

Pansitopeni ile Seyreden Sheehan Sendromu Olgusu

A Case with Sheehan Syndrome Associated with Pancytopenia

Dr. Deniz GÖKALP,^a
Dr. Mithat BAHÇEÇİ,^a
Dr. Alpaslan K. TUZCU,^a
Dr. Şenay ARIKAN,^a
Dr. Selen BAHÇEÇİ,^b
Dr. Timuçin ÇİL^c

^aEndokrinoloji BD,
^bHistoloji-Embriyoloji AD,
^cOnkoloji BD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DİYARBAKIR

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Deniz GÖKALP
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji BD, DİYARBAKIR
dgokalp@dicle.edu.tr

ÖZET Postpartum hipofizer nekroz ya da Sheehan Sendromu (SS), az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda postpartum maternal bakım koşullarındaki yetersizliklere bağlı olarak hipofizer yetersizliğin muhtemelen en sık nedeni olarak görülmektedir. SS'nin en önemli nedeni doğum sırasında veya doğumdan sonraki masif kanamalardır. SS bulunan hastalarda pansitopeni nadiren görülmektedir. Endokrinoloji kliniğimize hipoglisemi, hipotansiyon nedeni ile başvuran 50 yaşındaki kadın hastanın obstetrik öyküsünde sekizinci gebeliğine bağlı son doğumunun 13 yıl önce evde gerçekleştiği, bebeğinin ölü doğduğu doğum sırasında aşırı miktarda kanamasının olduğu ve kan transfüzyonu yapıldığı belirtiliyordu. Doğumdan sonra adet göremediğini belirten hastanın obstetrik öyküsü, hipofiz hormonları ve çekilen hipofiz MRG sonucunda SS tanısı konuldu. Hastanın tam kan sayımında pansitopeni saptanması üzerine pansitopeninin olası diğer nedenleri ekarte edildikten sonra hastaya glukokortikoid ve tiroid hormon replasman tedavisi başlandı. Tedavinin yedinci gününde pansitopeni düzeldi. Sonuç olarak, pansitopeni saptanan hastalarda hipofizer yetersizlik etyolojik faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipofizer yetersizlik; pansitopeni

ABSTRACT Postpartum pituitary necrosis or Sheehan's syndrome (SS) has recently been reported more often from developing and undeveloped countries. It is one of the most common causes of hypopituitarism in underdeveloped countries due to insufficiency obstetric care. It is most commonly due to massive bleeding during or after delivery. Pancytopenia is a very rare condition with SS. A 50 years old woman with pancytopenia associated with SS whose presenting was hypoglycemia and hypotension. She had obstetric history when 13 years ago during 8. pregnancy the delivery complicated and she had severe haemorrhage after delivery requiring several units of blood transfusion. Subsequently there was no lactation and she had permanent amenorrhea. The diagnosis of SS was based on medical history, laboratory and radiological imaging findings. Hormonal replacement therapy alone with thyroxine and prednisolone produced clinical and full haematological recovery. SS should established later during evaluation of pancytopenia.

Key Words: Hypopituitarism; pancytopenia

Türkiye Klinikleri J Neur 2008;3(3):127-31

Postpartum anterior hipofizer nekroz ya da Sheehan sendromu (SS); hipofiz bezinin nekrozu olup, postpartum hemorajinin nadir görülen bir komplikasyonu olarak ilk kez 1937 yılında tanımlan-

miştir.¹ SS az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda postpartum maternal bakım koşullarındaki yetersizliklere bağlı olarak hipofizer yetersizliğin muhtemelen en sık nedeni olarak görülmektedir. Buna karşın gelişmiş ülkelerde iyi obstetrik bakım nedeni ile hipofizer yetersizliğin ender görülen nedenlerinden biridir.²⁻⁴

SS bulunan hastalarda hipofizer yetersizliğe bağlı olarak normokrom normositer anemi sıklıkla görülebilmeye rağmen pansitopeni nadiren görülmektedir. Literatürde az sayıda vaka tanımlanmıştır.⁵⁻⁸ Endokrinoloji kliniğimize hipoglisemi, hipotansiyon nedeni ile başvuran 50 yaşındaki hastaya SS tanısı konuldu. Hastanın tam kan sayımında pansitopeni saptanması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda malign hücre infiltrasyonu olmaması nedeniyle lösemi ve malign infiltrasyon, makrositik değişiklikler olmaması, B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyinin normal olması nedeni ile megaloblastik anemi, splenomegalisinin olmaması nedeniyle hipersplenizm, enfeksiyon bulgularının olmaması nedeniyle sepsis ve enfeksiyöz pansitopeni, kemik iliği aspirasyonunda hematopoetik hücrelerin yeterince azalması ve yağ hücreleri artışı olmaması nedeniyle aplastik anemi ve pansitopeninin olası diğer nedenleri ekarte edildikten sonra glukokortikoid ve tiroid hormon replasman tedavisi başlandı. Tedavinin yedinci gününde pansitopeninin düzelmesi nedeni ile SS'ye bağlı pansitopeni vakasını hastamıza bilgilendirilmiş olur formu okutulup onayı alındıktan sonra sizlere sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Elli yaşında kadın hasta endokrinoloji kliniğimize halsizlik, hipoglisemi, hipotansiyon nedeni ile başvurdu. Hasta halsizlik, yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük yakınmalarının yaklaşık 10 yıldır var olduğunu ve başvurduğu hekimler tarafından anemi saptandığını, buna yönelik yapılan tedavilerden yeterince faydalanmadığını belirtiyordu. Hasta öyküsünde; yaşayan yedi çocuğu olduğunu, sekizinci gebeliğine bağlı son doğumunun 13 yıl önce evde gerçekleştiğini, bebeğinin ölü doğduğunu ve doğum sırasında aşırı miktarda kanama-

sının olduğunu, bu nedenle kan transfüzyonu yapıldığını ve doğumdan sonra adet göremediğini belirtiyor.

Hastanın fizik muaynesinde bilinci uykuya meyilliydi. Kan basıncı: 75/55 mmHg, nabız 56/dk. ateş: 36.9°C idi. Hastanın saçları mat ve kuru idi. Yüzündeki çizgilenmelerde artış mevcuttu, konjonktivalar soluk, cilt soğuk ve kuru idi. Meme atrofisi vardı. Aksiller ve pubik kıllanma tamamen kaybolmuştu. Hastanın bakılan tam kan sayımında lökosit: 1140 K/UL, nötrofil: 0.827, lenfosit: 0.225, RBC: 2.30 M/UL, hemoglobin: 6.6 gr/dL hematokrit: %19.2, trombosit: 68.300, sedimentasyon: 16 mm/saat bulundu. Bakılan periferik yaymasında eritrositler hipokrom normositer, lökosit sayısında azalma, trombositler altılı-yedili kümeler halinde izlendi. Hastanın yapılan kemik iliği aspirasyonunda hafif hiposelüler saptandı. Hastanın bakılan biyokimyasal tetkiklerinde glukoz: 50 mg/dL, üre: 20 mg/dL kreatinin: 1.0 mg/dL, Na: 124 mmol/L, Cl: 99 mmol/L, K: 3.4 mmol/L, Ca: 7.2 mg/dL, P: 1.8 mg/dL, albumin: 2.7 g/dL, globulin: 2.7 g/dL, AST: 42 U/L, ALT: 30 U/L saptandı. Hastanın başvuru anında hipoglisemi ve hiponatremisi mevcuttu. Bakılan hormon profilinde TSH:0.689 uIU/mL, T3:0.216 ng/mL, T4: 1.25 ug/dL, Free T3: 0.125 ng/dL Free T4: 0.130 ng/dL, LH: 0.100 mIU/mL, FSH: 0.784 mIU/mL, prolaktin: 0.253 ng/mL, ACTH: 1.0 pg/mL, korti-

TABLO 1: Tedavi öncesi hormon profili.

TSH (uIU/mL) (0.27-4.2)	0.689
TT3 (ng/mL) (0.846-2.02)	0.216
TT4 (ug/mL) (5.13-14.06)	1.25
FT3 (ng/dL) (0.182-0.462)	0.125
FT4 (ng/dL) (0.932-1.710)	0.130
LH (mIU/mL) (7.7-58.5)	0.100
FSH (mIU/mL) (48.6-143.9)	0.784
Estradiol (pg/mL) (10-39.5)	19.15
Progesteron (ng/mL) (0.0-1.4)	0.030
Testosteron (ng/mL) (0.22-0.80)	0.073
Prolaktin (ng/mL) (3.4-24.1)	0.253
ACTH (pg/mL) (5-60)	1.0
Kortizol (ug/dL) (6.2-19.4)	4.97
GH (ng/mL) (0.06-5)	0.005

zol: 4.97 ug/dL, estradiol: 19.15 pg/mL, progesteron: 0.030 ng/mL, testosteron: 0.073 ng/mL, GH<0.005, IGF-1: < 25 ng/mL, IGFBP3: < 0.5 ng/mL. saptandı (Tablo 1). Hastaya TRH ve LHRH uyarı testleri yapıldı, testlere gereken yeterli yanıtlar alınamadı. Hastanın TRH ve LHRH stimülasyon testlerinin sonuçları Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Hipoglisemi uyarı testi hastanın genel durumu iyi olmadığından yapılamadı. Görüntüleme yöntemi olarak yapılan hipofiz MRG incelemesinde hipofiz bezinin boyutları incelmış olarak saptandı (Resim 1). Hastanın glukokortikoid ve tiroid hormon replasman tedavisinin ye-



RESİM 1: Hipofiz MRG'de hipofiz bezinde incelmeye izlenmekte.

TABLE 2: TRH stimülasyon test sonuçları.

Dakika	TSH IU/L (0.270-4.2)
0. dk	0.67
20. dk	2.47
60. dk	3.24
90. dk	4.28
120. dk	4.01

TABLE 3: LH-RH test sonuçları.

Dakika	LH (7.7-58.7 IU/L)	FSH (48.6-143.9 IU/L)
0. dk	0.100	0.187
30. dk	0.145	0.872
60.dk	1.03	1.62
90.dk	1.34	1.85
120.dk	2.29	2.16

TABLE 4: Hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrasındaki tam kan sayımı değerleri.

Tam kan ayımı	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
WBC (K/UL)	1140	5880
Nötrofil	0.827	4723
Lenfosit	0.225	1057
RBC (M/UL)	2.30	3.73
Hemoglobin g/dL	6.6	12.2
Hematokrit (%)	19.2	35.1
Retikülosit (%)	1	2
PLATELET (K/UL)	68.300	127.000

dinci gününde tam kan sayımında beyaz küre, trombosit sayısı normal sınırlarda bulundu. Başvuruda 6.6 gr/dl olan hemoglobin değeri 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildikten sonra 8.8 gr/dl takibinde yedinci günde 12.2 gr/dL'ye yükseldi. Hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki tam kan sayımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

SS, postpartum hemoraji ve hipovolemi sonrası hemen ya da yıllar sonra ortaya çıkan, nekroze hipofiz dokusuyla orantılı olarak hipopitüitarizme yol açan bir sendromdur.⁹ Hipofiz bezinin volümü gebelikte yaklaşık olarak iki kat artış göstermektedir. Bu durum artmış östrojen sekresyonuna bağlı olarak prolaktin sekrete eden laktotrop hücrelerin hiperplazisine bağlıdır. Büyüyen hipofiz bezi iskemiye hassas hale gelir. Doğum sırasında massif kanamaya bağlı ağır hipotansiyon veya şok tabloları gibi kan basıncındaki ani değişiklikler küçük damarlarda spazmlara ve apopleksiye neden olmakta, böylece anterior hipofiz bezinin arteriyel perfüzyonu bozulmaktadır.¹⁰ Ön hipofiz bezinin %75'inden fazlası çalışamaz hale geldiği zaman hipofiz yetmezliğinin klinik bulguları ortaya çıkar. SS tanısı obstetrik hikâyede laktasyonun olmaması, doğum

sonrasında adet görememe, fizik muayenede meme atrofisi, pubik ve aksiller kıllanmanın azalması, ayrıca halsizlik, güçsüzlük, hipotansiyon ve soğuk intoleransı gibi klinik bulguların varlığında akla gelmelidir.

SS belirti ve bulguları olan postpartum laktasyon yetersizliği, menstrüel siklus düzensizlikleri veya sekonder amenore, halsizlik, güçsüzlük, hipotansiyon ve soğuk intoleransı aylar veya yıllar sonra saptanmaktadır. SS'ye bağlı görülen klinik bulguların nonspesifik olması ve klinik bulguların zamanla ortaya çıkması nedeni ile tanıda gecikmeler olmaktadır. Hafif formlarında hastalar genellikle tanı alamamakta ve verilen uygun olmayan tedavileri kullanmaktadırlar. Kimi zaman tanıyı sağlayabilecek kadar ağır tablolar yapabilmesine rağmen, bazı hastalarda stres altında belirti veren subklinik form da olabilir.¹¹ Bu nedenle tanıda obstetrik öykünün ayrıntılı olarak sorgulanması, aşırı kanama öyküsünün varlığı, doğum sonrası laktasyonun olmaması gibi özellikler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

SS bulunan hastalarda normokrom normositer anemi sıklıkla görülebilmemesine rağmen pansitopeni nadiren görülmektedir. Literatürde SS'ye bağlı hiposelüler kemik iliği özelliği gösteren pansitopeni ile seyreden az sayıda vaka bildirilmiştir.⁵⁻⁸ Pansitopeni patogenezi tam olarak açık olmamakla beraber, ön hipofiz hormonların hematopoetik hücreler üzerindeki etkisi suçlanmaktadır. Prolaktin, ACTH, kortizol, androjenler, tiroid hormonları indirekt olarak eritropoezisi stimüle ederler,

ayrıca eritropoetin sentezini ve biyolojik etkilerini arttırmırlar. SS'ye bağlı hiposelüler kemik iliği ile karakterize pansitopenili hastalarda hormon replasman tedavisi ile 20 gün-4 ay arasında tam iyileşme sağlanmıştır.⁵⁻⁷

Transfüzyon gerektiren postpartum kanama öyküsü, doğum sonrasında adet görememesi, hipotansiyon, hipoglisemi, tiroid hormonlarının düşüklüğüne rağmen sınırdan TSH düzeyi, düşük ACTH, kortizol seviyesi, yapılan TRH stimülasyon testi, LH-RH testi ve hipoglisemiye GH ve ACTH, kortizol yanıtlarının olmaması, hipofizer MRG'de hipofiz bezinde inceltme saptanmış olması nedeni ile hastaya SS tanısı konuldu. Prednizolon ve levotiroksin başlandı. Tedavinin yedinci gününde hastanın tam kan sayımında hematolojik parametreler tamamen normal sınırlara geldi.

Hipofizer yetersizlikli hastalarda pansitopeni saptanması durumunda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapılmalı, malign invazyon ve kemik iliği yetmezliğine neden olabilecek diğer etyolojik faktörler ekarte edilmelidir.¹²

SS'li hastalarda pansitopeni nadir saptanan bir bulgu olup, nedeni tam olarak açık değildir. SS ile pansitopeni birlikteliği sık olmamakla beraber, hormon replasman tedavisi ile kısa sürede yanıt alınması bakımından dikkate değerdir. Pansitopeni saptanan hastalarda hipofizer yetersizlik ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalı ve hormon replasman tedavisiyle tam iyileşme görülebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Ir J Med Sci* 1948;19:241-55.
2. Dash RJ, Gupta V, Suri S. Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust N Z J Med* 1993;23:26-31.
3. Ozbey N, Inanc S, Aral F, Azezi A, Orhan Y, Sencer E, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-9.
4. Keleştimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003;6:181-8.
5. Ferrari E, Ascari E, Bossolo PA, Barosi G. Sheehan's syndrome with complete bone marrow aplasia: long-term results of substitution therapy with hormones. *Br J Haematol* 1976;33:575-82.
6. Kim DY, Kim JH, Park YJ, Jung KH, Chung HS, Shin S, et al. Case of complete recovery of pancytopenia after treatment of hypopituitarism. *Ann Hematol* 2004;83:309-12.
7. Ozdogan M, Yazicioglu G, Karadogan I, Cevikol C, Karayalcin U, Undar L. Sheehan's syndrome associated with pancytopenia due to marrow aplasia; full recovery with hormone replacement therapy. *Int J Clin Pract* 2004;58:533-5.

8. Gokmen Akoz A, Atmaca H, Ustundag Y, Ozdamar SO. An unusual case of pancytopenia associated with Sheehan's syndrome. *Ann Hematol* 2007;86:307-8.
9. Veldhuis JD, Hammond JM. Endocrine function after spontaneous infarction of the human pituitary: report, review, and reappraisal. *Endocr Rev* 1980;1:100-7.
10. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet*. 2003;361:520-2.
11. Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Physician* 1988;37:223-7.
12. Inada S, Shida K, Mouri Y, Sakai R, Koga H, Miyazaki S, et al. Occurrence of acute megakaryoblastic leukemia in a patient with idiopathic growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:222-6.