

Basedow Graves ve Otoimmün Trombositopenik Purpuralı Bir Olguda Hipertiroidinin Glukokortikoid Tedavi İle Giderilmesi*

Erdinç Ertürk**, Fahir Özkalemkaş**, Ercan Tuncel***, Şazi İmamoğlu****, Ahmet Tunalı****, Ayhan Arınık****

ÖZET. Basedow - Graves hastalığı (BGH) ile otoimmün trombositopenik purpura (ITP) birlikteliği nadir ancak tesadüfi birliktelikten daha sıktır. Bu makalede BGH ve ITP bir arada görülen bir olguda glukokortikoid - prednizolon - tedavisi ile tirotoksikoz tablosundaki hızlı düzelme sunuldu.

Olgu: 33 yaşındaki bayan hasta 6 aydan daha uzun süredir varolan çarpıntı, istemsiz kilo kaybı ve aşırı terleme yakınmaları ile başvurdu. Yapılan tetkikler sonucunda hastaya Basedow - Graves hastalığı ile birlikte otoimmün trombositopenik purpura tanısı kondu. Hastaya 1mg/kg (50 mg) prednizolon 4 dozda oral tedavisi başlandı. Onbeşinci gündün sonra prednizolon dozu giderek azaltularak 60. Günde 10 mg gün'e indirildi. Tedavi öncesi ve tedavi süresince serum tiroid hormon düzeyleri ve trombosit sayıları tabloda gösterilmiştir (Normal değerler: TT4: 4.5 - 12.5 µg/dl, ST4: 0.8 - 2.0 ng/dl, TT3: 85 - 185 ng/dl, ST3: 1.4 - 4.4 pg/dl, Trombosit: 150000 - 400000 mm³).

Gün	Total T4	Total T3	Serbest T4	Serbest T3	TSH	Trombosit
-8	10.6	233	1.6	7.5	0.1	67.000
-1	9.9	262	1.2	6.0	0.1	26.000
1	9.5	297	1.3	6.6	0.1	59.000
7	10.1	170	1.6	4.4	0.6	160.000
15	11.1	141	1.7	3.4	0.6	162.000
60	5.4	93	0.7	2.0	0.5	336.000

Anahtar Kelimeler .Basedow-Graves Hastalığı .Otoimmün Trombositopenik Purpura .Glukokortikoid.

Rapid Alleviation of Hyperthyroidism With Prednisolone Therapy in a Patient With Graves Disease and Autoimmune Thrombocytopenic Purpura

SUMMARY. The association of Graves disease (GD) and autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP) is a rare and yet frequent than would be expected from a mere coincidence. We report here the case of a patient suffering from GD and AITP and rapid alleviation of thyrotoxicosis with administration of a glucocorticoid - prednisolone.

Case: 33 years old housewife was referred with palpitation, undesired weight loss with good appetite and increased sweating lasting more than 6 months. Physical examination and laboratory evaluation revealed both Graves disease and autoimmune thrombocytopenic purpura. Patient received prednisolone 1 mg/kg (50mg) in 4 divided doses per os. After 15th day of therapy prednisolone therapy was tapered gradually, up to 10 mg/day on the 60th day. Serum thyroid hormone levels and platelet counts before and during the therapy are shown in the table below (Normal ranges: TT4: 4.5 - 12.5 µg/dl, ST4: 0.8 - 2.0 ng/dl, TT3: 85 - 185 ng/dl, ST3: 1.4 - 4.4 pg/dl, Platelet: 150000 - 400000 mm³).

* 8. Balkan Endokrinoloji Kongresinde sunuldu.

** Yard. Doç. Dr.: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Doç. Dr.: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**** Prof. Dr.: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<u>Day</u>	<u>Total T4</u>	<u>Total T3</u>	<u>Free T4</u>	<u>Free T3</u>	<u>TSH</u>	<u>Platelet</u>
-8	10.6	233	1.6	7.5	0.1	67.000
-1	9.9	262	1.2	6.0	0.1	26.000
1	9.5	297	1.3	6.6	0.1	59.000
7	10.1	170	1.6	4.4	0.6	160.000
15	11.1	141	1.7	3.4	0.6	162.000
60	5.4	93	0.7	2.0	0.5	336.000

Key Words. Basedow-Graves Hastalığı .Otoimmün Trombositopenik Purpura .Glukokortikoid.

Hipertiroidi prevalansı kadınlarda % 2 ve erkeklerde % 0.2 oranında bildirilmiştir. Hipertiroidizm en sık organa özgü otoimmün bir hastalık olan Basedow - Graves hastalığı sebebi ile oluşur. Basedow Graves hastalığı nadiren poliglandüler endokrinopatilerin bir komponenti olarak görülebilmektedir. Otoimmün poliglandüler sendromlar Tip 1 ve Tip 2 olarak ayrılmaktadır. Çocukluk çağında görülen Tip 1 poliglandüler sendromda sıklıkla hipoparatiroidi, adrenal yetmezlik ve mukokütanöz kandidiyazis görülür. Tip 2 poliglandüler sendrom ise erişkin yaşlarda görülür. En sık bulunan komponentleri otoimmün tiroid hastalığı, adrenal yetmezlik, Tip 1 diyabetes mellitustur. Nadir rastlanılan komponentleri ise hipergonadotropik hipogonadizm, pitüiter yetmezlikler, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, vitiligodur¹⁻³.

Her çeşit tirotoksikoz tedavisinde 3 grup tedavi yöntemi vardır: Bunlar antitiroid ilaçlarla medikal tedavi, radyoaktif iyot ile tiroid dokusu ablasyonu ve tiroidin cerrahi rezeksiyonudur. Ayrıca, tirotoksikoza bağlı oluşan tremor, anksiyete, çarpıntı gibi sempatik aktivitenin artışına bağlı semptomların giderilmesi için beta adrenerjik bloker ilaçlar kullanılmaktadır. Yüksek doz inorganik iyot kullanıldığında, Wolff-Chaikoff olarak adlandırılan etki ile birkaç gün veya hafta süresince tiroid hormon salınımı baskılanabilir. Kısa süreli ve geçici etki beklenildiği cerrahiye hazırlanan hipertiroidili hastalarda veya tiroid krizi durumlarında Lugol solusyonu veya potasyum iyodür kullanılarak Wolff-Chaikoff etkiden faydalanılabilir^{1,4-9}.

Glukokortikoidler, Basedow Graves hastalığında esas olarak oftalmopati tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Nadiren hipertiroid krizinde diğer tedavi yöntemlerine destek amacı ile kullanılabilirler. Hipertiroidili hastalarda tiroid fonksiyonu bakımından olumlu etki oluşturduğu bilinmektedir¹⁰⁻¹².

Bu makalede, iyi bilinmesine karşın oldukça nadir bir durum olan Basedow Graves hastalığı ile otoimmün trombositopenik purpura hasta-

lığının birlikte olduğu bir olguyu sunduk. Bu olgu antitiroid ilaç tedavisi veya radyoaktif iyot tedavisi almamasına karşın kullanılan glukokortikoid tedavi ile kısa sürede tirotoksikozdan çıktığını gördük. Bu iki özelliği olan hastayı sunarken bu konuda yayınlanmış literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu

Daha önce belirli bir hastalık geçirmemiş 33 yaşında ev hanımı bir hasta çarpıntı, istemsiz kilo kaybı, aşırı terleme yakınmaları nedeni ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvurdu. Bu yakınmalarının yaklaşık 6 ay kadar sürdüğü, daha önce hekime başvurmadığı ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Birkaç yıl öncesinde menometroraji nedeni 2-3 ay süre ile demir eksikliği anemisi tedavisi gördüğü öğrenildi. İştahının iyi olduğu, buna rağmen 6 ay içinde 5 kg zayıfladığını belirtti. Hasta ateş, bulantı-kusma, kanama diyatezi semptomları, ışığa hassasiyet, saç dökülmesi, ellerde soğukta olan morarma veya eklemelerde ağrı-şişlik tanımlamıyordu.

Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi idi. Kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 116/dakika, Ateş 36.7 C bulundu. Cildi nemli idi, ancak peteşi, purpura veya ekimoz saptanmadı. Tiroid bezi diffüz büyümüş olarak ele geliyordu. Palpasyonla hassasiyet göstermedi. Boyun ve diğer bölgelerde lenfadenomegali saptanmadı. Solunum ve dolaşım sistem muayenelerinde özellik yoktu. Karaciğer ve dalak muayenesinde normal özellikler gösterdi. Ekstremitelerde hafif ince tremor ve artmış derin tendon refleksi saptandı. Jinekolojik muayenede özellik saptanmadı.

Laboratuvar incelenmesinde hemoglobin 10.8 g/dl, eritrosit sayımı 4480000/ml, hematokrit % 30, trombosit sayımı 67000/ml olarak saptandı. Retikülosit sayısı % 0.5, eritrosit sedimentasyon hızı 30 mm/saat idi. Kanama zamanı 14 dakika

olarak bulundu. Protrombin zamanı 13.8 saniye, pıhtılaşma zamanı 5.5 dakika idi. Kemik iliği aspirasyonunda olgun megakaryosit sayısının arttığı gözlemlendi. Tam idrar analizi, serum glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, total bilirubin, albumin, globulin değerleri normal sınırlar içinde olduğu saptandı. Lupus eritematosus preparatında lupus hücresi görülmedi. Protein elektroforezinde poliklonal gammopati gözlemlendi. Ölçülebilen otoantikör serolojik sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I- Olguda saptanan antikörler

Antinükleer antikör	1/20 pozitif
Antimitokondrial antikör	Negatif
Antismooth muscle antikör	1/20 pozitif
Anti n-DNA	Negatif
Antitiroglobulin antikör	Negatif
Antimikrozomal antikör	1/160 pozitif
Antiparietal hücre antikör	1/80 pozitif
Antiglomeruler bazal membran antikör	1/8 pozitif
Antipankreas adacık antikör	Negatif
Antitrombosit antikör	1/4 pozitif

Serum TSH seviyesi 0.1 μ U/ml, total tiroksin 10.6 μ g/dl, serbest tiroksin 1.6 ng/dl, total triiodotironin 233 ng/dl ve serbest triiodotironin 7.5 pg/ml olarak bulundu (Normal değerler: TSH 0.5 - 6 μ U/ml, total T4 4.5 - 12.5 μ g/dl, serbest T4 0.8 - 2.0 ng/dl, total T3 85 - 185 ng/dl, serbest T3 1.4 - 4.4 pg/dl). Tiroidin tehnesyum ile yapılan sintigrafisinde homojen uptake gösteren diffüz hiperplazi gözlemlendi. Tiroidin ince iğne aspirasyon biyopsisinde benign özellikler gösteren tiroid epitel hücreleri görüldü. HLA - A1, HLA - A2, HLA - Bw55, HLA - DR 11 antijen pozitifliği saptandı.

Tablo II- Prednizolon tedavisi süresince tiroid hormonları ve trombosit sayısı seyri

Gün	Total T4	Total T3	Serbest T4	Serbest T3	TSH	Trombosit
-8	10.6	233	1.6	7.5	0.1	67.000
-1	9.9	262	1.2	6.0	0.1	26.000
1	9.5	297	1.3	6.6	0.1	59.000
7	10.1	170	1.6	4.4	0.6	160.000
15	11.1	141	1.7	3.4	0.6	162.000
60	5.4	93	0.7	2.0	0.5	336.000

Kliniğe kabul edilen hastaya oral olarak 1 mg/kg (50 mg/gün) prednizolon tedavisi başlandı. Antitiroid ilaç tedavisi, beta bloker tedavi veya inorganik iyodür tedavisi uygulandı. Hastanın yakınmaları 3 - 4 gün içinde azalmaya başladı. Yedi gün sonra ölçülen serum total ve serbest

tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar arasına indiği gözlemlendi. Trombosit sayısı da normal değerlere yükselmişti (Tablo: II). Tedavinin 15. gününden sonra prednizolon dozu giderek azaltılmaya başlandı.

Tartışma

Otoimmün hastalığı olan bir kişide diğer bir otoimmün hastalık görülme olasılığı bilinen bir yakınlıktır. Otoimmün trombositopenik purpura trombositlere karşı oluşan otoantikörler trombosit harabiyeti sonucu plazmadaki trombosit sayısının azalmasına ve kanama diyatezine sebep olurlar. Basedow Graves hastalığında ise oluşan otoantikörler tiroid hücresinde TSH reseptörlerine bağlanarak TSH benzeri etki ile tiroksin salınımına neden olurlar. Hipertiroidi ile otoimmün trombositopenik purpura birlikteliği de nadir, ancak iyi tarif edilmiş bir klinik durumdur. Bu iki hastalığın birlikteliği bir ailenin birkaç üyesinde birden görülecek şekilde familial bir özellik gösterebildiği de bildirilmiştir. Otoimmünitenin süpressör T lenfositlerin fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Hem Basedow Graves hastalığı hem de otoimmün trombositopenik purpura saptanan kişilerde HLA - B8 ve DR3 antijenlerinin daha sık olduğu bilinmektedir. Her iki hastalık kadınlarda birkaç kat daha sık görülmektedir.^{2,13-19}

Glukokortikoidlerin immün sistem üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Glukokortikoidlerin lenfoid doku kitlesini azaltıcı etkisi, lenfopeniye yol açması, immün hücrelerin süpresyonu amacı ile tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Lenfosit fonksiyonları üzerindeki etkisi özellikle T lenfositler üzerindedir. B lenfositler üzerine olan etkileri ise daha az belirgindir.^{15,20-22}

Sağlıklı kişilere glukokortikoid ilaçlar verildiğinde serum TSH, tiroksin ve triiodotironin seviyelerinin azaldığı bilinmektedir. Glukokortikoidlerin sağlıklı kişilerde olduğu gibi hipertiroidili kişilerde de periferdeki tiroksinin aktif tiroid hormonu olan triiodotironine dönüşümünü baskılamaktadır. Bu etkisini 5'deiyodinaz enzimini baskılayarak tiroksinin monoiodinasyonunu engelleyerek gösterir. Bunun yanında glukokortikoidlerin hipotalamo - hipofizeal - tiroidal aksta çeşitli seviyelerde baskılayıcı etkileri ile TRH ve TSH salınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Ancak Basedow Graves li hastalarda TRH - TSH aksı zaten çok baskılanmıştır. Olguda bu aks üzerine etki ile yarar sağlandığı düşünülemez. Tiroidi stimüle eden immün globulin yapımını baskılayıcı etki-

sinden de söz edilebilir. Ancak bu etkinin gözlenebilmesi için de genellikle daha uzun süreye gereksinim vardır. Olguda zaten var olan sadece T3 toksikoz olduğu için glukokortikoid tedaviye bağlı olumlu etkinin T4 den periferde T3 oluşumunu engellemesine bağlı olduğu düşünülebilir.^{7,10-12,19}

Basedow Gravesli hastalarda glukokortikoid kullanılması ile kısa sürede özellikle serum T3 konsantrasyonunda belirgin düşme sağlanmaktadır. Propylthiourasil ve iodide ile kombine edildiğinde etkilerini potansiyolize ettiği gösterilmiştir. Özellikle tiroid krizindeki hastalarda kısa sürede gösterdiği etkinlik nedeni ile erken dönemde etkin tedavi seçeneğini oluşturmaktadır.

Yard. Doç. Dr. Erdinç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. McKenzie JM, Zakarija M.: Hyperthyroidism: In: Endocrinology (Ed: Degroot LJ) Third Edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 1995, pp 676-711.
2. Baker JR: Autoimmune endocrine disease. JAMA 278 (22): 1931-1937, 1997.
3. Betterle C, Greggo NA, Volpato M: Autoimmune polyglandular syndrome Type 1. J Clin Endocrinol Metab 83 (4): 1049-1055, 1998.
4. Allan H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcyp Y, Guerrier AM, Belambre C, Derennes V: Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 70: 675-679, 1990.
5. Franklyn JA: The management of hypothyroidism. New Engl J Med 330: 1731-1737, 1994.
6. Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, Pugeat M, Roulier R, Carayon P: Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 67: 656-662, 1988.
7. Cronxon MS, Hall TD, Nicoloff JT: Combination of therapy for hyperthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 45: 623-630, 1977.
8. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L: Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 70: 1518-1524, 1990.
9. Klein I, Becker DV, Levey GS: Treatment of hyperthyroid Disease. Ann Intern Med 121: 281-288, 1994.
10. Williams DE, Chopra IJ, Orgiazzi J, Solomon DH: Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 41: 354-361, 1975.
11. Woltz HH, Thompson FN, Kemppainen RJ, Munnell JF, Lorent MD: Effect of prednisone on thyroid gland morphology and plasma thyroxine and triiodothyronine concentrations in the dog. Am J Vet Res. 44: 2000-2003, 1983.
12. Gamstedt A, Karlsson A: Pretreatment with betamethazone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody responses and outcome of therapy. J Clin Endocrinol Metab 73: 125-131, 1991.
13. Bizzaro N: Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism. Am J Hematology 39: 294-298, 1992.
14. McLachlan SM, Rapoport B: Autoimmune endocrinopathies 2. Recombinant thyroid autoantigens: the keys to the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. J Intern Med 234: 347-359, 1993.
15. Editorial: Immunoendocrine interactions and autoimmunity. New Engl J med 322: 1739-1741, 1990.
16. Editorial: Autoimmune endocrinopathies. J Intern Med 234: 345-346, 1993.
17. Herman J: Thrombocytopenic purpura and thyroid disease. Ann Intern Med 93: 934, 1980.
18. Pinals RS, Tomar RH, Haas D, Farah F: Graves' disease, myasthenia gravis and purpura. Ann Intern Med 87: 250, 1977.
19. Panzer S, Haubenstaech A, Minar E: Platelets in Hyperthyroidism: Studies on platelet counts, mean platelet volume, 111- Indium labeled platelet kinetics and platelet associated immunoglobulins G and M. J Clin Endocrinol Metab 70: 491-496, 1990.
20. Baker RB: Endocrine diseases, In: Basic and Clinical Immunology (Ed. Stites DP, Terr AL) Seventh ed. Appleton & Lange, California, 1991, pp 464-475.
21. Murakami M, Koizumi Y, Aizawa T, Yamada T, Takahashi Y, Watanabe T, Kamoi K: Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. J Clin Endocrinol Metab 66: 103-108, 1988.
22. Gamsted A, Kagedal B, Tegler L: Serum free thyroid hormones are decreased by dexamethazone treatment in Graves' disease. Horm. Metab Res 20 (1): 54-56, 1988.