

RENAL AMİLOİDOZİSLİ HASTALARDA ADRENAL BEZLERİN HORMONAL VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ: SUBKLİNİK ADRENOKORTİKAL YETERSİZLİĞİN BELİRLENMESİNDE DÜŞÜK DOZ ACTH UYARI TESTİNİN ÖNEMİ

HORMONAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION OF ADRENAL GLANDS IN PATIENTS WITH RENAL AMYLOIDOSIS: IMPORTANCE OF LOW DOSE ACTH STIMULATION TEST FOR ASSESSMENT MILD ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY

Dr. Zübeyde Gündüz, Dr .Ahmet Candan Durak* Dr.Fahri Bayram**, Dr. Ahmet Tutuş***
Dr. Mehmet Büyükberber** , Dr.Cengiz Utaş** , Dr. Fahrettin Keleştimur**
Dr. Ruhan Düşünsel, Dr. Selim Kurtoglu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri, Radyoloji*, iç Hastalıkları**, Nükleer Tıp*** Anabilim Dalları , KAYSERİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı renal amiloidozisli hastalarda adrenal bezlerin hormonal ve radyolojik olarak değerlendirilmesi ve eğer varsa hafif adrenal yetersizliğinin belirlenmesinde düşük doz ACTH uyarı testinin önemini göstermektir. Çalışmaya 14 renal amiloidozisli hasta ile 10 sağlıklı kişi alınarak her birine 15 gün arayla 1 µg'lık düşük doz ve 250 µg'lık standart doz Synacthen ile intravenöz ACTH uyarı testi yapıldı. Bazal değer de dahil Synacthen verilmesinden sonraki herhangi bir kortizol değerinin 18.0 µg/dl (500 nmol/L)'den yüksek olması normal adrenal fonksiyon olarak değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerin hepsi, amiloidozisli hastaların 13'ü yukarıdaki kriteri sağlarken; amiloidozisli bir hastanın düşük doz ACTH uyarısına kortizol cevabı yetersizdi. Bu hasta yüksek doz ACTH uyarısına ise yeterli kortizol cevabı sağladı. Pik serum kortizol cevapları dozlar arasında ve gruplar arasında farklılık göstermezken, her iki grupta da standart doz ACTH uyarısından sonra pik düzeylere ulaşma zamanı daha geçti. Adrenal bez büyüklükleri bilgisayarlı tomografi ile ölçüldü ve hasta grubunda sol adrenal bezin maksimal genişliği kontrol değerlerden anlamlı olarak daha fazla bulundu (p=0.01). Bu bulgular amiloidozisli hastalarda amiloid birikimine bağlı olarak adrenal bezlerin büyüdüğünü ve bu hastalarda subklinik adrenal yetersizliğin araştırılmasında düşük doz ACTH uyarı testinin daha duyarlı ve kullanılabilir olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Amiloidozis, Adrenal tutulum, ACTH uyarı testi, Adrenal bezlerin bilgisayarlı tomografisi

SUMMARY

The aim of the present study was to evaluate the usefulness of low dose ACTH stimulation test for both assessment of adrenal function and determination mild adrenal insufficiency, and to determine adrenal gland sizes radiologically in patients with renal amyloidosis. 14 patients with renal amyloidosis as patient group and 10 healthy subjects as control group were included in the study, and intravenous ACTH stimulation tests were performed with 15 days interval as 1 µg low dose and 250 µg high dose. The criteria for normal response to ACTH stimulation test were determined as peak Cortisol level higher than 18.0 µg/dl (500 nmol/L). All healthy controls and 13 of 14 patients with amyloidosis had at least one of above mentioned criteria; but serum Cortisol response to low dose ACTH stimulation test in patients with amyloidosis was insufficient. This patient responded sufficiently to high dose ACTH stimulation test. Although no difference was seen in peak serum Cortisol response between doses and groups, time for reaching peak levels after high dose ACTH stimulation test were delayed in both groups. In our study adrenal gland sizes were assessed with CT and left adrenal gland's maximal width were significantly higher in patient group (p=0.01). Our findings support that in patients with renal amyloidosis adrenal gland were increased in size, and in these patients low dose ACTH stimulation test is sensitive and useful for detecting mild adrenal insufficiency.

Key Words: Amyloidosis, Adrenal involvement, ACTH stimulation test, Adrenal gland CT

GİRİŞ

Amiloidozis hiyalen, eozinofilik ve mukopolisakarit içeren proteinöz bir maddenin doku ve organlarda birikimi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (1). Amiloid hemen her organda depolanabilmekle birlikte, böbrek tutulumu prognozu belirleyen organ tutulumudur. Proteinim, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği sık bulgularıdır (2,3). Adrenal tutulum ise otopsi çalışmalarında değişik serilerde %47-96 oranında bildirilmekle birlikte amiloidozis aşikar primer adrenokortikal yetmezliğin nadir bir nedeni olarak bilinmektedir (2,4,5). Amiloidozisde adrenal fonksiyonların araştırılmasında standart 250 µg ACTH-(1-24) uyarı testi kullanılmıştır (2,4,6). Farmakolojik dozlarda ACTH uyarısı sağlayan bu testin adrenal korteksin maksimal sekretuar kapasitesinin değerlendirilmesinde yararlı olduğu ve subklinik adrenokortikal yetersizliğin gözden kaçmasına neden olabileceği bildirilmektedir (7,8). Diğer taraftan, adrenal bez tutulumunu işaret eden radyolojik çalışmaya da rastlanılmamıştır. Bu çalışmada; renal amiloidozisli hastalarda adrenal korteks tutulumunu değerlendirmek için düşük ve standart doz ACTH uyarı testlerine serum kortizol cevabı ölçüldü ve adrenal bezlerin boyutları bilgisayarlı tomografi (BT) belirlendi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya daha önce böbrek ve/veya rektal biyopsi ile amiloidozis tanısı alan, proteinüri, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği şeklinde böbrek tutulum bulguları bulunan yaşları 10-53 (30.2±13.3) yıl arasında değişen 9'u kadın, 5'i erkek 14 hasta alındı. Hastaların 2'si proteinürik iken, 5'inde nefrotik sendrom, 7'sinde kronik böbrek yetmezliği bulguları vardı ve böbrek yetmezliği olan hastaların 2'si de kronik diyaliz programında idi. Kontrol grubu olarak ACTH uyarı testi için yaşları 21-51 (39.3±12.6) yıl olan 7'si kadın, 3'ü erkek 10 sağlıklı kişi, radyolojik değerlendirme için yaşları 10-52 (31.5±10.9) yıl olan 12'si kadın, 10'u erkek 22 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alındı.

Hormonal Değerlendirme: ACTH uyarı testi gece boyunca açlığı takiben sabah saat 08-10 arasında bir sentetik ACTH-(1-24) olan Synacthen (Ciba Geigy Ltd, Germany) kullanılarak yapıldı. Düşük doz ACTH testi ise 1

µg Synacthen i.v. verilerek yapıldı ve ilk uygulanan testi. Bu testi takiben 15 gün sonra 250 µg Synacthen i.v. verilerek standart ACTH testi yapıldı. Her iki test sırasında bazal serum kortizol düzeyi için kan örneği alındıktan sonra ACTH verilmesini takiben 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda serum kortizol ölçümü için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınır alınmaz santrifüj edildi ve elde edilen serumlar ölçüm gününe kadar 20°C de saklandı. Serum kortizol düzeyleri radioimmünassay yöntemi (Amerlex, UK) ile ölçüldü. Ölçüm sırasında ve ölçümler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %3.5 ve %5.2 idi. ACTH verilmesinden önce ve sonra pik serum kortizol düzeyinin en az 18.0 µg/dl (500 nmol/L) olması ACTH uyarı testine normal cevap olarak kabul edildi.

Radyolojik Değerlendirme: Adrenal bezlerin boyutlarının ölçümü üçüncü kuşak Toshiba XT Scanner ile 2 mm'lik kesitler alınarak yapıldı. BT ölçümleri aynı araştırmacı (ACD) tarafından yapıldı. BT değerlendirmesinde Vincent ve ark.nın (9) yöntemi kullanılarak bezin maksimal genişliği ile medial ve lateral bacaklarının genişliği ölçüldü.

Çalışmaya başlarken çocuk hastaların ebeveynlerinden, erişkin hastaların kendilerinden çalışma-için izin alındı, istatistiksel analizlerde Student t testi kullanıldı. Veriler ortalama± standart sapma olarak verildi.

SONUÇLAR

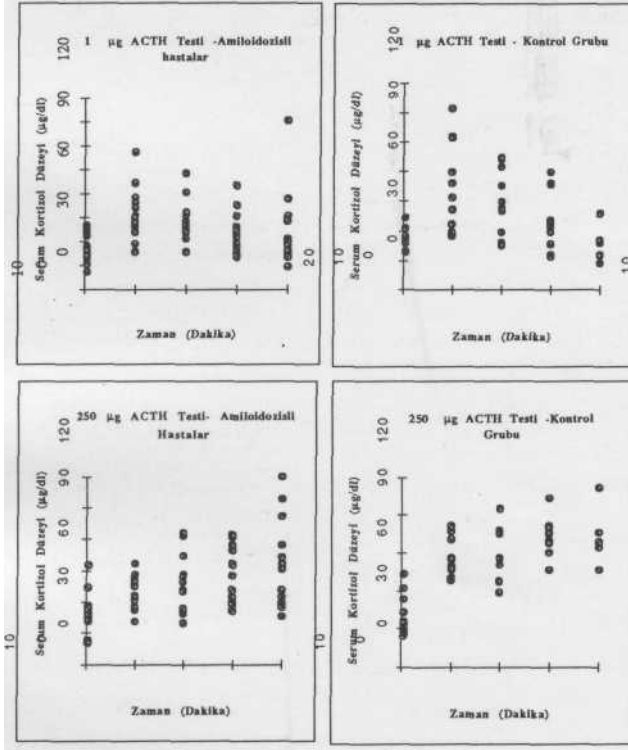
Düşük doz ACTH uyarı testi: Bazal serum kortizol düzeyleri, ACTH uyarısına pik serum kortizol cevapları ve pik kortizol düzeylerine ulaşma zamanları açısından amiloidozisli hastalar ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı (p>0.1) (Table D). ACTH uyarısından sonra 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda elde edilen

T a b l o 1 D ü ş ü k ve yüksek doz ACTH uyarı testlerine serum kortizol (µg/dl) cevapları

	Hasta Grubu (n=14)		Kontrol Grubu (n=10)	
ACTH test dozu	µg	250 µg	250 µg	250 µg
Serum kortizol				
Bazal değer	17.53±5.6	15.86±6.9	16.93±3.4	13.75±5.4
Pik değer	33.07±10.8	32.61±12.8	36.50±15.1	36.05±16.1
Artış miktarı	15.61±11.5	16.68±11.2	19.33±14.5	22.30±7.3
Pik zamanı (dak)	49.29±30.2	99.23±25.6 [#]	39.00±14.5	87.00±26.3*

Düşük doz ACTH testine göre p[#]<0.01 ve p* < 0.001

serum kortizol düzeyleri de her iki grup arasında benzerdi ($p>0.1$) (Şekil 1). Hastalar lek tek değerlendirildiğinde kronik böbrek yetmezliği olan bir hastanın ACTH uyarı testine kortizol cevabı yetersiz bulundu. Bu hastanın 250 µg ACTH uyarısına kortizol cevabı ise normal sınırlarda idi.



Şekil 1. Amiloidozisli hastalar ve kontrol grubunda düşük ve standart doz ACTH uyarı testlerine serum kortizol cevapları

Standart doz ACTH uyarı testi: 250 µg ACTH uyarı testinde elde edilen serum pik kortizol düzeyleri ve pik kortizol düzeylerine ulaşma zamanları her iki grupta benzer bulunurken ($p>0.1$) (Tablo I), 30. dakikada elde edilen kortizol düzeyi amiloidozisli hastalarda daha düşüktü ($p=0.01$) (Şekil 1).

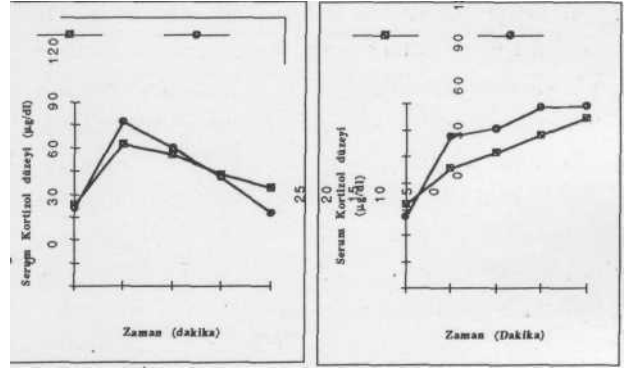
Düşük ve standart doz ACTH uyarı testlerinde elde edilen serum kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında amiloidozisli hastalarda düşük dozdan sonra 30. dakikadaki kortizol düzeyleri daha yüksekti ($p<0.01$) (Tab-

Tablo II. Adrenal bezlerin bilgisayarlı tomografi ile ölçümü

	Amiloidozisli hastalar (n=14)			Kontrol grubu (n=22)		
	Maksimal genişlik (mm)	Medial bacak genişliği (mm)	Lateral bacak genişliği (mm)	Maksimal genişlik (mm)	Medial bacak genişliği (mm)	Lateral bacak genişliği (mm)
SAĞ	6.11±2.4	4.13±1.7	3.73±2.4	4.93±1.3	4.11± 0.8	3.54±0.8
SOL	8.70±2.9	4.59±1.4	4.18±1.5	6.76±1.5*	4.09±0.9	3.78±0.9

$p^*=0.01$

lo I). Buna karşılık standart doz ACTH uyarısından sonra amiloidozisli hastalarda 120. dakikada, kontrol hastalarda 90. ve 120. dakikalarda daha yüksek kortizol düzeyleri elde edildi ($p<0.05$ ve $p=0.01$) (Tablo I, Şekil 2).



Şekil 2: Amiloidozisli hastalar ve kontrol grubunda düşük ve standart doz ACTH uyarısından sonra serum kortizol düzeylerindeki artış miktarları

Radyolojik bulgular: Renal amiloidozisli hastalarda sağ adrenal bezin medial ve lateral bacaklarının genişliği ile bezin maksimal genişliğinin ölçümü istatistiksel olarak kontrollerden farklı olmamakla birlikte bezin maksimal genişliği rakamsal olarak hasta grubunda daha büyüktü ($p>0.1$ ve $p>0.05$). Sol adrenal bezin maksimal genişliği ise kontrol değerlerden anlamlı olarak büyüktü ($p=0.01$) (Tablo II). Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmakta olan bir hastada ise sol adrenal bezde kalsifikasyon tesbit edildi.

TARTIŞMA

Amiloidozis sistemik bir hastalık olup; otopsi çalışmalarında adrenal bez tutulumunun sık olduğu bildirilmektedir (2,4). Ancak adrenal bezlerde yoğun amiloid birikimine rağmen, özellikle Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili amiloidozis nadiren primer adrenokortikal yetmezlik nedeni olmaktadır (3). Bununla birlikte amiloidozisli hastalarda adrenal yetmezlikten ölüm de bildi-

rilmiştir (2). Bu nedenle standart ACTH uyarı testi kullanılarak yapılan bazı hormonal çalışmalarda amiloidozisli hastaların bir kısmında subklinik adrenal yetersizlik gözlenmiştir (4,6).

Adrenokortikal yetersizliğin araştırılmasında 250 µg ACTH-(1-24) kullanılarak yapılan standart ACTH uyarı testi uzun yıllardan beri kullanılmakla birlikte fizyolojik sınırlarda ACTH dozlarının da doza bağımlı olarak adrenokortikal sekresyonu uyardığı gösterilmiştir (7). Diğer taraftan Brodie ve ark (8) subklinik düzeyde adrenal bez rezervinin azaldığı durumlarda düşük doz ACTH testinin standart doz testten daha duyarlı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle bu çalışmada renal amiloidozisli hastalarda subklinik adrenokortikal yetersizliğin belirlenmesinde düşük doz ACTH testinin duyarlılığını araştırmak amacıyla düşük ve standart doz ACTH uyarı testlerine serum kortizol cevapları değerlendirildi. Çalışma grubumuzda Arık ve ark. (4) nın bulgularının aksine bir hasta dışında hem düşük hem de standart doz ACTH'a kortizol cevapları normaldi. Düşük doz ACTH'a yetersiz kortizol cevabı gösteren bu hastada ise standart doz ACTH'a cevap normal sınırlarda idi ve bu hastanın adrenal rezervinin azaldığı kabul edildi. Arık ve ark. (4) ise standart doz ACTH uyarı testi uyguladıkları çalışma gruplarında %46 oranında yetersiz kortizol cevabının olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda daha önce sağlıklı kişilerde (7) ve inhale steroid tedavisi alanlarda (8).yapılan iki ayrı çalışmada bildirilen bulgulara benzer şekilde standart doz ACTH testinin uyarım süresi daha uzun ve pik serum kortizol düzeylerine ulaşma zamanı daha gecikmiş bulundu. Bu durum serum ACTH yüksekliğinin daha uzun süre devam etmesi nedeniyle kortizol sekresyonunun uzaması ve kortizolün birikimine bağlanmıştır (7,8).

Çalışmamızda renal amiloidozisi olan hastalarda sol adrenal bezin maksimal genişliği kontrol değerlerden daha büyük idi. istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte sağ adrenal bezin maksimal genişliği de daha büyük idi. Bu bulgu hastalarımızda hormonal çalışmaların genel olarak normal olmasına karşın adrenal bezlerde amiloid birikimi olduğunu desteklemektedir. Adrenal bez bacaklarında kortikal dokunun, gövdesinde de medüller dokunun hakim olduğu bilinmektedir (9). Hastalarımızda adrenal bezlerin gövdelerinin büyük olması amiloid birikiminin esas olarak medüllada olabileceğini ve dolayısıyla ACTH uyarısına kortizol cevabı üzerine etkisinin de az olabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak; amiloidozisde subklinik adrenal yetersizlik çok nadir olup; adrenokortikal yetersizliğin araştırılmasında düşük doz ACTH uyarı testi daha duyarlı ve daha ucuz bir tanı yöntemidir. Radyolojik bulgularımız ise bu hastalarda amiloid birikimin esas olarak bezlerin gövdesinde olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Tınaztepe K, Güçer Ş. Çocukluk çağında renal amiloidozis. 25 yıllık deneyimle konunun yeniden gözden geçirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995; 38:597-612.
2. Danby P, Harris KPG, Williams B, Feehally J, Walls J. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid. Q J Med 1990; 76: 915-922.
3. Zemer D, Livneh A, Pras M, Sohar E. The kidney in familial mediterranean fever. Contrib Nephrol 1993; 102: 187-197.
4. Arık N, Taşdemir I, Karaaslan Y, Yasavul Ü, Turgan Ç, Çağlar Ş. Subclinical adrenocortical insufficiency in renal amyloidosis. Nephron 1990; 56: 246-248.
5. Shapiro M, Zalewski S, Steiner Z, et al. Adrenal insufficiency in a general hospital over a 14- year period. Isr J Med Sci 1984; 20: 381-387.
6. el-Reshaid KA, Hakim A A, Hourani HA, Seshadri MS. Endocrine abnormalities in patients with amyloidosis. Renal Failure 1994; 16: 725-730.
7. Daidoh H, Morita H, Mune T, et al. Responses of plasma adrenocortical steroids to low dose ACTH in normal subjects. Clin Endocrinol 1995; 43: 311-315.
8. Broide J, Soferman R, Kivity S, et al. Low - dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1243-1246.
9. Vincent JM, Morrison ID, Armstrong P, Reznick RH. The size of normal adrenal glands on computed tomography. Clin Radiol 1994; 49: 453-455.