

Down Sendromu, Hashimoto Tiroiditi, İnsülin Bağımlı Tip 1 Diabetes Mellitus ve Otoimmün Gastroenteropati: Nadir Görülen Bir Birliktelik

Down Syndrome, Hashimoto's Thyroiditis, Insulin-Dependent Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Gastroenteropathy: A Rare Combination: Case Report

Rıdvan SİVRİTEPE,^a
Sema UÇAK BASAT,^a
Gülçin GÜNGÖR OLÇUM,^a
Ece YİĞİT^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 23.11.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 28.03.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Rıdvan SİVRİTEPE
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.ridvansivritepe@gmail.com

ÖZET Dünyada en sık görülen kromozomal genetik bozukluk olan Down sendromunda, otoimmün endokrin hastalıkların görülme riski artmaktadır. Down sendromu, 21. kromozom çiftinde fazladan bir kromozom yer alması ile meydana gelir. Bu hastalarda otoimmün endokrinopatilerin sık görülmesinin sebebi otoimmün regülatör genin 21. kromozom üzerinde yer almasıdır. Otoimmün hastalıklar, farklı dokulara karşı otoantikör oluşumu ile karakterize kronik heterojen bir hastalık grubudur. Birden fazla organın disfonksiyonu ile karakterize otoimmün poliglandüler sendromlar dört gruba ayrılmaktadır. Bu çalışmada, ailesi tarafından ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı nedeni ile polikliniğimize getirilen, diyabet tanısı konulup ileri tetkiklerinde otoimmün poliglandüler sendromlar Tip 3 tespit ettiğimiz 31 yaşındaki Down sendromlu bir olgu sunulmuştur. Ayrıca, Down sendromunda otoimmün hastalıkların bir arada görülebilmemesinin altında yatan mekanizmalar, bu hastaların takibi ve sonradan ortaya çıkabilecek otoimmün poliglandüler sendrom komponentleri yönünden ailenin bilgilendirilmesinin önemi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu; poliendokrinopati, otoimmün; Diabetes mellitus, tip 1; Hashimoto hastalığı; otoimmün enteropati

ABSTRACT Risk of facing with autoimmune endocrine diseases at Down Syndrome, which is the most seen genetic disorder, is increasing. Down syndrome is occurred by taking place of an extra chromosome at 21st chromosome pair. The reason to see these autoimmune endocrinopathies is taking place of autoimmune regülatör gene on the 21st chromosome. Autoimmune diseases are the heterogeneous sickness group which is characterized by humoral immune response to different tissue formations. Autoimmune poliglandular syndromes, which are characterized by disfunctionation of multiple organs, are divided into four groups. We presented a 31 years old patient with Down Syndrome who was brought to internal medicine clinic by her family with complaints of mouth dry, polyuria, polydipsia and weight loss. We diagnosed first diabetic and then autoimmune poliglandular syndromes Type 3 by determining Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastroenteropathy with further controls. It was discussed that the mechanism which is under appearance of autoimmune diseases together at Down syndrome, management of these patients and the importance of updating their families on possible following autoimmune polyglandular syndrome components.

Key Words: Down syndrome; polyendocrinopathies, autoimmune; Diabetes mellitus, type 1; Hashimoto disease; autoimmune enteropathy

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2016;11(1):27-30

doi: 10.5336/endocrin.2015-48706

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Down sendromu, tipik fenotipik görünümü ile doğum sırasında kolayca teşhis edilebilen ve zekâ geriliğine neden olan, 700 canlı doğumda bir görülen bir hastalıktır.¹ Down sendromlu bireylerde otoimmün tiroid hastalıklarına yakalanma riski dört kat, insüline bağımlı di-

yabet gelişim riski ise altı kat artmıştır.^{2,3} Birden fazla endokrin organın otoimmün disfonksiyonu olarak tanımlanan otoimmün poliglandüler sendrom (OPS), seyrek görülen bir klinik durumdur.⁴ Etiyolojide çevresel faktörlerin yanı sıra, kişiye özgü antijenlerde gen regülasyon bozukluğu suçlanmaktadır.⁵ Betterle ve ark. tarafından OPS dört gruba ayrılmıştır. Tip 3'te kendi içinde 3A, 3B, 3C ve 3D olmak üzere dört alt grupta ele alınmaktadır.⁶ OPS'nin Tip 3 formu; Addison hastalığı olmadan otoimmün tiroid hastalıklarından birini, Tip 1 Diabetes mellitusu (DM) ve diğer sistemlerin otoimmün hastalıklarından birini kapsamaktadır. OPS Tip 3B'de ise otoimmün gastrointestinal sistem tutulumu vardır. Seyrek görülen klinik durumları içeren OPS Tip 3B'nin, toplumdaki sıklığı konusunda fazla veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızda, kronik otoimmün tiroidit (KOT), Tip 1 DM ve otoimmün gastroenteropatinin eşlik ettiği ve bu özelliklerle OPS Tip 3B olarak tanımlanan, seyrek görülen mental retarde olan Down sendromlu bir olgu, anne ve babasından onam alınarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Ailesi tarafından polikliniğimize ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı şikâyetleri ile getirilen ve bilinen ek hastalık öyküsü olmayan, 31 yaşındaki Down sendromlu olgunun yapılan fiziki muayenesinde ağır mental retardasyon belirgindi. Boyu 146 cm ve ağırlığı 56 kg olan olgumuzun bel çevresi

77 cm, beden kitle indeksi 26,2 kg/m² idi. Kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 110/dk atım, vücut ısısı 37,3°C idi. Cilt kuru, turgor basıncı azalmış, saçları cansız ve konjonktivaları soluk saptanırken diğer sistem muayeneleri normaldi. İstenen tahlillerinde böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan ve elektrolit imbalansı saptanmayan olgunun, HbA1c: %14, glukoz: 136 mg/dL, tam idrar tetkikinde 3+ keton ve kan gazında pH: 7,29, bikarbonat 25 mmol/L, karbondioksit basıncı 42 mmHg olması üzerine, yeni tanı diyabet tanısı ile interne edilip diyabetik ketoasidoz tedavi protokolü başlandı. Olgumuza yapılan yatış tahlillerinde hemoglobin (11,5-16 g/dl): 11,8, hemotokrit (%37-47): 35,3, MCV (80-100 um³): 98,4, ferritin (11-306 mg/dL): 19,47, demir (60-80 ug/dL): 29, TDBK (155-300 ug/dL): 227, vitamin B12 (127-505 pg/mL): 119, folat (2,33-17 ng/mL): 6, 25- Hidroksi vitamin D (11-43 ng/mL): 9,6 glukoz (70-106 mg/dL): 136, HbA1C (4-6%): 14, C peptit (0,9-7,1 ng/mL) : 0,66, serbest T4 (0,27-4,2 uIU/mL): 1,21, TSH (0,27-4,2 uIU/mL): 11,9, anti-tiroid peroksidaz antikoru (TPO) (0-9 IU/mL): 777, anti-tiroglobulin antikoru (0-4 U/mL): 14,30, paratiroid hormon (12-88 pg/mL): 34,7, adenokortikotropik hormon (0-46 pg/mL): 42, sabah kortizol (6.7-22,6 ug/dL): 10,1, anti-endomisyum antikoru (<15: negatif, >15:pozitif U/mL): 7.2, anti-GAD antikoru (0-30 IU-mL): >500, anti-gliadin IgG (<25: negatif, >25: pozitif RU/mL): 28,51, anti-gliadin IgA (<25:negatif, >25: pozitif RU/mL): 25,9, adacık hücre antikoru (0-30 IU mL): >500 saptandı (Tablo 1). Anti-TPO ve an-

TABLO 1: Olgumuzun laboratuvar değerleri.

Glukoz (70-106 mg/dL)	136	Hemoglobin (11,5-16 g/dl)	11,8
HbA1C (4-6%)	14	Hemotokrit (37-47 %)	35,3
C peptit (0,9-7,1 ng/mL)	0,66	MCV (80-100 um ³)	98,4
Serbest T4 (0,27-4,2 uIU/mL)	1,21	Ferritin (11-306 mg/dL)	19,47
TSH (0,27-4,2 uIU/mL)	11,9	Demir (60-80 ug/dL)	29
Anti-TPO (0-9 IU/mL)	777	TDBK (155-300 ug/dL)	227
Anti-tiroglobulin antikoru (0-4 U/mL)	14,30	Vitamin B12 (127-505 pg/mL)	119
Paratiroid hormon (12-88 pg/mL)	34,7	Folat (2,33-17 ng/mL)	6
Adenokortikotropik hormon (0-46 pg/mL)	42	25- Hidroksi vitamin D (11-43 ng/mL)	9,6
Sabah kortizol (6.7- 22,6 ug/dL)	10,1	Anti-gliadin IgG (<25:negatif, >25:pozitif RU/mL)	28,51
Anti-endomisyum antikoru(<15:negatif, >15:pozitif U/mL)	7.2	Anti-gliadin IgA (<25:negatif, >25:pozitif RU/mL)	25,9
Anti-GAD antikoru (0-30 IU-mL)	>500	Adacık hücre antikoru (0-30 IU-mL)	>500

titriglobulin antikorları yüksek bulunması üzerine yapılan tiroid ultrasonografisinde; parankim heterojen olup, psödonodüler görünümde olan olguya kronik otoimmün tiroidit tanısı konuldu. Levotiroksin sodyum 25 µg 1*1 başlandı. Abisinde hipertrofik obstrüktif kardiyomiopati öyküsü olan olguya, çekilen elektrokardiyografide normal sinüs ritmi ve yapılan ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %60, tüm kapaklar doğal, septum bazali hafif kalın, diğer duvarlar normal kalınlıkta olarak değerlendirildi. Demir, vitamin B12 ve vitamin D eksiklikleri saptanan olgu gastroenteropati açısından tarandı. Antiendomisyum IgA negatif ama antigliadin IgG ve antitransglutaminaz IgA antikor pozitif geldi ve gastroskopide mide ve duodenum hiperemik görünümde idi. Alınan biyopsinin patolojik değerlendirilmesinde şiddetli kronik inflamasyon, nötrofilik aktivasyon, lenfoid agregat mevcuttu ve otoimmün gastroenteropati ile uyumlu idi. Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi ve otoimmün gastroenteropati saptadığımız olgumuz Tip 3 OPS olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Dünyada en sık görülen kromozomal genetik bozukluk olan Down sendromunda, altta yatan mekanizmalar net olmasa da otoimmün hastalıklar için yatkınlık bilinmektedir.^{1,7,8} Down sendromu 21. kromozom çiftinde fazladan bir kromozom yer alması ile meydana gelir. Bu hastalarda otoimmün endokrinopatilerin sık görülmesinin sebebi otoimmün regülatör genin (AIRE) de 21. kromozom üzerinde bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Otoimmün poliglandüler sendromlar Neufeld ve Blizzard tarafından 4 farklı tipe ayrılmıştır. OPS Tip 1 için mukokütanöz kandidiyazis, hipoparatiroidi ve Addison hastalığından en az ikisinin mevcut olması, OPS Tip 2 için mutlaka Addison hastalığı olması ve ek olarak insüline bağımlı diabetes mellitus ve/veya otoimmün tiroid hastalığı olması, OPS Tip 3 için ise mutlaka otoimmün tiroid hastalığının olması ve ek olarak Addison hastalığı ve/veya hipoparatiroidi dışında bir otoimmün hastalığın mevcudiyeti gerekmektedir. OPS Tip 4 bu tiplerin dışında kalan kombinasyonları kapsamaktadır. Bu tiplerin her birine alopesi,

malabsorbsiyon, pernisiyöz anemi, gonadal yetersizlik, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Birçok bezi tutan otoimmün hastalıkları bulunan down sendromlu olgumuza poliglandüler sendrom tanısı konmuştur. Paratiroid adenomu bulunmayan hastada, kortizol ve adenokortikotropik hormon düzeylerinin normal saptanması ile Addison hastalığı dışlanmıştır. Kronik kandida enfeksiyonu, hipoparatiroidi ve Addison hastalığının olmaması ile olgumuzun OPS Tip 1 ve OPS Tip 2 grubuna uymadığı saptanmıştır. Öte yandan hastamız, TSH düzeyi artmış ve serbest T4 düzeyi normal olmakla birlikte tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve triglobulin antikorları yüksekliği ve tiroid ultrasonografisi bulguları ile KOT uyumlu bulunmuştur. KOT hastalarının çoğu asemptomatik olup ötiroidizm, hipotiroidizm veya hipertiroidizm klinik tablolarının görülebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{6,9} Dilek ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, KOT'ye en sık eşlik eden otoimmün hastalık olarak %12 oranı ile tip 1 DM saptanmıştır.⁹ Birçok çalışmada gösterildiği gibi olgumuz KOT ve Tip 1 DM birlikteliğine örnek teşkil etmektedir.^{6,9} Klinik ortaya çıkışı heterojen olan, otoimmün gastroenteropatinin ishal ve abdominal distansiyon gibi tipik bulgularının, Tip 1 DM hastalarında nadir görüldüğü, sideropenik anemi, kısa boy ve gecikmiş puberte gibi atipik bulguların daha yaygın olduğu saptanmıştır.¹⁰ Olgumuz Tip 1 DM, otoimmün tiroidit ve ikinci derece akrabasında çölyak hastalığı bulunması nedeni ile otoimmün gastroenteropati yönünden taranmıştır. Gastrointestinal yakınmalar olmadığı halde demir, vitamin B12 ve D eksikliklerinin olması, otoimmün gastroenteropatiyi düşündürmüştür. Antiendomisyum antikor negatif, antigliadin IgG pozitif, antigliadin IgA pozitif, antitransglutaminaz IgA pozitif olan ve yapılan gastroskopide grade A özofajit, mide ve duodenum hiperemik görünüm saptanan olgunun, alınan biyopsinin patolojik değerlendirilmesinde şiddetli kronik inflamasyon, nötrofilik aktivasyon, lenfoid agregat mevcuttu ve otoimmün gastroenteropati tanısı konmuştu. Otoimmün gastroenteropatinin de eklenmesi ile olgumuzun OPS Tip 3B grubuna uyduğu belirlenmiştir. OPS Tip 3, olgumuzda da olduğu gibi orta yaş ka-

dınlarda daha sık olmakla birlikte her yaş grubunda görülebilmektedir.⁶ Down sendromlu hastalarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığının arttığı- nın bilinmesi, hastaların takibi sırasında otoimmün

hastalıklar açısından dikkatli olunması, var olan veya zaman içinde ortaya çıkabilecek otoimmün hastalık komponentleri açısından gerekli tetkikle- rin yapılması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p.1223-56.
2. Milunsky A, Neurath PW. Diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Environ Health* 1968;17(3):372-6.
3. Karlsson, B, Gustafsson, J, Hedov, G, Ivarsson, SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79(3):242-5.
4. Saygılı F. [Autoimmune endocrine diseases]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(2):1-5.
5. Gibson, DS, Banha J, Penque D, Costa L, Conrads TP, Cahill DJ, et al. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *J Proteomics* 2010;73(6):1045-60.
6. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica Atenei Parmensis* 2003;74(1):9-33.
7. George EK, Mearin ML, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Peds* 1996;128(4):555-7.
8. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet Suppl* 1990;(S7): 204-12.
9. Dilek E, İşcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. [Retrospective evaluation of the cases diagnosed as Hashimoto's thyroiditis]. *J Child* 2011;11(2): 73-7.
10. Tümgör G, Aydoğdu S. [Celiac disease - Review]. *Güncel Pediatri* 2005;2:47-53.