofizer hormon eksiklikleri: Hipotalamik ve hipofizer gelişimden sorumlu transkripsiyon faktörü kodlayan üç gen vardır. **PIT1' in öncülleri (PROP1)** mutasyonları GH, TSH, LH, FSH, Prolaktin ve ACTH eksikliklerine yol açar. Adrenal yetmezlik genellikle geç adolesan ve erişkin dönemde ortaya çıkar. **Embriyonik stem cell 1' de Homeobox gen ekspresyonu (HESX1)** nadiren sadece septooptik displaziyle birlikte olabilir, genellikle orta hat sendromları optik sinir hipoplazisi ve hipofizer hormon eksiklikleriyle beraber olur. **LIM-domain transkripsiyon faktör 4 (LHX4)** GH, TSH ve ACTH eksikliği yanı sıra serebellar anomaliler, ektopik posterior hipofiz, hipofiz sap aplazisi ve küçük ön hipofiz ile seyreden iki kardeş tanımlanmıştır.

Adrenal yetmezliğin klinik bulguları

Adrenal yetmezliğin klinik bulguları halsizlik, güçsüzlük gibi nonspesifik bulgulardan akut vasküler kollapsa (şok) kadar değişen geniş bir spektrum gösterir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde glukokortikoid sekresyonunun primer eksikliğine bağlı olarak kusma, kilo almada yetersizlik, hipoglisemi, akut hipovolemi ve hipotansiyon erken dönemde görülür. Daha az şiddetli olgularda gelişme geriliği ve cilt renginde pigmentasyon artışı dikkat çeker. Büyük çocuk ve adolesanlarda akut adrenal yetmezlikle apati, konfüzyon, anoreksia, kusma, dehidratasyon, karın ağrısı, tuz krizi, hiptansiyon ve hipoglisemi ile birlikte görülür. Kronik glukokortikoid eksikliği letarji, halsizlik, güçsüzlük, kilo kaybı, büyüme hızında düşme, baş ağrısı, depresyon ve hipoglisemiyle birlikte davranış değişiklikleri, karın ağrısı ile birlikte seyreder. Hafif bir enfeksiyon veya travma akut vasküler kollapsa kadar ilerleyebilir. Fizik muayenede postural hipotansiyon, ciltte yaygın pigmentasyon artışı, özellikle ağız içi mukozada, diş etlerinde, tırnak diplerinde görülür. Adrenal yetmezlik otoimmün kökenli ise; alopesi, vitiligo, hipokalsemi bulguları, guatr saptanabilir. Bilateral adrenal hemorajisi olan yenidoğanlarda karında kitle palpe edilebilir. KAH'lı olgularda artmış virilizasyon ve maskulinizasyon bulguları görülebilir. Glukokortikoid eksikliği ağır olmadıkça sekonder adrenal yetmezlik bulguları pek belirgin olmayabilir. ACTH eksikliği sıklıkla diğer hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte görülür ki bu olgularda büyüme geriliği, pubertal gecikme, hipotiroidi bulguları saptanabilir. Eksik olan diğer ön hipofiz hormonların replasmanı yapıldığında hastalık hali, yorgunluk ve halsizlik olması klinik olarak önemli bir ACTH eksikliğinin varlığını gösterir. Böyle hastalarda tiroid hormon alınması akut adrenal yetmezliği provoke edebilir. Tablo-3 de adrenal yetmezlik belirti ve bulguları gösterilmiştir.

Adrenal yetmezliğin tanısı

Primer adrenal yetmezlikte aldosteron sekresyonundaki bozukluk nedeniyle hiponatremi ve hiperpotasemi sıklıkla görülür. Hipoglisemi primer ve sekonder adrenal yetmezliğin herikisinde de görülür. Vazopressin sekresyonu üzerindeki kortizolün karşıt etkisinin kalkması nedeniyle vücutta su tutulumu olacağından; hiponatremi sekonder adrenal yetmezlikte de görülebilir. Plazma kortizol sekresyonu sirkadiyen bir ritim gösterir ve en yüksek konsantrasyonu sabah saatlerindedir. Sabah saat 08'de alınan tek bir serum örneğinde ölçülen kortizol düzeyi hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın endojen aktivitesini gösterir. Primer adrenal yetmezlik tanısını, sabah saat 08'de alınan kan örneğinde serum kortizol düzeyinin <3.6 µg/dl, serum ACTH düzeyinin > 100 pg/ml olmasıyla konulur. Sabah saat 08'deki serum kortizol değeri 3.6-18 µg/dl arasında olan olgularda diğer incelemelerin yapılmasına ihtiyaç duyulur. 18 µg/dl üzerindeki serum kortizol değerlerinde ise adrenal yetmezlik ekarte edilir. Ancak tanı konusunda şüpheler varsa tanıyı kesinleştirmek için intravenöz ACTH testi yapılması gerekir. Standart doz ACTH uyarı testinde serum kortizol düzeyi <18 µg/dl ise primer adrenal yetmezlik tanısı konulur. Hiponatremi, hiperpotasemi ve hiperreninemi saptanmasıyla mineralokortikoid eksikliği tanısı doğrulanır.

Sekonder adrenal yetmezlikte sabah saat 08'deki serum kortizol değeri < 3.6 µg/dl ve serum ACTH düzeyi düşüktür. Tanının kesinleştirilmesi primer adrenal yetmezliğe göre daha zordur. Altın standart test insülin tolerans testidir. Bu testle serum kortizol değeri <18 µg/dl ise sekonder adrenal yetmezlik tanısı konulur. Ancak hipoglisemik konvulziyon ve hipopotasemi riski nedeniyle bu test birçok merkezde kullanılmamaktadır. Bu nedenle bu test hastalar çok yakından izlenerek yapılmalıdır. Glukagon stimülasyon testinde serum kortizol düzeyi <14 ise adrenal yetmezliği düşündürür, bu test çocuklarda adrenal fonksiyonları değerlendirmede duyarlı ve emin bir test olarak kullanılabilir. Metopiron testi ve CRH testi de sekonder adrenal yetmezlik tanısında kullanılabilir. Ancak her iki testin de tanıda birçok handikapları mevcuttur. Standart ve düşük doz ACTH testleri sekonder adrenal yetmezlik tanısında kullanılabilir. Düşük doz ACTH testinin sekonder adrenal yetmezlik tanısında standart ACTH testine göre daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Primer adrenal yetmezliğin görüntüsel tanısında ultrasonografi veya CT den yararlanır. Sekonder adrenal yetmezlik tanısında hipotalamik-hipofizer lezyondan şüphelenildiğinde, doğumsal anomalilerin tespitinde MRI yapılır.

Tablo 3. Adrenal yetmezliğin belirti ve bulguları

<p>Glukokortikoid eksikliğine bağlı: Bulantı Kusma Halsizlik Azalmış gastrik asidite Artmış insülin duyarlılığı, açlık hipoglisemisi Hiponatremi Hiperpigmentasyon</p> <p>Mineralokortikoid eksikliğine bağlı: Kas güçsüzlüğü, halsizlik Kilo kaybı Bulantı, kusma, iştahsızlık Tuz krizi Hipotansiyon Hiperkalemi, hiponatremi, asidoz Adrenal androjen eksikliği: Azalmış pubik ve aksiler tüylenme Azalmış libido</p>
--

Metopiron testi ve CRH testi de sekonder adrenal yetmezlik tanısında kullanılabilir. Ancak her iki testin de tanıda birçok handikapları mevcuttur. Standart ve düşük doz ACTH testleri sekonder adrenal yetmezlik tanısında kullanılabilir. Düşük doz ACTH testinin sekonder adrenal yetmezlik tanısında standart ACTH testine göre daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Primer adrenal yetmezliğin görüntüsel tanısında ultrasonografi veya CT den yararlanır. Sekonder adrenal yetmezlik tanısında hipotalamik-hipofizer lezyondan şüphelenildiğinde, doğumsal anomalilerin tespitinde MRI yapılır.

Tedavi

Akut Adrenal yetmezlik:

Akut adrenal krizde kortizol ve aldosteron eksikliğine bağlı görülen dehidratasyonun acilen düzeltilmesi gerekir. Sıvı-elektrolit replasman tedavisi ile kan volümü genişletilir, kan basıncı acilen düzeltilir. Bunun için öncelikle 20 cc/kg olacak şekilde % 0.9'luk SF 1 saatte iv olarak verilir. Daha sonra verilecek olan sıvı 60-100

ml/kg 24 saat olacak şekilde gönderilir. Sıvının %5-10 dextrozla hazırlanmasına, içeriğindeki glukoz oranının başlangıçta yüksek olmasına dikkat edilmelidir, sonra giderek azaltılabilir. Bu tedaviyle sodyum, potasyum ve kan glukoz düzeyleri normale getirilmeye çalışılır. Genellikle ilk 24 saatte sodyum ve klor normale döner, fakat potasyum hala yüksek kalabilir. Sıvı tedavisiyle aynı zamanda steroid replasmanı yapılmalıdır. Mineralokortikoid aktivitesi nedeniyle ilk seçenek hidrokortizon olmalıdır. Önerilen hidrokortizonun başlangıç dozu intravenöz olarak 50-75 mg/m² dir. Takiben 50-75 mg/m²/gün, dört dozda verilmelidir. Eşdeğer olarak metilprednisolon 10-15 mg/m² / gün veya deksametazon 1.5-2 mg/m² / gün olarak verilebilir. Glukokortikoid yanı sıra mineralokortikoidler (9-alfa florohidrokortizon) 0.10 -0.20 mg/gün, ikiye bölünmüş doz halinde oral olarak verilir.

İdame tedavisi

İdame tedavisinde seçilecek steroid preparatı hidrokortizon olmalıdır. Primer adrenal yetmezlikte oral hidrokortizon 9-12 mg/m²/gün, üçe bölünmüş doz olarak başlanır. Sekonder adrenal yetmezlikte daha düşük dozlarda verilebilir. Yarı ömrü daha uzun olan diğer preparatlar (prednizon,deksametazon) da idame tedavide kullanılabilir.

Mineralokortikoid replasmanı için 9-alfa-fludrokortizon 0.05-0.150 mg/24 saat dozunda tek doz olarak verilir. Eğer tuz alınıyorsa mineralokortikoid tedavisi etkili olur. Ancak infant formulalarında tuz düşük olduğundan, formüle ile beslenen infantlarda 15-30 mEq/gün sodyum klorür ilave edilmesi gerekebilir.

Adrenal yetmezlikli hastalar steroid replasman tedavisi alırken karşılaştıkları stres durumlarında ilave steroid gereksinim duyarlar. Aşılama, komplike olmayan viral hastalıklar ve düşük derecede ateşli minör enfeksiyonlar gibi hafif stres durumlarında, hastanın genel durumu iyiye ve aktifse stres doz artırımı gerekemeyebilir, ateşli hastalıklar gibi orta derecede stres durumunda idame dozu iki misline çıkarılır, şiddetli stres durumunda 3-4 misline artırılabilir. Oral tedavi alamayan hastalarda 50 mg/m² hidrokortizon im olarak verilmeli, gerekirse 8 saat arayla im hidrokortizona devam edilmelidir.

Cerrahi girişim öncesinde, anestezi den hemen önce 50 mg/m² hidrokortizon intravenöz olarak verilir. Cerrahi prosedüre devam ederken aynı doz hidrokortizon ikinci kez devamlı infüzyon halinde veya iv bolus tarzında altı saatte bir 24 saat süreyle verilebilir.

Kaynaklar

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003;361:1881-93.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocrine Rev 2002;23:327-64.
3. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical Review: Addison disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2909-292.
4. Falorini A, Laureti S, De Bellis A, et al. Italian Addison network study: Update of diagnostic criteria for the etiological classification of Primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol and Metab 2005 ;89(4):1598-1604.
5. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Viet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the sainte-Justine Hospital, Montreal. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3243-3250 6-Davidai G, Kahana L, Hochberg Z. Glomerulosa failure in congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH. Clin Endocrinol 1984;20:515-520.
7. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. Nat Genet 2000;26(3):332-5.
8. Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. Hum Mol Genet 2001;10(8):283-90.
9. Huebner A, Elias LL, Clark AJ. ACTH resistance syndromes. J Pediatr Endocrinol Metab 1999;12:277-293.
10. Root AW, Shulman DI. Clinical adrenal disease. In Pediatric Endocrinology Edited by Pescovitz OH, Eugster, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Company, 2004: 568-600.
11. White PC. Disorders of the Adrenal Glands. In: Kliegman RM, Behram RE, Jensen HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2349-74.
12. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds, Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed, Philadelphia, PA: Saunders; 2003:491-551.
13. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, for the Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Pediatrics 2007;119:484-94.
14. Maghnie M, Uga E, Temporini F, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. Eur J Endocrinol 2005;152:735-41.
15. Migeon CJ, Lanes RL. Adrenal Cortex: Hypo and hyperfunction. In Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology, New York, Marcel Dekker Inc, 2007: 195-226.