

OLGU BİLDİRİMİ

Hiperkalseminin Nadir Bir Nedeni: Akut Adrenal Yetmezlik*

Nida UYAR¹, Burcu DİKEÇ GÖKÇE², Mehmet Ali EREN¹, Tevfik SABUNCU¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa.

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

ÖZET

Adrenal yetmezlik milyonda 35-60 arasında görülebilen nadir bir hastalıktır. Akut adrenal yetmezlik veya adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren bir durumdur. Akut adrenal yetmezlik sırasında çeşitli elektrolit bozukluklar görülebilirse de hiperkalsemi nadiren oluşmaktadır. Bu yazıda bilinç bulanıklığı nedeni ile başvurup hiperpigmentasyon, hipotansiyon ve hipoglisemi saptanarak adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik ile ilişkili ciddi hiperkalsemi tanısı konulan bir vakayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Adrenal kriz. Hiperkalsemi. Hiperpigmentasyon.

A Rare Cause of Hypercalcemia: Acute Adrenal Failure

ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a rare disease that can be seen 35-60 per million. Acute adrenal insufficiency or adrenal crisis is a life threatening situation that requires urgent intervention. Although acute adrenal insufficiency is accompanied by various electrolyte disturbances, hypercalcemia rarely occurs. In this article, we present a case admitted to the hospital with confusion that was diagnosed with adrenal insufficiency after the detection of hyperpigmentation, hypotension and hypoglycemia. and severe hypercalcemia associated with adrenal insufficiency.

Key Words: Adrenal crisis. Hypercalcemia. Hyperpigmentation.

Adrenal yetmezlik oldukça nadir görülür ve %70-90'ı otoimmün kökenlidir¹. Adrenal korteks hasarlandığında primer adrenal yetmezlik, hipotalamo-hipofizer sistemin hasarlanmasına bağlı olarak görüldüğünde ise sekonder/tersiyer adrenal yetmezlikten söz edilir¹. Primer adrenal yetmezlik kadınlarda ve 30-50 yaşları arasında daha sıktır². Her iki tabloda da başlangıçta kan kortizol düzeylerinde azalmalar olmaktadır. Adrenal yetmezlik teşhisi,

düşük bazal ve/veya uyarılmış serum kortizolü düzeylerini göstermek suretiyle yapılır^{1,2}. Akut adrenal yetmezlik (AAY) veya adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren bir durumdur². Adrenal yetmezlik tanısı konulması güçtür, fakat tanı konulduğunda tedavi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür.

Hiperkalsemi tanımı; plazma kalsiyum düzeyinin, laboratuvarın belirttiği referans aralığın üst sınırını aşması olarak tanımlanır. Hiperkalsemi hayatı tehdit edebilen ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hiperkalseminin birçok nedeni mevcuttur. Hiperkalsemi saptanan hastalarda hiperparatiroidi, malign hastalıklar, vitamin D intoksikasyonu, granümatöz hastalıklar, Hodgkin Lenfoma gibi ayırıcı tanıları akılda tutulmalı; tiyazid ve lityum gibi ilaç kullanımları dikkatli sorgulanmalıdır³. Hiperkalsemi nadiren akut adrenal yetmezlik esnasında görülür ve kortizol uygulaması birkaç gün içinde hiperkalsemiyi düzeltir⁴. Biz de bu yazıda akut adrenal kriz ve hiperkalsemi nedeniyle yatırılan ve uygun tedavi ile hiperkalsemi tamamen düzelen bir vakayı sunduk.

Geliş Tarihi: 21.Aralık.2021

Kabul Tarihi: 08.Şubat.2022

* 42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresinde (19-23 Mayıs 2021, Çevrimiçi) Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dr. Nida UYAR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Şanlıurfa.
Tel: 0537 394 06 86
E-posta: dnida3327@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgisi:

Nida UYAR: 0000-0002-5904-8178

Burcu DİKEÇ: 0000-0001-5282-3381

Mehmet Ali EREN: 0000-0002-3588-2256

Tevfik SABUNCU: 0000-0001-6504-5355

Olgu

27 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servise getirildi. Mental retardasyonu olduğu öğrenilen hastanın yakınlarından son 2 aydır halsizlik, yorgunluk, oral alım bozukluğu ve son 2 gündür giderek artan bilinç bulanıklığının olduğu öğrenildi. Ayrıca son zamanlarda ten renginin koyulaştığı belirtildi. Genel durumu orta ve uykuya meyilli olan hastanın fizik muayenesinde ateşi 36 °C, kan basıncı 80/40 mmHg, nabızı 110/ dk ve filiform saptandı. Ayrıca cilt ve ağız mukozası hiperpigmente, cildi soğuk ve terli, turgor ve tonusu azalmıştı. Diğer sistemlerin muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Hastanın kan tetkiklerinde; hemoglobin değeri 11 g/dL (normal: 12-18 g/dL), beyaz küre sayısı 9900/mm³ (normal: 3700-10300/mm³), trombosit sayısı 199000/mm³ (142000-424000), glukoz değeri 67 mg/dL, (normal:70-10 mg/dL), üre değeri 113 mg/dL (19-50 mg/dL), kreatinin değeri 4,3 mg/dL (normal:0.2-1.11 mg/dL), sodyum değeri 129 mEq/L (normal 135-145 mEq/L), potasyum değeri 5,6 mEq/L (normal:3,5-5,5 mEq/L), fosfor değeri 5,7 (normal: 2,3-4,7 mEq/L), kalsiyum değeri 14 mg/dl (normal: 8,4-10,2 mg/dl), ALT değeri 20 U/L (normal:0-55 U/L) olarak tespit edildi. Hastaya intravenöz olarak %0,9 serum fizyolojik ve %5 dextroz infüzyonu verildi. Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastanın yapılan kan testlerinde kortizol değeri <0,5 µg/dL (5-20 µg/dL), ACTH değeri 965 pg/mL (normal: 5-48 pg/mL), PTH değeri 12,1 pg/mL (normal: 18,5-88 pg/mL) ve 25-OH D vitamin değeri 15,3 ng/mL (30-60 ng/mL) saptandı. Tetkikleri sonucunda hastanın hipokortizolemisi ve ACTH yüksekliği tespit edildi. Hiponatremi, hiperkalemi, hipotansiyon, hipoglisemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperpigmentasyonu da olan hastaya primer adrenal yetmezliğe bağlı AAY tanısı konuldu. Metilprednizolon 20 mg 3x1 iv. şeklinde steroid tedavisine başlandı. Ayrıca hastaya orali açılıp hipotansiyonu ve hipoglisemisi düzelene kadar 3 gün boyunca günlük olarak 1000 cc serum fizyolojik ve 1000 cc %5 dextroz verildi. Bakılan tiroid fonksiyon testi ve otoantikörleri normal, çölyak antikörleri negatif saptandı. Ailesinde tüberküloz öyküsü olmayıp tüberkülin deri testi negatif bulundu. Viral serolojisi negatifti. Günlük idrar kalsiyumu atılımı 121 mg/gün (normal: 100-250 mg/gün) olarak hesaplandı. Serum ACE düzeyleri normaldi. Maligniteye bağlı hiperkalsemiyi ve granülomatöz hastalıkları ekarte etmek için çekilen abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve postero-anterior ve lateral akciğer grafileri normal saptandı. Abdomen BT'sinde adrenal bezde granülom ya da hemoroji saptanmadı.

Hastanın tedavisinin 3. gününde şuur bulanıklığının, hipotansiyonunun ve hipoglisemisinin düzeldiği;

tetkiklerinde sodyum ve potasyum değerlerinin de normal seviyelere geldiği gözlemlendi. Ayrıca hastanın takiplerinde kalsiyum seviyelerinin tedrici olarak düşüp normal seviyelere geldiği görüldü. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile hiperkalsemi açısından farklı bir etiyolojik neden bulunmayan hastanın kortizol tedavisi ile kalsiyum yüksekliğinin tamamen düzelmesi bize bu olguda hiperkalsemi nedeninin AAY olduğunu düşündürdü. Genel durumu ve laboratuvar değerleri tamamen düzelen ve mineralokortikoid ihtiyacı da olan hasta, tedavisi oral prednizolon 5mg 1x1 ve fludrokortizon 0,1 mg 1x1 şeklinde düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın laboratuvar bulgularının seyri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastanın laboratuvar bulgularının seyri.

Parametreler	Yatış sırasında	Tedavinin 1. günü	Tedavinin 2. günü	Tedavinin 4. günü
Kalsiyum (mg/dL)	14	12.5	10.4	9.9
Glukoz (mg/dL)	67	106	107	117
Sodyum (meq/L)	129	127	130	144
Potasyum (meq/L)	5.6	4.4	3.9	3.9
Kreatinin (mg/dL)	4.3	4.0	0.9	0.7
Fosfor (mg/dL)	5.7	5.1	2.2	2.1

Tartışma ve Sonuç

Adrenal yetmezlik halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlarla kendini gösteren ve kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır². Semptomların spesifik olmamasına ilaveten bazı olgular bu semptomların dışında nadir görülen laboratuvar ve klinik bulgularla da başvurabilmektedir. Akut böbrek hasarı ve olgumuzda olduğu gibi hiperkalsemi adrenal yetmezliğe nadiren eşlik eder. İdiyopatik adrenal yetmezliği olan 108 hastadan oluşan bir seride, sadece 6 (%5,5) hastada hafif hiperkalsemi saptanmıştır⁵. Hiperkalsemi ile birlikte akut böbrek hasarı görülen durumlarda, hiperkalsemi çeşitli mekanizmalar ile akut böbrek hasarını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle akut böbrek hasarının ciddiyeti hiperkalseminin derecesi ile ilişkilidir^{6,7}. AAY sırasında gelişebilen hiperkalseminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak muhtemel birkaç mekanizmadan bahsedilebilir. Adrenal yetmezlik hipovolemiye ve glomerüler filtrasyon hızında düşüğe neden olmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının azalması glomerüler kalsiyum filtrasyonunda azalmaya ve proksimal tübüllerden kalsiyum geri emiliminde artışa yol açarak hiperkalsemiye neden olur⁸. İkinci olarak, normal şartlarda kortizol hormonu aktif D vitamininin oluşmasından sorumlu olan 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini baskılamaktadır. Adrenal yetmezlik ile ortaya çıkan hipokortizolemi durumunda

Hiperkalsemi ve Adrenal Yetmezlik

bu enzim aktivitesi artar ve böylece aktif D vitamini aracılı barsak kalsiyum emilimi artar⁹. Son olarak da adrenal bezden salgılanan ve kan kalsiyum düzeyinde azalmaya neden olan stanniocalcin olarak adlandırılan parakrin bir hormonun düzeyi azalmaktadır. Bu durumda iskelet sisteminden kana kalsiyum akışını hızlandırmaktadır¹⁰.

Hiperkalseminin en sık nedenleri maligniteler ve primer hiperparatiroididir. Bunların dışında granümatöz hastalıklar (tübeküloz, sarkoidoz vb.), ilaç kullanımı, tirotoksikozis, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve immobilizasyon diğer nedenlerdir. Olgumuzda hiperkalsemiye neden olabilecek malign patolojiler açısından çekilen tüm batin ve toraks BT’de herhangi bir patolojiye rastlanmamış ve tümör belirteçleri negatif gelmiştir. 25-OH D vitamin seviyesi ve PTH düzeyi düşük tespit edilerek primer hiperparatiroidi ve D vitamini intoksikasyonu ekarte edilmiştir. Rifampin, flukonazol, fenitoin gibi ilaçların adrenal yetmezliğe neden olduğu bilinmektedir¹¹. Bizim olgumuz adrenal yetmezliğe veya hiperkalsemiye neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanılmıyordu. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi açısından bakılan idrarda kalsiyum seviyesi normal düzeyde tespit edilmiş ve bu tanıdan uzaklaşmıştır. Ayrıca kan testleri ve görüntüleme yöntemleri ile granülatöz hastalıkların varlığı dışlanmıştır. Batin BT görüntülemesinde adrenal bezlerde granülom, hemoraji veya metastaz saptanmadı. Tüm bunların sonucunda olgumuzda hiperkalsemi yapacak herhangi bir patoloji tespit edilememiş olup hiperkalseminin nedeni AAY olarak belirlenmiştir. Kortizol replasmanı ile hiperkalsemi düzelmektedir¹². Kortizol özellikle aktif D vitamini üreten tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi tedavisinde de başarılıdır ancak adrenal yetmezliğine bağlı hiperkalsemili olgularda olduğu gibi hızlı etki etmez¹³. Seung Won Ahn ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda hiperkalsemi ve akut böbrek yetmezliği ile başvurup akut adrenal yetmezlik tanısı alan hastaya 1,5 mg/kg dozunda i.v hidrokortizon tedavisi verilmiş ve bizim olgumuza benzer şekilde 3. gün hastanın hiperkalsemisi düzelmiştir¹⁴. Yine Shunsuke Yamada ve arkadaşlarının sunduğu bir olguda 300 mg/gün i.v hidrokortizon tedavisi 3 gün uygulanıp devamında 20 mg/gün oral hidrokortizon tedavisi sonrası kalsiyum düzeyi tedavinin 6. günü normale gelmiştir¹⁵. Bizim olgumuzda hiperkalsemi kortizon uygulamasının 4. gününde normale inmiştir. Ayrıca elektrolitleri de normal düzeylere gelmiş ve akut böbrek yetmezliği tablosu tamamen düzelmiştir.

Sonuç olarak, etiyojisi aydınlatılamayan hiperkalsemi vakalarının altında hipotansiyon, hipoglisemi ve elektrolit dengesizlikleri de eşlik ediyorsa adrenal yetmezlik tanısı akla gelmelidir. Adrenal yetmezliğin tedavisi için verilen kortizol replasmanı ile hiperkalsemi kolaylıkla düzelebilmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışma Olgu Sunumu olup etik kurul iznine gerek yoktur. Hastadan gerekli izinler alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.; Veri toplama ve işleme: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.; Son halinin gözden geçirilmesi: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir. N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.

Kaynaklar

- 1- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014;383(9935):2152-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
- 2- Betterle, C., Presotto, F. & Furmaniak, J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison’s disease in adults. *J Endocrinol Invest* 42, 1407–1433 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6>
- 3- Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 12: S3-S9, 2001.
- 4- Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6316–6322. doi: 10.1210/jc.2005-0675.
- 5- Nerup J. Addison’s disease-clinical studies: a report for 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 76: 127-141, 1974. doi: 10.1530/acta.0.0760127.
- 6- Araujo CA, Araujo NA, Daher EF, et al. Resolution of hypercalcemia and acute kidney injury after treatment for pulmonary tuberculosis without the use of corticosteroids. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(3):592–595. doi: 10.4269/ajtmh.11-0768. Epub 2013 Jan 21.
- 7- Williams PF, Thomson D, Anderton JL. Reversible renal failure due to isolated renal sarcoidosis. *Nephron*. 1984;37(4):246–249. doi: 10.1159/000183258.
- 8- Lee AS, Twigg SM. Opioid-induced secondary adrenal insufficiency presenting as hypercalcaemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150035. doi: 10.1530/EDM-15-0035.
- 9- Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723.
- 10- Kato A, Shinozaki S, Goga T, Hishida A. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency presenting with hypercalcemia in a patient on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):E32–E36. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00672-3.
- 11- Suzuki K, Nonaka K, Ichihara K, et al. Hypercalcemia in glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Jpn* 33: 203-209, 1986. doi: 10.1507/endocrj1954.33.203.
- 12- WALSER M, ROBINSON BH, DUCKETT JW Jr. The hypercalcemia of adrenal insufficiency. *J Clin Invest*. 1963 Apr;42(4):456-65. doi: 10.1172/JCI104734.
- 13- Terri G. Davidson, Pharm.D., BCOP, FASHP, FCCP, Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 58, Issue suppl 3, 1 November 2001, Pages S8–S15. doi: 10.1093/ajhp/58.suppl_3.S8.
- 14- Ahn SW, Kim TY, Lee S, Jeong JY, Shim H, Han YM, Choi KE, Shin SJ, Yoon HE. Adrenal insufficiency presenting as hypercalcemia and acute kidney injury. *Int Med Case Rep J*. 2016 Jul 29;9:223-6. doi: 10.2147/IMCRJ.S109840.

- 15- Yamada, S., Arase, H., Morishita, T. et al. Adrenal crisis presented as acute onset of hypercalcemia and hyponatremia triggered by acute pyelonephritis in a patient with partial hypopituitarism and pre-dialysis chronic kidney disease. *CEN Case Rep* 8, Nov 2019, 83–88. doi.org/10.1007/s13730-018-0371-9.