

Aaron Michels, MD¹ ■ Nicole Michels, PhD²

Addison-kór: korai felismerés és a kezelés alapelvei

Kommentár: Dr. Igaz Péter

A primer mellékvesekéreg-elégtelenség okai közül az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladás a leggyakoribb. A következmény a glükokortikoidok, a mineralokortikoidok és a mellékvesében képződő androgének hiánya. Fontos, hogy gondoljunk a betegség lehetőségére és felismerjük az életveszélyes Addison-kризист, figyeljünk az azt megelőző enyhe tünetekre is. Ha felmerül a gyanú, cosyntropin stimulációs teszttel igazolhatjuk a diagnózist. A primer mellékvesekéreg-elégtelenség kezelése a glükokortikoidok és a mineralokortikoidok pótlását jelenti. Az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladáshoz sokszor egyéb autoimmun gyulladás is társul.

Kulcsszavak: ADDISON-KÓR, ADDISON-KRÍZIS, AUTOIMMUN BETEGSÉGEK, COSYNTROPIN STIMULÁCIÓS TESZT, DEHIDROEPIANDROSZTERON, GLÜKOKORTIKOIDOK, HIPERPIGMENTÁCIÓ, MELLÉKVESEKÉREG-ELÉGTELENSÉG, MINERALOKORTIKOIDOK, STRESSZDOZIROZÁS

Több mint 150 évvel ezelőtt Thomas Addison azonosított egy anémiás betegcsoportot, akinek később a boncolás kóros mellékvese-elváltozást talált. Az Addison által leírt állapotot ma primer mellékvesekéreg-elégtelenségnek nevezük. Az Egyesült Államokban a primer mellékvesekéreg-elégtelenség vagy Addison-kór leggyakoribb oka az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladás. A kevésbé gyakori okok közé tartozik a gyulladás, a hemorrágia, az áttétes karcinóma, a gyógyszer mellékhatás és az adreno-leukodisztrófia. Az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladás során a mellékvesekéreg elpusztul, ezért megszűnik a glükokortikoidok, mineralokortikoidok és adrenális androgének termelése. Az Addison-kór jelentkezhet az autoimmun poliglanduláris szindrómák (1-es, illetve 2-es típus) részeként, de önálló megbetegedés formájában is.¹ A jelen tanulmány az önállóan jelentkező Addison-kór diag-

nózisára és terápiájára fókuszál, ezen belül az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladás kórfejlődésére és kezelésére helyezi a hangsúlyt.

Patogenezis

Az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladás kórfejlődése különböző stádiumokra osztható^{2,3} (1. táblázat). A betegség kialakulásakor néhány éven belül megszűnik a mellékvesekéreg működése. Az első három stádiumban a HLA- (humán leukocita antigén) gének genetikai kockázatot jelenthetnek; a mellékvesekéreg elleni autoimmun védekezést egyelőre ismeretlen esemény indítja be. A 21-hidroxiláz elleni antitestek megjelenése előrejelzi a betegség létrejöttét. Az antitestek képződése évekkel vagy akár évtizedekkel megelőzheti a tünetek kialakulását, és az antitestek az új keletű esetek több mint 90%-ában kimutathatók.^{2,4-7} A negye-

dik stádiumban nyilvánvalóvá válik a mellékvesekéreg-elégtelenség. Az egyik első metabolikus rendellenesség a plazma reninszintjének megemelkedése, amit más rendellenességek egymás utáni kifejlődése követ, köztük az ACTH-stimulációs tesztre adott válasz csökkenése az ötödik stádiumban. Ha a mellékvesekéreg-elégtelenség tünetei jelen vannak, de diagnosztizálásuk elmarad, Addison-kризист alakulhat ki.

Klinikai diagnózis

Mivel az USA-ban és Nyugat-Európában az Addison-kór becsült prevalenciája 1/20 000 fő, fontos, hogy gondoljunk a betegség lehetőségére, és elkerüljük az életveszélyes Addison-kризист félrediaosztizálását.⁸ A betegségre utaló jelek és tünetek enyhék, nem specifikusak is lehetnek. A betegek kimerültséget, gyengeséget, testsúlyvesztést és gyomor-bél rendszeri működészavarokat panaszolhatnak⁹ (2. táblázat). A tünetek fokozatosan alakulnak ki, és évek alatt rosszabbodnak, ami nehéz teszi a korai diagnózist.¹⁰ A tünetek a kortizol-, a mineralokortikoid- és az adrenális androgén hiány aktuális mértékével korrelálnak. Az Addison-kórt általában jelentős stressz vagy betegség kapcsán diagnosztizálják, amikor a kortizol- és mineralokortikoidhiány nyilvánvalóvá válik: sokk, hipotenzió és folyadékvesztés (adrenális vagy Addison-kризист) jelentkezik.¹¹ A kortizol- és aldosteronhiány hozzájárul a hipotenzió, az ortosztázis és a sokk ki-

Főbb gyakorlati ajánlások és evidenciaszintjük

Ajánlás	Szint	Hivatkozás
Az Addison-kór vagy primer mellékvesekéreg-elégtelenség diagnózisa akkor mondható ki, ha bebizonyosodott az ACTH szintjének emelkedett volta és a cosyntropin stimulációs teszt nem mutatott kortizolszint-emelkedést	C	12, 22
Az Addison-kórt glükokortikoidpótlással kell kezelni (prednizon naponta egyszer, hidrokortizon naponta kétszer vagy dexamethazon naponta egyszer). Azt a legkisebb glükokortikoidadagot kell alkalmazni, amely megszünteti a tüneteket (dózisztitrálás)	C	16–20
Az Addison-kórt mineralokortikoidpótlással kell kezelni (fludrokortizon naponta egyszer). A mineralokortikoidot abban a dózisban kell adni, amelynek segítségével a plazma reninszintje a referenciatartomány felső határánál tartható (dózisztitrálás)	C	21, 22
A dehidroepiandrosteron- (DHEA-) kezelés javíthatja a nők egészséggel összefüggő életminőségét és enyhítheti a depressziós tüneteket	B	23
Az orvosnak figyelnie kell a további autoimmun megbetegedések esetleges felbukkanására Addison-kórban szenvedő betegeinél	C	8, 28–34

A: kifogástalan minőségű betegközpontú vizsgálatok egybehangzó eredményei; B: nem kifogástalan minőségű vagy nem egybehangzó betegközpontú vizsgálatok eredményei; C: szakmai konszenzus, betegségközpontú vizsgálatok eredményei, általános gyakorlat vagy esetsorozat

alakulásához. Primer mellékvesekéreg-elégtelenség esetén nagyobb az Addison-krízis kialakulásának esélye, mint szekunder mellékvesekéreg-elégtelenségben.

Az Addison-kórra legjellemzőbb fizikális tünet a hiperpigmentáció. Ennek oka az agyalapi mirigy elülső részének folyamatos kortikotrop aktivitása, konkrétan a hipofízis által termelt ACTH és a keratinociták melanokortin-1-receptorai közti keresztreaktivitás. A hiperpigmentáció általában generalizáltan jelentkezik az egész testen, és különösen kifejezett a tenyér barázdáiban, valamint a szájnyalkahártyában, az ajakhatáron, a mellbimbók és bőrhegek körül. Szekunder mellékvesekéreg-elégtelenségben nincs hiperpigmentáció, mivel ilyenkor nem fokozódik az ACTH-termelés.

Diagnózis

Metabolikus tesztek

A laboratóriumi vizsgálatok célja az alacsony kortizolszint kimutatása és annak megállapítása, hogy primer vagy szekunder mellékvesekéreg-elégtelenségről van-e szó.

A diagnosztikus folyamatot az 1. ábra szemlélteti. A reggel 8 órakor mért alacsony szérumszintű kortizol (<83 nmol/l) mellékvesekéreg-elégtelenségre utal, ahogy a szérumszintű nátrium- és magas káliumszintje is.¹² A hiponatrémia a kortizol- és a mineralokortikoid-hiány következménye is lehet, a hiperkalémia egyedül a mineralokortikoidok csökkent termelése miatt alakul ki. Mivel a mellékvesekéreg-hormonok ter-

melődése az évek során fokozatosan szűnik meg, szérumszintjük különböző lehet. A mellékvesekéreg-diszfunkció egyik első jele az emelkedett plazmareninérték.¹³ A mellékvesekéreg-hormonok szintjének csökkenésével együtt jár az ACTH szintjének növekedése. A veszélyeztetettek ACTH-szintjének éves monitorozása során a normálérték felső határát meghaladó (>11 pmol/l) értékek kortizolhiányra utalnak.⁷ A mellék-

1. táblázat. Az autoimmun mellékvesekéreg-gyulladás kialakulásának stádiumai

Stádium	Tünetek	Megjegyzések
1. Genetikai kockázat	Nincs	A <i>HLA-B8</i> , <i>-DR3</i> és <i>-DR4</i> gének jelentenek fokozott kockázatot
2. Mellékvesekéreg elleni autoimmunitást kiváltó esemény	Nincs	Környezeti kiváltó tényező lehetséges
3. 21-hidroxiláz elleni antitestek mutathatók ki	Nincs	Az antitestek az esetek 90%-ában már a betegség tüneteinek megjelenése előtt kimutathatók
4. Metabolikus dekompenzáció	Fáradékonyság, étvágytalanság, émelygés, hiperpigmentáció	Az ACTH-szint megemelkedik, a reggel 8 órakor mért kortizolszint csökken; a diagnózishoz erős klinikusi gyanú szükséges
5. ACTH-stimuláció: csökkent válasz	Hipotenzió és sokk (Addison-krízis)	A súlyos tünetek akár életveszélyesek is lehetnek

Irodalmi adatok³ alapján

2. táblázat. Addison-kórra utaló jelek és tünetek

Jelek/tünetek	Prevalencia (%)
Étvágytalanság	100
Gyengeség, fáradékonyság	100
Hiperpigmentáció	94
Gyomor-bél rendszeri tünetek (pl. émelygés, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés)	92
Hipotenzió (szisztolés vérnyomás <110 Hgmm)	90
Megnövekedett sóigény	16
Szédülés felállás után	12
Bőrpigmenthiány	10–20
Izom- vagy ízületi fájdalom	10

Irodalmi adatok¹⁰ alapján

vesekéreg-elégtelenség diagnosztizálásának első vonalbeli eszköze a cosyntropin stimulációs teszt. A szérumkortizol-, plazma-ACTH-, plazmaaldoszteron- és plazmarenin-szinteket 250 µg ACTH beadása előtt mérik, majd a kortizolmérést megismétlik 30 és 60 perccel az ACTH intravénás beadása után. Normális válasz esetén a kortizol maximális szérumszintje magasabb 497–552 nmol/l-nél; az ennél alacsonyabb szintű, illetve a hiányzó válasz mellékvesekéreg-elégtelenséget jelent.^{14,15}

Immunológiai tesztek

A 21-hidroxiláz elleni antitestek mérése segít az Addison-kór okának megállapításában. A 21-hidroxiláz enzim szükséges ahhoz, hogy a mellékvesekéreg kortizolt szintetizáljon, és az ellene képződött antitestek je-

lenléte autoimmun mellékvesekéreg-gyulladásra utal, ami így már a tünetek megjelenése előtt kimutatható.

Képpalkotó eljárások

A radiológiai eljárások hasznosak lehetnek az Addison-kór okának megállapításában, ám a módszer kevésbé specifikus autoimmun gyulladásban szenvedő betegek esetében. Fontos, hogy a mellékvesekéreg-elégtelenség biokémiai diagnózisa a radiológiai képpalkotás előtt megtörténjen. A CT autoimmun gyulladásban kisméretű mellékveséket mutat. Más okból bekö-

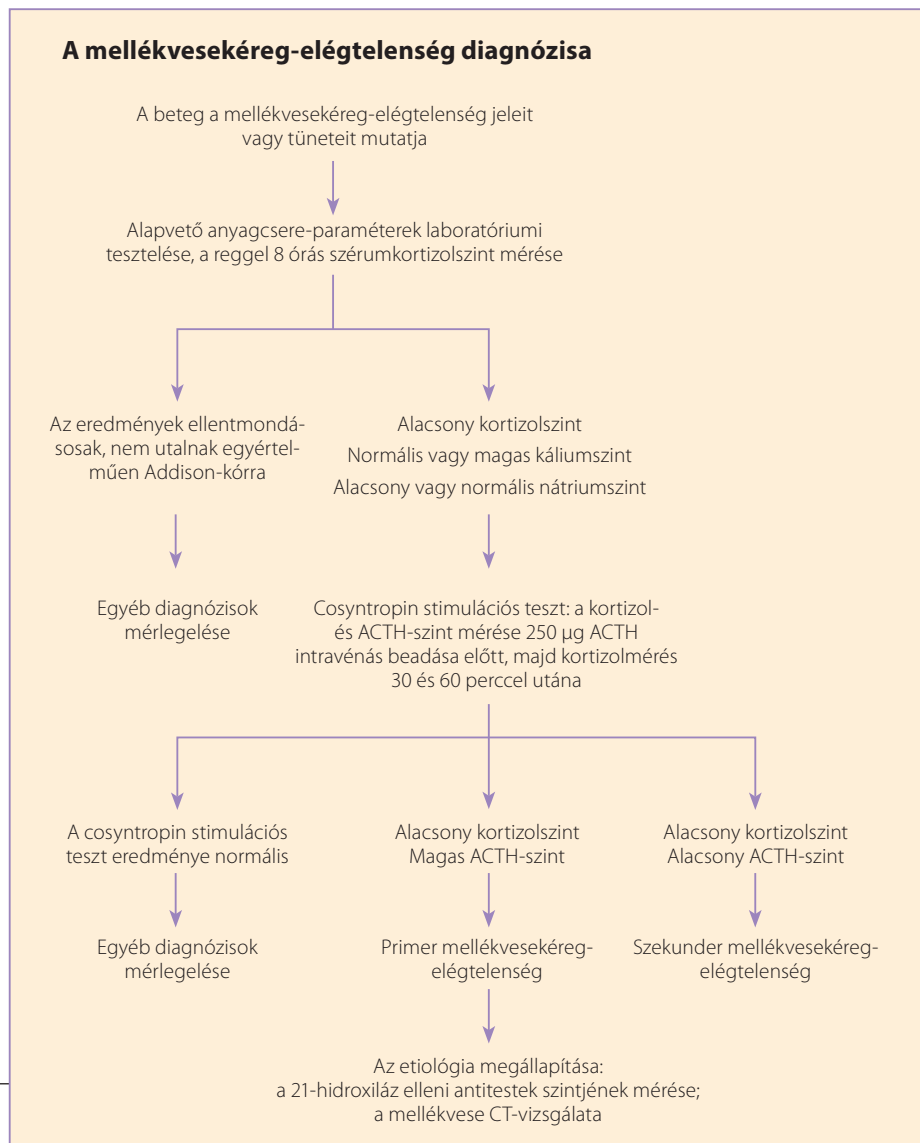
vetkező Addison-kórban a CT vérvést, tuberkulózishoz kapcsolódó meszesedést vagy tumoros szövetet mutat ki a mellékvesékben. Mindemellett a CT nem feltétlenül szükséges a mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztizálásához.

Kezelés

Hormonterápia

Az Addison-kór kezelése a glükokortikoid és mineralokortikoid hormonok élethosszig tartó pótlásából áll (3. táblázat).¹⁶ Jelenleg nem áll

A mellékvesekéreg-elégtelenség diagnózisa



1. ábra. A mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztizálásának algoritmus

3. táblázat. Az Addison-kór gyógyszeres kezelése

Gyógyszer	Dózis	Megjegyzések	Monitorozás
Glükokortikoidok			
Prednizon	3–5 mg naponta 1x	Betegség, sebészeti beavatkozás, kórházi kezelés során stresszdozírozás alkalmazandó	Mellékvesekéreg-elégtelenség tünetei; a normális plazma-ACTH-szint alatti értékek túldozírozásra utalnak
Hidrokortizon	15–25 mg napi 2 vagy 3 adagra osztva	Betegség, sebészeti beavatkozás, kórházi kezelés során stresszdozírozás alkalmazandó	
Dexamethazon	0,5 mg naponta 1x	Intramuszkuláris bevitel vészhelyzetben vagy ha nem lehetséges az orális bevitel	
Mineralokortikoid			
Fludrokortizon	0,05–0,2 mg naponta 2x	A nyári időszakban a verejtékezéssel járó sóvesztés szükségessé teheti az adag napi 0,2 mg-ra emelését	Vérnyomás, a szérum nátrium- és káliumszintje; a plazma reninaktivitása a referenciatartomány felső sávjában
Dehidroepiandroszteron (DHEA)	25–50 mg naponta 1x	Recept nélkül kapható táplálékkiegészítő, javíthatja a nők hangulatát és életminőségét	Libidó, hangulat, szubjektív életminőség

rendelkezésünkre olyan oki terápia, amellyel a mellékvesekéreg autoimmun pusztulását meg lehetne állítani. A glükokortikoidpótlás általában orális prednizon vagy hidrokortizon adását jelenti.¹⁷ A prednizont naponta egyszer kell szedni, a hidrokortizont naponta kétszer vagy háromszor.^{18–20} A mineralokortikoidokat fludrokortizonnal pótolhatjuk; a szert olyan dózisban kell adni, hogy a plazma reninszintje a referenciatartomány felső határánál legyen.^{21,22}

Az Addison-kórban szenvedő férfiak nem szorulnak androgénpótlásra, mivel a herék képesek megfelelő mennyiségű tesztoszteront termelni, a nők esetében azonban hasznos az androgénpótlás, mivel a női androgéntermelés fő helye a mellékvese. Tíz véletlen besorolásos, placebokontrollos klinikai vizsgálat metaanalízise szerint mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő nők egészséggel összefüggő életminősége és depressziója kismértékben javult dehidroepiandroszteron (DHEA) adagolása következtében.²³

Glükokortikoidok adása stresszállapotokban

A beteget tájékoztatni kell arról, hogy betegségek kapcsán és műtéti beavatkozások előtt a glükokortikoidot emelt dózisban kell alkalmazni, mivel a mellékvese pusztulása miatt szervezetük nem ad megfelelő fiziológias választ a stresszhatásokra.²⁴ Sok ajánlás készült szakemberek számára azzal kapcsolatban, hogy stressz idején milyen dózisban érdemes adni a szteroidokat; az ajánlások igyekeznek figyelembe venni a stressz mértékét. Az irodalomban nem található olyan klinikai vizsgálat, amely a különböző megközelítések hatékonyságát hasonlítaná össze. E sorok írói saját klinikai praxisukban olyan stresszdozírozási stratégiához folyamodnak, amelyet a betegek ambuláns beavatkozások (pl. kolonoszkópia, endoszkópia) és invazív fogorvosi eljárások (pl. gyökércsatorna-kezelés) alkalmával könnyen tudnak használni. Ezt a glükokortikoidok stresszdozírozása háromszor hármas sza-

bályának nevezhetjük: a beavatkozás napján és még 2 napig a fenntartó glükokortikoiddózis háromszorosát kell használni.

Kisebbség megbetegedések, pl. influenza vagy vírusos gastroenteritisz esetén a betegség fennállásának ideje alatt a beteg szedjen háromszoros dóziszú szteroidot, majd a tünetek megszűnése után térjen vissza a szokásos dóziszához. Fontos, hogy arra az esetre, ha az orális bevitel nem megoldható (pl. hányinger, hányás miatt), a betegnek injektálható glükokortikoid is rendelkezésre álljon (*im.* dexamethazon). A mineralokortikoidpótlás általában nincs összefüggésben a betegségekkel vagy az orvosi beavatkozásokkal, de a nyári hónapokban, a jelentős mértékű izzadás és sóvesztés miatt, szükség lehet dóziskorrekcióna.

A kezeléssel kapcsolatos figyelmeztetések

Nem diagnosztizált Addison-kórban a pajzsmirigyhormon-terápia Addison-kriszishoz vezethet, mivel a pajzsmirigyhormon fokozza a kortizol le-

bontását a májban. Ezenkívül újonnan diagnosztizált Addison-kórban reverzibilisen megemelkedhet a TSH-szint, mivel a glükokortikoidok gátolják a pajzsmirigyhormon szekrécióját.^{25,26} A glükokortikoidpótlás eredményeképpen a TSH-szint 30 mE/l alatti értéken normalizálódhat. Egyes típusú cukorbetegségben az Addison-kór kezdeti tünete lehet a látszólag ok nélkül kialakuló hipoglikémia és a csökkenő inzulinigény.²⁷

Az Addison-kór hosszú távú kezelése

Az Addison-kórban szenvedő betegeket endokrinológussal együttműködve kell kezelni, és a megfelelő hormonterápia biztosítása érdekében fontos a betegek rendszeres ellenőrzése (3. táblázat). A glükokortikoid dózisát a legalacsonyabb, még tolerálható szintre kell kititrálni, hogy megszűntessük a tüneteket, de minimalizáljuk a mellékhatásokat. Elengedhetetlen, hogy a betegeknek megtanítsuk, hogyan kell a glükokortikoidokat dozírozni stressz esetén. A betegek rendelkezzenek injektálható glükokortikoiddal, és hordjanak maguknál az állapotukra figyelmeztető egészségügyi igazolványt.

Az autoimmun mellékvesekéreggyulladás miatt Addison-kórban szenvedők mintegy felénél életük során más autoimmun megbetegedés is kialakul, ezért gondozásuk során mindig figyelni kell további autoimmun megbetegedések esetleges felbukkanására.^{28,29} A 4. táblázat bemutatja, hogy mely autoimmun kórképek fordulnak elő az Addison-kórral együtt, ezek mennyire elterjedtek, és milyen metabolikus tesztekkel milyen autoantitesteket kell keresni azoknál az Addison-kóros betegeknél, akik e betegségek valamelyikének kezdeti tüneteit mutatják.^{8,28-34} Fontos szem előtt tartani, hogy az Addison-kóros nőbetegek 10%-a az autoimmun megbetegedés miatt korai petefészek-kimerülésben vagy primer petefészek-elégtelenségben is szenved, reproduktív életéveik során is jelentkeznek náluk az ösztrogénhiány tünetei (pl. amenorrea, hõhullámok, fáradtság, koncentrációzavar).³⁴ Java-

soljuk számukra ennek kivizsgálását és a családalapítás alternatív lehetőségeivel kapcsolatos tanácsadason való részvételt.³⁵

Orvosok és betegek számára egyaránt hasznos információval szolgálnak a National Adrenal Diseases Foundation, valamint az Addison-kórosok önszolgáltató csoportja által működtetett honlapok: <http://www.nadf.us> és <http://www.addisons.org.uk>.

Az adatok forrásai. A szerzők a PubMed és a Cochrane adatbázisokban kerestek rá a témához kapcsolódó cikkekre, valamint használták az *American Family Physician* szerkesztőtől kapott Essential Evidence Plus összefoglalót. A keresési kifejezések a következők voltak: Addison disease, autoimmune primary adrenal insufficiency, cosyntropin stimulation testing, glucocorticoid treatment, mineralocorticoid treatment, DHEA treatment, the immunology of Addison disease. Az elmúlt 5 évben publikált, angol nyelvű, absztrakttal rendelkező cikkek álltak a keresés fókuszában; az Addison-kór jelei, tünetei és diagnózisa kapcsán 5 évesnél régebbi cikkeket is idéztünk, ahol azt jónak láttuk. Keresési időpontok: 2011. december és 2013. október.

Nyilatkozat. A szerzők nem jeleztek érdekütközést.

ADDISON DISEASE: EARLY DETECTION AND TREATMENT PRINCIPLES • VOL 89 / NO 7 / APRIL 1, 2014 / AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Levelezési cím: aaron.michels@ucdenver.edu

4. táblázat. Az Addison-kórral együtt megjelenő autoimmun betegségek

Betegség	Élettartam-prevalencia (%)	A diagnózis felállítására alkalmas teszt
Autoimmun pajzsmirigybetegség (Hashimoto- vagy Graves-kór) ^{8,28-32}	22%	A TSH, a tiroid-peroxidáz-antitest és a pajzsmirigy-stimuláló immunglobulin szintje
Lisztérzékenység ³³	12%	A szöveti transzglutamináz antitest szintje
Egyes típusú diabetes mellitus ^{8,28-30,32}	11%	HbA _{1c} , éhomi vércukor és a Langerhans-szigetsejtek elleni autoantitestek szintje
Mellékpajzsmirigy-alulműködés ^{8,28-30,32}	10%	Kalcium- és mellékpajzsmirigyhormon-szintek
Primer petefészek-elégtelenség ³⁴	10%	FSH-szint
Vészes vérszegénység ^{8,28,29}	5%	Teljes vérkép, B ₁₂ -vitamin-szint, a gyomor parietális sejtjei elleni antitestek mennyisége
Primer gonádelégtelenség (herék) ²⁹	2%	Tesztoszteron-, FSH- és LH-szint
Egyéb ^{8,28-34}	50%	

Megjegyzés. Az adatok több, számos különböző populáción végzett vizsgálatból származnak

Irodalmi adatok^{8,28-34} alapján

Irodalom:

1. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S226–S237
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23(3):327–364. [Hibaigazítás: *Endocr Rev* 2002;23(4):579]
3. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(20):2068–2079
4. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):939–942
5. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):932–938
6. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1637–1645
7. Baker PR, Nanduri P, Gottlieb PA, et al. Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol, and 21-hydroxylase autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(5):617–624
8. Erichsen MM, Løvås K, Skiningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4882–4890
9. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14(4):947–976
10. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010;339(6):525–531
11. Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;20(2):138–141
12. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4193–4198
13. Betterle C, Scalici C, Presotto F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol* 1988;117(3):467–475
14. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(4):773–778
15. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. Retrospective review. *Am J Med* 1985;79(6):679–684
16. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372):1881–1893
17. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(5):483–492
18. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):297–304
19. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):719–729
20. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(1):21–25
21. Smith SJ, MacGregor GA, Markandu ND, et al. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. *Lancet* 1984;1(8367):11–14
22. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(1):259–264
23. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3676–3681
24. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Therapeutic strategies in adrenal insufficiency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab (Paris)* 2001;62(2):212–216
25. Kannan CR. Diseases of the adrenal cortex. *Dis Mon* 1988;34(10):601–674
26. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1388–1393
27. Armstrong L, Bell PM. Addison's disease presenting as reduced insulin requirement in insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312(7046):1601–1602
28. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8(1):121–130
29. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska B, Czarnocka B, Drac-Kaniewska J, Niegowska E, Czech W. Association of Addison's disease with autoimmune disorders – a long-term observation of 180 patients. *Postgrad Med J* 1991;67(793):984–987
30. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's disease). *Clin Exp Immunol* 1967;2(1):19–30
31. McHardy-Young S, Lessof MH, Maisey MN. Serum TSH and thyroid antibody studies in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1972;1(1):45–56
32. Nerup J. Addison's disease – clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974;76(1):127–141
33. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM* 2002;95(2):79–82
34. Husebye ES, Løvås K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38(2):389–405
35. Baker V. Life plans and family-building options for women with primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 2011;29(4):362–372

Kommentár

Addison-kór: korai felismerés és a kezelés alapelvei

A szerzők az Addison-kór gyakorlati szempontjait jól kiemelő összefoglaló cikket állítottak össze. Az Addison-kór ritka betegség, felismerése azonban több szempontból fontos. Egyrészt hatékonyan kezelhető, és a gyógyszeres kezeléssel a betegség jól karbantartható. Másrészt viszont a betegség fel nem ismerése súlyos következményekre vezethet (pl. Addison-kór okozta pszeudoperitonitisz műtéti beavatkozás esetén), illetve a szubsztitúciós kezelési dózisok akut helyzetekben történő megemelésének elmulasztása is végzetes lehet.

A hétköznapi klinikai gyakorlatban Addison-kór gyanúját kelti elsősorban a hiperpigmentáció, különösen a gingiván és a tenyérredőkben, valamint a normális vesefunkció mellett észlelt hiperkalémia. Ezek meglehetősen különösen óvatosan kell eljárni hasi panaszok észlelése esetén, mivel Addison-krízis akut hasra emlékeztető klinikai képet okozhat, ugyanakkor az ilyen esetben végzett műtéti beavatkozás fatális kimenetelű lehet. Jellemző az Addison-kóros betegekre a gyengeség, szédülés, hipotónia, hányinger, hányás. Az ortosztatisz hipotónia kimutatása (Schellong-teszt) könnyen elvégezhető vizsgálat, és Addison-kórban gyakran pozitív.

Kóroktan, diagnosztika

Amint a szerzők is tárgyalták, a napjainkban előforduló Addison-kór döntően autoimmun adrenalisz következménye. Ennek kialakulása lassú folyamat, ami klinikai tünetet akkor okoz, amikor a mellékvesekéreg lényegében már jelentősen károsodott. Az autoimmun adrenalisz az esetek

jelentékeny részében nem önállóan, hanem más szervspecifikus autoimmun betegségekkel társultan jelentkezik. Leggyakrabban az autoimmun poliendokrin szindróma 2-es típusa (APS-2) fordul elő, amelyben az Addison-kór mellett autoimmun pajzsmirigybetegségek, leginkább hipotireózis, 1-es típusú diabetes



Dr. Igaz Péter

Az MTA doktora. Egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

mellitus, valamint egyéb eltérések (pl. anaemia pernicioza, vitiligó, autoimmun hepatitisz) fordulnak elő. Már az 1920-as évek táján leírta Schmidt az Addison-kór és a hipotireózis társulását (Schmidt-szindróma), ami az APS-2 egyik formája. A Carpenter-szindróma Addison-kór, hipotireózis és diabetes mellitus társulását jelenti. Az Addison-kórhoz társuló manifeszt társbetegségekhez képest még gyakoribbak a látens kórképek, amelyekre az antitestek pozitivitása hívja fel a figyelmet (pl. Hashimoto-tireoiditiszre utaló anti-TPO-pozitivitás). Az autoszómális recesszív öröklődésű 1-es típusú autoimmun poliendokrin szindróma (APS-1) nagyon ritka kórkép, és döntően gyermekgyógyászati jelentőségű, bár napjainkban egyre több érintett éri meg a felnőttkort.

A II. világháború előtt az Addison-kór eseteinek döntő részéért a tuberkulózis volt felelős, ez azonban ma már a betegség ritka okai közé tartozik. A mellékvese áttétei előrehaladott rosszindulatú daganatos betegségekben (különösen tüdőrák esetén) előfordulnak, és kétoldali mellékveseáttétek kialakulása esetén Addison-kór léphet fel. A mellékvese kétoldali bevérzése szintén fontos oka lehet az Addison-kórnak, ez leginkább akután fordul elő, jellemzően *Neisseria meningitidis* okozta szepszis esetén (Waterhouse-Friderichsen-szindróma).

Fontos megjegyezni, hogy Addison-kórról a mellékvesekéreg primer elégtelensége esetén beszélünk. A primer mellékvesekéreg-elégtelenséghez képest gyakoribb az agyalapi mirigy betegsége, az adrenokortikotropin (ACTH) hiánya következtében kialakuló szekunder mellékvesekéreg-elégtelenség (szekunder hipadrénia), ami- ben más hipofízishormonok hiánya is gyakori. Szemben a primer mellékvesekéreg-elégtelenséggel, szekunder hipadrénia-ra a hiperkalémia kevésbé jellemző.

Az Addison-kór laboratóriumi diagnózisát az alacsony szérumkortizol mellett észlelt magas ACTH-szint képezi. Amennyiben az ACTH-meghatározás nem érhető el, az ACTH C-terminális 24 aminosavából készült peptid (tetracosactid) adásával végzett teszt alkalmazható. Addison-kórban alacsony az aldosteronszint és magas a reninaktivitás. A laboratóriumi rutinvizsgálatok leletei között hiperkalémia és hiponatrémia mellett előfordulhat hiperkalcémia, valamint magas eozinofilszám is. (Történeti érdekesség, hogy a kortizol mérésének bevezetése előtt a hiperkortizolizmus diagnózisában felhasználták az eozi-

nofil sejtszám jelentős csökkenését, az Addison-kórban pedig az eozinofíliát.)

Terápia

Az Addison-kór kezelésében elsődleges a glükokortikoid- és mineralokortikoid-szubsztitúció. A hazai gyakorlatban glükokortikoidként elsősorban hydrocortisont alkalmazunk, amelynek napi dózisa 15–25 mg, és napi két-három részletben célszerű adni, a legnagyobb adagot reggel. A hydrocortison mellett egyes betegek igénylik hosszabb hatástartamú glükokortikoid adását is, mivel reggelre elsősorban hányingerrel, szédüléssel jellemzett relatív hipadrénia alakulhat ki, amit prednisolon vagy dexamethason esti bevitelével kivédhetünk. Intenzív kutatások folynak a kortizol napszaki ritmusát jobban követő készítmények kifejlesztésére, amivel a betegek együttműködése is javítható lenne. Amennyiben a hydrocortison nem érhető el (az utóbbi időben előfordult, hogy a hazai gyógyszerári forgalomban a hydrocortison átmeneti hiánya jelentkezett), a szubsztitúcióra naponként egyszer 4 mg methylprednisolon vagy 5 mg prednisolon is megfelelő. Mineralokortikoid-szubsztitúcióra fludrocortisont alkalmazunk napi kétszeri adagban (átlagosan napi $2 \times 0,025$ – $2 \times 0,05$ mg dózisban). Addi-

son-kóros nőknek külföldön gyakran rendelnek dehidro-epiandrosteront (DHEA), általában napi 50 mg-os adagban, ami kedvezően befolyásolja a közérzetet, a libidót, az erőnlétet. Hazánkban a DHEA alkalmazása még nem terjedt el.

Az Addison-kór kezelésében az egyik legfontosabb gyakorlati probléma, hogy a glükokortikoid szubsztitúciós dózisát akut helyzetekben emelni kell. Műteti beavatkozások, fertőzés, trauma esetén a betegek több glükokortikoidra van szükségük. Az emelés mértékét a beavatkozás, illetve az állapotromlás mértéke szabja meg. Helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozás esetén a napi dózis két-háromszorosának bevétele elegendő, ugyanakkor nagy hasi műtét esetén napi 3 – 4×100 mg infúziós hydrocortison adása indokolt, amit a beavatkozás után fokozatosan kell leépíteni.

Mivel a hydrocortison az aldosteron receptorához is kötődik, nagy dózisú hydrocortison adása esetén aldosteront külön már nem kell adni. Nagyon fontos a betegeket körültekintően tájékoztatni arról, hogy nagyfokú gyengeség, szédülés, hányinger, rossz közérzet, láz esetén maguk kétszerezék vagy háromszorozzák meg a hydrocortison adagját. Lehetőleg mindig tartsanak maguknál egy kártyát, ami betegségükre felhívja az egészségügyi személyzet fi-

gyelmét. Súlyos esetben kórházba kell felvenni a beteget.

Az Addison-kórhoz gyakran társuló hipotireózisnak is fontos kezelési vonzatai vannak. Mivel az L-tiroxin-szubsztitúció a kortizol metabolizmusát gyorsítja, ez Addison-krízist provokálhat. Hipotireózis kórismézése esetén célszerű Addison-kór lehetőségére is gondolni, elsősorban a klinikai kép és a szérumelektrolitok figyelembevételével. Amennyiben e két betegség együttes fennállása valószínű, első lépésben mindig a hydrocortison pótlásával kell kezdeni a kezelést.

Az Addison-kórban szenvedők kezelésének monitorozására az ACTH-plazmakoncentráció és a reninaktivitás mérését alkalmazzuk. Ezekkel az esetek többségében jól követhető a betegség lefolyása. A klinikai kép követése szintén fontos, mivel ez a laboratóriumi paramétereiktől függetlenül is jelezheti a gyógyszeradagok módosításának szükségességét.

Levelezési cím: igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu

Ajánlott irodalom:

1. Igaz P, Rácz K, Tulassay Z. Autoimmun poliendokrin szindrómák és rokon kórképek: patogenezis és klinikai kép. *Orv Hetil* 2005;146:1531–1538
2. Gláz E. Addison-kór. In: Tulassay Z, szerk. *A belgyógyászat alapjai*. Medicina, Bp., 2011, 1520–1524
3. Rácz K. Addison-kór és izolált hypoadosteronismus. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh G, Rácz K, szerk. *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve*. Medicina, Bp., 2011, 316–328