

Hashimoto Tiroiditi ile Birlikte İzole ACTH Eksikliği

Isolated ACTH Deficiency Along with Hashimoto's Thyroiditis: Case Report

Nadim CİVAN,^a
İrfan NUHOĞLU,^a
Özge ÜÇÜNCÜ,^a
Mustafa KOÇAK,^a
Cihangir EREM,^a
Önder ERSÖZ^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 14.02.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nadim CİVAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları AD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
nkcivan@hotmail.com

ÖZET İzole adrenokortikotropik hormon eksikliği (İAE), sekonder adrenal yetmezliğin nadir bir sebebidir ve etiyolojisi sıklıkla otoimmünite ile ilişkilidir. İlave olarak, geçici tiroid stimulan hormon (TSH) anormallikleri ve otoimmün tiroid hastalıklarının da İAE'ye eşlik ettiği bilinmektedir. Bizim olgumuzda Hashimoto tiroiditi (HT) tanısı TSH, tiroid peroksidaz antikor yüksekliği ve tiroid sintigrafisi ile doğrulandı. Olgumuzun glukokortikoid replasmanını alırken tiroid hormon tedavisini aksattığında TSH seviyesinin yükseldiğini gördük. Hastaneye kabulündeki bu tiroid bozukluğunun glukokortikoid eksikliğine değil, primer tiroid hastalığına bağlı olduğunu gösterdi. Bu çalışmada, otoimmünitenin hem hipofiz hem de tiroid bezini etkilediğini düşünerek, İAE ve HT birlikteliği olan vakamızı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Adrenokortikotropik hormon yetersizliği; Hashimoto hastalığı

ABSTRACT Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency (IAD) is a rare cause of adrenal deficiency and mostly related to the autoimmune reasons in its etiology. Additionally, temporary thyroid-stimulating hormone (TSH) abnormalities and autoimmune thyroid diseases are also known to accompany IAD. The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis (HT) was verified by elevated TSH and thyroid peroxidase antibodies levels and thyroid scintigraphy. We observed that TSH levels were increased when the patient impeded the thyroid replacement during the glucocorticoid replacement therapy. This indicated that thyroid abnormalities of the patient at the time hospitalization were related to primary thyroid disease but not to IAD. The case implied that autoimmunity effects not only hypophyse but also thyroid gland. We presented a case of IAD associated with HT.

Key Words: Adrenocorticotrophic hormone deficiency; Hashimoto disease

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2013;8(1):29-32

İzole adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği (İAE), sekonder adrenal yetmezliğe neden olan nadir bir hastalıktır. Erişkinlerde etiyolojide en çok otoimmünite ve travma suçlanmaktadır.¹⁻³

Hipokortizolemiyle birlikte sıklıkla geçici tiroid stimulan hormon (TSH) yükseklikleri de görülmekte ve glukokortikoid tedavisiyle tamamen normale dönmektedir.⁴ Aynı otoimmün süreç zamanla başka dokularda da patolojilere sebep olabilmektedir. Otoimmün poliglandüler sendrom Tip 2b'de İAE ile Hashimoto tiroiditi (HT) birlikteliği mevcuttur.⁵ Diğer otoimmün hastalıkların eşlik ettiği idiyopatik İAE etiyolojisinin otoimmüniteye bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada, otoimmünitenin hem hipofiz hem de tiroid bezini etkilediğini, bu durumun nadir olduğunu dikkate alarak, klinisyenlerin İAE olgularını değerlendirirken diğer otoimmün hastalıklarını da akılda tutmaları gerektiğini vurgulamak amacıyla İAE ve HT birlikteliği olan olgumuzu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Postmenopozal 59 yaşındaki kadın hasta genel halsizlik, yorgunluk şikâyetleriyle endokrinoloji polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde hastanın iki çocuk sahibi olduğu, ikinci çocuğunu bir yıl süreyle emzirdiği ve 51 yaşında spontan menopoza girdiği öğrenildi. Herhangi bir ameliyat, travma öyküsü yoktu. Yedi yıldır astım bronşit tanısıyla ilaçsız takip ediliyordu. Üç ay önce de bozulmuş glukoz toleransı tanısı almış olan hastanın kan şekeri diyetle kontrol altındaydı. Fizik muayenede kan basıncı: 90/60 mmHg, nabız:72/dakika, solunum sayısı 20/dakika, boy:154 cm, vücut ağırlığı:86 kg, beden kitle indeksi 36,4 kg/m² idi. Cilt muayenesinde vitiligo saptanmadı, cildi kuru, saçlar kalın ve seyrekli. Tiroid bezi ele gelmiyordu ve diğer fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemede TSH:19,5 mU/L, serbest tiroksin (ST4):0,89 ng/dL, tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO):377 IU/mL olarak bulundu. Otoimmün tiroidit saptanan hastada otoimmün poliglandüler sendrom açısından öncelikle kortizol ve ACTH çalışıldı. Serum kortizolü saat 08.00'da 6,47 µg/dL, 08.30'da 4,41 µg/dL, plazma ACTH 08.30'da 28,7 pg/mL saptanması üzerine ileri tetkik amacıyla endokrinoloji servisine yatırıldı. Hastada çalışılan kan sayımı, elektrolitleri ve immünolojik testleri normal saptandı. Hastanın bazal hormon değerleri Tablo 1'de görülmektedir. İnsülin tolerans testi (İTT) yapıldı. Test sırasında hipoglisemiye kortizol yanıtı alınmadı ve en yüksek kortizol düzeyi 7,48 µg/dL olarak saptandı (Tablo 2). Kısa etkili ACTH stimülasyon testinde ise ACTH ve kortizol yanıtı normaldi (Tablo 3).

Hipofiz bezi manyetik rezonans görüntüleme' (MRG)'de hipofiz bezi yüksekliği azalmış ve parsiyel boş sella saptandı (Resim 1A ve B). Tiroid ultrasonografisinde parankim hipoekoik ve heterojen izlendi. Tiroid Teknesyum (Tc) -99m Perteknetat

TABLO 1: Hastanın bazal hormon ve immünolojik değerleri.

Parametre	Normal aralık	Sonuçlar
ACTH	9,0-52,0 pg/mL	28,7
Kortizol	5-23 µg/dL	6,47
TSH	0,27-4,2 mU/L	19,5
ST4	0,9-1,7 ng/dL	0,89
FSH	26-135 mIU/mL	48,9
LH	7,7-58,5 mIU/mL	26,2
Estradiol	Postmenopozal <20 pg/mL	9,63
GH	<10 ng/mL	0,057
İGF-1	81-225 ng/mL	100
Prolaktin	4,79-23,3 ng/mL	8,73
iPTH	9-69 ng/mL	46,3
Anti-TPO	<34 IU/mL	377
Anti-tiroglobulin	<40 IU/mL	33,6

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest tiroksin, FSH: Folikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinleştirici hormon, GH: Büyüme hormonu, İGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, iPTH: İntakt parathormon, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz.

TABLO 2: Hastanın insülin tolerans testi değerleri.

Zaman (dakika)	0	30	45	60	90	120
Glukoz (mg/dL)	78	26	72	88	86	109
Kortizol (µg/dL)	9,48	4,37	7,48	5,45	4,94	3,86

TABLO 3: Hastanın kısa etkili ACTH stimülasyon testi değerleri.

Zaman (dakika)	0	30	60	90
Kortizol (µg/dL)	3,94	16,19	23,44	27,88

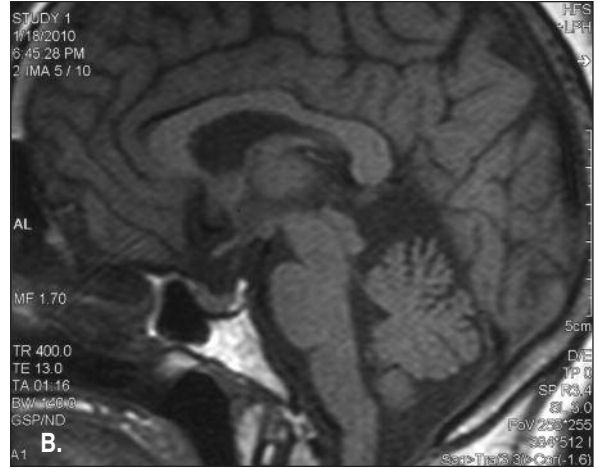
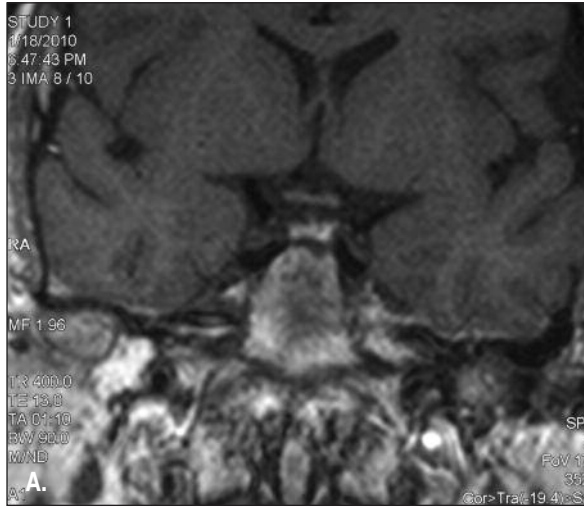
ACTH: Adrenokortikotropik hormon.

sintigrafisinde her iki lobda aktivite tutulumu heterojen olarak saptandı (Resim 2).

Hastaya mevcut klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak primer hipotiroidiye eşlik eden İAE tanısı kondu. Primer hipotiroidinin etiolojisinde HT düşünüldü. Hastaya prednizolon 5 mg/gün ve bundan beş gün sonra levotiroksin 50 µg/gün başlandı. Hastanın bulguları ilerleyen günlerde kayboldu ve laboratuvar bulguları normale döndü (Tablo 4).

TARTIŞMA

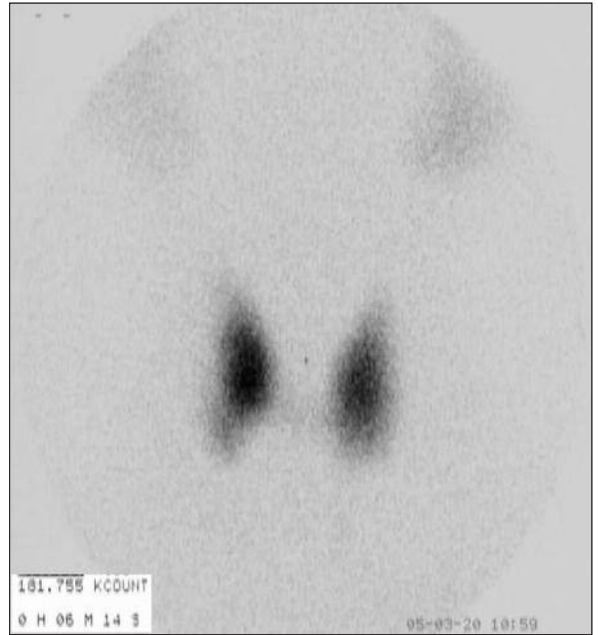
Halsizlik ve yorgunluk şikâyetleriyle başvuran hastanın tiroid fonksiyon testlerinde TSH artmış, ST4



RESİM 1: T1 ağırlıklı hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MR). Hipofiz bezi yüksekliğinde azalma ve parsiyel boş sella görülüyor (1A; koronal, 1B; sagittal).

azalmış ve anti-TPO antikorları çok yüksekti. Tc-99m Perteknetat ile yapılan tiroid sintigrafisinde de heterojen radyoaktif madde tutulumu olan hastaya HT'ye bağlı primer hipotiroidi tanısı konuldu. Ön hipofiz hormonları normal saptandı, ancak kortizol düzeyi düşüktü. Hipofiz-adrenal aksı İTT ile dinamik olarak değerlendirildi. İTT ile kortizol düzeyi en yüksek 7,48 µg/dL ölçüldü. Kısa ACTH stimülasyon testinde kortizol düzeyi en yüksek 27,88 µg/dL olarak ölçüldü ve normal yanıt olarak değerlendirildi. Böylece primer adrenal yetmezlik dışlandı. Hipofiz MRG'de hipofiz bezinde yükseklik kaybı ve parsiyel boş sella tespit edildi. Serum anti-hipofizer antikor düzeylerine bakılmadı. Bu sonuçlarla hastamıza İAE tanısı kondu.

İAE nadir bir hastalık olup, erişkinlerde en sık otoimmün etiyoloji (lenfositik hipofizit) suçlanmıştır.² Kafa travması sonrası, atipik Sheehan sendromu, beyin tümörleri nedeni ile radyoterapi uygulanması, primer empty sella da İAE'ye yol açabilir.^{3,6-9} Kadınlarda daha sık görülmektedir ve ortalama tanı yaşı 35'tir. Son yıllarda postmenopozal kadın olgularda artış bildirilmektedir.¹⁰ Lenfositik hipofizitte parsiyel veya çoklu hormon eksiklikleri ortaya çıkmaktadır. Hipofizde bası etkisiyle görülen hormon eksikliklerinin ortaya çıkış sırasının aksine ilk olarak ACTH, sonrasında sırasıyla TSH, folikül stimüle edici hormon, luteinleştirici hormon ve büyüme hormonu eksikliği gelişmektedir.^{11,12}



RESİM 2: Tc-99m Perteknetat ile tiroid sintigrafisi. Tiroid bezleri atrofik, kortikulları düzensiz ve radyonüklid madde tutulumu heterojen olarak izleniyor.

TABLO 4: Hastanın tiroid fonksiyon testlerinin seyri.

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		
Zaman (hafta)	2	0	4	12	36
TSH	19,50	14,55	5,07	2,12	7,26
ST3	-	3,09	2,88	2,74	2,77
ST4	0,89	0,97	1,60	1,69	1,35

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ST4: Serbest tiroksin, ST3: Serbest triyodotironin.

Lenfositik hipofizitte tipik olarak hipofiz sapında kalınlaşma ve hipofiz bezinde genişleme görülür. Ancak zamanla hipofiz yüksekliğinde azalma ve sonunda empty sella geliştiği bildirilmiştir.⁹ Lenfositik hipofizit olgularının %20-50'sinde başta otoimmün tiroid hastalıkları (sıklıkla HT) olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar da eşlik etmektedir.^{11,12} Bu durum da lenfositik hipofizit otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 içinde yer alır. İAE'de tiroid fonksiyonlarında geçici anormallikler tanımlanmıştır.^{4,13} Bu vakalarda glukokortikoid replasmanından sonra serum TSH seviyeleri normale dönmüştür. TSH seviyelerinde ne kadar artış olabileceğine dair literatürde yeterli veri yoktur. TSH yüksekliğinin glukokortikoid eksikliğine sekonder olup olmadığına glukokortikoid replasmanından sonraki izleme göre karar verilmelidir. Olgumuzda etiolojinin, anti-hipofizer antikorlar bakılamamış olsa da MRG'de yükseklik kaybı ve parsiyel boş sellanın görülmesi, HT ve diğer otoimmün hastalık olan astım bronşitin de varlığı, İAE'nin lenfositik hipofizite bağlı olabileceğini düşündürdü. Hastamızın mevcut durumu dikkate alındığında otoimmünitenin hem tiroid dokusunu hem de hipofizi etkilediği düşünülebilir.

Olgumuzun 36 haftadır 5 mg/gün prednizolon ve 100 µg/gün levotiroksin kullandığını, izlemleminde yeterli replasman dozunda glukokortikoid al-

masına rağmen levotiroksin dozunu aksattığında TSH düzeylerinde yükselme olduğunu (TSH:7,26 mU/L) gözledik. Bu durum, hastamızda tanı konduğundaki TSH yüksekliğinin İAE'ye bağlı geçici tiroid fonksiyon anormalliği olmadığını, primer tiroid hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir.

Klinisyenler otoimmün tiroidit olgularıyla çok sık karşılaşmakta ve tedavi öncesi, diğer otoimmün hastalıkları, özellikle adrenal yetmezliği (primer ya da sekonder), araştırmaktadırlar. Ancak, tiroid otoantikorları negatif olan tiroid fonksiyon bozukluklarında da adrenal yetmezlik eşlik edebileceğinden tedavi öncesi mutlaka adrenal fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Aksi takdirde eşlik eden İAE ya da Addison hastalığı varlığında ciddi adrenal kriz gelişebilir.

Sonuç olarak, klinisyenlerin adrenal yetmezliği (primer ya da sekonder) olan olguları değerlendirirken, tiroid testlerindeki anormalliklerin glukokortikoid tedavisiyle geçici olmayıp, primer tiroid hastalığına bağlı olabileceğini de akılda tutmaları gerekmektedir. Bu otoimmün hastalıkların etiopatogenezine yönelik yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile konu daha iyi anlaşılabilir.

Hastadan kimlik bilgileri saklı kalmak şartıyla, tıbbi verilerinin bilimsel amaçla kullanılması ve yayımlanması için onay alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Lee P, Ho KKY. Hypopituitarism and growth hormone deficiency: Isolated ACTH and TSH deficiencies. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology Adult and Pediatric*. Vol 1. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p.246-7.
- Escobar-Morreale H, Serrano-Gotarredona J, Varela C. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency due to probable lymphocytic hypophysitis in a man. *J Endocrinol Invest* 1994;17(2):127-31.
- Karavitaki N, Wass J, Henderson Slater JD, Wade D. A case of post-traumatic isolated ACTH deficiency with spontaneous recovery 9 months after the event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):276-7.
- Murakami T, Wada S, Katayama Y, Nemoto Y, Kugai N, Nagata N. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency: case report and literature review. *Endocr J* 1993;40(4):473-8.
- Gürlek A, Nar A, Gedik O. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency, thyroid autoimmunity, and transient hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2001;7(2):102-5.
- Stacpoole PW, Kandell TW, Fisher WR. Primary empty sella, hyperprolactinemia, and isolated ACTH deficiency after postpartum hemorrhage. *Am J Med* 1983;74(5):905-8.
- Sakai H, Yoshioka K, Yamagami K, Yamakita T, Hosoi M, Ishii T, et al. Complete adrenocorticotropin deficiency after radiation therapy for brain tumor with a normal growth hormone reserve. *Intern Med* 2002;41(6):453-7.
- Gulcan E, Gulcan A, Taser F, Korkmaz U, Erbilgen E. May primary empty sella turcica be a cause of isolated ACTH deficiency? A case report and the review of related literature. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(6):745-8.
- Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F, Donmez H. Empty sella may be the final outcome in lymphocytic hypophysitis. *Endocr Res* 2009;34(1-2):10-7.
- Çelik O, Kadioğlu P. [Autoimmune hypophysitis]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(2):6-13.
- Hekimsoy Z. [Hypophysitis: review]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2009;4(3):97-103.
- De Bellis A, Ruocco G, Battaglia M, Conte M, Coronella C, Tirelli G, et al. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(6):413-21.
- Nagai Y, Ieki Y, Ohsawa K, Kobayashi K. Simultaneously found transient hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis, autoimmune hepatitis and isolated ACTH deficiency after cessation of glucocorticoid administration. *Endocr J* 1997;44(3):453-8.