

Hipokalemik Paralizi ile Klinik Belirti Veren Adrenokortikal Karsinom Olgusu

Serpil Salman¹, Özlem Sezgin Meriçliler¹, Gül Başaran¹

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Sunulan olgu, hipokalemik paralizi nedeni ile araştırılırken glukokortikoid ve muhtemelen aldosteron- salgılayan adrenokortikal kanser tespit edilen 52 yaşında kadın hastadır. Adrenal kanserler çok nadir tümörlerdir ve prognozları oldukça kötüdür. Hastalığın ağır hipopotasemi ile ortaya çıkması ise daha da seyrek görülen bir durumdur. Hasta, nadir bir olgu olmasının yanı sıra hipopotasemi saptanan bir kişide araştırılması gereken endokrinolojik problemlere dikkat çekmek amacı ile sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: adrenokortikal kanser, hipopotasemi, paralizi

A CASE WITH ADRENOCORTICAL CARCINOMA PRESENTED WITH HYPOKALEMIC PARALYSIS

ABSTRACT

The presented case is a 52-year-old woman diagnosed with a glucocorticoid and probably aldosterone- secreting adrenocortical carcinoma during the investigation for hypokalemic paralysis. Adrenal cancers are very rare tumors and their prognosis is very poor. Presentation with heavy hypokalemia is extremely rare. The patient is reported in order to draw attention to the endocrinological diseases which should be screened in individuals with hypokalemia as well as being a rare case.

Key words: adrenocortical carcinoma, hypokalemia, paralysis

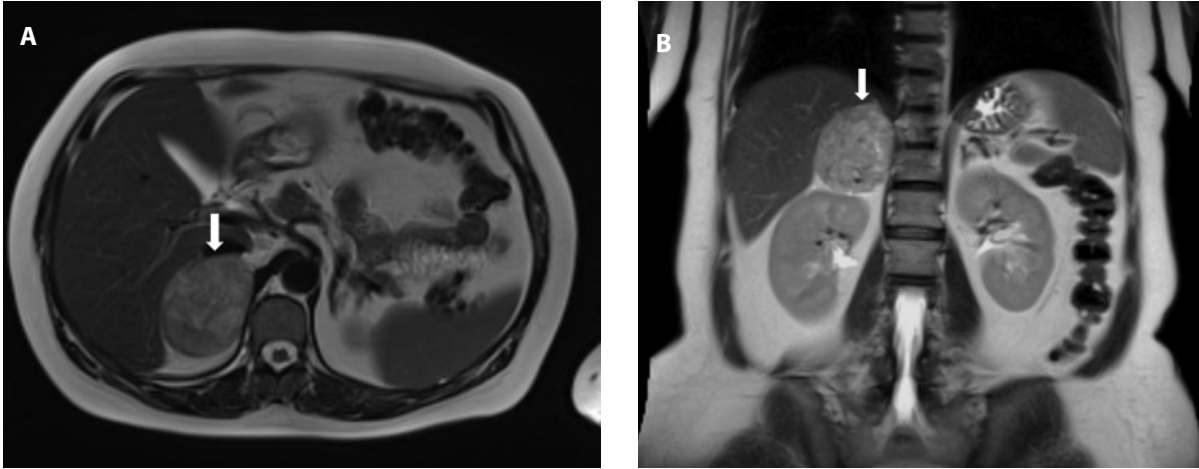
Olgu sunumu

İki aydır ani gelişen, birkaç gün içinde geçen ve giderek sıklaşan kas güçsüzlüğü yakınması ile farklı nöroloji uzmanları tarafından tetkik edilen ve bu arada dört kez EMG çekilen 52 yaşındaki kadın hasta, son gittiği hekim tarafından potasyum düzeyi 2.02 mmol/L bulunarak acil polikliniğe yönlendirilmiş. Yatırılarak izlendiğinde potasyum 1.8 mmol/L, kreatinin 0.45 mg/dl, AST 193 U/L, ALT 163 U/L, kreatinin kinaz 8114 U/L, TSH 2.7 uIU/ml bulunmuş, myoglobinüri saptanmamış. İntravenöz potasyum ve spironolakton verilerek potasyum düzeyinin normal düzeye çıkması sağlanmıştır.

Nefroloji konsültasyonunda renal MR-anjiyografi planlanmış, görüntülemeye sağ surrenalde insidental olarak

kitle saptanınca kontrastlı MR planlanmış. MR'da 7x5x7 cm boyutlarında, heterojen, nekrotik alanlar içeren, düzgün konturlu, metastaz veya adrenal karsinomla uyumlu kitle teyid edilmiş (Şekil 1) ve bu nedenle endokrinoloji konsültasyonu istenmiştir.

Hasta görüldüğünde kilo kaybı, hipertansiyon krizi tanımlamıyordu, nörolojik yakınmaları tamamen kaybolmuştu. Muayenede cilt soluktu, boyun bölgesinde çok sayıda "skin tag" mevcuttu, BKİ 28 kg/m² idi. Cushing sendromuna ilişkin spesifik bulgu yoktu. Özgeçmişinde 1.5 yıldır diyabet mellitus ve hipertansiyon tanıları vardı, bu nedenle akarboz 150 mg/gün ve valsartan 80 mg kullanmakta idi. Yaklaşık 10 gündür spironolakton 200 mg/gün ve Kalinor tb (potasyum sitrat + potasyum bikarbonat) 6 tb/gün almakta idi, potasyum düzeyi son 6 gündür 3.5-4.5 mmol/L arasında stabildi. Bu koşullar altında surrenal kitleye



Şekil 1 A,B. BT'de sağ surrenalde kitlenin görünümü.

yönelik olarak yapılan tetkiklerde 1 mg ve 2 gün 2 mg Dexametazon supresyon testleri baskılanma göstermedi, Aldosteron / PRA oranı 5, DHEA-SO4 ve idrar katekolaminler normal sınırlarda bulundu (Tablo 1). Hasta kortizol -ve muhtemelen aldosteron- salgılayan surrenal gland kanseri ön tanısı ile steroid şemsiyesi altında opere edilmesi önerilerek yönlendirildi.

Ocak 2012 tarihinde sağ surrenalektomi yapıldı. Patoloji raporunda kitle 185 gr ağırlığında, 8x8x5.5 cm ölçülerinde surrenal korteks karsinomu olarak tanımlandı. Tümör kapsül invazyonu ve vasküler invazyon vardı. Postoperatif dönemde potasyum replasmanı ve spironolakton kesildi, potasyum normal sınırlarda seyretti. Hipotansiyona meyilli olunca 1. ayda valsartan kesildi, postoperatif dönemde başlanan prednizolon replasmanına azaltılarak kesilmek üzere devam edildi, bu arada genel durumu düzelen hastadan onkoloji konsültasyonu istendi.

Postoperatif 1.5 ayda toraks BT yapılan hastada bilateral çok sayıda nodül saptandı, ek olarak sağ adrenal gland lojunda postoperatif değişikliklere komşu karaciğerde 63x38 mm boyutlu lokal invazyon alanı şüphesi veren görünüm rapor edildi. PET-BT tetkikinde bu görünüm hastalığın nüksü olarak yorumlandı. Hasta bu arada halsizliğinin arttığını ve eski yakınmalara benzer yakınmalarının olduğunu bildirdi. Potasyum düzeyi 2.54 mmol/L bulundu, replasmana başlandı, hastanın seyri dikkate alınarak PRA ve aldosteron sonuçları beklenmeden spironolakton tedavisine tekrar başlandı, takipte aldosteron 670 pg/ml, PRA 7.6 ng/ml/saat, Aldosteron / PRA 8.8 bulundu ve mitotanla kombine kemoterapi almaya başladı.

Tablo 1. Surrenal kitle fonksiyonuna ilişkin tarama testleri.

Tetkik	Sonuç	Normal
DHEA-SO4	240 µg/dl	35.4-256
Plazma renin aktivitesi (PRA)	7.89 ng/ml/saat	0.2-3.4
Aldosteron	408 pg/ml	70-295
Aldosteron / PRA	5.17	
ACTH	28.77 pg/ml	7.2-63.3
Dexametazon supresyon testi		
1 mg DXM – Kortizol	11.99 µg/dl	<1.8
2 gün 2 mg DXM –Kortizol	12.87 µg/dl	<1.8
İdrar katekolaminleri		
Adrenalin	8.3 µg/24 saat	0-27
Noradrenalin	36.0 µg/24 saat	0-97
Metanefrin	68.7 µg/24 saat	0-320
Normetanefrin	382.6 µg/24 saat	50-650
VMA	4.9 mg/24 saat	0-6.6

Bu yazıdaki bilgiler, Haziran 2012 tarihinde halen izlemde olan hastadan yazılı onay alınarak sunulmuştur.

Tartışma

Akut sistemik kas güçsüzlüğü, nörolojik, infeksiyöz ya da metabolik nedenli olabilir, metabolik nedenler arasında hipopotasemi önemli bir yer tutar. Hipopotasemiye bağlı paralizinin endokrinolojik nedenleri arasında ise ilk sırada tirotoksikoz sayılmalıdır, öte yandan -nadir bir hastalık olmakla birlikte- primer hiperaldosteronizm önemli bir sebeptir (1). Sunulan olgu önce nöroloji hekimleri tarafından görülmüş, tablonun ağır hipopotasemiye bağlı olduğu muhtemelen gözden kaçmış, bu arada yapılan EMG tetkikleri kreatinin kinaz düzeyindeki belirgin artışa

katkıda bulunmuştur. Hipopotasemi fark edildiğinde ise tirotoksikoz ekarte edilmiş, ancak renin /anjiyotensin sistemine ilişkin tetkikler yapılmadan spironolakton tedavisine başlanmıştır.

Adrenokortikal karsinomlar çok nadir görülen tümörlerdir. Bizim olgumuzda olduğu gibi, genellikle kadınlarda, 40-50 yaş civarında saptanır. Bu kitleler çoğunlukla (%80) fonksiyoneldir. Sadece glukokortikoid, glukokortikoidle birlikte androjen, sadece androjen (sırası ile %45, %45, %10 olgu) veya nadiren aldosteron (<%1) salgılayabilirler (2). Genellikle kilo kaybı, iştahsızlık, ateş gibi malign hastalıklara veya salgıladıkları hormona özgü belirti ve bulgular verirler. Glukokortikoidle birlikte aldosteron salgılayan tümörler ise literatürde nadir olgular olarak bildirilmiştir ve bu vakalarda genellikle hipopotasemi vardır (3,4).

Surrenal kitle olgularında saptanan hipopotasemi sadece hiperaldosteronizm değil, Cushing sendromu ve feokromositomaya da eşlik edebilir. Hastamızda idrar katekolaminleri bakılarak feokromositoma dışlanmıştır. Primer hiperaldosteronizm tetkik edilirken ideal olan, renin aldosteron sistemini etkileyen ilaç kullanılmaksızın, sadece potasyum replasmanı ile hipokaleminin düzeltilmesinden sonra aldosteron ve PRA ölçümüdür. Sistemi etkileyecek ilaç (özellikle spironolakton) kullanımı varsa, ilacın 4-6 hafta süre ile kesilmesinden sonra kan alınması önerilir. Primer hiperaldosteronizmde beklenen sonuç düşük PRA /yüksek aldosteron düzeyleri, artmış aldosteron / PRA oranıdır (5). Endokrinoloji konsültasyonu için görüldüğünde valsartan ve spironolakton almakta olan hastanın aciliyeti nedeniyle tedavide değişiklik yapılmaksızın testler istenmiş, hem aldosteron, hem de PRA yüksek bulunmuştur. Potasyum tutucu diüretiklerin etkisi aldosteron düzeyinde artış, renin düzeyinde ise belirgin artış şeklindedir, bu değişimin Aldosteron / PRA üzerine net etkisi azalma yönündedir. AT2 reseptör antagonisti ilaçlar ise aldosteron düzeyinde düşme, renin düzeyinde belirgin artışa neden olur, orana etkisi yine azalma yönündedir (5). Sonuç olarak ilaçların etkisi ile bu hastada gerçek düzeylerden daha yüksek PRA ve daha düşük Aldosteron / PRA oranı sonucu bulunacağı beklenebilir. Postoperatif 1.5 ayda yaklaşık 1 aydır spironolakton veya AT2 blokeri kullanılmıyorken –ancak potasyum düzeyi düşükken- alınan kandaki sonuçlar

da preoperatif dönemdekine benzerdir, dolayısı ile primer hiperaldosteronizmi desteklememektedir.

Klinik olarak tipik Cushing sendromu bulguları saptanmamakla birlikte, 1 mg ve 2 gün 2 mg Dexametazon supresyon testi sonuçları hastada kontrolsüz kortizol salınımı olduğunu göstermektedir. Surrenalectomi yapılacak olan hastalarda klinik bulgu olmasa bile glukokortikoid ve katekolamin salınımının ekarte edilmesi perop-postop hayati riskleri öngörebilmek ve tedbir almak bakımından önemlidir. Aşık Cushing sendromunda hipopotasemi görülebileceği bilinen bir durumdur, çünkü kortizolün böbrekte 11 β -HSD2 aktivitesini artırarak distal nefronda sodyum retansiyonunu ve potasyum kaybını artırıcı etkisi belirgin hale gelebilir (2). Ancak prelinik Cushing sendromunda hipopotasemiye neden olacak düzeyde kortizol etkisi olması beklenmez. Literatürde hipopotaseminin eşlik ettiği adrenokortikal adenomu olan bir hastada, prelinik Cushing sendromu ve normorenenimik normoaldosteronizm bildirilmiştir (6). Aşık olgularda daha belirgin olmak üzere, Cushing sendromunda aldosteron salınımının bir miktar baskılandığı, uyarı testlerine yanıtın körelendiği bilinmektedir (7). Tümördeki CYP11B2 mRNA (aldosteron sentezinde son basamağı sentezleyen enzim) düzeyinin primer aldosteronizm hastalarına kıyasla düşük, ancak aşık veya prelinik Cushing hastalarınıninkine kıyasla yüksek bulunması nedeni ile bu hastada aslında kitleden göreceli olarak yüksek miktarda aldosteron salgılandığı speküle edilmiştir (6). Yazarlar, hastadaki bu tabloyu pre-primer aldosteronizm olarak isimlendirmektedirler (6). Bizim hastamızda farklı olarak renin düzeyi normalin üzerindedir, ancak daha önce de belirtildiği gibi hastanın renin-anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlardan tam olarak arındırılmış durumda tetkiklerinin yapılması mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak mevcut veriler ışığında hastada kortizol –ve muhtemelen aldosteron- salgılayan adrenokortikal kanser olduğu düşünülmüştür. Bu, nadir bir durumdur. Hastada hayatı tehdit edecek derecede ağır hipopotasemi gelişmesi ayrıca önem taşımaktadır. Klinisyenlerin hipopotaseminin nadir ancak önemli bir nedeni olarak adrenal bez kaynaklı aşırı hormon salınımını dikkate almaları gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ahlawat SK, Sachdev. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med* 1999;75:193-7.
2. Stewart PM. Adrenal cortex and endocrine hypertension. In Williams Textbook of Endocrinology. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Larsen PR Eds. 11th ed, Canada, Saunders Elsevier 2008, pp.445-503.
3. Kurtulmus N, Yarman S, Azizlerli H, Kapran Y. Co-secretion of aldosterone and cortisol by an adrenocortical carcinoma. *Horm Res*. 2004;62:67-70.
4. Beom SH, Lee KW, Yang Y, Choi Y, Song KH, Kim YJ, et al. Metastatic adrenocortical carcinoma presenting simultaneously with Cushing's and Conn's syndromes: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:1287-91.
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-81.
6. Yamakita N, Murai T, Miyamoto K, Matsunami H, Ikeda T, Sasano H, et al. Variant of pre-clinical Cushing's syndrome: hypertension and hypokalemia associated with normoreninemic normoaldosteronism. *Hypertens Res*. 2002;25:623-30.
7. Baba T, Aoyagi K, Murabayashi S, Sasaki K, Nigawara K, Takebe K. Renin-angiotensin system and plasma aldosterone in Cushing's syndrome. *Endocrinol Jpn*. 1983;30:715-21.