

Antitüberküloz tedaviye bağlı geç oluşan Addison olgusu

Addison's Disease occurring in late stage of antituberculosis treatment

Ayşegül ŞENTÜRK¹, Hatice KILIÇ¹, Funda KARADUMAN-YALÇIN¹, Hatice Canan HASANOĞLU²

ÖZET

Addison hastalığı, sürrenal bezin otoimmün nedeni veya enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak gelişebilen hipofonksiyonudur. Tüberküloz tedavisi sırasında Rifampisin mikrozomal enzim indüksiyonu aktivitesine bağlı olarak gelişebildiği bildirilmiştir. Tüberküloz tanısı konulan olgularda antitüberküloz tedavi başladıktan sonra Addison olguları bildirilmiştir. Ancak tedavinin geç döneminde Addison hastalığı gelişen olguya rastlanmamıştır. Dokuz ay önce halsizlik, 20 kg kaybı, yutma güçlüğü yakınmaları ile polikliniğimize başvuran kırksekiz yaşında bayan hastanın; gastroenteroloji polikliniğindeki klinik değerlendirmesi ve endoskopisinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın özgeçmişinde tüberküloz temas öyküsü yoktu. Bilinen ek hastalığı yoktu. Sistem sorgulamasında öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş ve gece terlemesi tanımlamıyordu. Sistemik değerlendirmesinde göğüs muayenesi doğaldı. Hepatosplenomegali, periferik lenf adenopati yoktu. Laboratuvar değerlerinde hemogram, sedimentasyon ve C-reaktif protein düzeyleri normaldi. PPD: 20 mm, serum anjiokonverting enzim düzeyi: 30 mg/dl (8-52 mg/dl)

ABSTRACT

Addison's Disease that evolved due to infection or caused by autoimmune disease is a hypofunction of the adrenal gland. Addison's Disease might develop due to microsomal enzyme induction associated with treatment with Rifampisin. It is noted that the case reports of those who were diagnosed with Addison's Disease after the antituberculosis treatment had been started. However, there are no cases where Addison's Disease developed in the late period of antituberculosis treatment in the literature. A forty eight year old female patient applied to our policlinic with complaints of weakness, twenty kg weight loss and difficulty in swallowing nine months ago. There was no history of tuberculosis in the patients background. It wasn't determined from pathological sign on her examination and endoscopy in the policlinic of Gastroenterology. She didn't have comorbid disease. Cough, sputum, hemoptysis, dyspnoe, chest pain, fever and night sweating were not in her complaints. Chest examination were normal. There was no hepatosplenomegaly. Serum hemogram, sedimentation and C-reactive protein were normal. PPD: 20 mm, Serum angioconverting

¹ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, ANKARA

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Ayşegül ŞENTÜRK

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, ANKARA

Tel : +90 312 291 25 25-45 41

E-posta / E-mail : asenturk1967@mynet.com

Geliş Tarihi / Received : 19.07.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 12.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.82787

Şentürk A, Kılıç H, Karaduman-Yalçın F, Hasanoğlu HC. Antitüberküloz tedaviye bağlı geç oluşan addison olgusu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(1): 35-40.

idi. PA akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde subkarinal lenf nodu dışında patolojik bulgu yoktu. Hastaya yapılan bronkoskopide endobronşial lezyon yoktu. Bronş lavajı asidorezistanbasil (ARB), mikobakteri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatifti. Endobronşial ultrasonografide (EBUS) 35 mm'lik, hipoekojen, içinde kalsifikasyon bulunan lenf nodundan 5 kez EBUS-Transbronşial iğne aspirasyonu (TBIA) yapıldı. Transbronşial iğne aspirasyonu yapıldı. Sonucunun kazeifikasyon içeren granülom şeklinde gelmesi üzerine, hasta mediastinal tüberküloz lenfadenit tanısı almıştır. Takiplerinde antitüberküloz tedavi alırken, radyolojik düzelme izlendi. Ancak hastanın tedavinin 8. ayında aynı semptomlarla başvurması üzerine yapılan fizik muayenede hiperpigmentasyon varlığının gözlenmesi üzerine, endokrinolojik olarak değerlendirilmiş ve Addison hastalığı tanısı konmuştur. Hastaya kortikosteroid replasman tedavisi başlanmış ve klinik düzelme izlenmiştir. Olgumuz, mediastinal tüberküloz tanısı ile antitüberküloz tedavisi alırken tedavisinin 8. ayında sürrenal yetmezlik tablosu gelişmesi nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Addison, mediastinal, hiperpigmentasyon

enzym value: 30 mg/dl (8-52 mg/dl). Posteroanterior chest CAT scan was normal. There were not any other signs except subcarinal lymph nodes which are seen on thorax computerised tomography. Endobronchial lesion was not on her bronchoscopy. Asidorezistanbasil (ARB), Mycobacteria Polymerase Chain Reaction (PCR) was negative in her bronchial lavage. Transbronchial needle aspiration (TBNA) was taken from a subcranial, hypoechoic, calcified lymph node of 35 mm using Endobronchial Ultrasound (EBUS). Patient was diagnosed with mediastinal tuberculosis due to granuloma containing calcification by pathologist on her biopsy. While she was taking antituberculosis treatment, her radiological signs were improved in follow up. However, she with the same complaints on the eighth month of treatment. Because of hyperpigmentation seen on her examination, she was evaluated by endocrinologist and diagnosed with Addison's Disease. Corticosteroid treatment was to the patient and clinical improvement was achieved. This case was reported because while she was taking antituberculosis treatment on the eighth month, Addison's Disease had developed in the patient.

Key Words: Tuberculosis, Addison, mediastinal, hyperpigmentation

GİRİŞ

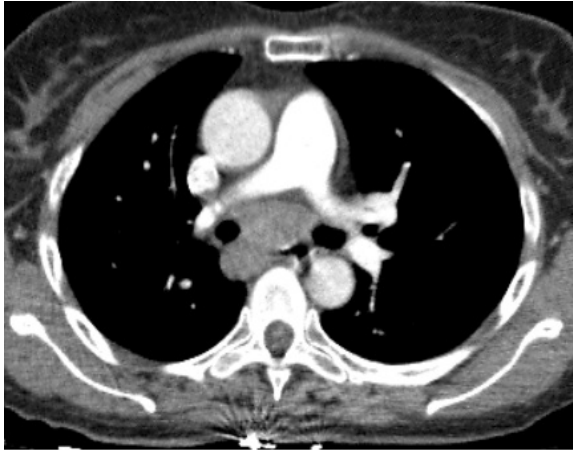
Addison hastalığı, sürrenal bezin otoimmün nedeni veya enfeksiyon hastalıklarına bağlı gelişebilen hipofonksiyonudur. Tüberküloz tedavisi sırasında rifampisin mikrozomal enzim indüksiyonu aktivitesine bağlı olarak gelişebildiği bildirilmiştir. Literatürde antitüberküloz (anti-TB) tedaviye başladığında addison gelişimi olguları mevcuttur (1-3). Ancak tedavinin geç döneminde Addison gelişen olguya rastlanmamıştır. Olgumuz, mediastinal tüberküloz tanısı ile antitüberküloz tedavisi alırken

tedavisinin 8. ayında sürrenal yetmezlik tablosu gelişmesi nedeni ile sunulmuştur.

OLGU

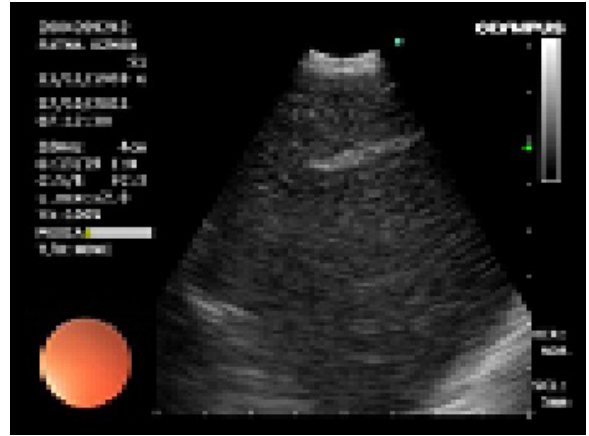
Kırksekiz yaşında bayan hasta 9 ay önce halsizlik, 2 ayda 20 kg kaybı, yutma güçlüğü yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Gastroenteroloji polikliniğindeki klinik değerlendirmesi ve endoskopisinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın

özgeçmişinde tüberküloz temas öyküsü yoktu. Bilinen ek hastalığı yoktu. Sistem sorgulamasında öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş ve gece terlemesi tanımlamıyordu. Sistemik değerlendirmesinde göğüs muayenesi doğaldı. Hepatosplenomegali, periferik lenf adenopati yoktu. Laboratuvar değerlerinde hemogram, sedimentasyon ve C-reaktif protein düzeyleri normaldi. Pürifiye protein derivesi (PPD): 20 mm, serum anjiokonverting enzim düzeyi: 30 mg/dl (8-52 mg/dl) idi. PA akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Toraks Bilgisayarlı Tomografi'de (BT) 30x25 mm, kalsifik alanlar içeren, özefagusa bası yapan subkarinal lenfadenopati dışında tüm bulgular doğaldı (Resim 1). Hastaya yapılan bronkoskopide endobronşial lezyon yoktu. Bronş lavajı asido rezistan basil (ARB), mikobakteri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatifti. Endobronşial ultrasonografide (EBUS) 35 mm'lik, hipoekojen, içinde kalsifikasyon bulunan lenf nodundan 5 kez EBUS-transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) yapıldı (Resim 2). EBUS-TBNA ile alınan materyalden gönderilen ARB, mikobakteri PCR ve mikobakteri Lowenstein-Jensen kültürü negatif, patoloji sonucu ise kazefikasyon nekrozlu granülom idi. Hastaya tüberküloz tanısı ile INH 300 mg/gün, RİF 450 mg/gün, EMB 1000 mg/gün, MZA 2000 mg/gün başlandı. İki ay dördü tedaviler verildi, daha sonra



Resim 1. Toraks BT'de subkarinal Lenf adenopatilerin görünümü

INH ve RİF olarak tedaviye devam edildi. Anti-TB tedavinin 6. ay kontrolünde halsizliği, iştahsızlığı düzelen, yaklaşık 10 kg alan hastanın BT'sindeki subkarinal lenf nodunda belirgin küçülme izlendi (12 mm'ye geriledi). Altıncı ayın sonunda tedavinin kesilmesi planlandı. Ancak takibe gelmeyerek INH ve RIF kullanmaya devam eden hasta; tedavinin 8. ayında hasta tekrar halsizlik, kilo kaybı ve bulantı, kusma şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Tüberküloz açısından değerlendirildiğinde bir progresyon bulgusu yoktu. Muayenesinde ellerde ve yüzde yaygın hiperpigmentasyon saptanması üzerine adrenal yetmezlikten şüphelenilerek endokrin bölümünce değerlendirildi (Resim 3, 4). Serum kortizol düzeyi 13 ng/ml, ACTH düzeyi 821pg/ml olan hastada, primer adrenal yetmezlik etyolojisine



Resim 2. EBUS eşliğinde subkarinal Lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi



Resim 3. Eldede görülen hiperpigmentasyon

yönelik çekilen üst abdomen MR'da her iki sürrenal bez hiperplazik izlendi. Hastanın tanı anındaki toraks BT' sindeki abdomen kesitlerinde ise bilateral sürrenal bezlerin normal olarak izlendiği görüldü. Hipofiz MR'de patoloji saptanmaması üzerine hastada antitüberküloz tedaviye (RİF) sekonder primer adrenal yetersizlik tanısı konuldu. Tüberküloz tedavisi tamamlanan hastanın aldığı izoniazid ve rifampisin tedavisi kesilerek Addison hastalığına yönelik kortikosteroid replasman tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ay kontrolünde kilo artışı, klinik düzelmeye saptandı.



Resim 4. Yüzde görülen hiperpigmentasyon

TARTIŞMA

Primer adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı), sürrenal bezlerin aşamalı olarak yıkımıyla ve sürrenal hormonları yeterli miktarda üretme kabiliyetinin azalmasıyla sonuçlanan, sürrenal bezlerin otoimmün inflamasyonudur. 100.000'de 1 görülme sıklığı olan oldukça nadir görülen endokrinolojik bir hastalıktır (4-6). Primer adrenokortikal yetmezliğin en sık nedeni otoimmün (idiyopatik) adrenal yetmezliktir. Fakat gelişmekte olan ülkelerde ise en sık neden, hâlâ tüberkülozdur. Etyolojik faktör ne olursa olsun Addison hastalığı'nın belirtilerinin ortaya çıkabilmesi için sürrenal glandın

en az %90'ının tutulması gerekmektedir (7). Addison hastalığı gelişmesinde ilaçlar da sorumlu tutulmuştur, bunlar arasında feniton, barbitüratlar ve rifampisin sayılabilir (8).

Addison hastalığı'nda en sık görülen şikayetler arasında, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi semptomlar yer alır. Bulantı, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar da sık görülür. Fizik muayenede postural hipotansiyon, ciltte yaygın pigmentasyon artışı, özellikle ağız içi mukozada, diş etlerinde, tırnak diplerinde görülür (7, 9, 10). Olgumuz mediastinal tüberküloz nedeniyle tedavi altındayken tedavinin 8. ayında halsizlik, kilo kaybı gelişmesi üzerine başvurdu. Ellerde ve ağız çevresindeki renk değişikliği hastada Addison hastalığı olabileceği yönünde uyarıcı olmuştur. Addison hastalığında hiperpigmentasyonun sebebi ACTH ve proopiomelanokortin (pomc) peptidlerinin derideki melanositleri stimüle etmesidir. Pigmentasyon en çok güneş gören yerlerde görülür. Steroid replasmanın ardından hiperpigmentasyon geriler (6).

Labaratuvar bulguları olarak normokrom-normositer anemi, artmış eozinofil sayısı ile relatif lenfositoz, orta dereceli metabolik asidoz ve prerenal azotemi gözlenir. Hiponatremi, hiperkalemi ve yüksek BUN seviyesi karakteristik klinik tablosu ile birlikte Addison hastalığının tipik labaratuvar göstergeleridir (9-11). Plazma kortizol düzeyinin düşük olması, ACTH (adrenokortikotrop hormon) düzeyinin yüksek olması, ACTH' ya kortizol cevabının olmaması ile tanı doğrulanır (10). Olgumuzda Addison krizine neden olabilecek RİF tedavisi dışında ek bir problem saptanmamıştır. Klinik bulguları Addison hastalığı ile uyumlu olması üzerine, serum kortizol ve ACTH düzeylerine bakıldı ve ACTH' ya kortizol cevabının olmadığı gösterilerek primer adrenal yetersizlik tespit edildi.

Rifampisin, standart anti-TB tedavi rejiminde yer alan bir ilaçtır. Sitokrom p450 aktivitesini artırarak

kortizol metabolizmasını ve karaciğer enzimlerini artırdığı bilinmektedir (2, 12). Rifampisin tedavisi sırasında ortaya çıkan Addison Hastalığı ve yine tedavi sırasında Addison krizi gelişen olgular bildirilmiştir (1, 13). Ancak bu olgularda Addison hastalığı, daha çok anti-TB tedavinin başlangıç aşamasında ortaya çıkmıştır. Mediastinal tüberküloz nedeniyle anti-TB tedavi başlanan olgumuzda ise tedavinin geç döneminde Addison hastalığı gelişmiştir. Kyriazopolou ve ark. ise Addison tanısı ile kortikosteroid replasman tedavisi alan üç hastada rifampisin

kortizol metabolizması üzerine etkilerini incelemiş ve bir hastada rifampisin içeren anti-TB tedavi başlanmasından bir hafta sonra Addison krizi ortaya çıkmıştır (2).

Sonuç

Anti-TB tedavisi başlanan hastalarda rifampisine bağlı geç dönemde de Addison hastalığı ortaya çıkabileceği unutulmamalı, hastalık bulgu ve semptomları yönünden dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Turgut. AS, Kalaç NS, Putun ET, Bakırcı. T, Hasanoğlu. HC. Antitüberküloz Tedavi Sırasında Gelişen Addison Krizi ve Eşlik Eden Parsiyel Hipopitüitarizm. Solunum Hastalıkları, 2005; 16: 28-32.
2. Kyriazopolou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1984; 59: 1204-6.
3. Singh RK, Singh VK, Sharma RC, et al. Postpartum hypopituitarism following caesarean. Patna J Assoc Physicians India, 2001; 49: 386-7.
4. Grossman AB. Thomas Addison and his disease. Grand Rounds, 2004; 4: L8-9.
5. Hiatt JR, Hiatt N. The conquest of Addison's disease. Am J Surg, 1997; 174: 280-3.
6. Sarkar SB, Sarkar S, Ghosh S, Bandyopadhyay S. Addison's disease. Contemp Clin Dent, 2012; 3(4): 484-6.
7. Williams GH, Dluhy RG. Disease of the adrenal cortex. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. McGraw-Hill Book Co. New York, 1994; 1953-76.
8. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's Disease 2001. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001; 86(7): 2909-22.
9. Baxter JD, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In: Feling p, Baxter JD, Broadus AE, et al (eds): Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. McGraw-Hill Book Co. New York, 1987; 511-650.
10. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal Insufficiency. In: DeGroot Lroot LJ (ed): Endocrinology, W.B. Saunders co. 3rd ed. Philadelphia, 1995; 1931-740.
11. Tyrell JB, Aron DC, Forsham PH. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS (ed): Basic and Clinical Endocrinology. Appleton and Lange, 3rd ed. Norwalk, 1991; 323-62.

12. Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM, et al. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet*, 1974; 2: 548-51.
13. Bajaj S. Disseminated tuberculosis causing bilateral adrenal enlargement and Addison's disease. *JAPI*, 2000; 48.