

Prader-Willi Sendromlu Olguda Farklı Bir Santral Adrenal Yetmezlik Kliniği: Kalp Yetmezliği ve Ödem

An Unusual Presentation of Central Adrenal Insufficiency in a Patient with Prader-Willi Syndrome: Heart Failure and Edema

Sezer ACAR,^a
Hale TUHAN,^a
Ayhan ABACI,^a
Ece BÖBER,^a
Korcan DEMİR^a

^aÇocuk Endokrinolojisi BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:

Sezer ACAR
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.acarsezer@gmail.com

ÖZET Prader-Willi sendromu (PWS) obezite, boy kısalığı, hipogonadizm ve hafif-orta mental gerilik ile karakterize nadir görülen genetik bir hastalıktır. Paternal aktarılan 15q11-q13 gen bölgesinde delesyon, uniparental dizomi veya genomik imprinting defektleri sonucunda oluşan ekspresyon yetersizliği PWS'ye yol açmaktadır. Bu hastalıkta ortaya çıkan endokrinolojik bozuklukların temelinde hipotalamik fonksiyon bozukluğu yatmaktadır. Bunların içinde, hayatı tehdit edici özelliği olan santral adrenal yetmezlik PWS'li hastalarda sık görülmektedir. Özellikle hafif enfeksiyonlar ile adrenal yetmezlik kliniği belirgin hale gelebilmektedir. Sık görülmesine rağmen, klinik bulgularının belirgin olmaması nedeni ile santral adrenal yetmezlik yeterince tanınamamaktadır. Bu vaka sunumunda, santral adrenal yetmezliğe bağlı olarak vücutta yaygın ödem, solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği gelişen 15 yaşındaki PWS'li bir olguyu sunarak, PWS'li olgularda adrenal yetmezliğin asemptomatik olgularda belirli aralıklarla taranması gerekliliğine dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Prader-Willi sendromu; santral adrenal yetmezlik; glukokortikoid, hipotalamik disfonksiyon; ödem

ABSTRACT Prader-Willi syndrome is a rare genetic disorder clinically characterized obesity, short stature, hypogonadism, and mild-moderate mental retardation. Inadequate expression of paternally inherited genes in the 15q11-q13 region due to deletion, genomic imprinting, and uniparental disomy lead to PWS. The endocrinologic deficiencies occurring in the disease are based on hypothalamic dysfunction. Among them, central adrenal insufficiency, a possible life-threatening condition, is frequently seen in PWS. Overt adrenal insufficiency may occur especially during mild infections. Central adrenal insufficiency is inadequately recognized due to indefinite findings, although it is seen very common. In this case report, we aimed to emphasize the requirement of screening adrenal insufficiency in asymptomatic patients with PWS in certain periods by presenting a 15-year-old patient with PWS who developed edema, respiratory distress, and heart failure due to the central adrenal insufficiency.

Key Words: Prader-Willi syndrome; central adrenal insufficiency; glucocorticoid; hypothalamic dysfunction; edema

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S56-S59

Prader-Willi sendromu (PWS), infantil dönemde hipotoni, beslenme bozukluğu ve malnütrisyon; çocukluk ve ergenlik döneminde hiperfaji, obezite, boy kısalığı, hipogonadizm, psikomotor gerilik ve uyku bozukluğu ile ilişkili bir hastalıktır. Genetik temeli, paternal aktarılan 15.

kromozomun q11-q13 bölgesinde delesyon (en sık), uniparental dizomi veya imprinting defekti ile ortaya çıkan ekspresyon bozukluğuna dayanmaktadır.^{1,2} Bu hastalığın kliniğindeki durdurulamayan açlık, vücut sıcaklığı değişkenliği, hipogonadizm ve büyüme hormon eksikliği bulgularının temelinde hipotalamo-hipofizer fonksiyon bozukluğu yatmaktadır. PWS'li hastaların tüm yaşamları boyunca ani ölüm riski %3 olarak bildirilmiştir.³ Bu hastalardaki ölümlerin bir kısmı sepsis ve obezite komplikasyonları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, obstrüktif uyku apne sendromu, kardiyopulmoner hastalıklar) ile ilişkilendirilmekle beraber bir kısmının sebebi ortaya konulamamıştır.³ Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın etkin çalışmaması nedeniyle adrenal bezlerde atrofi gelişmekte ve zaman içinde adrenal yetmezlik ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda farklılıklar olmakla birlikte, Wijngaarden ve ark. PWS hastalarındaki santral adrenal yetmezlik sıklığını %60 olarak bildirmişlerdir.⁴ Glukokortikoid eksikliği durumunda, serbest su klirensi, kardiyovasküler tonus ve anjiyotensin düzeyi azalmaktadır. Bunun sonucunda vücut, serbest su birikiminin arttığı ve kardiyovasküler kontraktilitenin bozulduğu bir kısır döngüye girmektedir. Bu makalede, PWS nedeni ile takip ettiğimiz bir olguda yaygın ödem, solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliğine yol açan santral adrenal yetmezlik kliniği sunulmuş ve tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

PWS tanısı ile takipli 15 yaşındaki erkek olgu üç gün içinde ortaya çıkan halsizlik, ayakta duramama, nefes almada zorluk ve vücudunda şişlik şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinden, doğum ağırlığı 4000 gr [0,92 standart sapma skoru (SDS)], boyunun 50 cm (0,0 SDS) olduğu, obstrüktif uyku apnesi nedeni ile CPAP (Continuous positive airway pressure) tedavisi gördüğü ve bir yıl önce başka bir merkezde obeziteye yönelik bariyatrik cerrahi (sleeve gastrektomi) yapıldığı öğrenildi. Ailede benzer öykü ve anne-baba arasında akrabalık yoktu. Kendisinden büyük, sağlıklı iki kız kardeşinin olduğu ve ailenin üçüncü çocuğu olarak doğ-

duğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 152 kg (4,5 SDS), boyu 143 cm (-2,0 SDS), vücut kitle indeksi 74,7 kg/m² (3,2 SDS), vücut sıcaklığı 36,9°C, solunum sayısı 32/dakika, oksijen saturasyonu %93, kan basıncı 118/78 mm/Hg, pretibial gode bırakan ödem (2+), solunum seslerinde kaba-laşma saptandı. Pubertal değerlendirmesinde, testisler bilateral 3 ml, pubik kıllanma evre 3 olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde lökosit, C-reaktif protein (CRP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) yüksekliği ve sodyum düşüklüğü saptandı (Tablo 1). Ekokardiyografisinde sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk saptandı [ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40]. Batın ultrasonografisi ciddi abdominal yağlanma nedeni ile etkin yapılamadı. Hastaya pnömoni tanısı ile 5 L/dakika oksijen, nebülize salbutamol, yaşına uygun hidrasyon sıvısı, inotrop (dobutamin 10 µg/kg/dk) desteği, antibiyotik (sulbaktam-ampisilin) ve diüretik (furosemid) tedavileri başlandı. Adrenal yetmezlik ön tanısı ile bakılan adrenokortikotropin (ACTH) düzeyi 40 pg/ml (normal 0-46 ng/mL), bazal kortizol 8,67 µg/dL (6,7-23 µg/dL) olarak ölçüldü. İki ayı düşük doz ACTH (1 µg/m²) uyarı testinde zirve kortizol yanıtları 12,19 ve 10,63 µg/dL (normal >18 µg/dL) olarak ölçüldü. Adrenal yetmezlik tanısı ko-

TABLO 1: Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri.

Laboratuvar parametresi	Düze-yi	Normal aralı-ğı
Lökosit (x10 ³ /µL)	12,5	4,5-10,3
C-reaktif protein (mg/L)	35,9	0,2-5,0
Glukoz (mg/dL)	95	70-100
Kan üre azotu (mg/dL)	15,6	6-20
Kreatinin (mg/dL)	0,51	0,67-1,17
Alanin aminotransferaz (U/L)	245	0-50
Aspartat aminotransferaz (U/L)	199	0-50
Albümin (g/dL)	3,13	3,8-5,4
Kalsiyum (mg/dL)	8,44	8,8-10,8
Sodyum (mmol/L)	135	138-145
Potasyum (mmol/L)	5,05	3,5-5,1
Klorür (mmol/L)	100	98-107
Serbest T4 (ng/dL)	0,94	0,50-1,51
Tiroid stimüle edici hormon (TSH) (IU/mL)	2,01	0,34-5,60
Kan pH	7,32	7,35-7,45
Parsiyel CO ₂ basıncı (mmHg)	51,8	35-45
Bikarbonat (HCO ₃) (mmol/L)	24,8	12-16

nularak stres dozunda (30 mg/m²/gün üç dozda) hidrokortizon tedavisi başlandı. Hidrokortizon tedavisinin ardından üçüncü gününde solunum sıkıntısı geriledi ve destek tedavileri kesildi. Tedavinin birinci haftasında ödemleri tamamen geriledi, karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara geldi. Taburcu olmadan önce yapılan kontrol eko-kardiyografisinde EF %55 olarak ölçüldü. Genel durumu düzelen ve destek tedavileri kesilen olgu idame hidrokortizon tedavisi (10 mg/m²/gün) ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

PWS'de endokrin ve metabolik bozukluklarının temelini hipotalamik fonksiyon bozukluğu oluşturmaktadır. Santral adrenal yetmezlik, PWS'de hipotalamik fonksiyon bozukluğunun bir bulgusu olarak rapor edilmektedir.⁴ PWS hastalarındaki adrenal yetmezlik sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Winjgaarden ve ark. 25 PWS'li olguda, diürenal tükürük kortizol düzeylerini normal saptamalarına karşılık, metirapon testi sonucu olguların %60'ında santral adrenal yetmezlik rapor etmişlerdir.⁴ Bu çalışmada, PWS'de olgularında adrenal yetmezliğin ancak stres koşullarında aşırı olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Hastamızda, adrenal yetmezlik kliniği alt solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni) sırasında belirgin hale gelmiştir. Grugni ve ark. düşük doz ACTH testi ile inceledikleri 53 PWS olgusunda, adrenal yetmezlik sıklığını %7,5 olarak bildirmişlerdir.⁵ Nyunt ve ark. ise düşük doz ACTH ile adrenal yetmezliği değerlendirdikleri bir çalışmada (41 olgu) tüm olgularda kortizol yanıtını normal saptamışlardır.⁶ PWS hastalarında sıklıkla görülebildiği bildirilen adrenal yetmezliğin tanısında bazal kortizol ve ACTH düzeyleri çoğu zaman yeterli olmamaktadır. HPA aksını değerlendirecek dinamik testler kullanılmalıdır. Tarama amaçlı düşük doz ACTH testinin kullanılması ve testin normal saptanması durumunda düşük doz ACTH testinin 2-4 yıl ara ile tekrarlanması ve ilk teste yeterli yanıt alınmaması durumunda testin ikinci kez insülin tolerans testi, metirapon testi, standart doz ACTH testi ile

doğrulanması veya düşük doz ACTH testinin tekrarlanması önerilmektedir.⁵

Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak adrenal bezler süreç içerisinde atrofiye gidebilir. Ayrıca başlangıçta adrenal yanıtları normal olsa da HPA hipofonksiyonu nedeni ile zaman içinde adrenal bezlerde atrofi ortaya çıkabilir. Buna paralel olarak Stevenson ve ark. hafif-orta enfeksiyondan sonra hızla kötüleşip kaybedilen dört PWS'li olgunun yapılan otopsislerinde, olguların tamamında adrenal bez atrofi saptadıklarını bildirmişlerdir.⁷ Hastamızın yapılan batın ultrasonografisinde, adrenal bezler abdominal yağlanma nedeni ile değerlendirilemedi.

Adrenal yetmezlik denildiğinde genellikle bu hastalığın ana bulgularını oluşturan glukokortikoid eksikliği anlaşılmaktadır. Glukokortikoidler vücut için esansiyel hormonlardır. Vücuttaki birçok yapım ve yıkım döngüsünde etkin rol oynayan glukokortikoidler, çeşitli mekanizmalar ile serbest su döngüsünü artırmaktadır. Bu mekanizmalar (i) anti-diüretik hormonun geri-bildirim etkisini baskılanması, (ii) kardiyovasküler tonusun arttırılarak glomerüler filtrasyonun artması, (iii) böbreklerde akuaporin-2 ekspresyonunun azaltılmasıdır.^{8,9} Santral adrenal yetmezlik saptadığımız olgumuzdaki mevcut ödem, ılımlı hiponatremi, sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma patogenezi bu mekanizmalar ile açıklanabilir. Adrenal yetmezlik tanısı ile stres dozunda hidrokortizon tedavisi başladığımız hastanın klinik bulgularında dramatik düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, adrenal yetmezlik farklı hastalıklarda farklı klinik bulgular ile kendini gösterebilir. Bu olgu raporu ile (i) PWS olgularında adrenal yetmezliğin hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak zaman içerisinde gelişebileceğine, (ii) hafif enfeksiyonlar ile kliniğin ortaya çıkabileceğine, (iii) bu hastaların düzenli aralıklarla adrenal yetmezlik açısından dinamik testler ile değerlendirilmesi gerekliliğine ve (iv) erken tedavinin mortalite riskini azaltabileceğine dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(14):1-20.
2. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(1):3-13.
3. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 2001;38(11):792-8.
4. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patient with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5): 1649-54.
5. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3): 371-8.
6. Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, Wu JY, Leong GM, Verge CF, et al. Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):E464-7.
7. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, et al. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A* 2004;124A(2):158-64.
8. Miller WL, Achermann JC, Fluck CE. The adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3thed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier; 2008. p.444-511.
9. Sarivasta A, Majzoub JA. Disorders of water homeostasis. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 5thed. New York: Informa Health Care; 2007. p.651-962.