

# Kronik Tiroiditler

Doç.Dr. Nilgün BAŞKAL\*

Kronik tiroidi olarak genellikle ilk akla gelen, otoimmün tiroidit ise de, bunun Hashimoto Hastalığının dışında fibröz, juvenil, atrofik ve fokal tiroidit varyantlarının ve Riedel tiroiditi, kronik süpüratif ve kronik nonsüpüratif tiroidit şekillerinin olduğu da unutulmamalıdır (13). Tablo 1'de kronik tiroiditlerin sınıflandırılması görülmektedir.

## 1. OTOİMMÜN TİROİDİTLER

Otoimmün Tiroidit (OİT) denildiğinde, öncelikle lenfositik tiroidit-Hashimoto Hastalığı (HH) düşünülürse de bunun fibröz, juvenil, atrofik ve fokal varyantları da vardır. Bunların hepsinde, bir hastalığın otoimmün etyolojili olduğunu düşündürecek özellikler bulunmaktadır (4,13,24). Otoimmün etyoloji için gerekli olan kriterler Tablo 2'de verilmiştir. Otoimmün-Tiroid Hastalıkları (OİTH) bir triad olarak bilinmektedir. İşte, Hashimoto Hastalığı, bu triadın bir parçasıdır ve bir tarafında Graves Hastalığı, diğer tarafında ise primer tiroid atrofisi-idyopatik miksoedem bulunmaktadır (5,7,13).

Prevalans: Tam olarak bilinememekle beraber sıklığının giderek arttığı tesbit edilmektedir. İnsidansının bir yıl için % 0.3-1.5 olduğu bildirilmiştir (13). Hastalar genellikle başlangıç döneminde ötiroid veya hafif hipotiroid olduklarından toplumda çoğu vaka tanınmadan gizli olarak bulunmaktadır; bu nedenle gerçek insidansı bilinmemektedir. Semptomatik hipotiroidili ve guvatr hastalarda ise tiroid otoantikorlarının yüksek titrede pozitifliği ve lenfosit infiltrasyonunun tesbiti ile tanıları kolay olmaktadır. Lyot eksikliği olan bölgelerde, guvatröz

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğr. Üyesi

hipotiroidinin en çok görülen sebebinin oluşturmaktadır. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında görülmekte ve aile öyküsü bulunmaktadır. Hastaların birinci dereceden akrabalarında tiroid otoantikorları gösterilmiştir. Kadınlarda erkeklerden 10-15 misli fazla görülmektedir (2,5,7,11,13,17,24,25,30,31).

Etyopatogenez: HLA sistemi ile ilgili çalışmalarda, HLA-DR3, HLA-Bg ve HLA-DR5 ile önemli oranda birliktelik belirlenmiştir. Genel olarak OİTH da HLA-Bs birlikteliği vardır. Guvatröz tiroiditlerde, HLA-DR5, atrofik tiroiditlerde HLA-DR3 birliktelikleri gösterilmiştir. Bilindiği gibi subakut tiroiditlerde HLA-B35 birlikteliği önemli iken, daha sonra bahsedeceğimiz sessiz tiroiditlerde HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-B35 birlikteliği ve postpartum tiroiditlerde de HLA-DR4, HLA-DR5, HLA-DR3 birliktelikleri gösterilmiştir. Öte yandan Ig G allotip birlikteliği özellikle Gm'''' ile gösterilmiştir (4,5,7,13,31,32).

Patogenezinde, hastalığın otoimmün componentini açıklayan pek çok çalışma vardır. Gerçekte, otoimmün hastalığın oluşması, normal immün cevaptaki değişiklikler sonucundadır. Bu konuda, otoantijenlerin yapısal değişikliği, erişkin hayatta yasaklanmış klonların yaşaması, B ve T hücre fonksiyonlarının yıkılması, intratiroidal B hücre birikimi görüşlerinin yanında son olarak supressor/sitotoksik T hücrelerinin sayısı ve fonksiyon olarak rölatif eksikliğinin otoimmün hastalık gelişmesinde temel olduğu görüşü hakimdir. OİT'lerde hücrel immünite ile ilgili çalışmalar hücrel otoimmün mekanizmayı desteklemektedir (1,4,5,7,9,10,13,24,25,31,32).

OİT'lerde, doku hasarlanmasının mekanizması da çeşitli fenomenler ile açıklanmaktadır. Bu konuda, poli ve monoklonal mikrozomal an-

Tablo 1. Kronik Tiroiditlerin Sınıflandırılması

1. Otoimmün Tiroiditler
  - a. Hashimoto Hastalığı
  - b. Fibröz Tiroidit
  - c. Juvenil Tiroidit
  - d. Atrofik Tiroidit
  - e. Fokal Tiroidit
2. Riedel Tiroiditi
3. Kronik Süperatif Tiroidit
4. Kronik Nonsüperatif Tiroidit

tikokların sitotoksik etkileri belirlenmiştir (1,32). Folliküler bazal membranda depolanmış imün komplekslerde de antikorlar mevcuttur ve doku kaşarlanmasına neden olmaktadır. OİT'li hastaların serumunda spesifik olarak tiroid glandı ile reaksiyon veren otoantikorlar tesbit edilmiştir. Bunlar; tiroglobuline (ATA), ikinci kolloid komponentine, Tiroid mikrozomlar (AMA), çekirdek komponentine, hücre yüzeyine, TSH reseptörlerine (TR-ab) ve tiroid hormonlarına karşı olan otoantikorlardır. Bunların çeşitli tesbit metodları varsa da en çok kullanılanlar, radyoimmünoassay (RIA), immünfloresans, hemaglutinasyon, agar-gel diffüzyon, ELISA ve kompleman fiksasyonudur (1,5,7,13,31,32).

Hastalığın oluşmasında çevrenin de rolü vardır. İyot eksikliği olan yörelerde sık görüldüğü bildirilmiştir. Genetik ve immünolojik olarak şüpheli kişilerde Lityum gibi ilaçların kullanılması da hastalığın meydana gelmesinde etkili olabilmektedir (4,5,7,13,31).

**Histopatoloji:** *HH'da* tiroid glandı soluk ve sert olarak büyümüştür, bükülmez. Yüzeyi ince ve nodülerdir, kesiti soluk, sarı renklidir. Glandda genellikle diffüz lenfosit infiltrasyonu ve plazma hücresi infiltrasyonu ile lenfoid folliküler ve bazı germinal merkezler vardır. Tiroidin normal follikülleri bozulmuş ve follikül bazal membranı hasarlanmıştır. Bazı epitel hücrelerinde de hasarlanma ve dejenerasyon vardır. Epitel hücrelerinin sitoplazmalarında karakteristik oksifilik değişiklikler olabilir ki bunlara, " Hürthle Cell-Askanazy" hücreleri denilir. Bunlar HH'ı için patognomoniktir. *Fibröz tiroidine*, tiroid glandı çok serttir ve follikül epiteü tamamen fibröz doku ile kaplanmıştır. Riedel tiroiditinden farklı olarak, fibrozis gland kapsülü dışına yayılmaz. Olay, *Juvenil Tiroidine*, HH'a göre daha lokaldır ve Askanazy hücreleri az

Tablo 2. Bir Hastalıkta Otoimmün Etyoloji İçin Gerekli Kriterler

1. Diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte olmak
2. Hücrel antikorların varlığı
3. Hedef organda lenfosit infiltrasyonu
4. Karakteristik otoantijen varlığı
5. Otoantijenler ile deneysel hayvan modellerinin oluşturulabilmesi
6. Serum veya hücreler ile hastalığın nakledilebilmesi
7. İmmün supresyona cevap vermesi

sayıdadır. Bazı bölgelerde tiroid epitel hücreleri hiperplastik olabilir. İntersitisiel dokuda değişik oranlarda fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu görülebilir. *Atrofik Tiroidit* varyantında, değişik derecelerde fibrozis ile epitel hücre atrofisi ve bazen oksifilik hücre ve lenfosit infiltrasyonu görülür. *Fokal Tiroidit* ise, klinik olarak normal tiroid glandmda olabildiği gibi, Graves Hastalığı, nodüler guatr ve tiroid kanseri gibi çeşitli tiroid patolojilerinde görülen fokal lenfosit infiltrasyonu şeklindedir (4,5,7,13,25,30).

**Klinik:** Çoğu vaka semptomsuzdur ve fizik muayenede anormal bulgu yoktur. Tesadüfen tanı konulabilir. Dolaşımda tiroid otoantikorları tesbit edilen vakalardan kadınlarda 1/3 oranında *guatr* tesbit edilirken bu oran erkeklerde sadece %2.5'dir. Genellikle simetrik ve bazen nodüler büyüme gösteren tiroid glandı yavaş ve sinsi olarak büyür. Hızlı büyüme olursa ağrılı olabilir. Nadiren yutma güçlüğü ve tıkanma hissi gibi bası belirtilerine sebep olabilir. Bazı vakalar da guatrın yarattığı problemler nedeniyle hastalar incelenirken tam konulmaktadır (5,7,13,25). Diğer tiroid hastalıkları ile olan ilişkisinin bilinmesi de klinik tabloda oluşabilecek değişikliklerin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Vakaların çoğunda hafif derecede olmak üzere tiroid yetersizliği bulunur. *Hipotiroizm*, yarattığı semptomlar nedeniyle hastaların medikal incelemeye alınmalarının en sık sebeplerindendir. OİT'lerin spontan hipotiroidinin en sık sebebinin oluşturduğu da unutulmamalıdır. Hipotiroidizmin, meydana gelişinde, hücrel ve antikor bağımlı tiroid hasarlanması etkili olmaktadır (2,5,7,11,13,24,25). *Hipertiroidizmin*, OİT'ler ile birlikte oluşu iyi bilinmekle beraber kesin sıklığı bilinmemektedir. Rölatif olarak hipotiroidiye göre daha az sıklıktadır. OİT'in varlığı halinde görülen hipertiroidinin, yani

"Hashitoxicosis" un tanısı için esas olan, dolaşımdaki tiroid hormonlarının spesifik olarak yüksekliğinin, PBI'm ve radyoaktif iyot uptake'inin (RAIU) yüksekliğinin yanında tipik olarak HH'un histolojisinin ve yüksek litrede AMA, ATA ve TR-ab pozitifliğinin tesbit edilmesidir. Bunlarda ekzojen tiroid hormonu ile supresyon elde edilemezken, TRH testine de cevap alınmaz. Hashitoksikozlu vakalarda guvatrın büyüklüğü de genellikle 40 g.dan fazladır (6,13,16,22). Koloğlu ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, Hashitoksikoz insidansı tüm tiroitoksikoz vakaları içinde %6.4 olarak bulunmuştur (10). Bu tip vakalar spontan olarak veya tedaviyi takiben hipotiroid olurlar. OIT vakalarında *İyot Guvatı* da görülmektedir. Solunum sistemi problemleri nedeniyle uzun süre iyotlu preparatlar ile tedavi görenlerin büyük bir kısmında herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu ve guvatr oluşmaz iken, tiroid otoantikörleri pozitif olanlarda, tiroid hormon sentezi bozukluğu, inhibisyonu ile guvatr oluşabilmektedir (13). OIT'ler ile malign *Tiroid Lenfoması* arasında kuvvetli pozitif ilişki vardır. Tiroid lenfoması genellikle tiroiditü tiroid glandında gelişmektedir (3,5,7,13,25). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TIAB) ile histolojik olarak OIT ile tiroid Lenfomasının ayırdedilebilmesi çok önemlidir. Ayrıca lenfomanın tanısında glandın asimetrik büyümesi, servikal lenfadenopati varlığı, bası belirtileri ve yeterli tiroid hormonu supresyonuna rağmen glandın büyümeye devam etmesi de yardımcı olmaktadır.

*Tiroid dışı hastalıklar ile olan ilişkisi de dikkate alınmalıdır.* OIT'ler ile otoimmün gastrit ve pernisiyöz anemi arasında önemli ilişki vardır. OITli hastaların %30'unda paryetal hücre veya intrinsek faktöre karşı otoantikörler tesbit edilirken, pernisiyöz anemik hastaların %80'inde tiroid otoantikörleri bulunmuştur. Tüberküloz dışı adrenokortikal yetersizlik vakalarının %40'ında tiroid otoantikörleri mevcuttur. OIT nedeniyle oluşan hipotiroidi ve adrenokortikal yetersizliğin birlikte görülmesi "Schmidt" sendromu olarak bilinmektedir. Yine OIT'ler ile, idyopatik hipoparatiroidi, vitiligo, alopesia areata, Tip I Diabetes Mellitus, Renal Tubuler Asidoz, primer biliyer siroz, Myastenia Gravis, Romatoid Artrit, Lupus Eritematozus, progressif sistemik skleroz,

Sjögren sendromu, Down sendromu, Klincfelter Sendromu ve hiperkolesterolemi vakalarının birlikte görülebildiği bilinmektedir. İskemik kalb hastalığı insidansının da yüksek olduğu bildirilmiştir (2,4,5,13,24,25).

**Tanı:** Klinik tablonun yanında laboratuvar incelemesi ile konulabilmektedir. Patolojik ve serolojik tetkikler gereklidir. Tiroid hormonlarının (T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub>) düzeyi tanı konmasında yardımcı değildir. Hafif derecede hipotiroidi olanlarda konvansiyonel tiroid fonksiyon testleri normal bulunabilir. Aşık hipotiroidizm geliştiğinde serum T<sub>3</sub> konsantrasyonu azalmıştır. Serum TSH'u değişik derecelerde artmıştır. Eğer serum TSH'u normal ise primer tiroid yetersizliği düşünülmemelidir. İyod metabolizmasında çeşitli değişiklikler olabilir. İyodun organifikasyon bozukluğu sonucunda tiroid içindeki iyod havuzunda azalma olur; bu durum pozitif perklorat testi ile gösterilebilir. Tiroid glandında moniyodotirozinin diiyodotirozine dönüşümü artabilir ve dolayısıyla T<sub>4</sub> sentezi azalabilir. Tiroid, PBI'a katılan ve kalorijenik olarak inaktif iyodoprotein üretebilir. Bu nedenle PBI düzeyi, T<sub>4</sub> ile paralel olmayan artış gösterir (2,4,6,5,7,11,13). Tanı, tiroid otoantikörlerinin devamlı olarak yüksek titrede pozitifliği ile desteklenir. ATA ve AMA dolaşımda önemli derecede, yüksek titrede pozitifdir ve bunların pozitifliği kalıcıdır. Çoğu vakada Tiroid büyümesini stimüle edici İmmunglobulin (TGSI) pozitifliği de vardır. TGSI, tiroidin büyümesini yönetmekte ve etkisini TSH reseptörleri ile yapmaktadır. Bunun pozitifliği hipertiroid vakalarda daha fazla görülmektedir (5,7,13,17,31,32). Bazı spesifik olmayan laboratuvar bulguları da tesbit edilebilir. Bunlar arasında sedimentasyon, alfa globulin artışı ve yanlış pozitif Wasserman reaksiyonu sayılabilir.

Kesin tanıda en yararlı yöntem ise şüphesiz, TIAB ile tiroid glandında lenfosit infiltrasyonu ve Hürthle hücrelerinin gösterilmesidir.

**Ayırıcı tanı:** Nontoksik guvatrm diğer sebeplerinden ayırdedilmesinde en önemli kriterler yüksek titrede ve kalıcı otoantikör pozitifliğinin tesbiti ve TIAB ile gösterilen değişikliklerdir. Antikör pozitifliği diğer tiroid hastalıklarında olsa bile düşük fitrededir. Ayrıca klinik seyirde sıklıkla

hipotiroidi ile birlikte oluşu da önemlidir. Tiroid Lenfomasından ayırımı ise lenfomamn klinik seyri ile mümkündür.

**Tedavi:** Tedavi edilmezse, hipotiroidi ve miksödeme ilerler. Bunun en iyi belirleyicisi, TSH ve tiroid otoantikokorların artışıdır. Bu durum efektif tiroid hormonu tedavisi ile önlenmelidir. Bu amaçla, 150-300 u,g/günlük dozlarda L-Tiroksin (L-T<sub>4</sub>) verilmelidir. Böylece, TSH supprime edilerek guatrın büyümesi de engellenir. Ciddi oftalmopati veya dermopati ile gerçek Graves Hastalığı gelişebilir. Hashitoksikoz olarak adlandırılan bu tabloda, spesifik antitiroid tedavi gereklidir. Bazen de tirotoksikoz belirtileri olmadan sadece göz ve deri belirtileri oluşur. "Ötiroid Graves Hastalığı" olarak bilinen bu sendrom da tirotoksik Graves gibi tedavi edilir (5,7,12,13,25).

Tekrarlayıcı biyopsilerle hastalığın statik kaldığı tesbit edilebilir veya fibrozis artabilir. L-T<sub>4</sub> replasmanı ile guatr küçülebilir. Hastalığın seyri boyunca tiroid otoantikokorları dalgalanmalar gösterebilir; ancak daimi olarak pozitifdir.

## 2. RIEDEL TİROİDİTİ:

Invaziv Fibrozis olarak da adlandırılan bu kronik tiroidit şeklinin etyolojisi halen tartışmalıdır; açıklık kazanmamıştır. Bir zamanların popüler görüşü, bunun OIT'in veya subakut tiroiditin geç safhasını oluşturduğu şeklinde idi. Ancak bunu destekleyen çok az belirti tesbit edilmiştir. Bazı vaka raporlarında, retroperitoneal ve mediastinal fibrozis, fibröz kolanjit, orbita psödötümörü ve lakrimal glandın invaziv fibrozisi gibi ekstraservikal fibroskleroz ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Bugün, invaziv fibröz tiroidit spesifik olarak tiroid glandı ile ilgili olmayıp, yaygın bir sürecin bõr yönü olarak kabul edilmektedir (5,7,13,25).

Patolojik olarak, tiroid glandı tümüyle veya kısmen, ama yaygın, yoğun fibrozis ile kaplanmıştır. Fibrozis çevre dokuda da vardır ve bu nedenle glandın anatomik yapısı ve kapsül tam olarak belirlenemez. Lenfosit veya dev hücre infiltrasyonu yok-

tur; fakat çoğu vakada lenfositik Perivaskulitis görülür.

Seyrek görülür, kadınlar daha çok etkilenir, yaş dağılımı 30-60'dır. Anamnezde genellikle tiroid glandında hızla büyüme vardır. Gland sıklıkla uniform büyümüştür; trakea ve özofagus bası belirtileri ile birlikte. Hızla büyüyen gland palpasyonda ağrılıdır ve serttir. Genellikle başka bir klinik bulgu yoktur. Bazen tiroid yetersizliği gelişebilir.

**Laboratuvar:** Tiroid fonksiyonları genellikle normaldir ve karakteristik biyokimyasal bulgu yoktur. Periferik kanda otoantikokorlar bulunmaz. Tam biyopsi ile desteklenir.

**Tedavi:** Amaç, primer olarak bası semptomlarını kaldırmaya yöneliktir. Bu nedenle uygulanan cerrahi girişim genellikle parsiyel subtotal tiroidektomi şeklinde iken bazı vakalarda lokal yapıların dekompresyonu da gerekebilmektedir. Bir süre sonra statik hale gelebilir veya tekrarlayabilir, her ne kadar hastalığın seyri benign ise de, bir kısım vakada (%30), 10 yıl içinde multifokal fibrosklerozis gelişir; bu durum hayat kısıtlayıcıdır. Bu nedenle tüm hastalar dikkatle izlenmelidir.

## 3. KRONİK SÜPÜRATİF TİROİDİT:

Bakteriyel orijinlidir. Akut süpüratif bakteriel tiroiditten daha yavaş olarak ve ağrısız şekilde gelişmektedir. Genellikle, tüberküloz, sifiliz, aktinomikozis, ekinokokozis ve aspergillozis gibi infeksiyonların ileri derecede seyrek lokal belirtisi olarak gelişir. Hastalarda karakteristik olarak, yavaş büyüyen ve ağrılı olmayan boyun kitlesi vardır. Doğru tam cerrahi eksplorasyon ile konulur.

## 4. KRONİK NONSÜPÜRATİF TİROİDİT:

Tiroid glandı, yaygın veya sistemik hastalıklar ile veya boyun bölgesinin irradyasyonu ile etkilenebilir. Sarkoidozis ve Amiloidozis gibi iyi bilinen bazı multisistem hastalıkları tiroid glandında kronik nonsüperatif değişikliklere sebep olabilir. Tanı histolojik olarak konur. Tedavisi, primer hastalığın tedavisidir. Eğer, tiroid hasarı fazla ise tiroid hormonu replasmanı gerekebilir.

Not: Kronik tiroiditlere ait kaynaklar sessiz-ağrısız post partum tiroiditlerin sonunda verilmiştir.