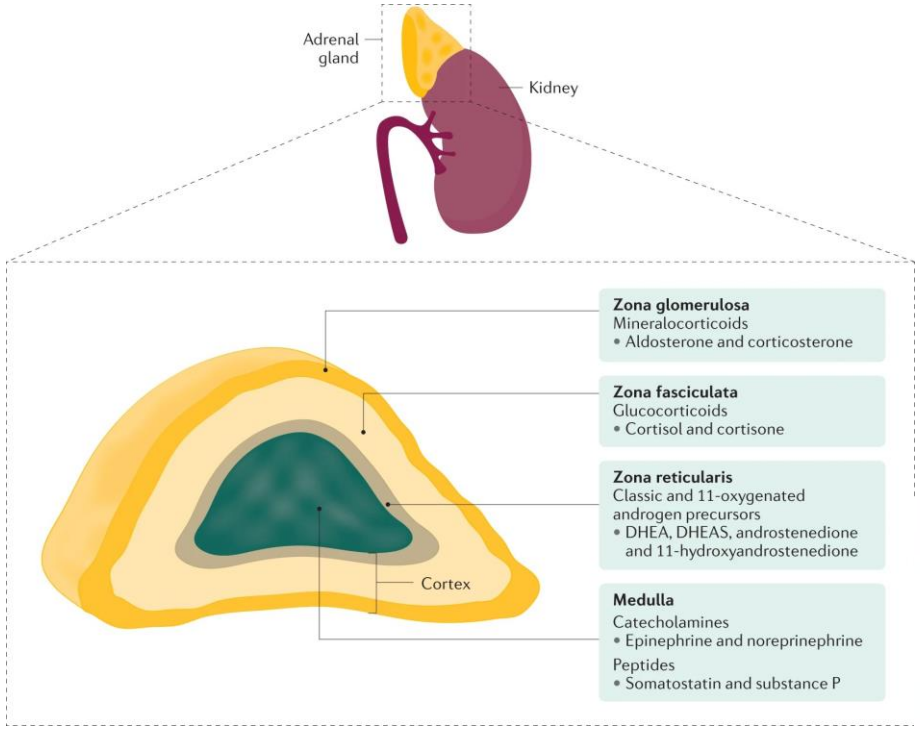
Onkolojik Aciller
Adrenal Yetmezlik

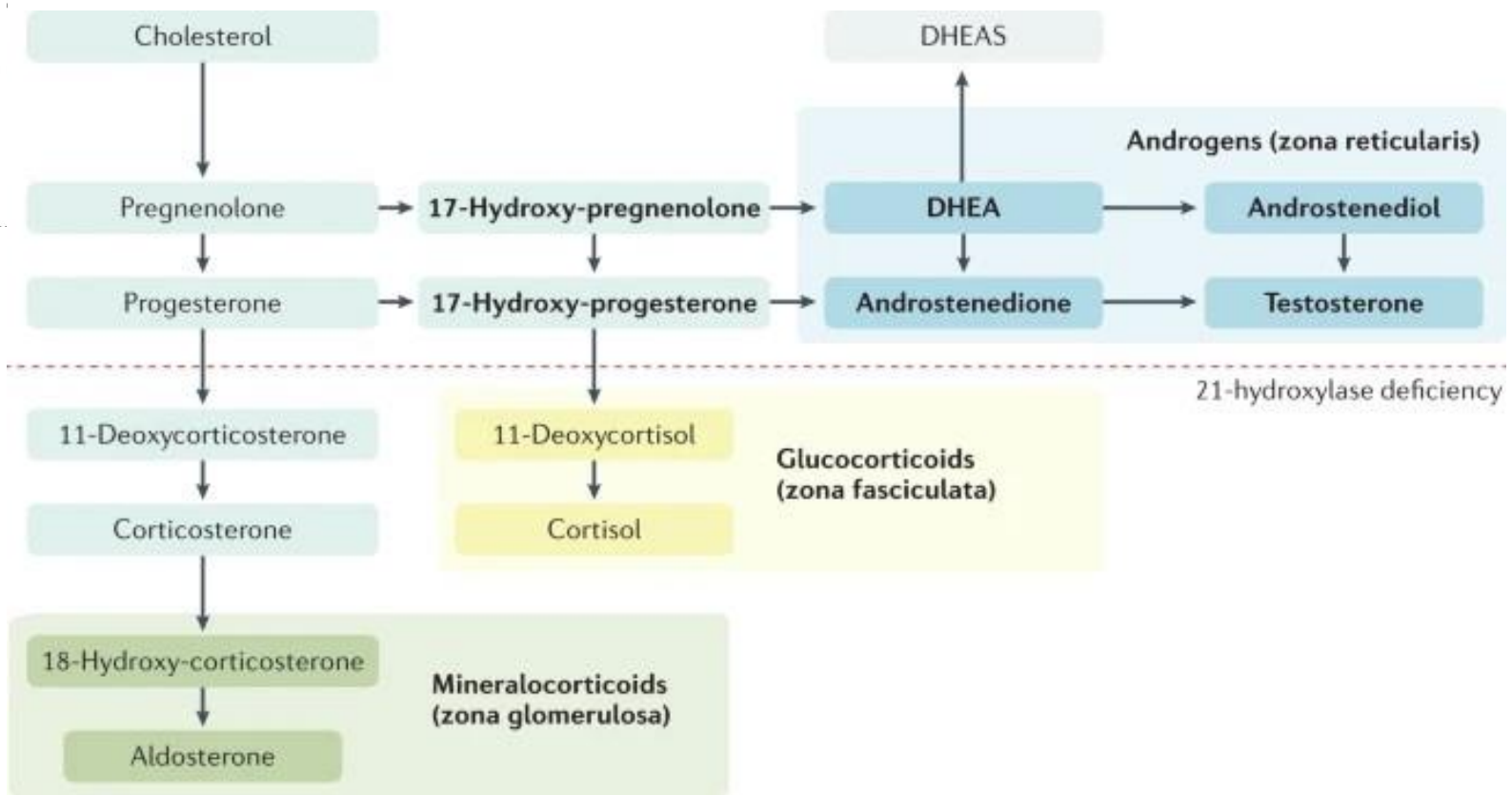
Prof Dr Soner Cander
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
17.10.2024

IV. ULUSLARARASI ONKOLOJİK ACİLLER KONGRESİ

Kanser Hastalarında Adrenal Yetmezlik

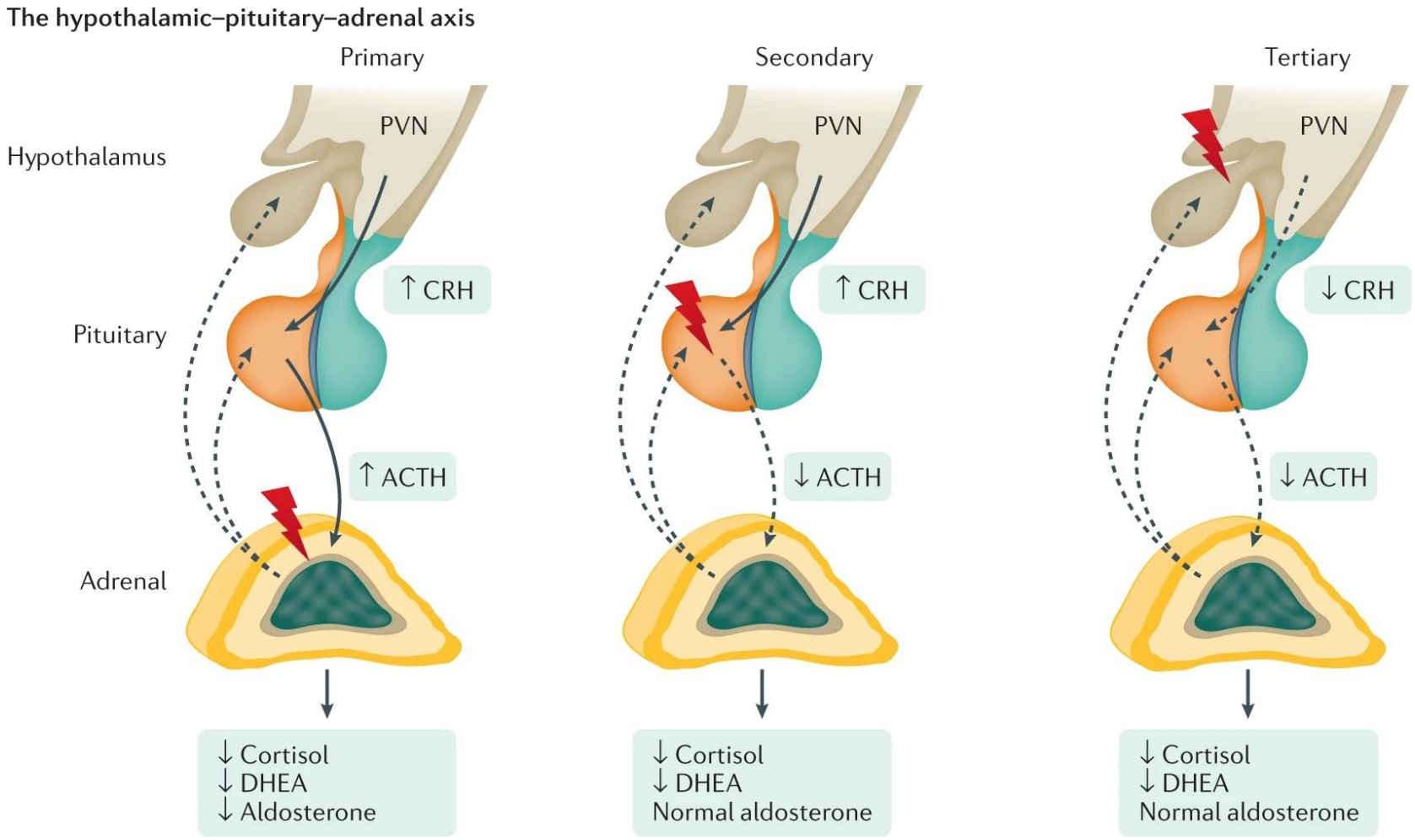
- Kanser hastalarında nispeten nadir ancak yaşamı tehdit eden
- Adrenal bezler yeterli miktarda hormonu üretmediğinde
- Kanser bağlamında, tümör tutulumu, tedaviye bağlı toksisite veya ikincil etkiler gibi nedenler
- Komplikasyonları önlemek için erken tanınması ve tedavisi önemlidir.


Adrenal gland
Kidney
Zona glomerulosa
Mineralocorticoids
• Aldosterone and corticosterone
Zona fasciculata
Glucocorticoids
• Cortisol and cortisone
Zona reticularis
Classic and 11-oxygenated androgen precursors
• DHEA, DHEAS, androstenedione and 11-hydroxyandrostenedione
Medulla
Catecholamines
• Epinephrine and norepinephrine
Peptides
• Somatostatin and substance P
Cortex


Cholesterol
DHEAS
Androgens (zona reticularis)
Pregnenolone
17-Hydroxy-pregnenolone
DHEA
Androstenediol
Progesterone
17-Hydroxy-progesterone
Androstenedione
Testosterone
21-hydroxylase deficiency
11-Deoxycorticosterone
11-Deoxycortisol
Glucocorticoids (zona fasciculata)
Corticosterone
Cortisol
18-Hydroxy-corticosterone
Mineralocorticoids (zona glomerulosa)
Aldosterone

Adrenal Yetmezlik

1. Primer Adrenal Yetmezlik
2. Sekonder Adrenal Yetmezlik
3. Tersiyer Adrenal Yetmezlik



Primer yetmezlik

Otoimmün adrenalit
- İzole
- Poliglandüler tip I / tip II

Enfeksiyöz
- Tüberküloz
- Yaygın mantar enfeksiyonu
- Histoplazmoz
- Parakoksidioidomikoz
- HIV enfeksiyonu

Malign nedenler
- Bilateral adrenal metastatik kanser
  - Akciğer
  - Meme
  - Mide
  - Kolon kanseri
  - Lenfoma
- Primer adrenal tümör
  - Adrenokortikal kanser
  - Adrenal Lenfoma

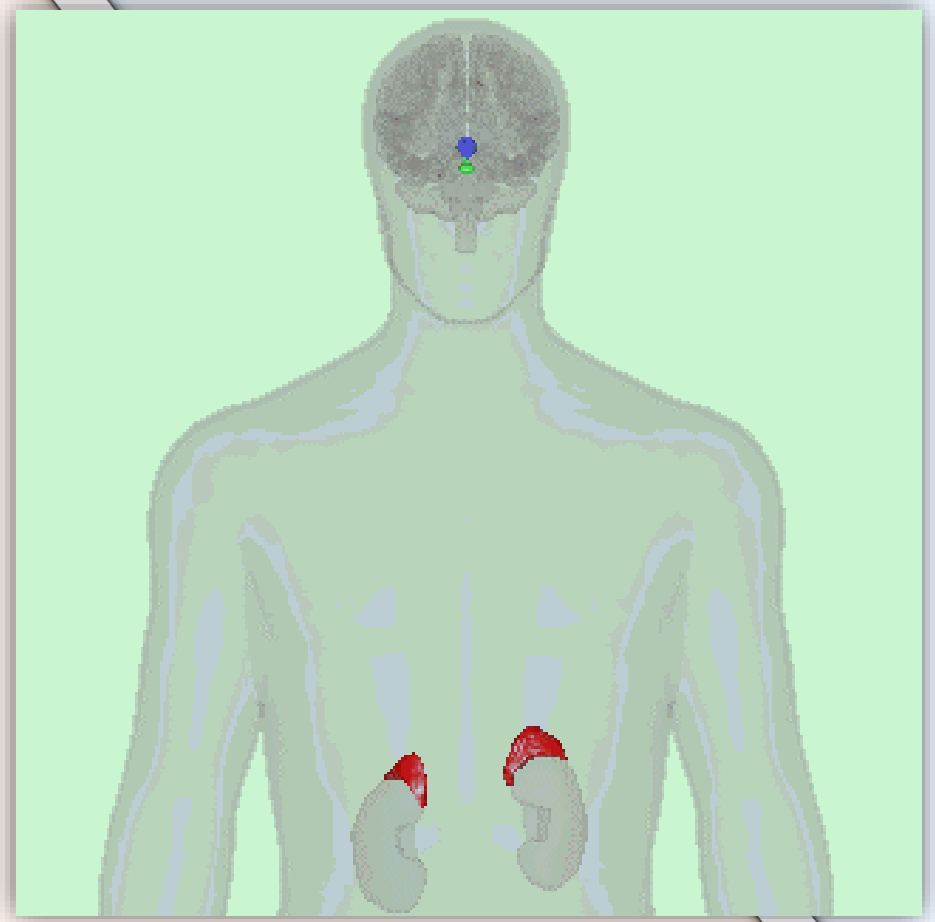
İnfiltratif nedenler:
- Sarkoidoz
- Histiyositoz
- Amiloidoz

Adrenal kanama veya enfarktüs
- Sepsis – Meningokoksemi
- Kanama diyatezi
- Kalb kapak hastalıkları
- Travma

İlaçlar
- aminoglutetimid
- etomidat
- metirapon
- suramin
- mitotan
- ketokonazol
- flukonazol
- rifampin
- fenitoin
- barbitüratlar
- megestrol asetat
- kontrol noktası inh

Diğer
- Ailevi glukokortikoid eksikliği
- Ailevi glukokortikoid direnç
- Kolesterol metabolizması bozuklukları
- Adrenolökodistrofi
- Konjenital adrenal hipoplazi

Görülme Sıklığı



Klinik bulguların şiddeti
Adrenal kriz olasılığı

Sekonder yetmezlik

Tümörler
- Hipofiz adenomları
- Kranyofarengeoma
- Diğer beyin tümörleri (Menengiom…)
- Metastatik kanser
- Lenfoma

Hipofizde destrüksiyon
- Radyasyon/Radyoterapi
- Hipofiz cerrahisi
- Kafa travması

Hipofiz nekroz veya kanama
Postpartum hipofiz nekrozu
(Sheehan sendromu)

İnfiltratif bozuklukları
- sarkoidoz
- amiloidoz
- hemosideroz
- hemokromatozis
- histiyositoz X

İlaçlar
- Kontrol noktası inhibitörleri

Bulaşıcı hastalıklar
- Tüberküloz
- Menenjit
- Mantar
- HIV

Tersiyer yetmezlik

Uzun süreli glukokortikoid tedavinin ani kesilmesi (Adrenal yetmezliğin en yaygın nedeni)

Tümörler
- Kranyofarengeoma
- Diğer beyin tümörleri (Menengiom…)

İzole CRH eksikliği (Nadir)

Cushing hastalığında tedavi ile kür sağlanması

Onkolojik hastalarda Primer Adrenal Yetmezlik

- Genel popülasyonda en sık nedenler Addison hastalığı, tüberküloz
- Metastatik kanser (akciğer kanseri, melanom ve meme kanserinde yaygındır). Bilateral metastatik hastalıkta parsiyel/total adrenal yetmezlik % 35
  - Melanoma % 50, Meme Ca % 39, AC Ca % 35
  - Yetmezlik için bezin % 90 nın fonk kaybı gerekli
- Enfeksiyon – immün suprese hastalar
  - Tüberküloz % 80-90
  - Histoplazmozis; 1971-2012 arasında 242 olgu
  - HIV
  - CMV
- Adrenal kanama/infarktüs
  - Kan pıhtılaşması anormallikleri veya antikoagülan kullanımı sonucu oluşabilen adrenal kanama veya enfarktüs.
- Diğer nedenler:
  - İlaçlar
    - Mitotan; adrenokortikolitik
    - Antifungal (ketokanazol, flukanazol..); kortizol sent inh
    - Fenitoin, barbitürat, rifampin; kortizol metabolizması
    - Checkpoint inh(ICPIs)
      - Ipilimumab; antiCTLA4-malign melanoma (daha çok sekonder)
    - Etomidat 11βOH enzim inh (tek dozda 6.saatte maks etki)
  - Bilateral adrenalektomi - Radyoterapi

Onkolojik hastalarda Sekonder Adrenal Yetmezlik

- Genel popülasyonda en önemli nedenler sellar lezyonlar, travmatik beyin yaralanması, ilaçlar
- Kanser hastalarında;
  - Sellar bölgedeki tümörler
  - Hipofiz metastazları
    - Otopsi serilerinde % 5, adrenal yetmezlik düşük
    - Meme ca, akciğer ca
  - RT; 5 yılda % 42 ye kadar
  - Hipofizektomi/sellar bölge operasyonları
  - **İlaçlar:**

İlaçlar; Onkolojik hastalarda en önemli neden

- **Analjezikler** (Morfin, kodein, hidromorfon, fentanyl)
  - Kronik intratekal kullanımda adr yetm % 15
  - Oral kullanımda oran?
- **Megestrol** asetati / **medroksiprogesteron**; kaşeksi olan hastalarda sık kul;
- **Kortikosteroidler** (antiinflam)
- **ICPIs**; nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab; hipofiz inflamasyonu

Onkolojik hastalarda Tersiyer Adrenal Yetmezlik

- İlaçlar;
- Cushing send cerrahi tedavisi sonrası
- Hipotalamus metastazları nadir
- Hipotalamik destrüksiyonlar, RT, infiltratif hast

Genel popülasyon ve kanser hastalarında en sık neden: Kronik glukokortikoid kullanımı

- Çoğunlukla KT ile birlikte, nadiren inhaler kortikosteroid
- Doz ve süre için belirgin kesme noktası?
  - Günlük 20 mg ve üstü prednizon (veya eşdeğeri)
  - 3 haftadan fazla alanlarda ↑
  - Gece dozu alanlarda ↑
  - Cushing bulgusu olanlarda ↑

Onkolojik Hastalarda Adrenal Yetmezlik - Epidemiyoloji

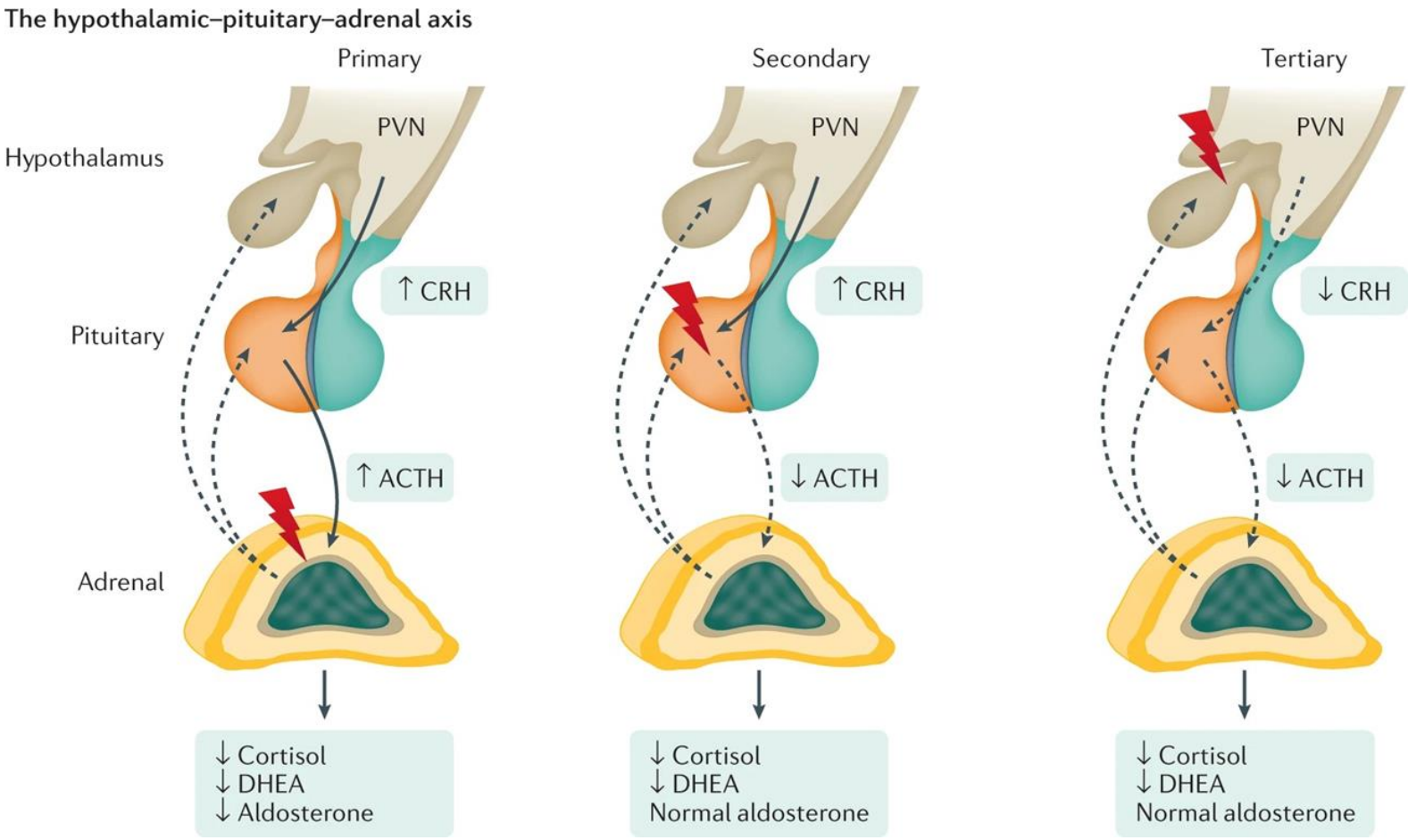
- Primer adr yetm: 93-140/milyon, K↑, 40-50yaş
  - ICPIs bağlı primer adr yetm % 0.8-1.5
  - En sık Otoimmün, 2.sıklık tbc

- Sek adr yetm: 150-280/milyon, K↑, 60-70yaş
  - ICPIs bağlı % 1.8 İpilimumab % 4-10 (doz bağımlı)
  - Sellar bölge lezyon/op/RT

- Ters adr yetm: prevalans net olarak bilinmiyor
  - En sık adr.yetm nedeni: Uzun süreli kortikosteroid kul→CRH sup

Onkolojik Hastalarda Adrenal Yetmezlik – Klinik Bulgular

- Primer/Sekonder/Tersiyer
- Kronik/Akut
- Stres durumu
- Kritik Hastalık (CIRCI)
- Kişiye bağlı faktörler (Yaş/cinsiyet/VKİ)



Central nervous system

- Anorexia[a]
- Weight loss[a]
- Nausea[a]
- Salt craving[b]
- Dizziness[b]

Cardiovascular system

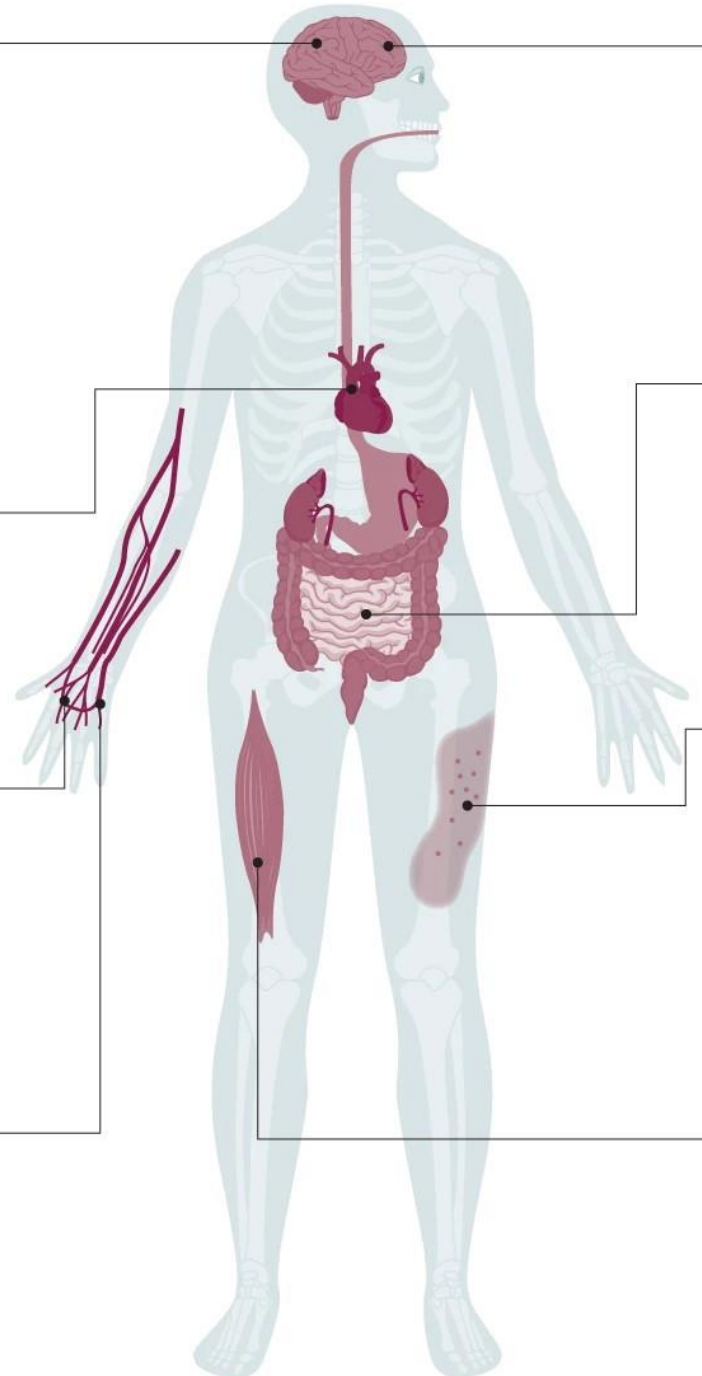
- Hypotension and/or dehydration[b]

Haematological system

- Anaemia[a]
- Lymphocytosis
- Eosinophilia[a]

Blood electrolytes

- Hyponatraemia[a,b]
- Hyperkalaemia[b]
- Hypercalcaemia[a]



Neuropsychiatric system

- Depression[a,c]
- Fatigue[a]
- Reduced libido[c]

Gastrointestinal system

- Diarrhoea
- Vomiting[a]
- Abdominal pain[a]

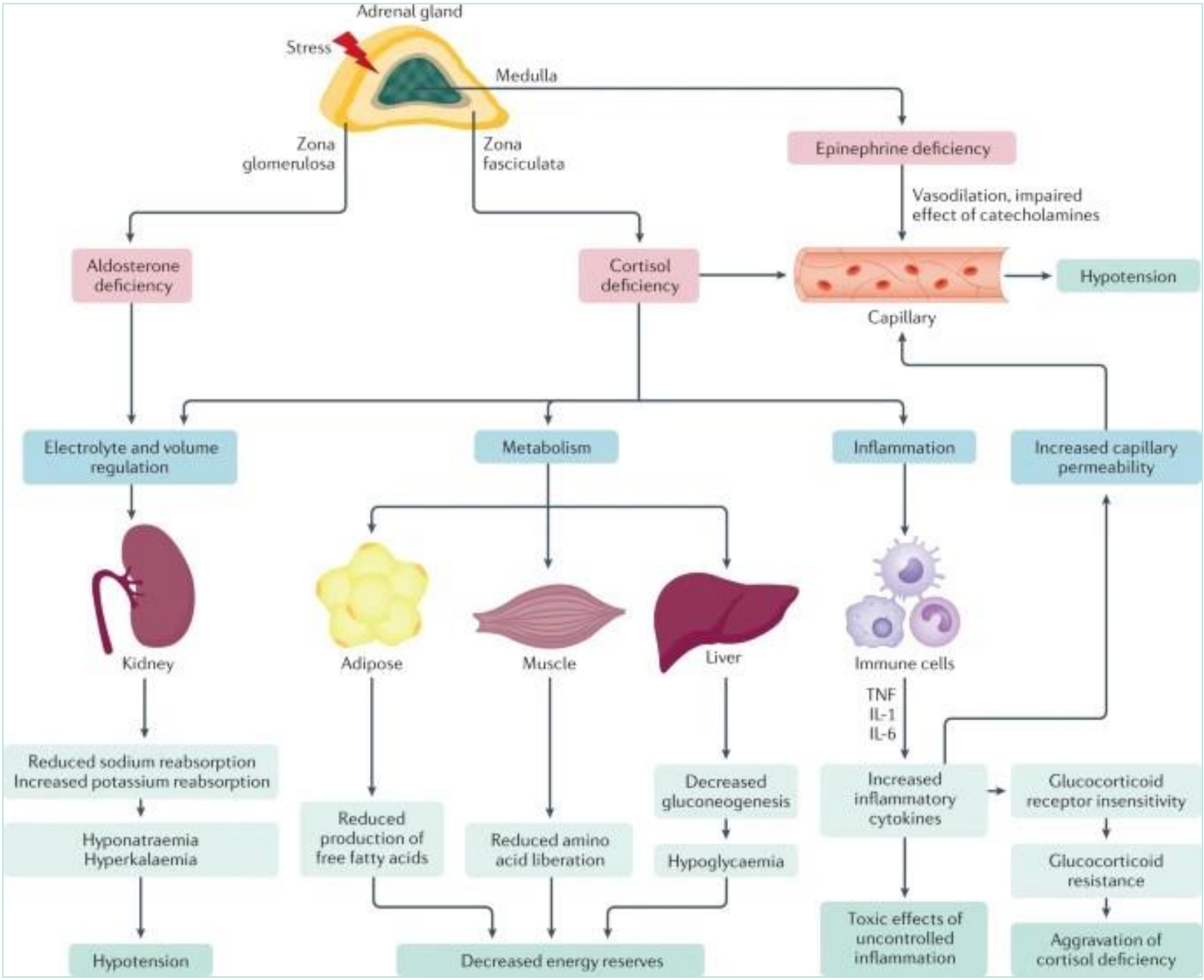
Dermatological system

- Dry skin[c]
- Hyperpigmentation (PAI)
- Hypopigmentation (SAI)
- Loss of pubic/axillary hair[c]

Musculoskeletal system

- Myalgia[a]
- Joint pain
- Weakness[a]

Akut Adrenal Yetmezlik
Adrenal Kriz



Kronik/Akut Adrenal Yetmezlik Bulguları

	Kronik adrenal yetmezlik	Adrenal kriz
Belirtiler	Yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, kas ağrısı, eklem ağrısı	Şiddetli halsizlik
	Baş dönmesi	Şuur düzeyinde değişiklikler
	Bulantı, kusma	Akut karın ağrısı, bulantı, kusma
	Tuz kaybı *	Baş ağrısı, görme bozukluğu **
	Diğer hipofiz hormon değişikliklerine bağlı belirtile (hipotiroidi, hipogonadizm)**	
Bulgular	Ortostatik hipotansiyon	Hipotansiyon, şok
	Ateş	Ateş
	Hiperpigmantasyon*	Batında hassasiyet, rebound
	Diğer hipofiz hormon değişikliklerine bağlı bulgular (hipotiroidi, hipogonadizm) **	
Labaratuvar	Hiponatremi	Hiponatremi
	Hiperkalemi*	Hiperkalemi*
	Hipoglisemi	Hipoglisemi
	Hiperkalsemi	Hiperkalsemi
	Anemi	
	Lenfositoz	
	Eozinofili	
	Diğer hipofiz hormon değişikliklerine bağlı bulgular (hipotiroidi, hipogonadizm) **	

Adrenal kriz düşündüren klinik ve laboratuar bulguları

- Orantısız dehidratasyon, hipotansiyon veya şok
- Tedavilere yanıt vermeyen hipotansiyon
- Kilo kaybı + anoreksi öyküsü, mide bulantısı ve kusma
- Karın ağrısı
- Açıklanamayan hipoglisemi
- Açıklanamayan ateş
- Hiponatremi, hiperkalemi, hiperkalsemi, eozinofili
- Hiperpigmentasyon veya vitiligo
- Diğer otoimmün endokrin bozuklukları

Adrenal krizde hazırlayıcı faktörler ve sıklıkları	Sıklık %
Gastrointestinal hastalıklar	% 25
Diğer enfeksiyonlar	% 25
Cerrahi girişim	% 16
Psikososyal stres	% 16
Tedavi hataları	% 16
Fiziksel stres	% 9
Kaza	% 3
Bilinmeyen	% 10
Diğer Migren, alkol, dehidratasyon/diüretik kullanımı, uzun süreli uçuş, gebelik, sıcak hava, epilepsi	% 9

Adrenal enfarktüste klinik özellikler	Sıklık %
Hipotansiyon ve şok	90
Ateş	66
Bulantı kusma	47
Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu	42
Karın, yan, sırt veya göğüs ağrısı	85
Karın ve yanlarda hassasiyet	38
Karında distansiyon	28
Karında sertlik veya ribaund tenderness	22

Onkolojik Hastalarda Adrenal Yetmezlik – Klinik bulgular

- Sistemik bulgular karışabilir

- Akut adrenal yetmezlik
- Septik şokta % 19-54
- Kritik hastalarda % 31 (CIRCI)
  - Glucocortikoid sinyal yet
  - Kort üretiminde azalma
  - Reseptör direnci

Kronik yetmezlik

Characteristics	Total (N – 184)	AI (n – 65)	Non-AI (n –119)	*P* value
Age at diagnosis, yr	66.5 (60–74)	69 (58–73)	66 (62–74)	0.130
Male sex	108 (58.7)	39 (60)	69 (58)	0.791
Underlying disease				
Diabetes	57 (31)	24 (36.9)	33 (27.7)	0.197
Hypertension	50 (27.2)	19 (29.2)	31 (26.1)	0.643
Liver cirrhosis	17 (9.2)	4 (6.2)	13 (10.9)	0.285
COPD	3 (1.6)	1 (1.5)	2 (1.9)	0.942
Tuberculosis	9 (4.9)	4 (3.2)	5 (5.8)	0.557
Chronic kidney disease	11 (6)	7 (10.8)	4 (3.4)	0.043*
Symptoms				
General weakness	103 (56.0)	41 (63.1)	62 (52.1)	0.152
Loss of appetite	57 (31.0)	18 (27.7)	39 (32.8)	0.476
Weight loss	5 (2.7)	2 (3.1)	3 (2.5)	0.825
Nausea	20 (10.9)	5 (7.7)	15 (12.6)	0.306
Vomiting	12 (6.5)	3 (4.6)	9 (7.6)	0.439
Depression	6 (3.3)	3 (4.6)	3 (2.5)	0.445
Other symtoms[a]	20 (20.0)	10 (15.4)	10 (12.9)	0.146
No symtoms	54 (29.3)	15 (23.1)	39 (32.8)	0.167

Genel halsizlik (%63 & %52) iştahsızlık (%28 & %33) her iki grupta da en sık görülen semptomlardı.
Belirgin semptom olmaması % 23 & % 32

Onkolojik Hastalarda Adrenal Yetmezlik – Tanı – Ayırıcı Tanı

- Bazal Kortizol
- ACTH uyarı testi
- İnsülin hipoglisemi testi
- HipoNa, HiperK, HiperCa
- Adrenal BT/MR, Hipofiz MR
- ACTH düzeyi
- ICPIs – CTLA-4ab ilişkili adr yetm
  - Ipilimumab ort 7 hafta sonra
  - Nivolumab ort 10 hafta sonra

- CIRCI
  - İmmünsuprese hastalar septik şok eğilimli
  - Tanı ? ACTH uyarış ile + 9 mkg artış / bazal kort < 10 mcg/dl
  - Tedavi kararı ? ACTH uyarı testi sonucuna göre karar ?

Primer adr yetm
Serum ACTH düzeyi, renin, aldosteron
Otoimmün; 21OH Ab
Tbc; BT de kalsifikasyon, ppd
Adrenal hemoraji; BT

Sekonder adr yetm
ACTH uyarı testi ?
Serum ACTH düzeyi n/↓
İmmünsuprese hasta; fungal enf
Sellar görüntüleme (Gd-dinamik hipofiz MR)

Tersiyer adr yetm
ACTH uyarı testi ?
Serum ACTH düzeyi n/↓

Akut yetmezlik durumunda ayırıcı tanı yapılması zor olabilir !!!

J Korean Med Sci. 2022 Jul 18;37(28):e222
https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e222
eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934

JKMS

Original Article
Oncology & Hematology

Check for updates

Clinical Features and Risk Factors of Adrenal Insufficiency in Patients With Cancer Admitted to the Hospitalist-Managed Medical Unit

Min Kwan Kwon [1,2] Junhwan Kim [1,2] Jonghwa Ahn [1,2,3] Chang-Yun Woo [1,2]

- 3201 malignite tanısı ile yatan hasta
- 184 malignite&adr.yetm ön tanılı hasta ve ACTH testi yapılmış hasta (% 5.7)
- 65 ACTH uyarı testi ile konfirme edilmiş adr yetm (% 35)
- Yaş, cinsiyet farkı yok
- KRY adr.yetm olasılığını arttırıyor

Table 1. Baseline characteristics of hospitalized patients with malignancy

Characteristics	Total (N – 184)	AI (n – 65)	Non-AI (n –119)	*P* value
Age at diagnosis, yr	66.5 (60–74)	69 (58–73)	66 (62–74)	0.130
Male sex	108 (58.7)	39 (60)	69 (58)	0.791
Underlying disease				
Diabetes	57 (31)	24 (36.9)	33 (27.7)	0.197
Hypertension	50 (27.2)	19 (29.2)	31 (26.1)	0.643
Liver cirrhosis	17 (9.2)	4 (6.2)	13 (10.9)	0.285
COPD	3 (1.6)	1 (1.5)	2 (1.9)	0.942
Tuberculosis	9 (4.9)	4 (3.2)	5 (5.8)	0.557
Chronic kidney disease	11 (6)	7 (10.8)	4 (3.4)	0.043*
Symptoms				
General weakness	103 (56.0)	41 (63.1)	62 (52.1)	0.152
Loss of appetite	57 (31.0)	18 (27.7)	39 (32.8)	0.476
Weight loss	5 (2.7)	2 (3.1)	3 (2.5)	0.825
Nausea	20 (10.9)	5 (7.7)	15 (12.6)	0.306
Vomiting	12 (6.5)	3 (4.6)	9 (7.6)	0.439
Depression	6 (3.3)	3 (4.6)	3 (2.5)	0.445
Other symtoms[a]	20 (20.0)	10 (15.4)	10 (12.9)	0.146
No symtoms	54 (29.3)	15 (23.1)	39 (32.8)	0.167
Laboratory findings				
ACTH, pg/mL	51.0 ± 77.3	47.5 ± 100.5	52.8 ± 61.5	0.657
Cortisol, μg/dL				
0 min, baseline	13.5 ± 12.3	5.8 ± 4.0	17.7 ± 13.3	< 0.001***
30 min	21.3 ± 14.5	11.1 ± 4.0	27.0 ± 15.0	< 0.001***
60 min	23.7 ± 14.3	12.6 ± 4.2	29.8 ± 14.2	< 0.001***
WBC, /μL	9,778 ± 8,398	9,419 ± 7,250	9,943 ± 8,987	0.122
Hb, g/dL	9.4 ± 1.7	9.2 ± 1.5	9.6 ± 1.8	0.121
Eosinophil count, /mm^3	177.3 ± 15.5	165.7 ± 3.9	183.6 ± 3.9	0.752
Eosinophilia, > 500/μL	12 (6.5)	8 (12.3)	4 (3.4)	0.019*
Sodium, mmol/L	133.0 ± 6.7	133.3 ± 6.3	132.8 ± 6.9	0.441
Hyponatremia, < 135 mmol/L	105 (57.1)	38 (58.5)	67 (56.3)	0.777
Severe hyponatremia, < 130 mmol/L	54 (29.3)	20 (30.8)	34 (28.6)	0.754
Potassium, mmol/L	4.0 ± 0.8	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.8	0.051
Hyperkalemia, > 5.5 mmol/L	5 (2.7)	1 (1.5)	4 (3.4)	0.467
Albumin, g/dL	2.5 ± 1.2	2.4 ± 0.5	2.5 ± 1.4	0.441
Severe hypoalbuminemia, < 2.5 g/dL	103 (56.0)	36 (55.4)	67 (56.3)	0.905
Fever, > 38°C	17 (9.2)	3 (4.6)	14 (11.8)	0.109
qSOFA score ≥ 2	12 (7.0)	4 (6.2)	9 (7.3)	0.209
Radiologic findings in adrenal glands				
Metastases in both adrenal glands	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.5)	0.999
Adrenalectomy or metastasis in one adrenal gland	3 (4.6)	3 (2.5)	6 (3.3)	0.667
Medication history				
Corticosteroids	100 (54.3)	40 (61.5)	60 (50.4)	0.148
More than 7 days	70 (38.0)	32 (49.2)	38 (31.9)	0.021*
More than 30 days	42 (22.8)	22 (33.8)	20 (16.8)	0.008**
Low-dose[b]	15 (15.0)	9 (22.5)	6 (10.0)	0.153
Medium-dose[c]	49 (49.0)	18 (45.0)	31 (51.7)	0.653
High-dose[d]	36 (36.0)	13 (32.5)	23 (36.3)	0.702
Megestrol acetate	78 (42.4)	39 (60)	39 (32.8)	< 0.001***
More than 7 days	18 (9.8)	8 (12.3)	10 (8.4)	0.394
More than 30 days	43 (23.4)	25 (38.5)	18 (15.1)	< 0.001***
Immune checkpoint inhibitors	21 (11.4)	9 (13.8)	12 (10.1)	0.443
PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab)	16 (8.7)	6 (9.2)	10 (8.4)	0.849
PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab)	5 (2.7)	3 (4.6)	2 (1.7)	0.242
Re-admission	55 (29.9)	22 (33.8)	33 (27.7)	0.386
In-hospital mortality	69 (37.5)	19 (29.2)	50 (42)	0.087

J Korean Med Sci. 2022 Jul 18;37(28):e222
https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e222
eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934

JKMS

Original Article
Oncology & Hematology

Check for updates

Clinical Features and Risk Factors of Adrenal Insufficiency in Patients With Cancer Admitted to the Hospitalist-Managed Medical Unit

Min Kwan Kwon [1,2] Junhwan Kim [1,2] Jonghwa Ahn [1,2,3] Chang-Yun Woo [1,2]

- Adr yetm olan hastalarda ort kort 5.8, acth uyarısı ile en yük yanıt ort 12.6
- Eos % 12 & % 3.4
- 7 günden fazla kort.str
- 30 günden fazla kort.str
- 30 günden fazla megestrol
- ICPIs kullanan 21 hastanın 9 unda adr yetm +

Table 1. Baseline characteristics of hospitalized patients with malignancy

Characteristics	Total (N – 184)	AI (n – 65)	Non-AI (n –119)	*P* value
Age at diagnosis, yr	66.5 (60–74)	69 (58–73)	66 (62–74)	0.130
Male sex	108 (58.7)	39 (60)	69 (58)	0.791
Underlying disease				
Diabetes	57 (31)	24 (36.9)	33 (27.7)	0.197
Hypertension	50 (27.2)	19 (29.2)	31 (26.1)	0.643
Liver cirrhosis	17 (9.2)	4 (6.2)	13 (10.9)	0.285
COPD	3 (1.6)	1 (1.5)	2 (1.9)	0.942
Tuberculosis	9 (4.9)	4 (3.2)	5 (5.8)	0.557
Chronic kidney disease	11 (6)	7 (10.8)	4 (3.4)	0.043*
Symptoms				
General weakness	103 (56.0)	41 (63.1)	62 (52.1)	0.152
Loss of appetite	57 (31.0)	18 (27.7)	39 (32.8)	0.476
Weight loss	5 (2.7)	2 (3.1)	3 (2.5)	0.825
Nausea	20 (10.9)	5 (7.7)	15 (12.6)	0.306
Vomiting	12 (6.5)	3 (4.6)	9 (7.6)	0.439
Depression	6 (3.3)	3 (4.6)	3 (2.5)	0.445
Other symtoms[a]	20 (20.0)	10 (15.4)	10 (12.9)	0.146
No symtoms	54 (29.3)	15 (23.1)	39 (32.8)	0.167
Laboratory findings				
ACTH, pg/mL	51.0 ± 77.3	47.5 ± 100.5	52.8 ± 61.5	0.657
Cortisol, μg/dL				
0 min, baseline	13.5 ± 12.3	5.8 ± 4.0	17.7 ± 13.3	< 0.001***
30 min	21.3 ± 14.5	11.1 ± 4.0	27.0 ± 15.0	< 0.001***
60 min	23.7 ± 14.3	12.6 ± 4.2	29.8 ± 14.2	< 0.001***
WBC, /μL	9,778 ± 8,398	9,419 ± 7,250	9,943 ± 8,987	0.122
Hb, g/dL	9.4 ± 1.7	9.2 ± 1.5	9.6 ± 1.8	0.121
Eosinophil count, /mm^3	177.3 ± 15.5	165.7 ± 3.9	183.6 ± 3.9	0.752
Eosinophilia, > 500/μL	12 (6.5)	8 (12.3)	4 (3.4)	0.019*
Sodium, mmol/L	133.0 ± 6.7	133.3 ± 6.3	132.8 ± 6.9	0.441
Hyponatremia, < 135 mmol/L	105 (57.1)	38 (58.5)	67 (56.3)	0.777
Severe hyponatremia, < 130 mmol/L	54 (29.3)	20 (30.8)	34 (28.6)	0.754
Potassium, mmol/L	4.0 ± 0.8	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.8	0.051
Hyperkalemia, > 5.5 mmol/L	5 (2.7)	1 (1.5)	4 (3.4)	0.467
Albumin, g/dL	2.5 ± 1.2	2.4 ± 0.5	2.5 ± 1.4	0.441
Severe hypoalbuminemia, < 2.5 g/dL	103 (56.0)	36 (55.4)	67 (56.3)	0.905
Fever, > 38°C	17 (9.2)	3 (4.6)	14 (11.8)	0.109
qSOFA score ≥ 2	12 (7.0)	4 (6.2)	9 (7.3)	0.209
Radiologic findings in adrenal glands				
Metastases in both adrenal glands	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.5)	0.999
Adrenalectomy or metastasis in one adrenal gland	3 (4.6)	3 (2.5)	6 (3.3)	0.667
Medication history				
Corticosteroids	100 (54.3)	40 (61.5)	60 (50.4)	0.148
More than 7 days	70 (38.0)	32 (49.2)	38 (31.9)	0.021*
More than 30 days	42 (22.8)	22 (33.8)	20 (16.8)	0.008**
Low-dose[b]	15 (15.0)	9 (22.5)	6 (10.0)	0.153
Medium-dose[c]	49 (49.0)	18 (45.0)	31 (51.7)	0.653
High-dose[d]	36 (36.0)	13 (32.5)	23 (36.3)	0.702
Megestrol acetate	78 (42.4)	39 (60)	39 (32.8)	< 0.001***
More than 7 days	18 (9.8)	8 (12.3)	10 (8.4)	0.394
More than 30 days	43 (23.4)	25 (38.5)	18 (15.1)	< 0.001***
Immune checkpoint inhibitors	21 (11.4)	9 (13.8)	12 (10.1)	0.443
PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab)	16 (8.7)	6 (9.2)	10 (8.4)	0.849
PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab)	5 (2.7)	3 (4.6)	2 (1.7)	0.242
Re-admission	55 (29.9)	22 (33.8)	33 (27.7)	0.386
In-hospital mortality	69 (37.5)	19 (29.2)	50 (42)	0.087

J Korean Med Sci. 2022 Jul 18;37(28):e222
https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e222
eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934

JKMS

Original Article
Oncology & Hematology

Check for updates

Clinical Features and Risk Factors of Adrenal Insufficiency in Patients With Cancer Admitted to the Hospitalist-Managed Medical Unit

Min Kwan Kwon [1,2] Junhwan Kim [1,2] Jonghwa Ahn [1,2,3] Chang-Yun Woo [1,2]

- Malignite türü:
  - Multiple myelomda↑

- Eo x 4.04
- K.str > 30 gün x 2.73
- Megestrol x 3.08

Table 2. Types of malignancy in hospitalized patients

Characteristic of patients	Total (N = 184)	AI (n = 65)	Non-AI (n = 119)	*P* value
Underlying malignancy				
Solid cancer	153 (83.2)	52 (80.0)	101 (84.9)	0.523
Lung cancer	28 (15.2)	9 (13.8)	19 (16.0)	0.866
Breast cancer	8 (4.3)	0 (0)	8 (6.7)	0.052
Esophageal cancer	8 (4.3)	2 (5.0)	6 (3.1)	0.714
Stomach cancer	15 (8.2)	4 (6.2)	11 (9.2)	0.580
Cholangiocarcinoma	26 (14.1)	14 (21.5)	12 (10.1)	0.056
Hepatocellular carcinoma	10 (5.4)	4 (6.2)	6 (5.0)	0.744
Pancreatic cancer	18 (9.8)	4 (6.2)	14 (11.8)	0.302
Renal cell carcinoma	5 (2.7)	3 (4.6)	2 (1.7)	0.348
Colorectal cancer	17 (9.2)	4 (6.2)	13 (10.9)	0.423
Others[a]	18 (9.8)	8 (12.4)	10 (8.4)	0.554
Hematologic malignancy	31 (16.8)	13 (20.0)	18 (15.1)	0.523
AML	4 (2.2)	1 (1.5)	3 (2.5)	0.999
CML	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)	0.999
ALL	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)	0.999
CLL	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.7)	0.541
Lymphoma	12 (6.5)	5 (7.7)	7 (5.9)	0.871
Multiple myeloma	8 (4.3)	7 (10.8)	1 (0.8)	0.003**
Others[b]	3 (1.6)	0 (0)	3 (2.5)	0.553

Table 3. Univariate and multivariate analysis of predictors and risk factors for adrenal insufficiency in hospitalized patients with malignancy

Risk factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	*P* value	aOR (95% CI)	*P* value
Age	1.02 (0.99–1.05)	0.130	1.03 (0.99–1.06)	0.130
Sex	0.92 (0.50–1.70)	0.791	0.97 (0.50–1.90)	0.929
Diabetes	1.52 (0.80–2.90)	0.199		
General weakness	1.57 (0.85–2.92)	0.153		
Fever	0.36 (0.10–1.31)	0.122		
Eosinophilia, > 500 /μL	4.04 (1.17–13.97)	0.028*	4.28 (1.10–16.63)	0.036*
Hyponatremia, < 130 mmol/L	1.19 (0.98–1.45)	0.081		
Hyperkalemia, > 5.5 mmol/L	0.76 (0.50–1.15)	0.197		
Steroid use, > 30 days	2.73 (1.27–5.85)	0.010**	2.37 (1.10–5.15)	0.028*
Megestrol acetate use	3.08 (1.64–5.76)	< 0.001***	2.71 (1.38–5.33)	0.004**
Immune checkpoint inhibitor use	1.43 (0.57–3.61)	0.445	1.14 (0.41–3.19)	0.809
Chronic kidney disease	3.47 (0.98–12.34)	0.055	2.98 (0.74–12.01)	0.125

The model fitted the data well in terms of discrimination (C-statistic = 0.74) and calibration (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic =14.26, *P* = 0.075).
OR = odds ratio, CI = confidence interval, aOR = adjusted odds ratio.
*$P < 0.05$, **$P < 0.01$, ***$P < 0.001$.

J Korean Med Sci. 2022 Jul 18;37(28):e222
https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e222
eISSN 1598-6357·pISSN 1011-8934

JKMS

Original Article
Oncology & Hematology

Check for updates

Clinical Features and Risk Factors of Adrenal Insufficiency in Patients With Cancer Admitted to the Hospitalist-Managed Medical Unit

Min Kwan Kwon [1,2] Junhwan Kim [1,2] Jonghwa Ahn [1,2,3] Chang-Yun Woo [1,2]

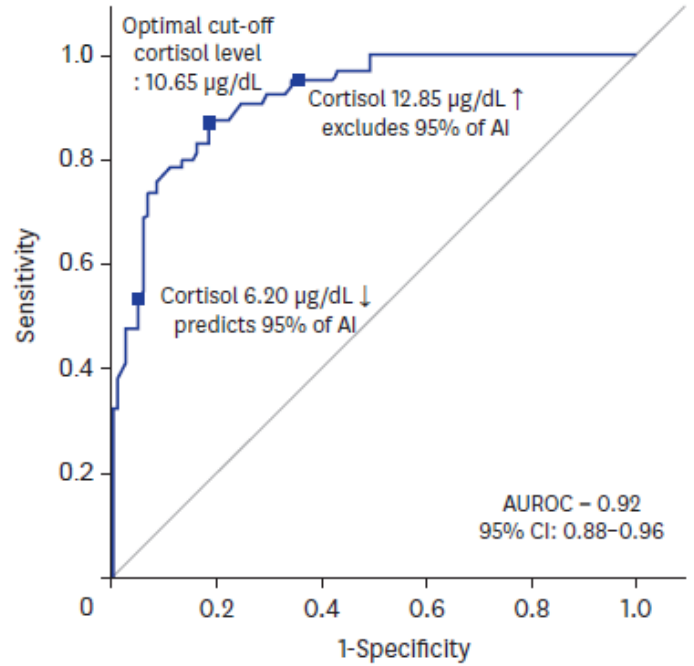


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve of baseline cortisol for predicting adrenal insufficiency in hospitalized patients with malignancy.
AI = adrenal insufficiency, AUROC = area under receiver operating characteristic, CI = confidence interval.

Table 4. Baseline cortisol levels for predicting and excluding adrenal insufficiency in hospitalized patients with malignancy

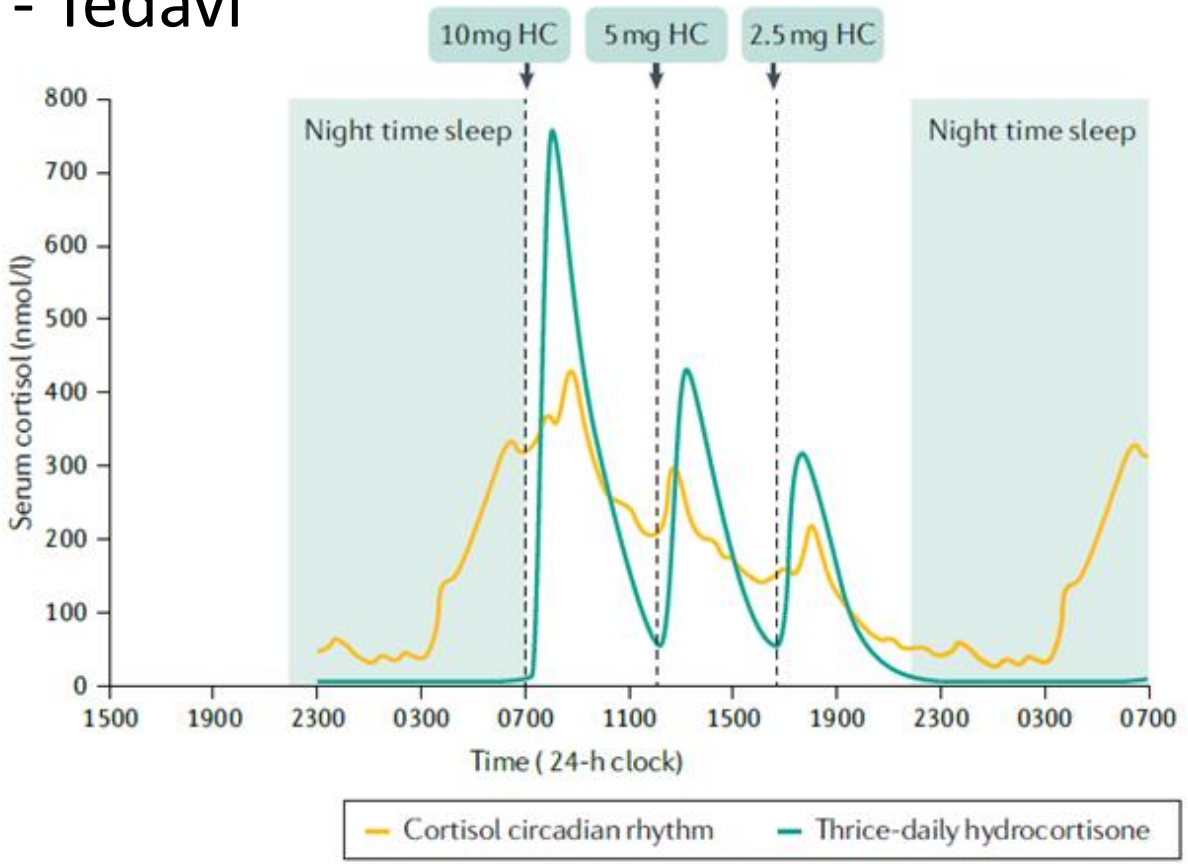
Baseline cortisol	Cortisol, μg/dL	Sensitivity % (n/N, 95% CI)	Specificity % (n/N, 95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)
Lower level for diagnosing AI	< 3.05	32.3 (21/65, 21–45)	100.0 (119/119, 97–100)	100.0	73.0 (70–76)		0.7 (0.6–0.8)
	< 6.20	53.9 (35/65, 41–66)	95.0 (113/119, 89–98)	85.4 (72–93)	79.0 (74.3–83)	10.7 (4.7–24.0)	0.5 (0.4–0.6)
	< 8.55	76.9 (50/65, 65–86)	90.8 (108/119, 84–95)	82.0 (72–89)	87.8 (82.2–92)	8.3 (4.7–14.8)	0.3 (0.2–0.4)
	< 10.65	87.7 (57/65, 77–95)	80.7 (96/119, 72–87)	71.3 (63–78)	92.3 (86–96)	4.5 (3.1–6.6)	0.2 (0.1–0.3)
Upper level for excluding AI	> 11.30	75.6 (90/119, 67–83)	90.8 (59/65, 81–97)	93.8 (87–97)	67.0 (59–74)	8.2 (3.8–17.7)	0.3 (0.2–0.4)
	> 12.85	65.6 (78/119, 56–74)	95.4 (62/65, 87–99)	96.3 (90–99)	60.2 (54–66)	14.2 (4.7–43.2)	0.4 (0.3–0.5)
	> 15.50	50.4 (60/119, 41–60)	100.0 (65/65, 94–100)	100.0	52.4 (48–57)		0.5 (0.4–0.6)

AI = adrenal insufficiency, CI = confidence interval.

Onkolojik Hastalarda Adrenal Yetmezlik - Tedavi

Hormon replasmanı ve altta yatan nedenin yönetilmesine odaklanır.

- Glukokortikoid Replasmanı:
  - Hidrokortizon (tipik olarak bölünmüş dozlarda günde 15-30 mg)
  - Alternatif prednizon veya deksametazon bulunur.
- Mineralokortikoid Replasmanı:
  - Fludrokortizon (günde 0,05-0,2 mg).
- Adrenal Kriz Yönetimi:
  - IV hidrokortizon
  - Salin ile agresif sıvı resüsitasyonu.
  - Enfeksiyon veya travma gibi tetikleyici faktörlerin tedavisi.
- Adrenal krizlerin önlenmesi



- Steroidlerin Azaltılması:
  - Kademeli olarak azaltılması.
  - Klinik durumuna ve yanıtına göre bireyselleştirilmelidir.
- İzleme ve Takip:
  - Semptomlar, elektrolitler, eos, kortizol seviyeleri
  - İmmünoterapi alan hastaların izlemi

Adrenal kriz yönetimi

(1)Hidrokortizon, 100 mg İV puşe ve 24 saat 6 saatte bir 50-75 mg İV,
(2)Sonraki 48 saat doz düşürülerek oral beslenmeyi tolere edebilirse kronik replasman tedavisine dönüş.
(3)IV salin ve gerektiğinde % 5 dextroz
(4)İdame tedavisine geçildiğinde primer adrenal yetmezliği olan hastalarda mineralokortikoid (fludrokortizon) replasmanı ilave edilmesi gerekir.
(5)Hazırlayıcı neden tedavi edilmeli

Adrenal yetmezliği olan hastalarda adrenal krizleri önlemek için dikkat edilmesi gerekenler

(1)Hasta ve yakınlarının idame tedavi için eğitilmesi
(2)Ateşli hastalık kurallarının hastaya öğretilmesi
(3)Acil hidrokortizon enjeksiyon seti
(4)Hastanın üzerinde bilgilendirme kartının bulunması
(5)Tıbbi prosedürlerden önce uygun şekilde stres doz kuralının uygulanması
(6)Seyahat sırasında gerekli dilde tanıtıcı kart hazırlanması
(7)Hazırlayıcı nedenlerin erken tedavi edilmesi ve gerekli olan aşılamaların yapılması

Onkolojik Hastalarda Adrenal Yetmezlik - Tedavi

- ICPIs bağlı adr.yetm
  - Geçici değil çoğunlukla yaşam boyu tedavi
  - Akut adr yetm; adrenal kriz tedavisi
  - Akut hipofizit: 3 gün 125 mg/gün metilprednisolon
  - Stabil hastalıkta başlangıç dozu 60-80 mg prednisone
  - ICPIs tedavisnin kesilmesi/ara verilmesi?

Öneri:
Vazopressör ihtiyacı olan septik şok hastalar dışında kullanılmaması

- CIRCI
- Annane trial;
  - 300 hasta 19 YBU, stres doz hidrokort + fludrokort
  - Toplam mort ↓ Vazopressör süresi ↓
- CORTICUS trial
  - 499 hasta 52 YBU, stres doz hidrokort
  - Vazopressör süresi ↓, mortalite aynı

- 2018
- ADRENAL trial; septik şoktan 3 gün sonra bolussuz sürekli infüzyon
  - Mortalite üzerine olumlu etki yok
  - Vazopressör ihtiyacında azalma, arteryel basınçta iyileşme, daha az YBU kalış süresi
- APROCCHSS trial; septik şok başlangıcından itibaren bolus dozu ile birlikte
  - Mortalite üzerine olumlu etki
  - Vazopressör ihtiyacında azalma

Sonuç

- **Adrenal yetmezlik, kanser hastalarında önemli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur.**
- **Doğrudan tümör tutulumu, immünoterapi, kortikosteroidler veya radyasyon tedavisi nedeniyle ortaya çıkabilir**
- **Klinisyenler yorgunluk, hipotansiyon veya diğer sistemik semptomlarla başvuran kanser hastalarında Adr yetm için yüksek düzeyde şüphe duymalı**
- **Gerektiğinde uygun tanısal testleri ve hormon replasman tedavisini başlatmalıdır.**

Gez Dünyayı Gör Konyayı



Dikkatiniz için teşekkürler

Glukokortikoidlerle stres dozu kuralları

Koşullar

- Ateşle seyreden hastalık: İyileşene kadar (genellikle 2-3 gün) oral replasman dozu x2 (ateş >38 °C) veya x3 (ateş >39 °C).

- Hasta kusma ve/veya ishal, travma, yüksek ateş ve genel durum nedeniyle ağızdan ilaçları tolere edemiyorsa 100 mg parenteral (IM/SC) hidrokortizon ve sağlık uzmanlarıyla iletişime geçilmelidir.

Tıbbi prosedürler

- Küçük veya orta cerrahi /büyük dental prosedürler; anestezi öncesi 100 mg hidrokortizon subkutan bolus veya ameliyat süresince ıv inf.

- Genel anestezi, travma, doğum ya da yoğun bakım gerektiren büyük ameliyatlar; 100 mg hidrokortizon IV bolus ve 24 saat 200 mg IV infüzyon veya 6 saatte bir 50 mg IV/IM bolus.

Akut adrenal kriz

- 100 mg hidrokortizon IV bolus ve 200 mg 24 saat inf, daha sonra hastanın klinik durumuna göre doz azaltılmalı ve oral uygulamaya geçilmelidir.

- Sıvı resüsitasyonu ilk saat içinde 1.000 ml'ye kadar izotonik salin, ardından özellikle plazma sodyum seviyeleri ve idrar atılımı dikkate alınarak bireysel hasta ihtiyaçlarına göre yönlendirilen sürekli intravenöz izotonik salin verilmelidir.