

Çocuk ve Adolesanlarda Halsizlik ve Kilo Kaybı Durumunda Akla Gelmesi Gereken Bir Hastalık: Adrenal Yetmezlik

A Disease That Should Be Considered in Case of Fatigue and Weight Loss in Children and Adolescents: Adrenal Insufficiency

Coşkun ARMAĞAN¹, Ahu PAKETÇİ², Sezer ACAR², Yağmur Damla AKÇURA¹, İbrahim Mert ERBAŞ², Ayhan ABACI², Ece BÖBER², Korcan DEMİR²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



ÖZ

Adrenal yetmezlik olguları, hayatı tehdit eden şok ile karakterize adrenal kriz tablosu ile karşımıza çıkabileceği gibi özgün olmayan belirtilerle de başvurabilir. Hastaların, mortalite ve morbiditesi yüksek olan adrenal kriz tablosu öncesinde tanınip tedavi edilmesi hayatı öneme sahiptir. Bu makalede, otoimmün tiroitit nedeniyle takip edilirken kilo kaybı, halsizlik ve cilt renginde koyulaşma şikayetleri ile Addison hastalığı tanısı konan 16 yaşında bir kız olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hipotiroidi, Hashimoto tiroititi, Hiponatremi, 21-hidroksilaz otoantikoru, OPS Tip 2

ABSTRACT

Cases with adrenal insufficiency may either present with adrenal crisis, which is characterized by life-threatening shock, or nonspecific symptoms. It is vital to diagnose and treat patients before adrenal crisis, which is associated with high mortality and morbidity. In this report, a 16-year-old girl who was diagnosed Addison's disease following weight loss, fatigue, and skin darkening while being followed-up due to Hashimoto's thyroiditis.

Key Words: Hypothyroidism, Hashimoto's Thyroiditis, Hyponatremia, 21-hydroxylase autoantibody, APS Type 2

GİRİŞ

Adrenal yetmezlik ilk defa 1855 yılında Dr. Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır (1). Adrenal yetmezlik pediatrik yaş grubunda, konjenital adrenal hiperplazi, otoimmünite, konjenital adrenal hipoplazi, adrenokortikotropik hormon (ACTH) direnci, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, adrenal hemoraji gibi primer adrenal hastalıklara ya da genetik bozukluklar, tümör, radyasyon ve cerrahi gibi hipofizer ya da hipotalamik nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Bu nedenler arasında en sık görüleni klasik form (tuz kaybettiren tip) konjenital adrenal hiperplazidir (2).

Otoimmün adrenalit (Addison hastalığı) en sık 30-50 yaş arasındaki kadınlarda saptanırken çocukluk yaş grubunda nadirdir (2). Adrenal bezin üç tabakası da etkilendiği için

glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen eksikliğine ait değişen derecede ve çoğunluğu özgün olmayan olan belirti ve bulgular (halsizlik, güçsüzlük, kas ağrısı, kilo kaybı, baş ağrısı, tuz yeme ihtiyacı, hiperpigmentasyon) görülür. Tanı konulmada gecikme halinde elektrolit dengesizliği, hipotansiyon ve şok ile karakterize, hayatı tehdit eden adrenal kriz tablosu gelişebilir (3). Addison hastalığı, izole ya da otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) bir bileşeni olarak görülebilir (4-6). Adrenal yetmezlik ile birlikte olan OPS genel olarak iki tipe ayrılır. Yıllık insidansı 1:100.000 olarak bildirilen OPS tip 1 [Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi (APECED)] AIRE (Autoimmune regulator, otoimmün düzenleyici) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Hipoparatiroidizm, kronik mukokütanöz kandidiyazis ve adrenal yetmezliğe ek olarak primer overyan yetmezlik ve malabsorbsiyon bu sendromdaki

ARMAĞAN C : 0000-0001-9716-130X
PAKETÇİ A : 0000-0001-8048-8066
ACAR S : 0000-0002-0768-835X
AKÇURA YD : 0000-0000-8330-3311
ERBAŞ İM : 0000-0001-9368-8868
ABACI A : 0000-0002-1812-0321
BÖBER E : 0000-0001-8828-0892
DEMİR K : 0000-0002-8334-2422

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.
Finansal Destek / Financial Disclosure: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atf yazım şekli / How to cite: Armağan C, Paketçi A, Acar S, Akçura YD, Erbaş İM, Abacı A ve ark. Çocuk ve Adolesanlarda Halsizlik ve Kilo Kaybı Durumunda Akla Gelmesi Gereken Bir Hastalık: Adrenal Yetmezlik. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:337-340.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Korcan DEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: korcan.demir@deu.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 04.10.2020

Kabul tarihi / Accepted : 24.12.2020

Elektronik yayın tarihi : 12.03.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.799273

önemli bileşenlerdir (7). Tüm yaş grupları dikkate alındığında daha sık görülen OPS tip 2'de (Schmidt sendromu, yıllık insidans 1-2:10.000) Addison hastalığına otoimmün tiroidit ve/veya tip 1 diyabetes mellitus eşlik eder (7). Bu tablonun otozomal dominant kalıtıldığına dair raporlar bulunmakla birlikte kesin etiyolojisi belirsizdir. Klinik bulgularının OPS tip 1 kadar çarpıcı olmaması, adrenal yetmezliğin daha geç ortaya çıkması sebebi ile OPS tip 2 tanısı pediatrik yaş grubunda daha nadir konmaktadır (7, 8). Hem ülkemizden hem de dünya genelinde çocukluk yaş grubunda bildirilen OPS tip 2 olgu sayısı çok az olup, bildirilen olgularda tanının geç konması hastalığın yeterince tanınmadığını düşündürmüştür (7, 9-13). Bu sebeplerle burada Hashimoto tiroiditi ile takip edilirken Addison hastalığı tanısı alan bir adolesan kız hastanın klinik izlemi sunulmuştur.

OLGU

Aşırı kilo kaybı (7 kg), yorgunluk, adet düzensizliği ve cilt renginde koyulaşma yakınmaları nedeniyle değerlendirilen 17.5 yaşındaki kız hastanın altı ay öncesinde halsizlik nedeniyle tetkik edildiği ve Hashimoto tiroiditi tanısı ile levotiroksin tedavisi verildiği öğrenildi (Tablo I). Poliüri, polidipsi, ateş, enfeksiyon öyküsü, ek bir ilaç kullanımı ve diyet değişikliği olmadığı belirtildi. Özgeçmişinde ek bir özellik saptanmayan hastanın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmadığı, dedesindeki Graves hastalığı dışında yakın akrabalarda bir otoimmün hastalık olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde ağırlık 42.1 kg [-2.69 standart deviasyon skoru (SDS)], boy 167 cm (0.39 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 15.0 kg/m² (-4.25 SDS), kan basıncı 100/70 mmHg'di. Kaşektik görünümde ve yaygın hiperpigmentasyon mevcuttu (Şekil 1). Pubertal gelişim Tanner evre 5'di.

Laboratuvar testlerinde Na 133 mEq/L (N:135-145), K 5.22 mEq/L (N:3.5-5.5), AST 48 IU/ (N:0-35), sabah kortizol 0.38



Şekil 1: Hastanın adrenal yetmezlik tanısı anındaki cilt renginde koyulaşma, dehidrate ve zayıf görünümü (A), Hastanın adrenal yetmezlik tedavisinin sekizinci ayındaki normal görüntüsü (B).

ug/dL (N: 5-25), ACTH >1250 pg/mL (N:0-46) saptandı. Bu bulgular ile primer adrenal yetmezlik tanısı konuldu ve hastadaki mevcut olan Hashimoto hastalığı ile birlikteliği nedeniyle OPS tip 2 düşünüldü. Başvuru sırasında belirgin tartı kaybı, ciddi düzeyde halsizlik yakınmaları olan ve ılımlı hiponatremi ve hiperkalemi saptanan hastaya stres dozunda oral hidrokortizon tedavisi (30 mg/m²/gün, üç dozda) ve mineralokortikoid (fludrokortizon, 0,1 mg/gün) tedavisi başlandı. 21 hidrosilaz otoantikoru pozitif gelen hasta eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar (Çölyak, tip 1 diyabetes mellitus ve hipogonadizm) açısından bir yıl aralarla doku transglutaminaz antikoru, glukoz, FSH, LH ve östrojen tetkikleri yapıldı.

Hastanın 20 yaşındaki son değerlendirmesinde, ek bir otoimmün hastalık gelişmediği, levotiroksin (62.5 mcg/gün), hidrokortizon (15 mg/gün, 3 dozda) ve mineralokortikoid (fludrokortizon, 0.1 mg/gün) ile asemptomatik olduğu öğrenildi. Ağırlığı 60.6 kg, boyu 167 cm, VKİ 21.5 kg/m²'di. Laboratuvar değerleri normal sınırlar içinde bulundu (Tablo I).

TARTIŞMA

Olgumuz Hashimoto tiroiditi tanısı ile izlenirken, zamanla artan halsizlik şikayetine istemsiz kilo kaybı ve hiperpigmentasyon eklenmesi üzerine tetkik edilmiş ve primer adrenal yetmezlik tanısı konulmuştur. Literatürde bildirilmiş adolesan yaş grubundaki olgular arasında benzer şikayetlerle tanı alanlar olduğu gibi adrenal kriz tablosunda (kusma, ateş, hipotansiyon, taşikardi) tanı alan olgular da mevcuttur (7, 8, 14). Otoimmün adrenal yetmezlik tablosunda tipik olarak öncelikle adrenal bezin zona glomeruloza bölgesi etkilenip aldosteron sentezi eksikliğine bağlı bulgular ortaya çıkar. Hastalığın ilerleyen aşamalarında zona fasikülata ve retikularisin etkilenmesiyle kortizol eksikliği bulguları belirlemeye başlar. Bu aşamadan sonra, tanının gecikmesi ve tetikleyici faktörlerin de devreye girmesiyle adrenal kriz tablosu ortaya çıkabilir (3). Hastamızda olduğu gibi, adrenal kriz gelişmeden önce hastanın tanı alması hayati önem taşımaktadır.

Addison hastalığı tanısı almış 272 çocuk ve erişkin hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada tanı anında hastaların %84'ünde hiponatremi, %52'sinde tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği ve sadece %34'ünde hiperkalemi saptanmıştır (15). Kolestaz ve ılımlı transaminaz yüksekliği ile başvuran ve adrenokortikal yetmezlik tanısını alan erişkin olgular da bildirilmiştir (16, 17). Bizim olgumuzda da, Hashimoto tiroiditi tanısı sırasındaki halsizlik, zayıflık ve hafif AST yüksekliğinin bir arada bulunması, eşlik edebilecek Addison hastalığı açısından uyarıcı olabilirdi. Tiroksin tedavisinin hepatik kortikosteroid metabolizmasını hızlandırması sonucu hem steroid ihtiyacında hem de yıkımında artış sebebi ile adrenal yetmezlik kliniğinin belirginleştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (18-21). Olgumuzda L-tiroksin tedavisi başladıktan sonra klinik tablonun zayıflama ve halsizlik şeklinde belirginleştiği görülmüştür. Bu durum

Tablo I: Olgunun tanı anındaki fizik muayene ve laboratuvar bulguları.

	İlk başvuru (17 yaş)	Adrenal yetmezlik tanı anı (17 y 6 ay)	Son kontrol (20 yaş)	Normal değer
Vücut ağırlığı kg (SDS)	46.6 (-1.74)	42.1 (-2.69)	60.6 (-)	-
Vücut boy cm (SDS)	166 (0.6)	167 (0.39)	167 (-)	-
Vücut kitle indeksi (SDS)	16.9 (-2.84)	15.0 (-4.25)	21.5 (-)	-
Hemoglobin (g/dL)	11.8	10.8	12.5	12-16
OEH (fL)	83.2	85.2	86.1	81-96
Lökosit (10 ³ /µL)	5.4	6.5	6.3	4-10.3
Açlık kan glukozu (mg/dL)	93	73	85	70-100
Plasma Na ⁺ (mmol/L)	-	133	140	135-145
Plasma K ⁺ (mmol/L)	-	5.22	4.25	3.5-5.5
Plasma Cl ⁻ (mmol/L)	-	105	103	96-106
Kreatinin (mg/dL)	0.46	0.55	-	0.5-0.9
AST (U/L)	37	48	30	0-35
ALT (U/L)	29	38	22	0-35
Kortizol (µg/dL)	-	0.38	7.66	5-25
ACTH (pg/mL)	-	>1250	49.2	0-46
FSH (mIU/mL)	-	9.09	-	1-15
LH (mIU/mL)	-	6.46	-	0.9-13
TSH (mIU/mL)	10.86	0.66	1.19	0.5-5
sT4 (ng/dL)	0.66	1.03	0.94	0.5-1.5
Anti TPO (IU/mL)	808.8	-	-	0-9
Anti TG (IU/mL)	0.1	-	-	0-4
Anti 21 hidroksilaz (U/mL)		202	-	<1

SDS: Standart sapma skoru, **OEH:** Ortalama eritrosit hacmi, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon, **FSH:** Follikül stimülan hormon, **LH:** Lüteinleştirici hormon, **TSH:** Tiroid stimülan hormon, **sT4:** serbest T4, **TPO:** Tiroid peroksidaz, **TG:** Tiroglobulin

Hashimoto tiroiditi tanısı aldığı sırada da adrenal yetmezlik olduğu ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Hastamızda, 21-hidroksilaz otoantikorunun pozitif saptanması etiyoloji ayırımında yardımcı olmuştur (4). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Graves hastalığı olan 51 çocuktan 2'sinde, Hashimoto hastalığı olan 69 çocuktan 3'ünde 21-hidroksilaz otoantikorları pozitif olarak saptanmıştır (22). 21-hidroksilaz otoantikorları pozitif hastaların 5 yıllık izlemi yapılan bir çalışmada ise 1/3'ünde klinik olarak adrenal yetmezlik geliştiği gösterilmiştir (23). Hastamızda hem Hashimoto hastalığı hem de otoimmün adrenal yetmezlik bulunmasıyla çocukluk çağında nadiren görülen OPS Tip 2 tanısı konmuştur. Literatürde çocukluk çağında OPS tip 2 tanısı alan 8 olgu bildirilmiştir (7-9, 12, 13, 24-26). Olguların yarısının tanı anındaki vücut ağırlığının olgumuza benzer şekilde -2 SDS altında saptandığı görüldü (12, 24-26). Altı olguda Hashimoto tiroiditi saptanırken, üç olguda tip 1 diyabetes mellitus, birer olguda çölyak hastalığı ve hipogonadizm tanısı konmuştur. Diğer bir olguda ise anti adacık ve anti insülin antikorları pozitif olmasına rağmen kan şekeri yüksekliği olmadığı not edilmiştir. Hastaların sadece birinde olgumuzla benzer şekilde tanı anında transaminazlarda ılımlı yükseklik saptanmıştır (7). Olgumuzun menstrüel siklusları

düzenli olup, tarama testlerinde çölyak hastalığı veya tip 1 diyabetes mellitus hastalıkları rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, kilo kaybı, halsizlik gibi şikayetlere eşlik eden hiponatremi, hiperkalemi, transaminaz yüksekliği birçok farklı etiyoloji ile açıklanabilse de özellikle eşlik eden otoimmün hastalık varlığında (özellikle primer overyan yetmezlik, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus) adrenal yetmezlik açısından uyarıcı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. London: 1856.
2. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 364-89.
3. Manso J, Pezzani R, Scarpa R, Gallo N, Betterle C. The natural history of autoimmune Addison's disease with a non-classical presentation: a case report and review of literature. Clin Chem Lab Med 2018; 56: 896-900.
4. 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. *Endocr Rev* 2002; 23: 327-64.
5. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 91-8.
 6. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, ve ark. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 425-44.
 7. Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Demirkiran Urganci N, Oner A. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a rare condition in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 80-2.
 8. Smith RK, Gerrits PM. A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2 in a Child With Persistent Fatigue. *Glob Pediatr Health* 2019; 6: 2333794X19845074.
 9. Azad AK, Islam MS, Quayum SL. Autoimmune polyglandular syndrome type II - a case report. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 199-201.
 10. Cottas LT, Borges MF, Oliveira LPS, Resende ALM, Ataide MS, Resende E. Primary Amenorrhea Associated with Hyperprolactinemia in Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II: A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40: 425-9.
 11. Hartmann B, Seissler J, Braunstein S, Tschope D. [Masked autoimmune polyendocrine syndrome caused by sequelae of diabetes mellitus]. *Med Klin (Munich)* 2000; 95: 632-7.
 12. Karamifar H, Dalili S, Karamizadeh Z, Amirhakimi G, Dalili H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: an unusual presentation. *Acta Med Iran* 2010; 48:196-7.
 13. Resende E, Gomicronmez GN, Nascimento M, Loidi L, Saborido Fiano R, Cabanas Rodriotaguez P, ve ark. Precocious presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 2 associated with an AIRE mutation. *Hormones (Athens)* 2015;14: 312-6.
 14. Schulz L, Hammer E. Autoimmune polyglandular syndrome type II with co-manifestation of Addison's and Graves' disease in a 15-year-old boy: case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33: 575-8.
 15. Saevik AB, Akerman AK, Gronning K, Nermon I, Valland SF, Finnes TE, et al. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease - myths and realities. *J Intern Med* 2018; 283: 190-9.
 16. Gurakuqi GC, Stadlbauer V, Stepan V, Warnkross H, Trauner M. [Addison's disease as a rare cause of chronically elevated liver enzymes]. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 179-83.
 17. Li XX, Liu J, Chen YL, Chen GJ, Wang ZY, Zhu JJ, et al. Atypical Presentation of Adrenocortical Insufficiency with Anorexia and Jaundice. *Am J Case Rep* 2018; 19: 705-9.
 18. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225-33.
 19. Murray JS, Jayarajasingh R, Perros P. Lesson of the week: Deterioration of symptoms after start of thyroid hormone replacement. *BMJ* 2001;323: 332-3.
 20. Shaikh MG, Lewis P, Kirk JM. Thyroxine unmasks Addison's disease. *Acta Paediatr* 2004;93:1663-5.
 21. Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, Ginsburg J, Havard CW. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1185-6.
 22. Del Pilar Larosa M, Chen S, Steinmaus N, Macrae H, Guo L, Masiero S, et al. A new ELISA for autoantibodies to steroid 21-hydroxylase. *Clin Chem Lab Med*, 2018; 56: 933-8.
 23. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637-45.
 24. Papathanasiou A, Kousta E, Skarpa V, Papachileos P, Petrou V, Hadjiathanasiou C. Growth hormone deficiency in a patient with autoimmune polyendocrinopathy type 2. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 247-50.
 25. Mondal R, Sarkar S, Nandi M, Banerjee I. Polyglandular autoimmune syndrome (PGA)--type 2 with diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 949-51.
 26. Gaiero A, Mulas R, Zecca S, Fichera G, Cohen A. Unusual presentation of Addison's disease in Schmidt's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 783-5.