

Dr. Jakab Csilla, Prof. Dr. Rácz Károly

## Addison kór

Az Addison kór (primer krónikus mellékvesekéreg elégtelenség) a mellékvesekéreg hormontermelésének nagyfokú csökkenésével/megszűnésével jellemezhető betegség, mely felismeretlen és kezeletlen esetekben a betegek halálához vezet. Becsült incidenciája felnőttkorban 5/millió/év, prevalenciája 80/millió. Nőkben kissé gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Bármely életkorban előfordulhat, azonban leggyakrabban fiatal és középkorú felnőttekben alakul ki.

### Etiológia

Az összes eset mintegy 90%-át kétféle kórok, autoimmun és tuberculosicus eredetű mellékvesekéreg folyamat váltja ki. A kétféle etiológia egymáshoz viszonyított aránya az elmúlt fél évszázadban a fejlett gazdaságú országokban lényegesen megváltozott; a tuberculosicus eredetű esetek aránya a korábbi mintegy 70%-ról 30%-ra csökkent és ezáltal az autoimmun eredetű esetek relatív gyakorisága is növekedett. Autoimmun eredetű Addison kórban mellékvese és egyéb endokrin szerv ellenes antitestek mutathatók ki, és az esetek mintegy 50%-ában az Addison kórhoz egyéb autoimmun etiológiájú betegségek is társulhatnak. Tuberculosicus etiológia esetén az Addison kór tünetei több évvel vagy évtizeddel a primer infectio után alakulnak ki.

A tuberculosicus kívül ritkán egyéb fertőzések, disszeminált gombás fertőzés, syphilis és a szerzett immunhiány szindróma (AIDS) járhat primer mellékvesekéreg elégtelenséggel. Fiúkban és fiatal férfiakban Addison kór és neurológiai tünetek társulása esetén adrenoleukodystrophia (ALD) és adrenomyeloneuropathia (AMN) lehetőségére kell gondolni; mindkét betegség X kromoszómához kötött, recesszív öröklődésű. A betegséget okozó génhibák többségét egy peroxisoma membránfehérjét kódoló gén meghatározott szakaszán észlelték. Primer mellékvesekéreg elégtelenséget okozhat az amyloidosis, a haemochromatosis, a

sarcoidosis, a mellékvesében kialakuló lymphoma, valamint malignus daganatban szenvedő betegekben a mellékvesében kifejlődő daganat metastasisok. Primer mellékvesekéreg elégtelenség alakul ki steroid bioszintézis gátló gyógyszerek alkalmazásakor, bilaterális adrenalectomia és mindkét mellékvese bevérzése esetén (pl. retroperitonealis vérzést okozó trauma vagy antikoaguláns kezelés kapcsán). Újszülöttkorban a veleszületett mellékvesehypoplasia és az ACTH receptorok veleszületett defektusa okozhat primer mellékvese elégtelenséget.

### Klinikai tünetek

A primer mellékvesekéreg elégtelenség tünetei általában lassan és fokozatosan alakulnak ki. Korai és típusos tünet a gyengeség és fáradékonyság, melyek fizikai erőlkifejtésre fokozódnak. A krónikus fáradékonyság egyéb okaitól való elkülönítést segítheti, hogy primer mellékvesekéreg elégtelenségben a panaszok gyakran este válnak kifejezettebbé. Az erőtlenesség néha kifejezetten súlyos lehet, az izomgyengeség miatt a betegek nehezen tudnak az ágyból kikelni, sőt paraplegiát utánzó izomparalízis is előfordulhat. A végtagizmokon kívül a többi izom ereje is gyengül; súlyos hyponatraemia esetén izomspasmus és paraesthesia is kialakulhat.

A betegek többségében súlyvesztés jelentkezik, melynek mértéke változó lehet. A súlyvesztést részben a csökkent táplálékfelvétel, részben a folyadékvesztés okozza. Gyakran fordulnak elő gastrointestinális tünetek, melyek gyakran akut vagy krónikus emésztőrendszeri betegség gyanúját keltik. A betegek étvágytalanok, gyakori a hányinger és hányás, ritkábban diarrhoea, sőt steatorrhoea is előfordulhat. A hányás és hasmenés különösen veszélyes lehet, ugyanis a folyadék- és nátriumvesztés Addison krízist provokálhat. Meglepő gyakorisággal, az esetek több mint 30%-ában hasi fájdalom jelentkezik, mely Addisonkrízisben akut has képét utánozhatja. Addison kórhoz az esetek mintegy 50%-ában achlorhydria társul.

Jellegzetes tünet a hyperpigmentatio, melyet az emelkedett ACTH szint melanocytá aktiváló hatása miatt a bőr melatonin tartalmának növekedése

okoz. A pigmentáció barnás-szürke elszíneződése a borostyán színére emlékeztet. Általában generalizáltan jelentkezik, azonban a napfénynek, illetve gyakori nyomásnak vagy kisebb traumának kitett bőrterületeken a legfeltűnőbb. A köröm, a körömágy, valamint a tenyérredők is hyperpigmentálttá válnak. A száj- és ajak nyálkahártyán, a gingiván, néha a nyelven is foltos pigmentáció alakul ki; a mamilla pigmentációja sötétedhet, a szeplők és naevusok, sőt a haj színe is sötétebbé válhat. A bőrön lévő hegek pigmentációja fokozott. A foltos és diffúz hyperpigmentatio mellett a bőrön szabálytalan alakú pigmenthiányos területek is kialakulhatnak, melyek elsősorban autoimmun eredetű Addison kórban fordulnak elő. A hyperpigmentation kívül a bőr szárazsága is feltűnő lehet; különösen postmenopausas nők esetében a testszőrzet is csökkenhet.

Gyakori tünet a szédülés és a colapsus-hajlam, melyeket a hypotonia és orthostaticus hypotonia okoz. A glucocorticoidok gluconeogenesisre gyakorolt hatásának kiesése miatt hypoglycaemia alakulhat ki. Utóbbi elsősorban tartósabb éhezést követően, ritkábban magas szénhidrát tartalmú ételek fogyasztása után több órával jelentkezhet. A hypoglycaemia felnőttekben viszonylag ritka, gyermekekben azonban gyakori tünet lehet. A betegek egy részében anaemia alakul ki, mely ritkán súlyos. Ritka, de Addison kórra jellegzetes tünet a sóéhség. Addison kóros nők 25%-ában amenorrhoea alakul ki és a libidó is csökkenhet. Izom- és ízületi fájdalmak, valamint ritkán alsó végtag contracturák is kialakulhatnak; súlyos hyponatraemia rhabdomyolysist, míg a súlyos hyperkalaemia neuromyopathias tertaplegiát okozhat. Psychés változások is kialakulhatnak, így személyiségváltozás, memóriazavar, depresszió, delírium, stupor, sőt psychosis kialakulását észlelték, melyek mellékvesekéreg hormonpótló kezelésre néhány napon belül megszűntek.

### Biokémiai vizsgálatok

Kezeletlen Addison kórban jellegzetes laboratóriumi eltérés a hyponatraemia (a betegek mintegy 85%-ában),

Dr. Jakab Csilla, Prof. Dr. Rácz Károly  
Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi Kar,  
II. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46

valamint a hyperkalaemia (a betegek kb. 65%-ában). (A hyperkalaemia az EKG-n is jellegzetes eltéréseket okoz: csúcsos T és alacsony P hullám jelentkezik és a QRS komplexum kiszélesedik.) A betegekben metabolikus acidosis, nátriumvesztés, extra- és intracelluláris folyadék térfogat csökkenés, hypovolaemia és exsiccosis alakul ki. A vérnyomás és perctérfogat csökkenés tovább rontja a vese véráramlást és extrarenális azotaemia alakul ki. A betegek egy részében hypercalcaemia észlelhető, melyhez ritkán hypercalciuria, polyuria és polydypsia társulhat. Az éhomi vércukor a normális alsó tartományában van (vagy ritkábban alacsony), a p. os glukóz terhelési görbe rendszerint lapos. A betegek többségében normocytás, normochrom anaemia, ritkán macrocytás anaemia (anaemia perniciosa társulása esetén) fordul elő. Az exsiccosis az anaemiát elfedheti. Enyhe vagy közepesen súlyos eosinophilia és relatív lymphocytosis is előfordulhat.

A primaer mellékvesekéreg elégtelenség diagnózisát minden esetben hormonvizsgálatokkal kell bizonyítani. A hormonvizsgálatok közül a reggeli órákban <5 mg/dl (<140 nmol/l) plasma cortisol koncentráció nagy valószínűséggel alátámasztja, míg 20 µg/dl (≥550 nmol/l) biztonsággal kizárja primaer mellékvesekéreg elégtelenség lehetőségét. Részleges mellékvesekéreg elégtelenség esetén a reggeli órákban mért plasma cortisol koncentráció általában kisfokban csökkent vagy a normális alsó határán van. Addison kórban a bazális plasma ACTH szint legtöbbször igen magas (>1000 pg/ml). A reggeli plasma cortisol és ACTH szintek meghatározását kívül a primaer mellékvesekéreg elégtelenség bizonyítására vagy kizárására az ACTH stimulációs tesztet kell elvégezni: primaer mellékvesekéreg elégtelenségben az alacsony plasma cortisol koncentráció ACTH stimuláció hatására nem, vagy alig növekszik.

Radiológiai képalkotó vizsgálatok

A CT vizsgálat értékes támpontot adhat a két leggyakoribb ok elkülönítéséhez: tuberculosus eredetű Addison kórban rendszerint mellékvese megnagyobbodás, míg autoimmun etiológia esetén legtöbbször mellékvese atrophia mutatható ki. A CT-vel jól ábrázolható mellékvese meszesedés szintén tuberculosus eredetre utalhat. A CT vizsgálat a mellékvese elégtelenség ritkább okainak tisztázását is segítheti, így pl. nélkülözhetetlen a mellékvese pusztulást okozó daganat-áttétek felismeréséhez. A bilaterális mellékvese bevezetés diagnózisát szintén radiológiai képalkotó vizsgálatokkal bizonyíthatjuk.

Differenciáldiagnózis

A primaer mellékvesekéreg elégtelenség klinikai tüneteinek egy része más betegségekben is előfordulhat; így pl. a gyakori emésztőszervi tünetek gastrointestinalis betegségeket, a fogyás, gyengeség és anaemia daganatos betegségeket, a psychés tünetek pszichiátriai kórképeket utánozhatnak. Ép mellékvesekéreg működés mellett fokozott bőrpigmentatio fordulhat elő pl. uraemiában, krónikus májbetegségekben, pellagrában, trópusi sprue-ban, neurofibromatosisban, egyes nehézfém mérgezésekben, oestrogen tartalmú készítmények vagy egyes cytostaticumok alkalmazásakor, valamint terhességben. A primaer mellékvesekéreg elégtelenség és a hypophysis mellső lebeny, a hypothalamus, vagy a köztük fennálló összeköttetés károsodása következtében kialakuló secundaer mellékvesekéreg elégtelenség tüneteinek részben hasonlóak, azonban secundaer mellékvesekéreg elégtelenségre az Addison kórral ellentétben bőrpigmentatio csökkenés és a rendszerint ép mineralocorticoid termelés miatt normális serum nátrium és kálium szintek jellemzők. Tartós hypothalamus-hypophysis-mellékvese rendszer szuppresszióját

váltja ki, mely a kezelés felfüggesztése után secundaer mellékvesekéreg elégtelenség kialakulásához vezethet.

Kezelés

A primer mellékvesekéreg elégtelenség **kezelésére** glukokortikoid és mineralokortikoid készítményeket alkalmazunk (1. táblázat). A glukokortikoid készítmények közül első helyen ajánlott szer a hydrocortison tabletta, melyet 2 (vagy 3) részre elosztva napi 20-30 mg átlagos dózisban alkalmazunk. A hagyományos terápiás elv a plasma cortisol koncentráció fiziológiai napszaki ritmusához igazodik, ezért a napi adag viszonylag nagyobb részét (pl. kétharmadát) reggel, míg kisebb részét (pl. egyharmadát) kora délután adagoljuk. Az esetek egy részében a kettő helyett három részre osztott (reggel nagyobb adag) napi dózis hatásosabb lehet. A hagyományos kezelés legkomolyabb hátránya, hogy a hydrocortison rövid hatástartama miatt a reggeli ébredéskor a plasma cortisol szint nagyon alacsony, ezért a betegek egy részében enyhe hypadrenia tüneteinek jelentkeznek (pl. fejfájás, gyengeség), melyek a gyógyszerbevitel után 1/2-1 óráig tartanak. A hagyományostól eltérő, újabb terápiás elv a felébredéskor jelentkező hypadrenia megelőzését szem előtt tartva azon alapul, hogy az esti órákban (lefekvéskor) adagolt hosszabb hatástartamú glukokortikoidok (pl. dexamethason) a reggeli órákban is megfelelő gyógyszer szintet biztosítanak. A dexamethason esti órákban történő alkalmazása (0,25-0,5 mg átlagos dózis) az ACTH szekréció visszaszorítására is hatásosabb lehet, mint a hagyományos kezelés, ezért napjainkban egyre gyakrabban alkalmazzuk. Az este adagolt dexamethason azonban nem alakít ki 24 órára elegendő glukokortikoid hatást, ezért a kezelést rendszerint a kora délutáni órákban (vagy gyakran már reggel is) kisebb adag (pl. 5-10 mg) hydrocortison adásával kell kiegészíteni. Az új terápiás

1. táblázat

Mellékvesekéreg hormonpótlásra leggyakrabban alkalmazott glukokortikoid készítmények főbb jellemzői

Gyógyszer	Equivalens adag (mg)	Glukokortikoid hatáserősség	Mineralokortikoid hatáserősség	Plasma-fehérje kötődés
Hydrocortison	20	1	++	95
Cortison acetát	25	0.8	++	95
Prednisolon	5	4	+	60
Dexamethason	0.75	25	-	<1

módszer hátránya, hogy a hagyományos kezeléssel ellentétben megváltoztatja a napszaki glukokortikoid ritmust, mely a betegek egy részében komoly panaszokat okozhat (alvászavar, feszültség, stb.). A cortison acetát tablettá alkalmazása napjainkban Magyarországon is háttérbe szorul; equivalens dózisa a hydrocortisonhoz hasonlítva kissé nagyobb, a napi dózist (25-50 mg) 2 vagy 3 adagra (nagyobb rész reggel) kell elosztani. A prednisonon tablettá a hydrocortisonhoz képest hosszabb hatástartamú; átlagos napi adagja 5-7,5 mg. A hydrocortison (és cortison acetát) tablettához képest mineralokortikoid aktivitása kisebb. A glukokortikoid igény növekedésével járó állapotokban (stressz, műtét, infekciók) a glukokortikoid adag azonnali növelése szükséges.

Mineralokortikoid pótlásra fludrocortison tablettát alkalmazunk, melynek átlagos napi dózisa 0,1-0,2 mg. A fludrocortison kb. 12 órás hatástartama miatt a napi adagot két részre kell elosztani. Időskorban, illetve cardiovascularis betegségek esetén a fludrocortison dózist különös gondossággal kell beállítani, ugyanis a só- és vízretentio oedemát, szívelégtelenséget és hypertoniát okozhat. A fludrocortison adag beállításakor a glukokortikoid pótlásra alkalmazott készítmény mineralokortikoid aktivitását is figyelembe kell venni.

A glukokortikoid és mineralokortikoid készítmények megfelelő terápiás dózist a klinikai tünetek, a serum nátrium és kálium szint, valamint hormonszint meghatározással ellenőrizzük. Megfelelően beállított hormonpótlás hatására a klinikai tünetek megszűnnek, a fokozott bőrpigmentáció jelentősen enyhül vagy megszűnik, és a vérnyomás, valamint a serum nátrium és kálium szint is normálissá válik. A glukokortikoid terápia plasma ACTH szint, a mineralokortikoid terápia plasma renin aktivitás vizsgálattal ellenőrizhető.

### Addison krízis

Az Addison krízis hirtelen kialakuló, súlyos tünetekkel járó állapot. A betegek sürgős kezelést igényelnek; a kezelés késlekedése az életet közvetlenül veszélyezteti. Addison kóros betegekben akkor jelentkezik, ha a glukokortikoidok mennyisége lényegesen kevesebb, mint amennyire a szervezetnek aktuálisan igénye van. A stressz minden esetben megnöveli a

glukokortikoid igényt, ezért stressz-állapotokban (akut lázas betegség, műtét, komoly fizikai terhelés, trauma) krónikus mellékvesekéreg hormonpótlásban részesülő betegekben is kialakulhat, ha a nagyobb igény ellenére a glukokortikoid adagja változatlan marad. Az Addison krízis nemritkán a krónikus mellékvesekéreg elégtelenség manifesztációjának első jele. Kialakulását Addison kóros betegekben a cortisol metabolizmusát fokozó gyógyszerek (pl. pajzsmirigy hormon, barbiturát, diphedan, rifampicin) is provokálhatják. Az akut mellékvesekéreg elégtelenséget ritkán akut mellékvese károsodás okozza (pl. mellékvese bevézés, Waterhouse-Friderichsen szindróma); ezekben az esetekben a krónikus mellékvesekéreg elégtelenség tünetei hiányoznak és a klinikai képet keringési shock és akut hasi katasztrófa tünetei, láz, hányás, mellkasi-, hasi- és hátfájdalmak, tudatzavar és a mellékvese károsodást kiváltó kórok tünetei határozzák meg.

Addison krízisre a súlyos, elesett állapot jellemző; a betegek kezdetben nyugtalanok lehetnek, majd aluszékonyság és végül coma alakulhat ki. Hányás, hasmenés, hasi fájdalmak jelentkeznek, melyek akut hasi katasztrófa gyanúját kelthetik. Súlyosbodó exsiccosis fejlődik ki, a bőr szárazzá és hűvössé, a nyelv szárazzá válik, a vérnyomás és a testhőmérséklet csökken, a pulzus szaporává válik. A hypoglycaemia miatt epilepsziás görcsök jelentkezhetnek. A vizelet mennyisége csökken, majd a perifériás keringési elégtelenség tüneteinek súlyosbodása, az extrarenális azotaemia, az electrolyt zavar, illetve a veseelégtelenség a beteg halálát okozhatja. Időben alkalmazott kezelésre az állapot reverzibilis.

Az Addison krízis kezelését késlekedés nélkül kell megkezdeni. A kezelést a betegek ellátására megfelelően felkészült fekvőbeteg intézetben kell végezni. A terápia lényege a parenteralis glukokortikoid pótlás, a hypovolaemia megszüntetése, valamint az electrolyt-zavar és a hypoglycaemia rendezése; ezeken kívül tüneti kezelésre, illetve sok esetben a krízist kiváltó betegség kezelésére is szükség van. Glukokortikoid pótlásra hydrocortison infúziót alkalmazunk (100 mg hydrocortison 500 ml 0,9%-os nátriumklorid infúzióban); az infúzió bekötése előtt tartós hatású glukokortikoid iv. bólus injectió is adható (pl. 5 mg dexamethason). A

hydrocortison infúziót a kezelés kezdetén 6 óránként kell adagolni (alkalmanként 50-100 mg hydrocortison), majd a beteg állapotához igazodó fokozatos dóziscsökkentés után általában néhány nap múlva a kezelés p.os glukokortikoid adásával folytatható. Nagy adag hydrocortison (>100 mg/nap) alkalmazásakor mineralokortikoid pótlásra nincs szükség; a hydrocortison adagjának további csökkentése után azonban a kezelést fludrocortisonnal kell kiegészíteni (0,1-0,2 mg/nap, két egyenlő részre elosztva). Addison krízis kezelése során a hypovolaemia rendezésére a kezelés első napján átlagosan 2-3 liter 0,9%-os nátriumklorid infúzió szükséges (melyhez hypoglycaemia esetén glukóz oldatot adhatunk). A terápia megkezdésekor kerülni kell a kálium tartalmú infúziókat. Tüneti kezelésért szükség lehet az acidosis rendezésére; glukokortikoid és folyadékpótlásra nem reagáló hypotonia esetén plasma-expanderek vagy egyéb készítmények adása is indokolt. Preventív széles spektrumú antibiotikum kezelés minden esetben javasolt (nagy adag glukokortikoid adás az infekciók veszélyét fokozza). Időben felismert Addison krízis megfelelő kezeléssel általában rövid idő alatt (24-48 óra) rendezhető. Addison kóros betegekben végzendő műtét előkészítésekor az Addison krízis kezeléséhez hasonló dózisu parenterális hydrocortison infúzióra van szükség.

### Prognózis

Az Addison kór prognózisa megfelelően beállított kezeléssel általában jó; a betegség a mortalitást sem növeli. A rendszeres ellenőrzésén kívül alapvető jelentőségű, hogy a betegek megfelelő felvilágosítást kapjanak betegségük természetéről és kezelésmódjáról.

### Irodalomjegyzék:

1. Lack EE.: The adrenal cortex. Functional Endocrine Pathology. (Szerk: Kovács K, Asa SL.) Blackwell Science Inc., Oxford, 1998.
2. Orth DN, Kovacs WJ: The adrenal cortex. Williams Textbook of Endocrinology, 9th edition. (Szerk: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR) W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998.
3. Leövey A. A klinikai endokrinológia és anyagcserebetegségek kézikönyve. Medicina, Budapest, 2001.