

Subakut Granulomatöz Tiroidit

Doç.Dr. Ali Rıza UYSAL *

Tiroidin 1 ay-2 yıl süren bu inflamatuvar hastalığına verilen diğer isimler arasında Dev Hücreli Tiroidit, de Quervain Tiroiditi, Struma Granulomatosa sayılabilir (7,19,23). Her ne kadar de Quervain'in adıyla anılırsa da, ilk kez 1895 yılında Mygind tarafından tanımlandığı ileri sürülmektedir (4,19). Sıkça görülen bir tiroid hastalığıdır. Subakut Tiroiditli hastaların bütün tiroid hastalarının %5-6'sını oluşturdukları bildirilmiştir (4). Kadınlarda daha sık görülür. Hastalar arasında kadın/erkek oram 5/1'dir (23). Yayınlanmış olguların yaşları 3-76 arasında değişmekle birlikte en sık 40-50 yaşları arasında görülmektedir (4,23).

ETYOLOJİ

Hastalığın etyolojisi kesin olarak saptanamaması olmakla birlikte, viral bir hastalık olduğu yolunda kuvvetli bulgu ve görüşler vardır (3,5,7,19,23). Subakut Tiroiditin viral enfeksiyonlara benzeyen bazı özellikleri vardır (1,19,20,23):

— Subakut Tiroidit çok defa bir Üst Solunum Yolu Enfeksiyonunu takiben gelişir.

— Kas ağrıları, iştahsızlık ve halsizlikle kendini gösteren bir prodromal dönemi olabilir.

— Bazı viral epidemiler sırasında görülebilmektedir.

— Haftalar ve aylar sonra genellikle tam iyileşme ile sonuçlanır.

— Çoğunlukla belirgin bir lökositoz olmaz.

İsrail'de bir Kabakulak epidemisi sırasında saptanan Subakut Tiroidit olgularından onbirinde Kabakulak virusuna karşı antikor saptanmış ve bunların ikisinin tiroidinden Kabakulak virusu

* Ankara Üniv. Tıp Fak. Endok. ve Meta. Hast. Bilim Dalı Öğretim Üyesi

izole edilmiştir (3). Subakut Granulomatöz Tiroidit etyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülen diğer viruslar, Kızamık, Influenza, Epstein-Barr, adenovirus, Coxsackie virus ve ECHO virustür (7,19,21,23). Ayrıca Subakut Tiroidit etyolojisinde Q Humması, Sıtma ve Psitakozun da rol oynayabileceğini düşündüren bulgular yayınlanmıştır (4,17,19). Herhalde en doğrusu, 1967'de Volpe ve arkadaşlarının ileri sürdüğü gibi Subakut Granulomatöz Tiroiditi, tek bir viral etkenle oluşan bir hastalık olarak değil de bir grup viral etkene karşı tiroidin özel bir yanıtı olarak kabul etmektir (21).

Subakut Tiroidit etyolojisinde otoimmün faktörlerin fazla önemi olmadığı düşünülür. Yalnız, hastalığın HLA-B35 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmün sistem ile ilgili olarak Subakut Tiroiditli hastalarda saptanan diğer değişiklikler (tiroid otoantikorları, geçici T lenfosit sensitizasyonu) muhtemelen inflamasyona bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (23). Tiroid otoantikorları, klinik tabloyla korelasyon göstermedikleri gibi, olguların ancak küçük bir kısmında, düşük litrede saptanmakta ve kısa sürede kaybolmaktadırlar (23). Subakut Tiroiditin, Hashimoto Tiroiditi ve Graves Hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarına dönüşmesi çok nadirdir (19,22).

FİZYOPATOLOJİ

Subakut Tiroiditin fizyopatolojisindeki ilk olay, folliküler epitelin hasara uğramasıdır. Folliküler epitelin bu şekilde bütünlüğünün bozulması, kolloidin interstisyel dokuya sızmasına yol açar. Kolloid burada, hasara uğrayan follikül hücrelerinden çıkan lizozimlerle parçalanır. Bu şekilde or-

taya çıkar, iyodoproteinler, tiroid hormonları, protcozlar, peptidler ve aminoasitler dolaşıma karışır ve bir tirotoksikoz tablosu gelişir. Bu hastalarda serum tiroksin ve butanolla ekstrakte edilen iyot (BEI) düzeyleri de yüksek olmakla birlikte, dolaşımda T3 ve T4 hormonları dışındaki iyodoproteinlerin artışına bağlı olarak proteine bağlı iyotun (PBI) çok daha fazla artmış olduğu gözlenir. PBI düzeyi ile BEI düzeyi arasındaki fark normalden fazladır (4,19). Follikül hücre fonksiyonunun bozuk olması ve TSH salgısının dolaşımda yüksek düzeyde bulunan tiroid hormonlarının etkisiyle baskılanmış durumda bulunması nedeniyle bu dönemde 1-131 tiroid uptake'i düşük bulunur (10,19). Hastalarda TRH uyarısına yanıt olarak TSH artışı elde edilemez (10).

Dolaşımdaki artmış tiroid hormonu düzeyi, tiroidin kolloidi boşalını düşer. Eğer bu boşalma parankimal hücreler iyileşmeden önce gerçekleşirse hastada hipotiroidi gelişir. İyileşme döneminde serum TSH düzeyi ve tiroidin radyoyod uptake'i yükselir, normal düzeylerin üstüne çıkar. Serum tiroid hormonu değerlerinin yükselerek normal düzeylere ulaşması, serum TSH düzeyi ve tiroidin radyoaktif iyod uptake'inin normale inmesiyle iyileşme tamamlanır. Bu şekilde hastalığın klasik 4 dönemi tamamlanmış olur (4,6,23):

1. Bir iki ay süren tirotoksik dönem
2. Bir iki hafta süren ötiroid dönem
3. İki-altı ay süren hipotiroidi dönemi
4. İyileşme dönemi

Bu dönemler hastaların ancak %40'ı tarafından yaşanmaktadır. %60'ı oluşturan daha hafif olgularda, tirotoksik dönemi takiben hipotiroidi gelişmez, hastalar ötiroid kalırlar (23).

HİSTOPATOLOJİ

Subakut Tiroiditte belirgin histopatolojik değişiklikler gözlenir. Tiroidde yer yer değişik aşamalarda lezyonlar saptanır. İlk değişiklikler folliküllerin nötrofil ve lenfositlerle infiltrasyonudur. Follikül hücreleri ve follikül bazal membranı parçalanır, follikül epiteli hücrelerinin Kimene döküldüğü görülebilir. Kolloid, follikül dışına çıkar. Karakteristik folliküler lezyonlar, merkezde bulunan kolloidi çevreleyen çok nükleuslu dev hücrelerden ibarettir. Kolloid, interstisyumda ve dev hücrelerin içinde bulunabilir (kolloidofaji).

Folliküler lezyonlar gelişerek **granulomları** oluşturur. **Değişen** derecelerde interstisyel fibrozis ve iltihabı reaksiyon gözlenebilir. Hastalık gerilediğinde **tiroidin** histolojik **görünümü** normale **döner** (4,7,19).

Elektron **mikroskobu** ile **incelemelerde** folliküler bazal membranda kalınlaşma gözlenmiş, **vira! inkiü/yon** cisimciklerine rastlanmamıştır (19).

KLİNİK BULGULAR VE PROGNOZ

En karakteristik bulgusu tiroid **bölgesindeki** ağrıdır. Hastaların **%90-100'ünde** ağrı olduğu bildirilmektedir (4). Ağrı **boyun** hareketleri **ve yutkunmakla** artar, çeneye, kulağa ve **oksipital** bölgeye **yayılabilir** (4,7). **Boynun alt** kısmına ve göğüse **de** yayılabileceği gibi, sadece kulak ağrısı ile kendini gösteren bir olguya rastlandığı da bildirilmiştir (4). Ağrı **disfajiye** neden olacak derecede **şiddetli olabilir** (4). Ses kısıklığı görülebilir (7).

Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, kas ve eklem ağrıları olabilir. Bunlar, **tiroidle ilgili** belirtilerden daha önce başlar (4).

Tiroid, sert, hassas ve **nodüllüdür**. Üzerindeki deri sıcak **ve kızarık** olabilir. Genellikle bir **lob** daha **fazla büyümüştür**. Hastalığın **seyri** sırasında, **birkaç hafta içinde bu lobdaki bulgular gerilerken tiroidin** diğer bir bölgesindeki bulgular şiddetlenebilir (7). **Tiroid büyümesi tek bir nodul şeklinde** de olabilir (1,5). Nadiren lenfadenomegali olabilir (4).

Tiroidde ağrı **ile birlikte ya** da ağrının **başlamasından** kısa bir süre sonra **ürotoksikozla ilgili** yakınmalar **ve şu tirotoksikoz bulguları ortaya** çıkar: Sinirlilik, uykusuzluk, sıcağı tahammülsüzlük, terleme, **trernor, taşikardi**, nabız basıncında artma (20,23),

Hastalık genellikle birkaç ay içinde sekel bırakmadan iyileşir. **Olguların %11-47'sinde nüks** görüldüğü bildirilmektedir. Bu **nüksler** daha çok ilk **yıl içinde olmaktadır** (7,23). Hastaların **bir kısmı** tirotoksikoz döneminden sonra geçici bir **hipotiroidi** dönemi geçirirler. Hastalığı takiben çok nadir olarak **hipertiroidi** (19,22) ve kalıcı hipotiroidi (19,22) geliştiği bildirilmiştir.

Subakut **Granulomatöz Tiroidit** atipik seyrederek **bir tanı sorunu da yaratabilmektedir**.

Ağrısız (5,16), ağrı ve **tirotoksikoz** olmaksızın kendini ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi **sistemik** ya da **malign** bir hastalığı düşündürecek belirtilerle gösteren (15) olgular bildirilmiştir. Bunları Sessiz Tiroiditten, diğer tirotoksikoz nedenlerinden, **sistemik** ve **malign hastalıklardan ayırt etmek gerekir**.

LABORATUVAR BULGULARI VE TANI

Laboratuvar bulguları, hastalığın değişik dönemlerinde farklıdır. Aktif evrede eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir. Bu önemli bir bulgudur. Sedimentasyon hızı yüksek değilse, Subakut Tiroidit tanısı koymak hemen hemen mümkün değildir. Diğer önemli laboratuvar bulgusu tiroidin radyoiod uptake'inin düşük oluşudur, tiroid bezinin yalnız bir kısmı hastalanmış olsa da uptake düşüktür. Tiroidin hasar görmemiş kısımlarında radyoaktif İyodun tutulduğu ve bunun sintigramlarda görüldüğü olgular da bildirilmiştir (7,13). Fakat bunlar çok nadirdir ve eğer uptake düşük değilse, Subakut Tiroidit tanısına şüphe ile bakmak gerekir (7), Tirotoksik dönemde serum tiroid hormon (T3 ye T4) düzeyleri yüksektir. Tirotropin salgılatın hormona (TRH) tirotropin (TSH) yanıtı alınmaz (7,8).

Hipotiroidi döneminde serum T3 ve T4 düzeyleri düşük, TSH düzeyi yüksektir (7).

İyileşme döneminde T3, T4, TSH düzeyleri ve radyoaktif iyod uptake'i normale döner (7).

Serum tiroglobulin düzeyinin hastalığın erken döneminde yüksek bulunduğu bildirilmektedir (12). Madeddu ve arkadaşları, nüks gösteren bir Subakut Tiroiditli hastalarında serum tiroglobulin düzeyinde ani bir yükseliş saptamışlardır (12).

Serum alkalen fosfataz ve transaminaz aktivitelerinin Subakut Tiroiditin seyri sırasında yükseldiği bildirilmiştir (18).

Tanıda yararlı bir teknik de tiroid ince iğne aspirasyon biopsisidir (TIAB). Bu teknikte elde edilen materyalin sitolojik incelemesinde lenfosit, birkaç poümorfonükleer lökosit, çok nükleuslu dev hücreler ve küçük dejeneratif epitel hücreleri görülür (2,9,11).

AYIRICI TANI

Subakut Tiroidit başlıca:

- Tiroid nodulu içine kanama

- Sessiz Tiroidit
- Akut başlangıçlı Hashimoto Tiroiditi
- Akut Süpüratif Tiroiditten ayırt edilmelidir.

Tiroid nodülü içine kanama eğer Multi-nodüler Guvatr zemininde gelişmişse, hassas olmayan nodüllerin palpe edilmesi ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Tek bir nodul varsa ayırım yapmak daha güçtür. Fakat tiroid içi kanama durumlarında tiroidin diğer bölgelerinin aktivitesi mevcuttur ve bu, radyoaktif iyod uptake ve sintigrafi ile ortaya konabilir. Sedimentasyon hızı ise genellikle normaldir (7).

Sessiz Tiroiditte de radyoaktif iyod uptake'i düşüktür ve tirotoksikoz vardır. Fakat bu hastalıkta sedimentasyon hızı Subakut Tiroiditteki kadar yüksek değildir. Tiroid otoantikörleri yüksek litrelerde pozitifdir. Histolojik olarak bir kronik tiroidit tablosu mevcuttur, ama dev hücre görülmez (7).

Akut başlangıçlı Hashimoto Tiroiditinde de tiroidde ağrı ve hassasiyet olabilmekle birlikte, tiroid daha genel olarak tutulmuştur (7).

Akut Süpüratif Tiroiditte ise inflamatuvar reaksiyon, lökositoz ve ateş daha belirgindir. Radyoaktif iyod uptake'i çok defa normaldir (7).

Bazı tiroid kanserleri Subakut Tiroidite benzer bir tablo gösterirler (Habis Psödotiroidit). Tiroidde ağrı ve sedimentasyon hızında artış vardır. Böyle durumlarda salisilat ve glukokortikoid tedavisi ile lezyonun gerilemesi, Subakut Tiroidit lehine bir bulgudur (6,7,14). Böyle şüpheli durumlarda tanı biopsi ile desteklenmelidir (7).

TEDAVİ

Ağrı, hafif olgularda aspirinle kontrol altına alınabilir. Daha ağır olgularda ise prednizolon tedavisi gerekir (7,10). Günde 40 mg'a kadar dozda prednizolon başlanır. Nüksü önlemek için prednizolona, doz azaltılarak radyoaktif iyod uptake'i normale gelinceye kadar devam edilir. Bu tedaviler belirtileri ortadan kaldırmakla birlikte hastalığın gidişini değiştirmez (7).

Tirotoksik dönemde semptomatik rahatlama sağlamak amacı ile propranolol verilebilir. Artmış tiroid hormonu sentezine bağlı bir Hipertiroidi durumu söz konusu olmadığından propiltiyourasil ve metimazol kullanılmamalıdır (10). Geçici hipotiroidi döneminde ise levotiroksin verilebilir (10).

KAYNAKLAR

1. Battels PC, Boer RO: Subacute thyroiditis (de Quervain) presenting as a painless nodule. *J Nucl Med*, 28: 1488-1490, 1987.
2. Crockford PM, Bain GO: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Can Med Assoc J*, 110:1029,1974.
3. Eylan E, Zmucky R: Mumps virus and subacute thyroiditis. Evidence of a causal association. *Lancet*, 1:1062-1063,1957.
4. Greene JN: Subacute thyroiditis. *American J Med*, 51: 97-107,1971.
5. Hamburger J: Subacute thyroiditis: Diagnostic difficulties and simple treatment. *J Nucl Med*, 15:81-89,1974.
6. Hamburger JI: The various presentations of thyroiditis. Diagnostic considerations. *Ann Intern Med*, 104: 219-224, 1986.
7. Ingbar SH: The thyroid gland. Wilson JD, Foster DW (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*, seventh edition, WB Saunders Comp, Philadelphia, pp. 682-815, 1985.
8. Ingbar SH: Diseases of the thyroid. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorof RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (eds.) *Principles of Internal Medicine*, eleventh edition, McGraw Hill Book Comp, NewYork, pp. 1732-1752,1987.
9. Jayaram G ve ark.: Cytomorphologic aspects of thyroiditis. A study of 51 cases with functional, immunologic and ultrasonographic data. *Acta Cytol*, 31: 687-693,1987.
10. Levine SN: Current concepts of thyroiditis. *Arch Intern Med*, 143:1952-1956,1983.
11. Madeddu G ve ark.: Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow-up of subacute 'painful' thyroiditis. A sequential study. *Arch Intern Med*, 145: 243-247,1985.
12. Ramtoola S, Maisey MN: Subacute (De Quervain's) thyroiditis. *Br J Radiol*, 61:515-516,1988.
13. Rosen IB ve ark.: Malignant pseudothyroiditis: A new clinical entity. *American J Surg*, 136:445-449,1978.
14. Rotenberg Z ve ark.: Euthyroid atypical subacute thyroiditis simulating systemic or malignant disease. *Arch Intern Med*, 146:105-107,1986.
15. Sanders LR ve ark.: Painless giant cell thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration and associated with intense thyroidal uptake of gallium. *The American J Med*, 80: 971-975,1986.
16. Schofield PM, Keal EE: Subacute thyroiditis associated with *Chlamydia Psittaci* infection. *Postgrad Med J*, 62: 33-34,1986.
17. Stonebridge PA: Occult subacute thyroiditis with unusual features. *Lancet*, 2 (8457): 727,1985.
18. Volpe R: Thyroiditis. *Medical Clinics of North America*, 59 (5): 1163-1175,1975.
19. Volpe R ve ark.: Thyroid function in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 18:65-78,1958.
20. Volpe R ve ark.: Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 27: 1275-1284,1967.
21. Wartofsky L, Schaaf M: Graves' disease with thyrotoxicosis following subacute thyroiditis. *The American J Med*, 83: 761-764,1987.
22. Woolf PD: Thyroiditis. *Medical Clinics of North America*, 69:1035-1048,1985.