

Sekonder Adrenal Yetmezliğe Bağlı Kolestazis: Vaka Sunumu

Enver ŞİMŞEK *, Rukiye ÜNSAL SAÇ **, Ülkü TIRAŞ ***, Ayça ÖZTÜRK ****, Yıldız DALLAR *****

Sekonder Adrenal Yetmezliğe Bağlı Kolestazis: Vaka Sunumu

Yenidoğan kolestaz nedenleri geniş bir hastalık spektrumunu içine alır. Bu spektrum içinde yer alan hastalıklar ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı, infeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve panhipopituitarizm gibi hastalıklardır. Sekonder adrenal yetmezliğe bağlı yenidoğan kolestaz vakası çok az sayıda bildirilmiştir. Burada 29. gestasyon haftasında doğan ve "respiratuar distress" sendromu nedeniyle izlemi sırasında direkt hiperbilirubinemi ortaya çıkan bir vaka sunulmuştur. Vaka neonatal kolestaz ayırıcı tanısına giren hastalıklar yönünden araştırıldı ve sekonder adrenal yetmezlik tanısı konuldu. Hastanın direkt hiperbilirubinemi fizyolojik dozda (15 mg/m²/gün) hidrokortizon tedavisi ile iki hafta içerisinde tamamen düzeldi. Sekonder adrenal yetmezlik, neonatal kolestaz nedenleri arasında ender görüldüğünden ayırıcı tanıda akıldan tutulması gereği vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Kolestaz, sekonder adrenal yetmezlik, yenidoğan

Neonatal Cholestasis Associated with Secondary Adrenal Failure: A Case Report

Neonatal cholestasis is a disease secondary to a large spectrum of diseases, which includes extrahepatic biliary atresia or obstruction, infectious diseases, inborn errors of metabolism and panhypopituitarism. There are few reports on neonatal cholestasis associated with secondary adrenal failure. We reported here a case of neonatal cholestasis. The baby was born at 26-weeks of gestational age and followed up because of respiratory distress syndrome and neonatal cholestasis. The investigations revealed secondary adrenal failure as the etiology of neonatal cholestasis. Cholestasis resolved after hydrocortisone replacement at physiological doses (15 mg/m²/day) though two weeks. Secondary adrenal failure, is extremely rare, should be considered in the differential diagnosis of neonatal cholestasis.

Key words: Newborn, secondary adrenal failure, cortisol deficiency

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi fizyolojik veya patolojik olabilir, fakat direkt hiperbilirubinemi (direkt bilirubin ≥ 2 mg/dL veya total bilirubin ≥ 20 'den fazlasının direkt bilirubin olması) daima patolojiktir. Direkt hiperbilirubinemi karaciğer parankim hasarı, konjuge bilirubin intrahepatik safra yollarına transportunda bir bozukluk veya safra yolları tıkanıklığına bağlı safra akımının engellenmesi sonucu ortaya çıkabilir. Bu nedenle neonatal

kolestaz yapan hastalıklar intrahepatik veya ekstrahepatik nedenler olarak sınıflandırılır⁽¹⁾. Her iki tabloda da benzer klinik vardır. Yenidoğanda yeşilimsi koyu sarı renkte cilt, koyu renkli idrar ve ekstrahepatik nedenlerde akolik dışkıının eşlik ettiği klinik tablo vardır. Hepatomegali altta yatan nedene bağlı olarak eşlik edebilir veya etmeyebilir. Öncelikle ekstrahepatik kolestaz nedenleri araştırılıp dışlanmalıdır. İntrahepatik nedenler arasında sepsis, TORCH infeksiyonları, karaciğeri ilgilendiren doğumsal metabolik hastalıklar (galaktozemi, herediter früktoz intoleransı, tirozinemi, α -1 antitripsin eksikliği), kistik fibrozis, total parenteral beslenme ve konjuge bilirubin safra kanallarından transportunun bozuk olduğu Dubin Johnson sendromu ve Rotor sendromu öncelikle anımsanır ve düşünülen etiyojolojiye göre araştırılır^(1,2).

Direkt hiperbilirubinemi ile birlikte yineleyen yenidoğan dönemi hipoglisemisi ve erkek çocuklarda mikropenis bulgusunun eşlik etmesi neonatal kolestaz

Alındığı tarih: 26.09.07

Kabul tarihi: 11.10.07

* S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Doç. Dr.

** S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Uzm. Dr.

*** S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Yenidoğan Ünitesi, Uzm. Dr. Klinik Şef Yrd.

**** S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Ass. Dr.

***** S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Doç. Dr., Klinik Şefi

ayırıcı tanısında birden fazla hipofizer hormon eksikliğinin (panhipopituitarizm) anımsatıcı bulgularıdır^(1,2). Literatürde “panhipopituitarizm”e bağlı neonatal kolestaz ilk defa 1956’da tanımlanmıştır⁽³⁾. Sunulan vakalarda kolestazın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Büyüme hormonu ya da kortizol eksikliğinin patogenezi rol oynayabileceği öne sürülmüştür⁽²⁾. Ancak, kolestaz tablosuna hangi hormonun hangi mekanizma ile katkıda bulunduğu halen açıklık kazanmamıştır. Santral kortizol eksikliği yalnızca yenidoğan döneminde kolestaza neden olmaktadır. Matüritesini tamamlamamış karaciğer ve safra asidi metabolizmasında yetersizlik gibi birçok faktör yenidoğan döneminde kolestaza yol açmaktadır⁽¹⁾.

Bu yazıda sekonder adrenal yetmezliğin eşlik ettiği bir neonatal kolestaz vakası sunulmuştur.

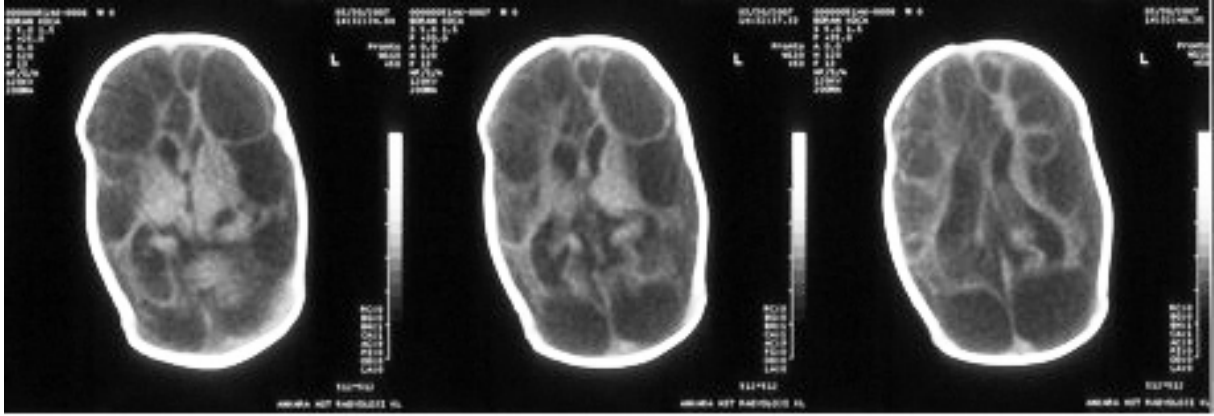
VAKA

On altı günlük erkek yenidoğan hasta için, yineleyen kan şekeri düşüklüğü nedeniyle yenidoğan ünitesi tarafından çocuk endokrinoloji ünitesinden konsültasyon istenmişti. Hastanın öyküsünden 29 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, 29. haftada, vajinal yoldan, 1,110 g ağırlığında doğum olduğu, iki hafta süre ile hiyalen membran hastalığı tanısı ile izlendiği, izlemi sırasında doğumunun üçüncü gününden itibaren hipoglisemilerinin başladığı ve onuncu gün direkt hiperbilirubinemisinin çıkması üzerine araştırılmak üzere hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Özgeçmişinden, takipli gebelik olduğu, annenin hamileliğinin normal seyrettiği, ilaç kullanmadığı ve 29. haftada sularının gelmesi üzerine doğumun gerçekleştiği, doğumu takiben üçüncü günde solunum sıkıntısı geliştiği için mekanik ventilasyonla takibe alındığı ve sürfaktan uygulandığı öğrenildi. Hastanın takibi sırasında 6 mg/kg/dk infüzyon hızında glukoz verilmesine rağmen, yenileyen hipoglisemileri olmuş, direkt hiperbilirubinemisi ortaya çıkmıştı. Anne-baba arasında akrabalık yoktu, ailenin ilk çocuğuydu. Fizik muayenede; vücut ağırlığı 1,450 g, boy 42 cm, baş çevresi 31 cm, genel durumu orta, cilt soluk koyu yeşilimsi renkte, hafif interkostal çekilmeleri vardı. Karaciğerin midklaviküler hatta sağ kosta kavsini iki cm geçtiği, üzerinin düzgün, orta sertlikte ve kenarlarının keskin olduğu saptandı. Alt ekstremitelerde (+) gode bırakan ödemi vardı. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 9.5 g/dL, lökosit 4,560/mm³, lenfosit

hakimiyeti vardı. Biyokimyasal tetkiklerinde; serum glukozu 42 mg/dL, serum sodyumu 134 mEq/L, potasyum 3.4 mEq/L, total protein 4.9 g/dL, serum albumin 2.3 g/dL, direkt bilirubin 4.2 mg/dL, indirekt bilirubin 3.19 mg/dL, aspartat aminotransferaz 83 U/L, alaninaminotransferaz 111 U/L, alkalin fosfataz 530 U/L, gamaglutamil transferaz 601 U/L, idrarda bilirubin (+++) idi. Neonatal kolestaz ayırıcı tanısı açısından bakılan tetkiklerinde; serum alfa-1 antitripsin, seruloplazmin, bakır, “tandem MS” ile idrar kan amino asitleri normal, hepatit belirteçleri ve CMV IgM negatif bulundu. Karaciğer ultrasonografisinde ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi görüntülenmedi. Hepatobilier sintigrafisinde kontrast maddenin karaciğerden bağırsak lümenine boşaltılabildiği gösterildi. Anatomik, metabolik ve infeksiyon nedenli neonatal kolestazis nedenleri dışlandı. Ender görülen endokrin nedenli neonatal kolestazis nedeni olan kortizol eksikliği yönünden araştırıldı. Endokrinolojik araştırma yapılmasının diğer nedeni glukoz infüzyonuna rağmen aralıklı hipoglisemilerinin tekrarlamasıydı. Tiroid hormonları normal olan hastanın sabah saat 06⁰⁰’da alınan kan örneğinde kortizol değerinin 1.18 µg/dL olması üzerine adrenal yetmezlik olabileceği düşünüldü. Adrenal yetmezliğin primer-sekonder ayırımı için yapılan kısa süreli intravenöz ACTH (Synachten® 0.25 mg, iv., Novartis) uyarı testi yapıldı. Test sonucuna göre primer adrenal yetmezlik tanısı dışlandı. Sekonder adrenal yetmezlik tanısını doğrulamak ve büyüme hormonu rezervini de değerlendirebilmek için insülin hipoglisemi testi yapıldı (Tablo 1). Hipoglisemik dönemde (glukoz 36 mg/dL) alınan kanda bakılan kortizol 2.4 µg/dL, büyüme hormonu 36.7 ng/mL bulundu. Bu test sonucu santral adrenal yetmezlik tanısı kesinleşti. Santral adrenal yetmezlik tanısının aydınlatılması için yapılan beyin tomografisinde multipl porencefalik kistler ve ventri-

Tablo 1. Neonatal kolestaz ile izlenen hastanın insülin tolerans testi ve kısa ACTH uyarı testi sonuçları.

Dakika	İnsülin tolerans testi			Kısa ACTH testi	
	Glukoz (mg/dL)	Kortizol (µg/dL)	Büyüme Hormonu (ng/mL)	Kortizol (µg/dL)	
0'	97	1.2	1.7	2.4	
15'	62	1.9	9.6	16.8	
30'	36	3.4	36.7	21.7	
45'	55	2.9	22.4	27.8	
60'	84	4.2	9.6	9.8	



Şekil 1. Bilgisayarlı beyin tomografisi: Beyin parankiminde bilateral yaygın porenselalik kistler.

küllerde dilatasyon saptandı (Şekil 1). Adrenal yetmezlik tedavisi için 15 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon, günde üç defa verilecek şekilde tedavisine başlandı. Tedavinin üçüncü haftasında direkt hiperbilirubinemi tamamen düzeldi. Hipoglisemi tekrarı izlenmedi. Hastanın kranial magnetik rezonans görüntüleme tetkikinin yapılması ve nöroloji ünitesinde de takibinin yapılması önerilerek taburcu edildi.

[Rutin biyokimyasal analizler otoanalizator (Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Germany) ile çalışıldı. ACTH testinde intravenöz kısa etkili ACTH (Synachten ampul, 0.25 mg/L, Novartis) kullanıldı. Büyüme hormonu ve kortizol analizi için ticari kitler (Cortisol Kit, GH kit, Auto Delfia, Perkin Emler, Inc., Turku, Finland) kullanılarak “chemiluminescence” yöntemi ile çalışıldı.]

TARTIŞMA

Neonatal kolestaz nedenleri arasında santral adrenal yetmezlik oldukça ender rastlanan hastalıktır. Bu nedenle kolestaz ayırıcı tanısında sekonder adrenal yetmezlik anımsanıp tetkik edilmediği zaman tanı gecikmelerine yol açacaktır. Yenidoğan döneminde kolestaz, tekrarlayan hipoglisemi ve/veya erkek çocuklarda mikropenis bulguları ile birlikte ise tanı daha kolay konulabilmektedir (4,5). Sekonder adrenal yetmezlik tanısının erken konulup erken tedavi edilmesi tekrarlayan hipoglisemilerin de önlenmesi ile beyinde yapısal hasar gelişim riskini de önleyecektir. Literatürde çok az sayıda bildirilen bu vakalardan bu güne kadar altısında kortizol eksikliğine bağlı gelişen kolestaz bildirilmiştir. Hidrokortizon tedavisinin baş-

lanmasıyla kolestaz bulguları gerilemiştir (4,5). Hidrokortizon tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulgularında hızla düzelme olması erken tanı ve tedavinin önemini bir kez daha ön plana çıkarmaktadır (6). Sekonder adrenal yetmezlik vakalarında, primer adrenal yetmezlik vakalarında görülen su ve tuz kaybının eşlik etmemesi tanı gecikmesinin diğer nedenidir. Yenidoğan döneminde tekrarlayan hipoglisemi vakalarında endokrin nedenlerden hipofizer hormon yetmezlikleri de rutin olarak araştırılmalıdır. Hipogliseminin neonatal kolestaz ile birlikteliği sekonder adrenal yetmezlik için önemli ipucu kabul edilebilir (7).

Sekonder adrenal yetmezliğin tanısının kanıtlanması sırasında bazı sorunlar ile karşılaşılabilir. Adrenal yetmezlik düşünülen hastada sabahın erken saatinde bakılan bazal kortizol düzeyi normal değerlere yakın bulunabilir ve yorumlayan hekim tarafından normal kabul edilip, tanının atlanması veya gecikmesi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle yenileyen hipoglisemileri olan hastalarda kesinlikle dinamik testlerin yapılması gerekmektedir. Sabahın erken saatlerinde veya semptomatik hipoglisemi sırasında alınan kanda bazal kortizol değeri düşük olan hastalarda ACTH uyarı testi ve insülin uyarı testi yapılarak adrenal yetmezliğin olup olmadığı kesinlik kazanmalıdır. Hastanemizde adrenal yetmezlik şüphesinde öncelikle ACTH uyarı testi yapılmaktadır. ACTH'ya yeterli kortizol yanıtı alındığı zaman, sekonder adrenal yetmezlik tanısını doğrulamak için metirapon testi yapılabilir. Ancak, metirapon isimli ilacın üretilmemesi nedeniyle bu test yerine, insülin hipoglisemi uyarı testi yapılabilir. Test sırasında hipoglisemik dönemde alınan

kanda bakılan kortizol yanıtının 18 µg/dL altında bulunması adrenal yetmezlik lehine değerlendirip, hormon yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır.

Bu vaka, neonatal dönemde porenselalik kistlere bağılı izole ACTH eksikliği literatürde tanımlanmamış olması nedeniyle yazılmıştır. Santral nedenli patolojilerde büyüme hormonu ve tiroid stimulan hormon eksikliğinin eşlik etmediği izole ACTH eksikliği bildirilmemiş olması nedeniyle, beyin parankimindeki porenselalik kistlerin ACTH eksikliğinin nedeninden daha çok, eşlik eden bir bulgu olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, neonatal hipoglisemi ve direkt hiperbilirubinemi, sekonder adrenal yetmezlik tanısı için uyarıcı bulgulardır. Bu tür vakaların geciktirilmeden nedene yönelik araştırılması, yenidoğan döneminde görülen yineleyen hipoglisemilerin beyinde yol aç-

bileceği geri dönüşümsüz sekellerin de önlenmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB.** Neonatal cholestasis, hypoglycemia, and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:426-30.
2. **Choo-Kang LR, Sun CCJ, Counts DR.** Cholestasis and hypoglycemia: Manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2786-9.
3. **Blizzard RM, Alberts M.** Hypopituitarism, hypoadrenalism, and hypogonadism in the newborn infant. *J Pediatr* 1956; 48:782-92.
4. **Spray CH, Mckiernan P, Waldron KE, Shaw N, Kirk J, Kelly DA.** Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatr* 2000; 89:951-4.
5. **Gönc EN, Kandemir N, Andıran N, Özön A, Yordam N.** Cholestatic hepatitis as a result of severe cortisol deficiency in early infancy: report of two cases and review of literature. *Turk J Pediatr* 2006; 48:376-9.
6. **Steinherz R, Rachmel A, Josephsberg Z, et al.** Hydrocortisone resolves persistent neonatal jaundice in multiple hormone deficiencies. *Helv Paediatr Acta* 1988; 43:219-23.
7. **Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB.** Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984; 59:787-9.