

Addison Hastalığı ve Polinöropati Birlikteliği

Addison's Disease Concomitance with Polyneuropathy: Case Report

Mehmet BALAL,^a
Turgay DEMİR,^a
Gamze TUĞRUL,^b
Hacer BOZDEMİR^a

^aNöroloji AD,
^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet BALAL
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
memet_balal@hotmail.com

ÖZET Addison Hastalığı (AH) sürrenal bezlerin destrüksiyonu ile giden kronik bir hastalıktır. Her iki cinsten eşit sıklıkta görülmektedir ve yıllık insidansı 40/1.000.000 civarındadır. Sık görülen semptom ve bulgular; güçsüzlük, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, ciltte pigmentasyon artışı ve gastrointestinal semptomlardır. Laboratuvar bulguları olarak anemi, lenfositoz, eozonofili, hiponatremi, hiperpotasemi ve prerenal azotemi görülmektedir. Ancak tanı için en önemli laboratuvar bulguları serum kortizol düzeyindeki düşüklüğün yanı sıra Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyinin yüksek olmasıdır. Endokrinolojik hastalıklar ile nörolojik hastalıkların birlikteliği sık olarak görülmektedir. Ancak AH ve polinöropati birlikteliği literatürde oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada bilgilendirilmiş onam formu alınmış olan 32 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Adrenal yetmezlik; Addison hastalığı; polinöropatiler

ABSTRACT Addison's Disease (AD) is a chronic disease with the destruction of surrenal glands. It is seen equally in each sex and annual incidence is about 40/1.000.000. The most common symptoms and findings are; weakness, anorexia, fatigability, weight loss, increased pigmentation in skin and gastrointestinal symptoms. As laboratory findings; anemia, lymphocytosis, eosinophilia, hyponatremia, hyperpotasemia and prerenal azotemia are seen. But the most important laboratory finding is the decreased level of cortisols as well as increased Adrenocorticotrophic hormon (ACTH) levels. The concomitance of endocrinologic and neurologic diseases are seen frequently. But concomitance of AD and polyneuropathy has been rarely reported in the literature. In this study, a 32 year old male patient with informed consent from is presented.

Key Words: Adrenal insufficiency; Addison disease; polyneuropathies

Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(2):55-9

Polinöropati periferik sinirlerin aynı etiyolojik nedenle etkilenmesi sonucu oluşmaktadır. Edinsel ve herediter olarak ortaya çıkabilmektedir. Edinsel polinöropatilerin etiyolojisinde sistemik hastalıklar, kanser ve lenfoproliferatif hastalıklar, metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar, ilaçlar, immün hastalıklar bulunmaktadır. Ancak bir kısmında etiyolojik neden bulunamamaktadır.¹

Endokrin bezler salgıladıkları hormon, peptid veya çeşitli kimyasal maddeler ile uzak organlar üzerine etki ederek vücudun metabolik işlevlerinde görev almaktadır. Bu bezlerin fonksiyon bozuklukları ile ortaya çıkan klinik tabloların çoğuna nörolojik bozukluklar da eşlik etmektedir. Bütün

endokrinolojik bozukluklar içerisinde en çok görülen hastalık diabetes mellitus ve buna bağlı ortaya çıkan diyabetik nöropatilerdir.^{2,3} Adrenal bezlerin bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik tablolar içinde Adrenokortikotropik hormon [Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)]ve kortizol yüksekliği ile giden Cushing sendromunda psikoz, depresyon, intihara eğilim, nekrotizan miyopati, oküler bozukluklar gibi nöropsikiyatrik tablolar ile sıkça karşılaşılabilmektedir.²

ACTH yüksekliği ve kortizol düşüklüğü ile giden Addison Hastalığı (AH) etiolojisinde başta otoimmün mekanizmalar olmak üzere enfeksiyonlar, granülatöz ve tümöral hastalıklar bulunmaktadır. Her iki hastalığın pek çok ortak etiyojik nedeni olmasına rağmen birliktelikleri literatürde şaşırtıcı düzeyde az bildirilmiştir.⁴

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında erkek olgu; çabuk yorulma, bacaklarda ağrı, güçsüzlük ve uyuşma yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden dört yıl önce bacaklarda güçsüzlük ve uyuşma, takiben çabuk yorulmanın başladığı, kısa süre içerisinde yakınmalarına dengesiz yürüme, cilt renginde koyulaşma, iştahsızlık ve kilo kaybının eşlik ettiği öğrenildi. Yakınmalarının durağan seyrettiği, iki yıl önce ayaklarda üşüme nedeni ile sıcak su torbası kullanmaya başladığı, sıcaklığı hissetmediği için ayağında yanık oluştuğu öğrenildi. Özgeçmişinde çocukluk döneminden beri sağ kulakta işitme kaybı olduğu ve yaklaşık 10 yıldır 1 paket/gün sigara tükettiği, soy geçmiş özelliklerinde ise annesinde hipertansiyon bulunduğu, babasının akciğer kanseri nedeniyle öldüğü ve dayısının da akciğer tüberkülozu nedeniyle tedavi gördüğü öğrenildi.

İlk fiziki ve nörolojik bakışında; tansiyon arteriyel 100/60 mm Hg, paraparezi (bilateral alt eks-

tremite proksimali 4/5), derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde canlı, altta hiperaktif, bilateral Babinski refleksi ve aşıl klonusu pozitif, ayaklarda çorap tarzında yüzeysel duyu kusuru tanımlandı, derin duyu ve serebellar sistem muayenesi doğal, bilateral ön kol ve peroneal kas gruplarında atrofi, diş eti ve ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde pigmentasyon artışı ve geniş tabanlı spastik yürüdüğü saptandı (Resim 1).

Laboratuvar incelemelerinde; normokrom normositer aneminin yanı sıra hafif lenfositoz, monositoz ve eozonofili saptandı. Biyokimyasal tetkiklerinde açlık kan şekeri, kan üre nitrojeni, kreatinin, potasyum, karaciğer enzimleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, vitamin B12, folat düzeyleri ve serum lipid profili normal sınırlardaydı. Serum sodyum değeri normalin alt sınırında (134 mEq/L) idi. Eritrosit sedimentasyon hızı ve tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Kanda çalışılan enfeksiyon panelinde (Rubella, toxoplazma, sitomegalovirüs, brucella, HIV, hepatitler) patoloji saptanmadı. Tümör belirteçleri, immünglobulin (Ig) G, A ve M düzeyleri ile protein elektroforezi normal sınırlardaydı. Serum kortizol düzeyi 4,04 ug/mL (6,7-22,6), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-SO4) düzeyi 65,4 ug/mL (106-464), insülin düzeyi 1,25 ug/mL (1,9-23), ACTH 1250 pg/mL (10-50) saptandı. Yapılan tüberkülin testinde (PPD) 13 mm olarak okundu. Periferik yaymada normokrom normositer eritrositler saptandı.

Serebral ve tüm spinal kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de T2 ve Flair ağırlıklı görüntülemelerde korpus kollosum genusunda patolojik kontrastlanma göstermeyen demiyelinizasyon, servikalde ters açılanma, C4-C5 ve C5-C6 servikal segmentlerde disk bulgingi, Th5-Th7 düzeylerinde ise ince hidromiyeli saptandı (Resim 2).



RESİM 1: Ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde ve diş etlerinde belirgin hiperpigmentasyon ile peroneal kas grubu atrofi.



RESİM 2: Olgunun serebral ve spinal MR görüntüleri.

Toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisin (BT)'de ve transtorasik ekokardiografide anlamlı patoloji saptanmadı. Elektronöromiyografide (ENMG) duysal sinir ileti çalışmalarında; mediyan ve ulnar sinir duysal ileti hızlarında yavaşlama yanı sıra sural sinir duysal aksiyon potansiyeli alınmadı. Motor sinir ileti çalışmalarında; üst ekstremitede mediyan sinir ileti hızında yavaşlama ve distal latansında gecikme, alt ekstremitede fibuler sinir ve posterior tibial sinir ileti hızında yavaşlama ile posterior tibial sinir distal latansında gecikme saptandı. İğne EMG'de incelenen kaslarda denervasyon potansiyelleri yoktu ve nörojenik (uzun süreli, yüksek amplitüdü, polifazik) motor ünit potansiyelleri saptandı. Bulgular aksonal yıkımın eşlik ettiği polinöropati lehine yorumlandı. Olgumuza lomber ponksiyon önerildi ancak kabul etmediği için yapılamadı. Somatosensoryel uyarılmış potansiyel çalışmasında sağ mediyan sinir incelemesinde N9 latansı 21.25 milisaniye (ms), N20 latansı 28.65 ms, sol mediyan sinir N9 latansı 20.25 ms, N20 latansı 23.70 ms olarak saptandı. Posterior tibial sinirden yapılan kayıtlamada ise P1 latansı sağda 52.00 ms solda 51.80 ms olarak saptandı ve bulgular bilateral fasikulus grasilis etkilenmesi lehine yorumlandı. Beyin sapı işitsel sistem incelemesinde; solda I-III-V dalgaların latansı sırası ile 1.6, 3.7, 5.5 ms sağda ise 1.2, 3.3, 5.9 ms olarak saptandı ve bulgular normal olarak yorumlandı. Vizüel sistem incelemesinde; bilateral P100 latansında gecikme saptandı (sağda P100 latansı 144 ms, solda P100 latansı 143 ms).

Olguda ACTH stimülasyon testi yapıldı. ACTH stimülasyon testinde 30 ve 60. dakikada kortizol düzeyinde artma ve ACTH düzeyinde düşme izlenmedi (Tablo 1).

Fiziki ve nörolojik bakı, laboratuvar verileri, elektrofizyolojik incelemeler, nörogörüntülemenin

TABLO 1: ACTH stimülasyon testi.

	Kortizol	ACTH
Bazal değerler	4,04	>1.250
30. dakika	4,8	>1.250
60. dakika	4,4	>1.250

ACTH: Adrenocorticotropic hormone.

birlikte değerlendirilmesi neticesinde AH (otoimmün) ve polinöropati tanısı alan olguya Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nın önerisiyle tedavide 1 mg/kg/gün dozunda metil prednilozon başlandı ve haftada 16 mg azaltılarak 16 mg/kg/gün dozuna kadar düşüldü. Metil prednilozon tedavisinin ikinci haftasında olgunun nörolojik bulgularında düzelme olmadı. AH'nın ve polinöropatinin aynı otoimmün kökenden kaynaklanabileceği düşünülmektedir polinöropati için 0,4 mg/kg/gün dozunda toplam beş doz intravenöz immünglobulin (IVIg) verildi. Spastik yürüme paternine yönelik olarak Baklofen 20 mg/gün başlandı. Ağrı ve uyuşmaları için Gabapentin 600 mg/gün başlanarak 1800 mg/gün dozuna kadar titre edildi.

Son nörolojik muayenesinde (metilprednilozon tedavisinin üçüncü haftasında ve IVIg tedavisinden bir hafta sonra) motor defisiti olmayan ve yürüme paterninde belirgin düzelme olan olgu metabolizma ve endokrinoloji bilim dalı ve kliniğimiz tarafından takibe alınmak üzere önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

AH ilk olarak 1855 yılında Thomas Addison tarafından böbrek üstü bezlerin destrüksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan yorgunluk, cilt renginde koyulaşma ve ölümle seyreden bir tablo olarak tanımlanmıştır.⁵

AH genellikle sinsi başlangıçlıdır. Travma, enfeksiyon veya cerrahi bir stresin tetiklediği bilinç kaybı, bulantı, kusma ve şok tablosunun eşlik ettiği akut adrenal krizle kendini gösterebilmektedir.^{6,7} Adrenal medulladan katekolaminler, korteksten ise glukokortikoidler, minerolokortikoidler ve adrenal androjenler salgılanmaktadır.⁸ AH'da adrenal korteksten salgılanan bu hormonların eksikliğine bağlı olarak klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. En sık görülen bulgular halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve ciltte pigmentasyon artışı olup, olgumuzda da bu yakınmalar mevcut olduğu görülmüştür.^{9,10} Hastalar hipotansiyona eğilimli olup olgumuzun kliniğe kabulünde tansiyon arteriyel değeri 100/60 mmHg olarak ölçülmüş ve izlemlerinde de düşük seyretmiştir. Laboratuvar bulguları anemi, lenfositoz, monositoz, eozonofili, hiponatremi, hiperpotasemi, hipoglisemi, üremi, kortizol düzeyinde düşüklük ve ACTH düzeyinde artmadır.¹¹ Olgumuzda normokrom normositer anemi, lenfositoz, monositoz, eozonofili yanı sıra alt sınırdaki serum sodyum düzeyi, serum kortizol ve DHEA-SO₄ düzeyi düşük, ACTH düzeyi yüksek saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde en sık neden olan Tüberküloz; PPD testi, akciğer grafisinde kavitasyon olmaması ve toraks BT'nin normal olması nedeni ile dışlanmıştır. İnfiltratif hastalıklar, tümöral patolojiler yapılan biyokimyasal ve radyolojik incelemeler sonucunda dışlanmıştır. Olgunun öyküsünde AH'na neden olabilecek ilaç kullanımı saptanmamıştır. Bütün bu bulgular ışığında mevcut durumun otoimmün kökenli olduğu düşünüldü.

AH'nın tedavisi temelde bir yerine koyma tedavisidir.⁷ Eksik olan glukokortikoid, minerolokortikoidler ve gerekirse adrenal androjenler

replase edilmelidir.¹² Glukokortikoid olarak kısa etkili hidrokortizon ile uzun etkili deksametazon veya prednizolon tercih edilebilmektedir. Minerolokortikoid replasmanı için sentetik bir minerolokortikoid olan Fludrokortizon verilmelidir. İlaçların doz ayarlaması için idrar kortizol ve serum ACTH düzeyleri kullanılmamaktadır. Adrenal yetmezlik belirtilerinde gerileme genellikle dozun yeterli olduğunu düşündürürken hastada Cushingoid belirtilerin ortaya çıkması ise dozun yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Serebral MRG'de korpus kallozum genusunda izlenen hiperintens lezyonun nedeninin hastalık sürecinde oluşan elektrolit bozukluklarına (hiponatremi) sekonder demyelinizasyon olabileceği ve mevcut piramidal bulgulara bu lezyonun neden olabileceğini düşünülmüştür.

Olgunun nörolojik muayenesinde çorap tarzında yüzeysel duyu kusuru nedeni ile yapılan ENMG'de aksonal yıkımın eşlik ettiği polinöropati bulguları saptandı. Olgunun polinöropati etiyojisine yönelik yapılan incelemelerde ek patolojik bulguya rastlanmadı. Sistemik hastalıklar nedeni ile gelişen polinöropatilerde mevcut hastalığın tedavisi polinöropatinin kontrol altına alınmasında önemlidir. Bu nedenle otoimmün kökenli AH için başlanan 1 mg/kg/gün dozunda metil prednizolon tedavisinden fayda görmemesi üzerine IVIg tedavisi verilmiş ve olgu bu tedaviden belirgin fayda görmüştür. Otoimmün hastalıklarda ve aksonal nöropatilerde IVIg kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir.¹³ Sonuç olarak olgumuzda var olan AH, polinöropati ve MRG'deki demiyelinizasyonun ortak bir otoimmün kökene sahip olabileceği düşünülerek sunulmaya değer bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Barohn RJ, Amato AA. Pattern Recognition Approach to Neuropathy and Neuronopathy Neurol Clin 2013;31(2):343-61.
2. Tunçbay T, Tunçbay E. Sistemik hastalıklarla görülen nöropatiler. Nöromusküler Hastalıklar. 2. Baskı. İzmir: MN Nedikal & Nobel; 2004. p.223-47.
3. Baslo MB. [Diabetic neuropathy]. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2010; 3(1):21-6.
4. Martí-Massó JF, Obeso JA, de la Puente E, Carrera N, Damiano A. [Acute polyradiculoneuritis and amyotrophic neuralgia in Addison's disease]. Rev Clin Esp 1981;163(1): 53-4.
5. Graner JL. Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. Can Med Assoc J 1985;133(9):855-7, 880.
6. Tanakol R. [Acute adrenal insufficiency]. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(7):31-8.
7. Varan Ö, Gürlek A. [Adrenal insufficiency, diagnosis and treatment: a systemic review]. Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(4): 200-7.
8. Kutlu M. [The hormones of the adrenal cortex]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(3):22-9.
9. Ertürk E. [Clinic of Addison's disease]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2009;2(1): 5-9.
10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 8. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. & Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti; 2015. p.81-9.
11. Karaca Z, Ortaköylüoğlu A, Ünlühızarcı K. [Laboratory methods used in diagnosis of Addison's disease and differential diagnosis]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2009;2(1):10-9.
12. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. Eur J Endocrinol 2009;160(5):719-29.
13. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. N Engl J Med 1999; 340(3):227-8.