

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİ - TANISI

*26. Türkiye Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kongresi
1-5 Ekim 2003 Adana*

Doç. Dr. Erdiñç Ertürk
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Thomas Addison *1855 (11 Olgu)*

“ a morbid state, the leading and characteristic features of which are anemia, general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, irritability of the stomach and a peculiar change of color of the skin, occurring in connection with a diseased of the suprarenal capsules”

ADRENAL YETMEZLİK BELİRTİLERİ

- Halsizlik
- Çabuk yorulma
- Güç kaybı
- İştah azalması
- Baş dönmesi
- Tuzlu yeme isteği
- Tansiyon düşüklüğü
- Kilo kaybı
- Bulantı-Kusma
- Kas ağrıları
- Senkop
- Libido kaybı
- Hiperpigmentasyon

ADRENAL YETMEZLİKTE LABORATUAR

- Hiponatremi
- Hiperkalemi
- Hiperkalsemi
- Hipoglisemi
- Azotemi
- Anemi
- Eozinofili
- Rölatif lenfositoz
- Nötropeni
- Hct yüksekliği

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİK TANIMI

Klinik belirtileri belirgin olmayan, laboratuvar yöntemleri ile saptanabilen adrenokortikal yetmezlik durumları

Risk : Adrenal kriz

ADRENAL YETMEZLİK ARAŞTIRILMASI GEREKEN DURUMLAR

- Adrenal yetmezlik düşündüren bulguları olan kişiler
- Adrenal yetmezlik riski yüksek kişiler
 - Uzun süreli glukokortikoid kullanımı
 - Hipotalamo-pitüiter hastalığı saptananlar
 - Hipofiz cerrahisi veya radyoterapisi geçirmiş olanlar
- Akut kritik hastalık sırasında görülen adrenal yetmezlik
- Erken dönem otoimmün adrenal yetmezlikler

PRİMER ADRENAL YETMEZLİK

Primer Adrenal Yetmezlik
n=317

Otoimmün
n= 263 (%83)

İzole
n=108 (%41)

OPS 1
n=35 (%13)

OPS 2
n=107 (%41)

OPS 4
n=13 (%5)

Non-Otoimmün
n= 54 (%17)

Tbc
n=40 (%71)

ALD
n=9 (%16)

Neoplazi
n=3 (%6)

Konj-Myc
n=2 (%4)

OTOİMMÜN ADRENAL YETMEZLİK

Genetik yatkınlık

Tetikleyici çevresel faktörler

Adrenal korteks otoantikorları (ACA/21-OH ab)

İmmünolojik faktörler

Normal
Adrenal
Kitlesi

Potansiyel AY

Subklinik Adrenal yetmezlik

Klinik



TANIMLAMALAR

- Subklinik adrenal yetmezlik
- Potansiyel adrenal yetmezlik
- Preklinik adrenal yetmezlik
- Latent adrenal yetmezlik
- Gizli (occult) adrenal yetmezlik
- Rölatif adrenal yetmezlik

ERKEN DÖNEM ADRENAL YETMEZLİK

- Öncelikle zona glomeruloza etkilenir
 - Lenfositik atağa daha hassas olabilir
 - Glukokortikoidler z. fasciculatayı lokal olarak koruyabilir
 - Z. fasciculatanın rejenerasyon yeteneği daha fazla olabilir

OTOİMMÜN ADRENAL YETMEZLİK ERKEN DÖNEM

Genetik yatkınlık

Tetikleyici çevresel faktörler

Adrenal korteks otoantikorları

İmmünolojik faktörler

Normal
Adrenal
Kitlesi

PRA = $\uparrow$

Aldos. = N / $\downarrow$

ACTH = N

Kortizol = N

ACTH uyarı = N

Subklinik Adrenal yetmezlik

Klinik

OTOİMMÜN ADRENAL YETMEZLİK

Genetik yatkınlık

Tetikleyici çevresel faktörler

Adrenal korteks otoantikorları

İmmünolojik faktörler

Normal
Adrenal
Kitlesi

PRA = $\uparrow$
Aldos. = N / $\downarrow$
ACTH = N
Kortizol = N

ACTH = N
Max Kort. = $\downarrow$

ACTH = $\uparrow$
Bazal Kort. = N / $\downarrow$

Presipite edici
faktörler

ACTH = $\uparrow\uparrow$
Kort. = $\downarrow\downarrow$

Subklinik Adrenal yetmezlik

Klinik

EVRE 0

EVRE 1-3

EVRE 4

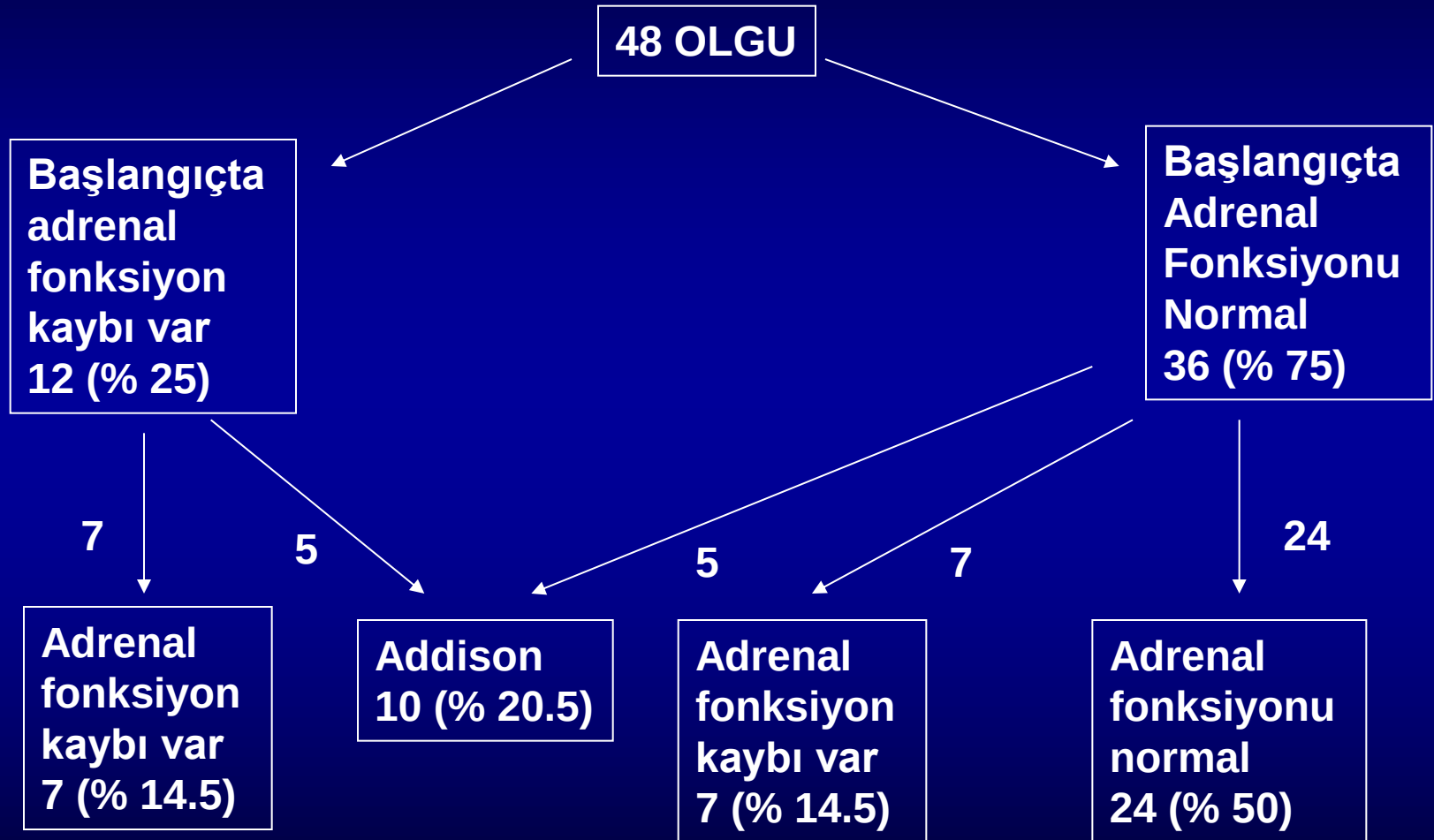
PRİMER ADRENAL YETMEZLİKTE OTOİMMÜNİTE

- Otoimmün adrenal yetmezlikli hastalarda adrenal korteks antikor (ACA) pozitifliği
 - Hastalığın süresi ile ilgili
 - Hastalığın ilk 2 yılında ACA % 90 pozitif
 - Hastalık > 2 yıl da ACA % 79 pozitif
 - Klinik öncesi ACA % 100 pozitif
- 21-OH ab, 17 α OH ab, P450 scc ab, StCA

ORGANA ÖZGÜ OTOİMMÜN HASTALIĞI OLANLARDA ACA PREVALANSI

Evre	n	ACA (%)
Tüm hastalar	8840	67 (0,8)
Hipoparatiroidi	40	1 (2,5)
Ovariyan yetmezlik	45	4 (8,9)
Tiroid otoimmün	4553	45 (1,0)
Tip 1 DM	3250	14 (0,4)
Vitiligo	1152	3 (0,3)
Sağlıklı kontrol	338	1 (0,3)

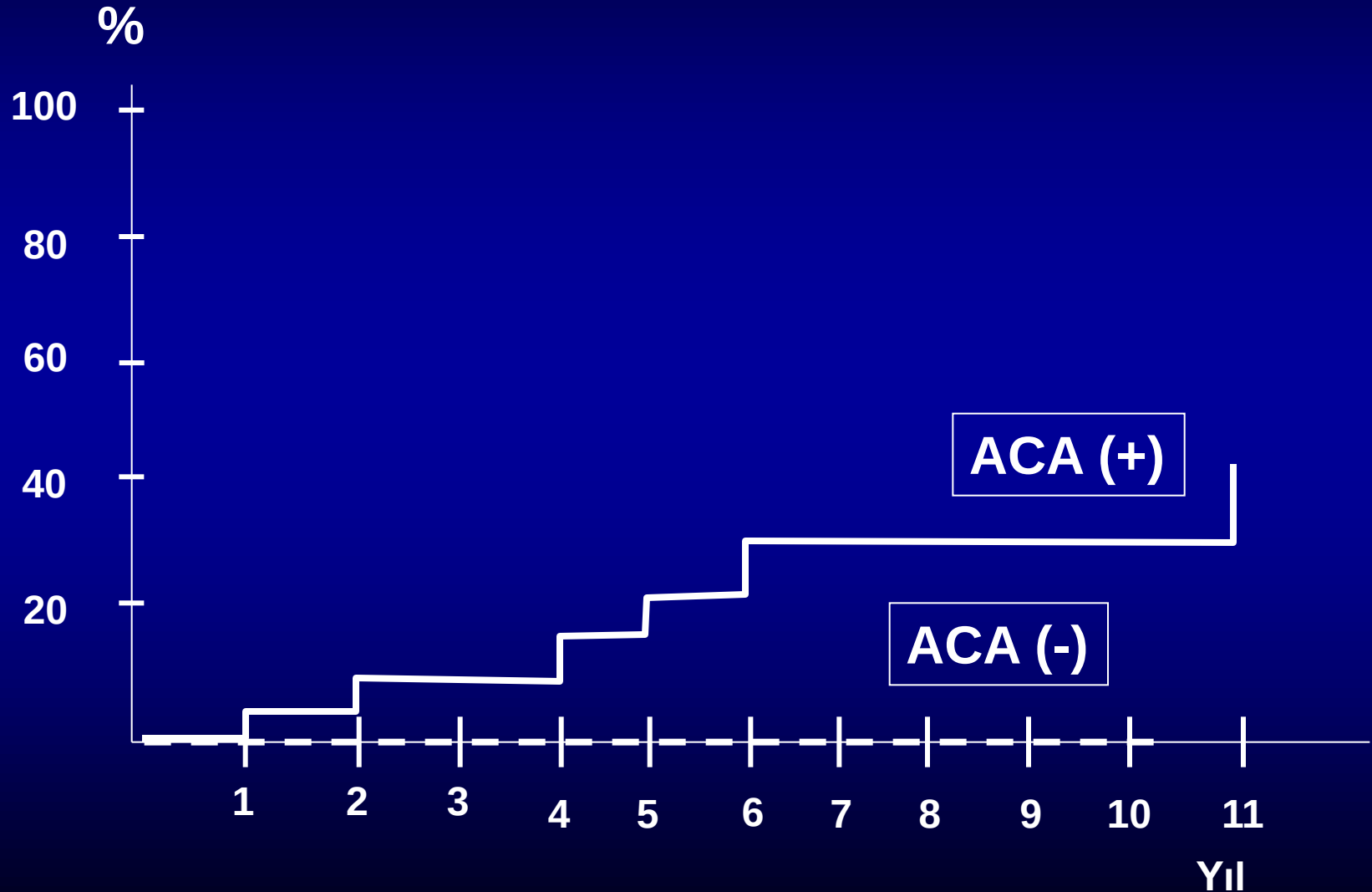
ACA POZİTİF KİŞİLERİN İZLEMİ



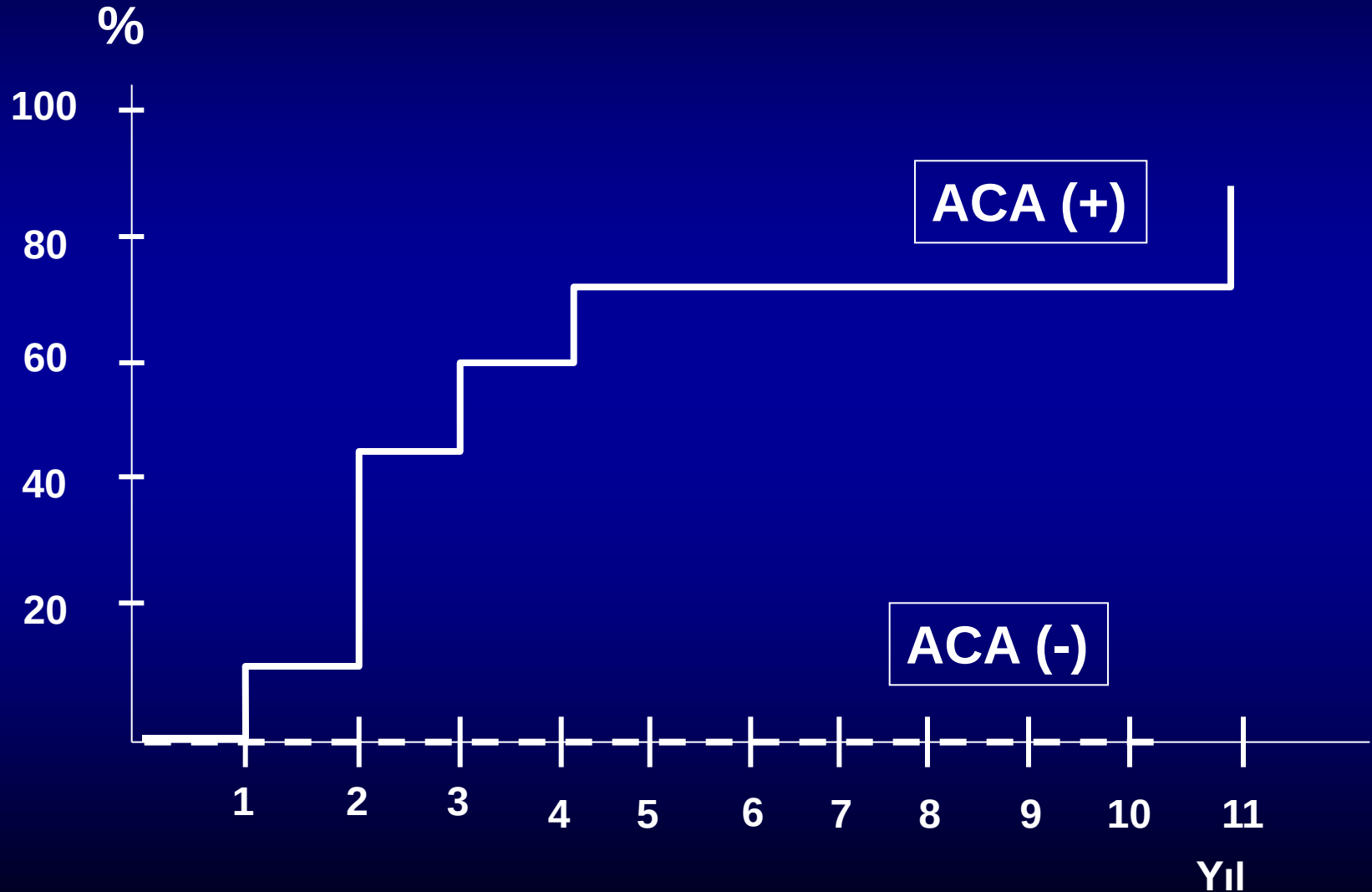
ACA POZİTİFLİĞİ OLANLARDA ADDİSON RİSKİ

Evre	n	Addison (%)	Yıllık insidans	Kümülatif risk (%)
Tüm ACA pozitif	48	10	4,9	31,6
Düşük ACA	7	0	0	0
Orta ACA	17	5	4,9	36,6
Yüksek ACA	24	5	8,6	50,5
Evre 0	36	5	3,0	25,7
Evre 1-3	12	5	13,0	49,4
Sağlıklı kontrol	20	0	0	0

ACA POZİTİF ERİŞKİN HASTALARDA ADRENAL YETMEZLİK GELİŞİMİ



ACA POZİTİF ÇOCUK HASTALARDA ADRENAL YETMEZLİK GELİŞİMİ



ACA POZİTİF KİŞİDE ADRENAL YETMEZLİK GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Genç yaşta olanlar
- ACA yüksek titresli yüksek olanlar
- Erken dönem adrenal disfonksiyonu bulguları saptanmış olanlar
- Hipoparatiroidizmi, ovarian yetmezliği olanlar
- HLA-B8, HLA-DR3 varlığı

ADRENAL YETMEZLİK TANISINDA KULLANILAN TESTLER

- 24 saatlik idrarda kortizol atımı
- Rasgele plazma kortizol ölçümü
- Sabah 6:00-9:00 plazma kortizol
- ACTH uyarı testi

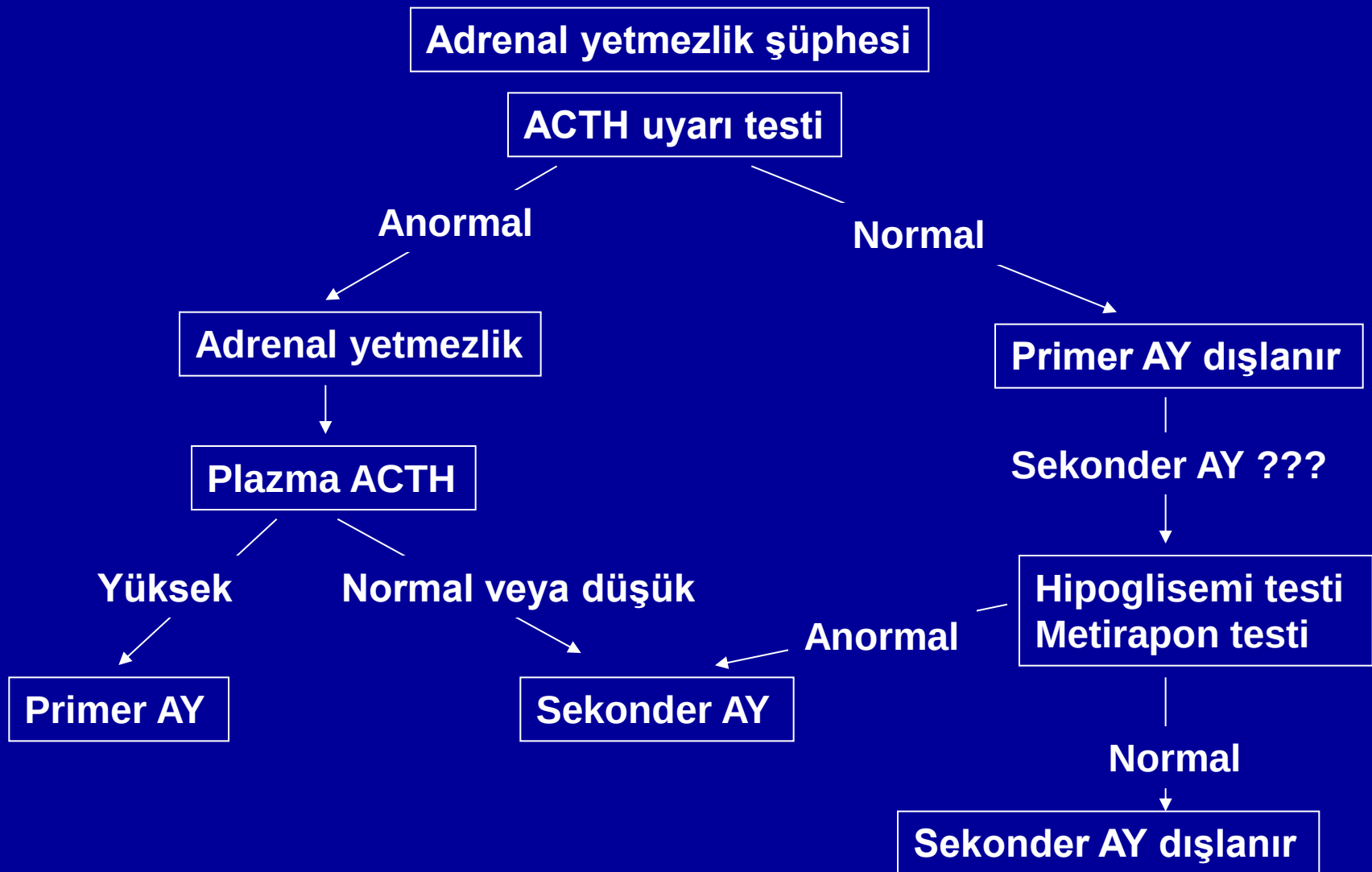
ADRENAL YETMEZLİK TANISINDA KULLANILAN TESTLER

- 24 saatlik idrarda kortizol atımı
 - Hassasiyeti çok düşük olduğundan, kullanılmamalıdır
- Rasgele plazma kortizol ölçümü
 - Ancak acil durumlarda kullanılabilir
- Sabah 6:00-9:00 plazma kortizol ölçümü
 - Kortizol seviyesi 3-18 $\mu\text{g/dl}$ (80-500 nmol/L) arasında tanı hassasiyeti yoktur
 - Klinik şüphe olduğunda sabah kortizol ölçümü yerine doğrudan ACTH uyarı testi yapılmalıdır

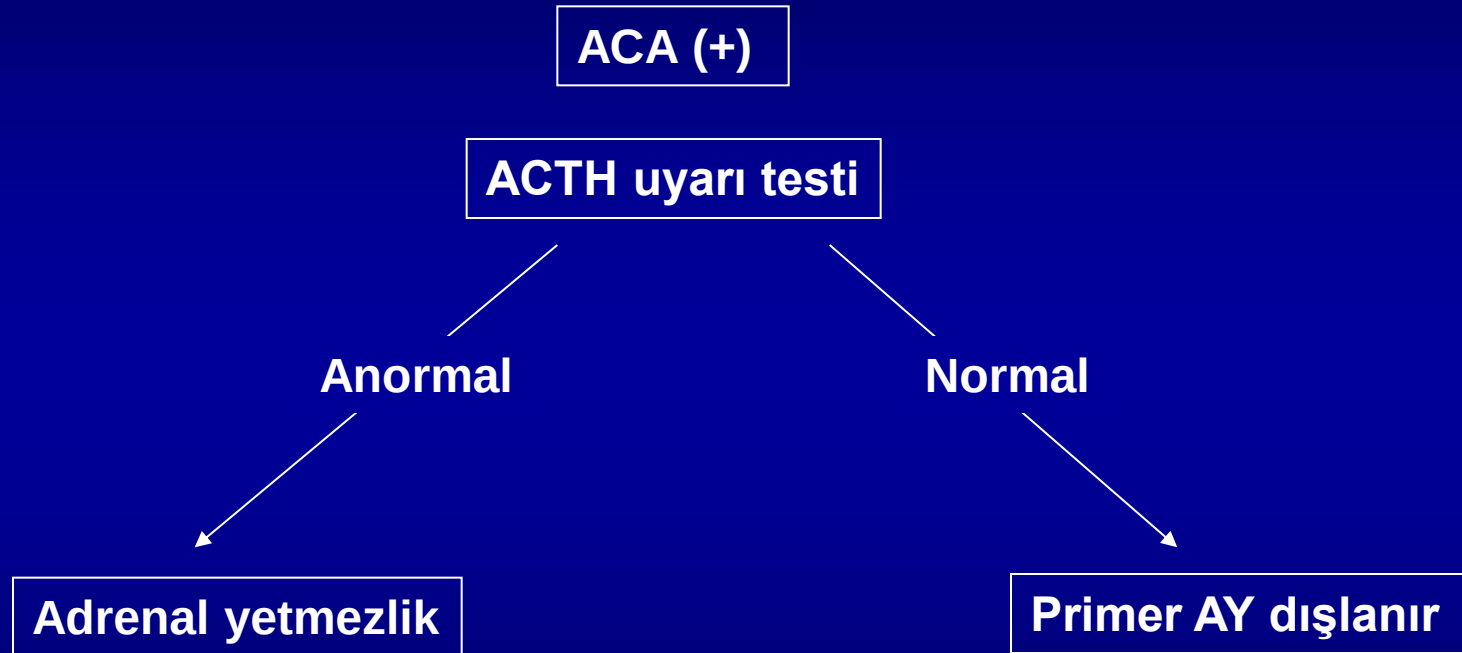
ACTH UYARI TESTİ

- Adrenal yetmezlik için altın standart testtir
 - 250 μg cosyntropin iv uygulanır
 - 30, 60, dakikalarda serum kortizol ölçümü yapılır
 - Her hangi değerin 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (550 nmol/L) üzerine çıkmaması adrenal yetmezlik tanısını koydurur

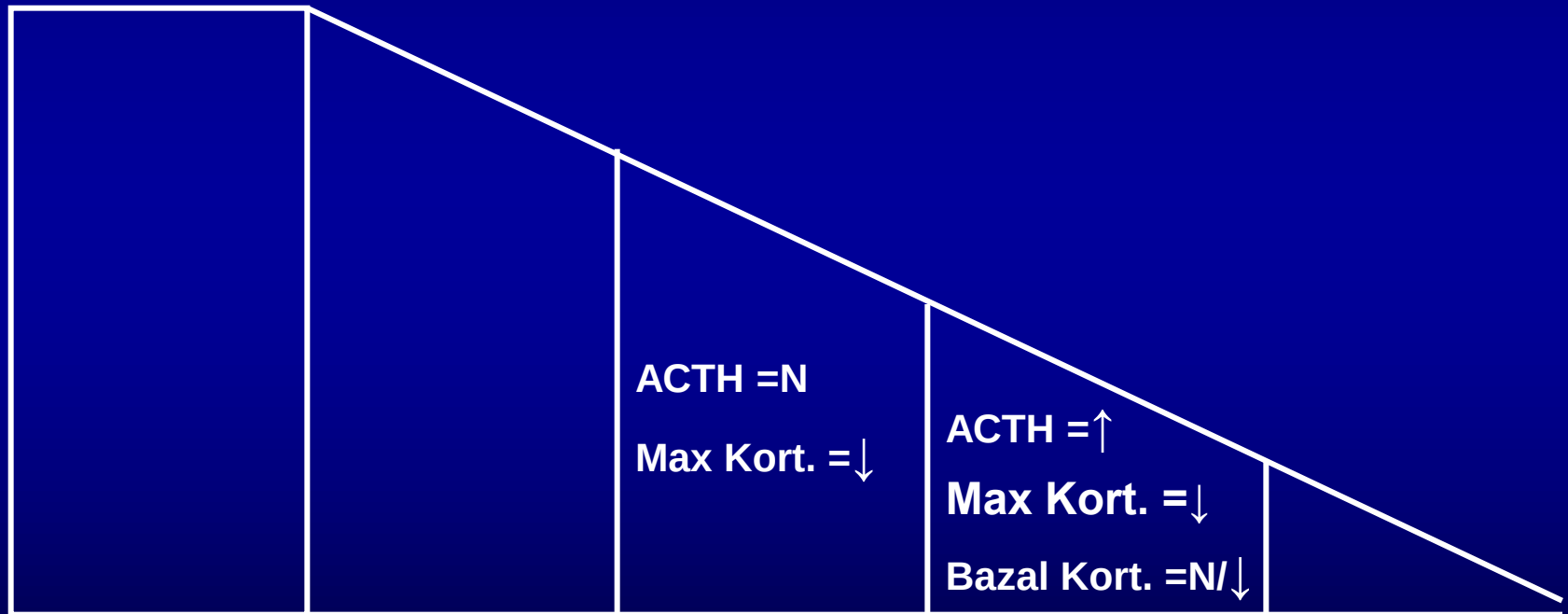
ADRENAL YETMEZLİK TANI ALGORİTMİ



ACA (+) KİŞİDE PRİMER AY TANI ALGORİTMİ



SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİK TANISI



Subklinik Adrenal yetmezlik

EVRE 1-3

OTOİMMÜN ADRENAL YETMEZLİK ERKEN DÖNEM

Genetik yatkınlık

Tetikleyici çevresel faktörler

Adrenal korteks otoantikorları

İmmünolojik faktörler

Normal
Adrenal
Kitlesi

PRA = $\uparrow$

Aldos. = N / $\downarrow$

ACTH = N

Kortizol = N

ACTH uyarı = N

Subklinik Adrenal yetmezlik

Klinik

HİPOALDOSTERONİZMDE LABORATUAR BULGULARI

- Hiponatremi
- Hiperpotasemi
- AVP artışı
- Hiperkloremik asidoz
- BUN artışı
- BUN/Cr artışı
- Hiperkalsemi

MİNERALOKORTİKÖİD AKTİVİTE TESTLERİ

- Bazal şartlarda
 - Aldosteron seviyesi
 - Yatarak 2-9 ng/dl
 - Ayakta 3-25 ng/dl
 - Plazma renin aktivitesi
 - Yatarak 0,5-1,6 ng/ml/h
 - Ayakta 1,9-3,6 ng/ml/h
 - 24 saatlik idrarda aldosteron atımı
 - Normal tuzlu diyet 2-35 µg/gün

24 SAATLİK İDRARDA Na ve ALDOSTERON ATIMININ İLİŞKİSİ

U aldosteron
 $\mu\text{g/g}\ddot{u}\text{n}$

32
28
24
20
16
12
8
4

20

40

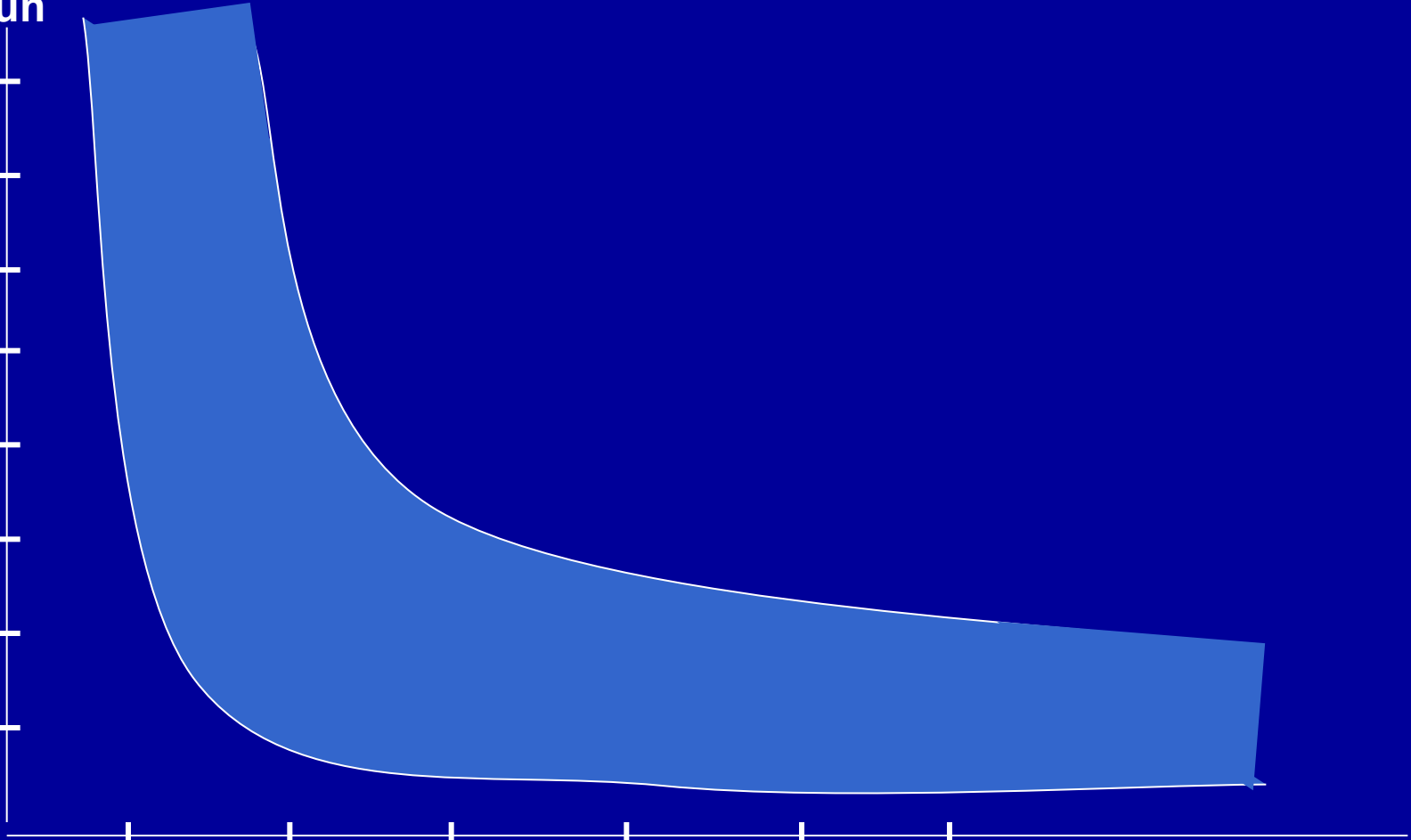
60

80

100

120

U Na
mmol/gün



MİNERALOKORTİKÖİD AKTİVİTE TESTLERİ

- Uyarılmış

- Aldosteron seviyesi

- Tuz kısıtlaması > 10 ng/dl
 - Diüretik+ayakta durma > 25 ng/dl

- Plazma renin aktivitesi

- Tuz kısıtlaması > 2 ng/ml/h
 - Diüretik+ayakta durma > 5 ng/ml/h

- 24 saatlik idrarda aldosteron atımı

- Düşük tuzlu diyet 17-44 µg/gün

ACA POZİTİF HASTALARDA EVRELERE GÖRE TEST DEĞİŞİKLİKLERİ

Evre	ACTH	Kortizol		PRA	Aldosteron
		0'	60 '		
0	N	N	N	N	N
1	N	N	N	↑	N / ↓
2	N	N	↓	↑	N / ↓
3	↑	N	↓	↑	↓
4	↑ ↑	↓ ↓	↓ ↓	↑	↓

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİN ERKEN TANISINDA BEKLENTİLER

- Riskli kişileri saptamak
- Adrenal krizden korumak

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİSYENE YANSIMALARI

- Kimler subklinik adrenal yetmezlik yönünden araştırılmalıdır ?

KİMLER SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİK YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMALIDIR ?

- ACA (21 OH ab) pozitif olanlar

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİSYENE YANSIMALARI

- Kimler subklinik adrenal yetmezlik yönünden araştırılmalıdır ?
- Kimlerde ACA (21 OH ab) araştırılmalıdır

KİMLERDE ACA (21 OH ab) ARAŞTIRILMALIDIR?

- Organa spesifik otoimmün hastalığı olanlar
 - Prematür gonadal yetmezliği olanlar
 - İdyopatik hipoparatiroidisi olanlar
- OPS olan hastaların 1° akrabaları

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİSYENE YANSIMALARI

- Kimler subklinik adrenal yetmezlik yönünden araştırılmalıdır ?
- Kimlerde ACA (21 OH ab) araştırılmalıdır?
- Antikor taraması ne sıklıkta yapılmalıdır ?

ACA (21 OH ab) TARAMASI NE SIKLIKTA YAPILMALIDIR ?

- ???

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİSYENE YANSIMALARI

- Kimler subklinik adrenal yetmezlik yönünden araştırılmalıdır ?
- Kimlerde ACA (21 OH ab) araştırılmalıdır?
- Antikor taraması ne sıklıkta yapılmalıdır ?
- ACA pozitif olanlara ne yapılmalıdır ?

ACA (21 OH ab) POZİTİF OLANLARA YAPILMALIDIR ?

- Subklinik AY araştırılmalıdır
 - Bazal şartlarda sabah plazma kortizol, ACTH ölçümü
 - Bazal şartlarda plazma aldosteron, PRA ölçümü
 - ACTH uyarı testi

SUBKLİNİK ADRENAL YETMEZLİĞİN KLİNİSYENE YANSIMALARI

- Kimler subklinik adrenal yetmezlik yönünden araştırılmalıdır ?
- Kimlerde ACA (21 OH ab) araştırılmalıdır?
- Antikor taraması ne sıklıkta yapılmalıdır ?
- ACA pozitif olanlara ne yapılmalıdır ?
- Subklinik AY saptanırsa ne yapılmalıdır ?

SUBKLİNİK AY SAPTANIRSA NE YAPILMALIDIR ?

- Replasman tedavisi başlanmalıdır
- Hasta eğitilmelidir
- Hastanın bilgilendirme kartı taşınması sağlanmalıdır
- Diğer OPS araştırılmalıdır

TÜRKİYEDE PRİMER ADRENAL YETMEZLİK

- Türkiye’de düzenli ACA çalışan laboratuvar yok
- PAY ile ilgili uluslararası yayın yok
- 26. Endokrinoloji Kongresinde PAY ile ilgili 1 bildiri var
- Türkiye’de Addison’lu hasta sayısı bilinmiyor

Addison'lu hastalarınızı bildiriniz

Adrenal Çalışma Gurubu

Erdoğan Ertürk

ererturk@uludag.edu.tr

Tel: 224-442 8998

