

Otoimmün Poliglandüler Sendrom (Vaka Takdimi)

Şazi İMAMOĞLU*
Güler SALTUKLAR**

ÖZET

U.Ü.T.F. Endokrinoloji seksiyonunda otoimmün poliglandüler sendrom tanısı ile yatarak tetkik ve tedavi edilen 14 yaşında bayan bir olgu nedeni ile literatür incelenmiş ve olgu sunulmuştur.

SUMMARY

Polyglandular Autoimmune Syndrome is a Rare Disease

A - 14 - year - old girl, suffered from idiopathic hypoparathyroidism and experienced her first tetanic spasms at the age of seven years and after that time she has noted to have moniliasis affecting his nail beds, alopecia totalis, was evaluated at Uludağ University Medical School Hospital. After completion of endocrinologic studies, a diagnosis of Polyglandular Autoimmune syndrome was made.

İki veya daha fazla endokrin glandın otoimmün nedenli primer bozukluğu sonucu oluşan yetmezliğine otoimmün poliglandüler yetmezlik sendromu adı verilir¹⁻³.

Birden fazla endokrin glandın aynı anda yetmezliğinin oluşabilmesinden ilk defa 1904 yılında Ehrlich bahsetmiş, 1908 yılında da Claude ve Gougerat ilk defa böyle bir olgunun klinik olarak varlığını göstermişlerdir^{2,3}.

Hashimoto, 1912 yılında hipotiroidinin, tiroid bezinin kronik lenfositik infiltrasyonu ile de oluşabileceğini göstererek endokrin hastalıklarda immün sisteme ait bozuklukların da rolünün olabileceğini ortaya koymuştur^{2,3}.

Falta, 1912'de birden fazla endokrin gland bozukluğu yapan hastalıkları inceleyerek kronik morfolojik değişikliklerle olanlarına "Multipl endokrin skleroz" adını vermiştir^{2,3}.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Schmidt, 1926 yılında her iki adrenal glandı ve tiroidi tutan lenfositik infiltrasyonla karakterize primer adrenokortikal yetmezlikli ve lenfomatöz guvatrli iki olguyu bildirerek bunları primer, tüberküloz dışı, adrenal korteks atrofişi olarak tanımladı²⁻³. Carpenter 1964 yılında Schmidt sendromlu olgularda, insüline bağımlı diabetes mellitusun sık görülebileceğini öne sürdü⁴.

Otoimmün poliglandüler sendromlarda olaya katılan endokrin glandların histopatolojik incelenmelerinde lenfosit infiltrasyonun görülmesi etyopatogeneizde immün sisteme ait bir bozukluğun rolünün olabileceğini düşündürmektedir^{5,6}. Bilindiği gibi insan organizmasında immünite hümorale ve hücresele olmak üzere başlıca iki mekanizma ile sağlanmaktadır⁷. Otoimmün poliglandüler sendromlu olgularda hümorale immünite ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda bu olguların dolaşan kanlarında organ spesifik ve bazı olgularda da organ spesifik olmayan antikorların varlığı gösterilmiştir⁷⁻⁹. Otoimmün poliglandüler sendromlu olgularda bilinen klasik cilt reaksiyonu testlerinde de bir gecikmenin varlığı gösterilmiştir¹⁰⁻¹⁴. Son yıllarda yapılan çalışmalarda poliglandüler sendromlu olguların supressor-T lenfositlerinde fonksiyonel bir defekt olduğu saptanmıştır¹⁵⁻¹⁸. HLA grupları ile yapılan çalışmalarda otoimmün poliglandüler sendromlu hastaların HLA gruplarının bilhassa B₈, DW₃, DR olduğu görülmüş ve bu grupların hastalığa bir hazırlayıcı faktör olabileceği düşünülmüştür¹⁹.

Neufeld, 1980 yılında otoimmün poliglandüler sendromlu olguların klinik bulgularına ve etyopatogeneizde rolü olduğu öne sürülen immün mekanizmadaki bozukluklara göre üç gruba ayrılabilceğini öne sürdü^{1,3,20,21}.

1. Grup: Addison hastalığı, hipoparatiroidi ve kronik mukokutaneöz lezyonlardan en az ikisinin bir arada bulunduğu olgular. Bu olgularda alopesi, malabsorbsiyon sendromu, otoimmün tiroid hastalığı, kronik aktif hepatit, gonadal yetmezlik, pernisiöz anemi ve diabetes mellitus gibi otoimmün orijinli bazı hastalıklarda tabloya katılabilir. Bu gruptaki olguların HLA gruplarının değişik olması bu grubun HLA sistemi ile ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

II. Grup: (Schmidt sendromu) Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı ve insüline bağımlı diabetes mellitus bulunan olgular. Bu gruptaki olgularda gonadal yetmezlik, alopesi, pernisiöz anemi de görülebilir. Hastalık genellikle 30-50 yaşları arasında sık görülür. Bu grupta otoimmün tiroid hastalığı genellikle hipotiroidi olmakla beraber bazen bir hipertiroidi olan Graves hastalığı şeklinde de olabilir. Bu gruptaki olgularda hipoparatiroidi ve mukokutaneöz kandidiazis görülmez. Bu gruptaki olguların çoğu HLA'nın B₈, DW₃, DR grubundandır. HLA'lerindeki bu kondansasyon hastalığın oluşmasında ailevi bir faktörün de rolü olduğunu düşündürmektedir^{1-3,20,21}.

III. Grup: Addison hastalığı olmaksızın otoimmün tiroid hastalığı (genellikle hipotiroidi) ve diğer endokrin yetmezliklerin görüldüğü grup. Bu gruptaki olgularda hipotiroidi ile birlikte bilhassa gonadların primer yetmezliği, hipofizinin otoimmün hipofiziti (lenfosit infiltrasyonu) sık görülür^{1,3,20,21}. Üçüncü gruptaki poliglandüler otoimmün sendromlu olgularda endokrin dışı immün bozukluğa bağlı steatore, myastenia gravis, karaciğer sirozu ve vitiligo da görülebilir^{1,3}. Bu olgulara göre üçüncü gruptaki olgular üç alt gruba ayrılmıştır:

a) İnsüline bağımlı diabetes mellitusla birlikte olan,

b) Pernisiöz anemi ile birlikte olan,

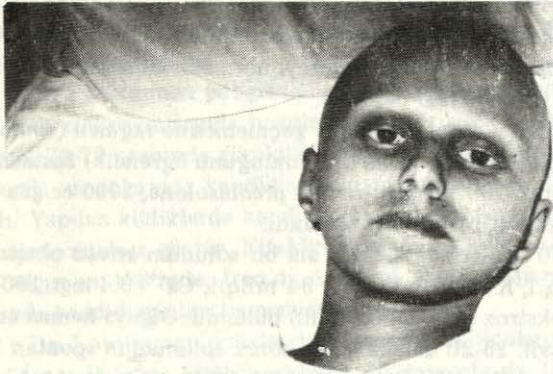
c) Vitiligo, alopesi, insüline bağımlı diabetes mellitus ile birlikte olan olgular.

Bizde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Seksiyonunda 9.4.1987 ile 12.4.1987 tarihleri arasında otoimmün poliglandüler sendrom tanısı ile yatarak tetkik ve tedavi gören bir olguyu sunuyoruz.

OLGU:

A.A., 14 yaşında kız çocuğu, 7 yıldır çok su içme, çok idrara çıkma, zaman zaman ellerde kasılma (ebe eli) ve senkop nöbetleri tanımlayan olguya o tarihte hipoparatiroidi tanısı konularak ismini hatırlıyamadığı ilaçlar önerilmiş. Bu ilaçları düzensiz kullanan olguyu, bir yıl kadar önce gittiği bir hekim tarafından diabetes insipidus tanısı konularak diabinese tablet 250 mg/gün önerilmiş. Bu ilacı kullanan hastanın şikayetlerinde belirgin bir düzelme olmamış. Son günlerde ellerdeki kasılma ve senkop nöbetlerinin artması üzerine Endokrinoloji polikliniğimize müracaatla hospitalize edildi. Yapılan fizik muayenesinde saçlı deride total alopesi, tırnaklarda trofik bozukluklar, aşı yerinde hiperpigmentasyon saptandı (Resim: 1, 2). Diğer sistem muayenelerinde bir özellik saptanmadı. TA: 90/50 mmHg, NDS: 100/dak bulundu (Chwoesteque ve Trousseau negatifti).

Laboratuvar incelemelerinde Hb: 16 gr/dl, Hct % 50, lökosit: 8400/mm³, eritrosit: 5.620.000/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı: 8 mm/saat bulundu. Tam idrar tetkikinde dansite: 1005, protein, glikoz, keton, bilirubin yoktu. İdrar sedimentinde nadir lökosit mevcuttu. Biokimyasal incelemelerde; açlık glisemisi: 93 mg/dl, üre: 37 mg/dl, kreatinin: 1.5 mg/dl, Na: 129 mEq/lt, K: 7.1 mEq/lt, Cl: 90 mEq/lt, Ca: 8.8 mg/dl, P: 5.9 mg/dl, SGOT: 19 I ü/dl, SGPT: 15 I ü/dl, Alkalem fosfataz: 519 I. ü. T. Protein: 6.8 gr/dl, Albümin: 5.2 gr/dl, T. Lipid: 909 mg/dl, Kolesterol: 204 mg/dl olarak bulundu. P.A. Akciğer grafisinde ve EKG de bir özellik saptanmadı (EKG'de hiperpotasemi bulgusu yoktu).



Resim: 1



Resim: 2

Çekilen kranium CT'sinde bazal ganglionlarda kalsifikasyon saptandı. Serum hormon düzeyleri; GH: 14 ng/dl, ACTH: 75, İÜ/dl, FSH: 1 mİÜ/ml, LH: 9.5 mİÜ/ml, Progesteron: 0.1 ng/ml, Kortizol: 44 ng/ml, Aldosteron: 17 pg/ml, Parathormon C: 0.11 ng/ml, parathormon-M: 0.12 ng/ml, TSH: 3.1 mİÜ/ml T₄(T): 7 ug/dl, T₄(S): 1.6 ng/dl, T₃(T) 170 ng/dl, T₃(S): 2.1 pg/dl olarak bulundu. Hastanın serum Na ve Cl'nın düşük olması nedeni ile elektrolit dengesizliğini düzenlemek için isotonic NaCl 2 lt/gün başlandı. Serum hiperpotasemisi için (EKG hücre içinde hiperpotasemi göstermemesine rağmen) 1000 cc % 5 dekstroz içine 24 ünite kristalize insülin konularak perfüze edildi. Serum kalsiyum düzeyi normalin alt sınırında olduğu için 3 gr/gün parenteral kalsiyum tedavisi başlandı.

Serum ACTH ve kortizol sonuçları elimize geçmemesine rağmen (sonradan bu değerlerin kortizol: 44 ng/ml ACTH: 75 mİÜ/ml olduğunu öğrendik) hastada bir Addison hastalığı da düşünerek 100 mg/gün methyl prednisolone, 1000 cc/gün % 5 dekstroz, 2000 cc/gün isotonic NaCl tedavisine başlandı.

2. günün akşamı 20.00 sıralarında hastada ani bir solunum arresti oluştu. O andaki serum Na⁺: 127 mEq/l, K⁺: 6.6 mEq/l cl: 94 mEq/l, Ca⁺⁺: 9.4 mgr/100 ml. Glisemi: 210 mg/100 ml (Dekstroz perfüzyona takılı) bulundu. Olguya hemen ambu yardımı ile solunuma başlandı. 15-20 dakika kadar sonra solunumun spontan hale dönmesine rağmen arteriyel tansiyonda düşme, preşok tablosu ve akut sol kalp yetmezliği (kaidelerde yaygın sukrepitan raller, taşikardi, ventriküler galop) oluştu, acil dijitalizasyon (Cedilanid 0.8 mg/i.v.) uygulandı ancak bu sırada tekrar solunum arresti ortaya çıktı. Ambu ile solunum uygulanırken kardiyak arrest oldu. Extrakardiyak masaj ve intrakardiyak adrenaline cevap alınmadı.

TARTIŞMA

Otoimmün poliglandüler sendromlu olgularda, III. subgrup hariç genellikle adrenal yetmezlik ön plandadır. Hastalarda genellikle önce bu tablo manifest hale geçer. Klinik bulgu olarak hiperpigmentasyon ya da vitiligo mevcuttur. Hiperpigmentasyon saptanan olgularda, pigment artışı, Addison hastalığında olduğu kadar bariz değildir. Bazı olgulardaysa ciltte solukluk ve miksödem hakim olduğu hipotiroidi tablosu görülür. Eğer gonadlar da olaya karışmışsa, axiller ve pubik kıllanmada azalma, erkeklerde testis atrofisi, kadınlarda amenore saptanır. Bu tabloyu hipopitüitarizmden klinik olarak ayırmak güçtür. Ayrırcı tanı laboratuvar bulgularıyla yapılmıştır.

Otoimmün poliglandüler sendromlu olgulara dayanılarak yapılan istatistiki bir çalışmada; I. gruptaki olgularda % 82 hipoparatiroidi, % 67 Addison hastalığı saptanmıştır. Diğer glandların tutulma oranları daha az olup, gonadal yetmezlik % 12-17, otoimmün tiroid hastalığı % 10-11, diabetes mellitus % 2-4 olarak bulunmuştur³. Neufeld, nonendokrin glandların tutulma oranlarını ise; % 73-78 kronik mukokutaneoz kandidiazis, % 26-32 alopesi, % 22-24 malabsorbsiyon, % 13-15 pernisiöz anemi, % 11-13 kronik aktif hepatit ve % 8-9 vitiligo olarak saptamıştır^{8, 9}.

Literatürde tip I otoimmün poliglandüler sendromun 12 yaş altında başladığı bildirilmektedir. Hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir. Bizim olgumuzda bayan olup, şikayetleri 7 yaş civarında başlamıştır. Hastamız o tarihte hipoparatiroidi tanısı konularak tedavisine başlanmıştır. Buna rağmen zaman zaman hipoparatiroidinin sebep olduğunu düşündüğümüz tetani nöbetleri devam etmiştir. Nitekim kliniğimize yatırıldığında serumda parathormon-C: 0.11 ng/ml, Ca % 8.8 mg, P: 5.9 mg olarak bulunmuştur.

Olgumuzun bize müracaatında yapılan muayenesi sırasında aşı yerinde hiperpigmentasyonu ve kıvrım yerlerinde Addison hastalığını düşündüren pigment artışları saptandı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde eritrosit $5.620.000/\text{mm}^3$, Hb: 16 gr/ml, Hct: % 50, Na: 129 mEq/lit, K: 7.1 mEq/l, Cl: 90 mEq/l, serum kortizolu 14 ng/ml ve ACTH düzeyi de 75 mIU/ml olarak saptandı. Bu bir hemokonsantasyonu düşündürüyordu.

Tip I otoimmün poliglandüler sendromda, immün sistemin olaya katılması sonucu cilt reaksiyonlarında bozulmaya bağlı olarak kronik mikoza ve cilt kandidiazisinin % 73-78 oranında görüldüğü bilinmektedir. Bizim hastamızda da hem el, hem de ayak tırnaklarında kandidiazise uyan kalınlaşma, kırılma ve trofik bozukluklar vardı. Yapılan kültürlerde kandidia üretilmedi. Ancak kandidaların kültürde üretilbilmeleri oldukça güçtür. Nitekim Erbakan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 516 olgunun 408'inde, İran'da Ardehali ve arkadaşları tarafından da 127 olgunun 79'unda kandidiazis üretilmemiştir.

Tip I otoimmün poliglandüler sendromlu olguların % 12-17'sinde gonadal yetmezliğe rastlandığı bildirilmektedir. Hastamızda da 14 yaşında olmasına rağmen menstrüasyonun başlamamış olması, pubik ve aksiller kıllanmanın görülmeyişi ve mammae gelişiminin Turner III'e uyması gonadal yetmezliği düşündürüyordu. Bununla beraber bu bulgular gecikmiş puberteyi düşündürmesine rağmen kesin tanı için bu yaş erken olarak kabul edilmektedir.

Tip I, otoimmün poliglandüler sendromlu olguların 1/3'ünde alopesi görülmektedir. Bu durum otoimmün hastalığın endokrin dışı etkilerine bağlıdır. Alopesi total ve bölgesel olabilir. Bizim olgumuzda da total alopesi vardı.

Hastamızda tiroid bezinin olaya katıldığına dair bir bulguya rastlayamadık. Tiroid bezi hiperplazisi saptanmadı. Tiroid hormon düzeyleri ve tiroid sintigrafisi normal bulundu.

Başlangıcı adult yaşlarda olan tip II otoimmün poliglandüler sendromda, otoimmün tiroid hastalığı % 69 oranında görülmektedir. Bizim olgumuzda da otoimmün tiroid hastalığı görülmemiş olduğundan tip II otoimmün poliglandüler sendromundan uzaklaştık.

Olgumuzda karbonhidrat intoleransı saptanmadı. Tip I otoimmün poliglandüler sendromda diabetes mellitus görülmediği, tip II otoimmün poliglandüler sendromlu olgularda % 52 oranında diabetes mellitusa rastlandığı bildirilmektedir.

Tip I otoimmün poliglandüler sendromda görülen pernisiöz anemi, vitiligo, kronik aktif hepatit, malabsorbsiyon sendromuna ait klinik ve laboratuvar bulgular bizim olgumuzda gözlenmedi.

Oldukça seyrek görülen otoimmün poliglandüler sendrom, genellikle tanısı konulmakta güçlük çekilen ve çoğu kez yanlış olarak tedavi edilen bir hastalıktır. Bu nedenle endokrin yetmezlik düşünülen olgularda mutlaka bütün endokrin glandlar gözden geçirilmelidir. Otoimmün poliglandüler sendromun, endokrin dışı otoimmün bozukluklara bağlı bulgularının da olduğu dikkate alınarak bu bulguların saptandığı olgular, otoimmün poliglandüler sendrom yönünden dikkatle araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WILSON, J.D., FOSTER, D.W.: The Immune Endocrinopathy Syndrome. Williams Textbook of Endocrinology, Seventh Edition, 1290-1300.
2. LABHART, A.: Clinical Endocrinology (The Polyglandular Syndromes) Third edition, 1003-1011, Springer-Verlag, New York, 1986.
3. TRENCE, D.L., MORLEY, J.E., HANDWERGER, B.S.: Polyglandular Auto-immune Syndromes. Am. J. Med., 77: 107-116, 1984.
4. CARPENTER, C.C., SOLOMON, N., SILVERBERG, S.G., et al.: Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency). A. Review of the Literature and a Report of 15 New Cases Including 10 Instances of Coexistent Diabetes Mellitus. Medicine (Baltimore). 43: 153-180, 1964.
5. VOLPE, R.: Autoimmunity in the Endocrine System. Monogr. Endocrinol. 20: 1-187, 1981.
6. DONAICH, D., BOTTAZZO, G.F.: Polyendocrine Autoimmunity. In: Franklin EC, ed. Clin. Immunol., Update. New York: Elsevier/North Holland, 96-109, 1981.
7. FUDENBERG, H.H., STITES, D.P., CALDWELL, J.L., WELLS, J.V.: Basic Clinical Immunology, Third Edition, 220-232, 409-442, Lange Medical Publications, 1980.
8. Mc KENZIE, J.M., ZAKARIYA, M., SATO, A.: Humoral Immunity in Graves Disease. Clin. Endocrinol. Metab., 7: 31-45, 1978.

9. DELEPRESSE, G., GAUSSET, P.H., SARFATE, M., DUBI-RUCQUOY, M., BEBISSCHOP, M.J., HAELST, L.V.: Circulating Immune Complexes in Old People and in Diabetics: Correlation with Autoantibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, 40: 96-102, 1980.
10. LAMKI, L., ROW, V.V., VOLPE, R.: Cell-Mediated Immunity in Graves Disease and in Hashimoto's Thyroiditis as Shown by the Demonstration of Migration Inhibition Factor (MIF). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 358-364, 1973.
11. JAMES, D., ASHERSON, G., CHANARIN, I., COGHILL, N., HAMILTON, S., HIMSWORTH, R.L., WEBSTER, D.: Cell-Mediated Immunity to Intrinsic Factor in Autoimmune Disorders. *Lancet*, 11: 494-496, 1974.
12. ARULANANTHAM, M.B., DWYER, J.M., GENE, M.: Evidence for Defective Immunoregulation in the Syndrome of Familial Candidiasis Endocrinopathy. *N. Engl. J. Med.*, 300: 25, 164-168, 1979.
13. KAFFE, S., PETIGROW, C.S., CAHILL, L.T. et al.: Variable Cell-Mediated Immune Defects in a Family with Candida Endocrinopathy Syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 20: 397-408, 1975.
14. KIRKPATRICK, C.H., CHANDLER, J.W., SCHIMKE, R.N.: Chronic Mucocutaneous Moniliasis with Impaired Delayed Hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.*, 6: 375-385, 1970.
15. WERGHESE, M.W., WARD, F.E., EISENBARTH, G.S.: Depressed Suppressor Cell Activity in Patients with Polyglandular Failure. *Clin. Res.*, 28: 270, 1980.
16. MILLER, K., MCALEAN, D., BROWN, R.: Suppressor Cell Function in Autoimmune Thyroid Disease. Program and Abstracts of the 61 st Annual Meeting Endocrine Society, Anaheim, California, Bethesda, Maryland: Endocr. Soc., 1979.
17. WILSON, P.W., BUCKLEY, C.E. III, EISENBARTH, G.S.: Disordered Immune Function in Patients with Polyglandular Failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 284-288, 1981.
18. EISENBARTH, G., WILSON, P., WARD, F., LEBOWITZ, H.E.: HLA Type and Occurrence of Disease in Familial Polyglandular Failure. *N. Engl. J. Med.*, 298: 92-94, 1978.
19. NEUFELD, M., MACLAREN, N., BLIZZARD, R.: Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Pediatr. Ann.*, 9: 154-162, 1980.
20. NEUFELD, M., MACLAREN, N.K., BLIZZARD, R.M.: Two Types of Autoimmune Addison's Disease Associated with Different Polyglandular Autoimmune (PGA) Syndromes. *Medicine (Baltimore)*, 60: 35-362, 1981.

Doç. Dr. Şazi İMAMOĞLU
Uludağ Univ. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA