

ÇOCUKLUK DÖNEMİ OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM OLGULARI (Tip I ve Tip III formu)

Müferet ERGÜVEN¹, Kadir BABAOĞLU², Yasemin KATIÖZ³,
Neslihan SAĞLAM³, Yasemin USER², Pınar İŞGÜVEN², Sevil ÖZÇAY⁴

Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS) Tip I; Otoimmün Hipoparatiroidi, Mükokütane Kandidiasis ve Addison Hastalığı ile karakterize bir sendromdur. İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) gelişmesi bu sendromun nadir görülen bir komponentidir. Çalışmamızda sunduğumuz birinci hastamız; Mükokütane Kandidiasis, Hipoparatiroidi, tiroid antiperoksidaz antikor(+) liği tespit edilen ve otoreaktif adacık antikor (ICA) düzeyinin 24 JDF (Juvenil Diabetes Foundation) biriminden fazla bulunması üzerine IDDM profilaksisi için nikotinamid tedavisi başlanan OPS Tip I olgusudur; OPS Tip III ise; Addison Hastalığı olmaksızın gelişen IDDM ve Otoimmün Troidit hastalığı ile karakterize bir sendromdur. Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Otoimmün Poliglandüler Sendromların beraber görülmesi seyrekdir. İkinci hastamız, Otoimmün Troidit ve IDDM ye ilave olarak İdiopatik Trombositopenik Purpura (İTP), Class 5 Membranoz Nefrit, Libman Sachs endokarditi içeren SLE bulguları ile birlikte olup OPS Tip III'e örnektir.
Anahtar Kelimeler: Otoimmün Poliglandüler Sendrom.

AUTOIMMUNE POLYGLANDULER SYNDROME CASES IN CHILDHOOD PERIOD (TYPE I & TYPE III FORM)

Type I autoimmune polyglandular syndrome (APS) is characterized by autoimmune hypoparathyroidism, mucocutaneous candidiasis and Addison's disease. The occurrence of Insuline Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) in that syndrome is very rare. We reported two cases of APS. The first case was type I APS with mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and thyroid antiperoxidase antibody was detected in that patient. In addition to this; because of autoreactive islet cell (ICA) antibody level was more than 24 DFU nicotinamid was administered for prophylaxis of IDDM. Type III APS is characterized by autoimmune thyroid disease and insuline-dependent diabetes mellitus (IDDM) without Addison's disease. Systemic Lupus Erytematosus (SLE) is a rare component of APS cases. The second case was type III APS with ITP, Class 5 membranous nephritis, Libman Sachs endocarditis, perikarditis, autoimmune thyroiditis and IDDM.

Key Words: Autoimmun Polyglandular Syndrome.

Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (OPS), endokrin ve nonendokrin organların otoimmün kökenli bozuklukları ile karakterizedir. OPS Tip I, OPS Tip II ve OPS tip III olmak üzere üç formu tanımlanmıştır. OPS Tip I formu; hipoparatiroidi, Addison, Mukokütanöz Kandidiasis, OPS Tip II formu; Addison, insüline bağımlı diabetes mellitus ve/veya otoimmün tiroid hastalığı, OPS Tip III formu; Addison hastalığı olmadan insüline bağımlı diabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalığı ile karakterizedir. OPS Tip I'de hastaların 1/3'ü üç komponenti, 2/3'ü iki komponenti aynı anda taşır. Bunlarla birlikte, alopesi areata veya totalis, malabsorbsiyon, permisiyöz anemi, gonadal yetersizlik, kronik aktif hepatit, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıklar da görülebilir¹.

Sistemik lupus eritematosus'da (SLE), klinik ve laboratuvar bulgular temel alınarak 1982'de American Rheumatic Association tarafından belirlenen tanı kriterleri; 1) Malar rash, 2) Discoid rash, 3) Fotosensitivite, 4) Oral ülserler, 5) Serozit (plörit, perikardit), 6) Artrit, 7) Renal Bozukluk, 8) Nörolojik bozukluk, 9) Hematolojik bozukluk (hemolitik anemi, lenfopeni, trombositopeni), 10) İmmünolojik bozukluklar (LE-hücre, anti DNA antikor, anti-

sm antikor, sifiliz için yalancı pozitiflik), 11) ANA pozitifliğidir. SLE ve otoimmün poliglandüler sendromların beraber olarak görülmesi son derece seyrekdir². Bizim OPS Tip III tanısı alan ikinci olgumuzda ilave olarak SLE mevcuttu. Çocukluk döneminde nadir olması nedeni ile olgularımız sunulmuştur. Birinci olgumuz, OPS Tip I, ikinci olgumuz OPS Tip III'e örnektir.

OLGU: I

Son bir yıla kadar hiçbir şikayeti olmayan 10.5 yaşındaki kız hasta kliniğimize özellikle kollarında ağrı, kasılma ve ayda 1-2 defa olabilen bayılma nöbetleri şikayetleriyle getirildi. Özgeçmişinden yaklaşık son 1,5 yıldır genital akıntısının ve hafif saç dökülmesinin olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde boy:134.1 cm (50 persantil), kilo: 48 kg (75-90 persantil), TA: 110/70 mmHg, cilt kuru, tırnaklarda enine çizgilenmeler ve ayak tırnaklarında trofik bozukluk olan hastada Chvostek ve Trousseau bulguları pozitif idi. Sistem bulgularında patolojik bulgu yoktu. Pubertal gelişimi tanner evre II olup yaşı ile uyumluydu. Laboratuvar bulgularında BK: 6200/mm³, Hb: 11.4 g/dl, MCV: 84 fl, Plt: 356000-mm³, üre: 26 mg/dl, şeker: 95 mg/dl, Na: 142 meq/l, K: 3.7 meq/l Ca: 6.2 mg/dl, P:8.9 mg/dl, ALP:

468Ü/L, CPK:304Ü/L(+), LDH: 783Ü/L(+), SGOT: 24 Ü/L, SGPT: 32 Ü/L, İdrar tetkikinde TRP: %98 idi. PTH: 4.6 pg/ml (↓) olarak bulundu. T3: 107 ng/dl(N), T4:11.5 mcg/dl(N), TSH:0.5 mu/ml(N) ve antiTG:100ü/mh(N), Anti TPO: 200ü/ml(+) değerdedi. Bazal kortizol düzeyi: 19.4 mcg/dl(N), adacık hücre antikor (ICA)>24JDF U bulundu. İlk faz insülin s alınımı normal sınırlarda idi. Hastanın tiroit ve paratiroid sintigrafileri normaldi. EEG'sinde diffüz organizasyon bozukluğu mevcuttu. Göz muayenesi normaldi. Kemik yaşı kronolojik yaşı ile uyumluydu. Vulvada ve vagina mukozasında candida albicans tespit edildi. Bu bulgularla OPS Tip I tanısı alan hastaya hipoparatiroidi için kalsiyum ve D vitamini, kandidiasis için oral flukanazol, İDDM profilaksisi için nikotinamid tedavisi başlandı. Hasta halen kliniğimizde takip ve tedavi edilmektedir.

OLGU: II

7 yaşında iken Tip I diabetes mellitus tanısı alan 9,5 yaşındaki kız hasta; bir gün önce başlayan diş eti kanaması, vücutta morluklar ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde. Boy:129cm. (10-25 persantil), Kilo:27 (10-25 persantil), TA:100/65 mmHg., ciltte solukluk, yaygın ekimozlar ve gingivada kanama, boyun bölgesinde diffüz, ağrısız yumuşak guatr, mezokardiak odakta 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm tesbit edildi. Hepatosplenomegali ve diğer sistem bulgularında patoloji saptanmadı. Tam kan sayımında; anemi ve trombositopeni, periferik yaymada; %56 PNL-%35 lenfosit, %4 bant nötrofil, %2 monosit, %2 bazofil, %1 eozinofil, eritrosit morfolojisi; hipokrom mikrositer, trombositler nadir ve tekli tesbit edildi. İdrar analizinde hematüri ve proteinüri mevcuttu, idrar kültürü steril, Kollajen göstergelerinde ANA (+++), ANCA (-), dsDNA (+), antikardiolipin antikorları IgG(+), IgM(-),C3:0,61 g/L, renal biyopside ; class 5 membranöz tipte SLE nefriti, cilt biyopsisinde dermoepidermal bileşkede kompleman (+++) tesbit edildi. Ekokardiyografide mitral yetmezlik, Libman Sachs endokarditi, perikardiyal efüzyon saptanmıştı.Kemik yaşı kronolojik yaşa göre geri olan hastada T3:53 ng/dl(↓) , T4:3.1 mcg/dl (↓), TSH: 59.3 mU/ml(+), TAB ve MAB antikor(+), Tiroit sintigrafisi: Diffüz hiperplazi saptandı.

TARTIŞMA

OPS Tip I, APECED (otoimmün poliendokrinopati - candidiazis - ektodermal distrofi) olarak bilinir. Bu hastalıkta klinik özellikler bir hayli farklı olabilir. Hastalık üç ana grup altında klinik özellik gösterebilir¹.

1. Paratiroid, tiroid, adrenal korteks, pankreas beta hücresi, mide parietal hücre, gonad yetersizliği ve hepatit.

2. Kronik mukokutan kandidiasis.

3. Dişlerde ve tırnaklarda distrofi, alopesi, vitiligo ve keratopati.

Otoimmün poliglandüler sendrom OPS tip I genellikle otozomal resesif geçiş göstermekle beraber sporadik vakalar da bildirilmiştir¹. Kandidiasis genellikle ilk belirtidir ve %70 vakada 5 yaştan önce belirir. Addison belirtileri ise sendromun en geç beliren komponentidir (%90 vakada 6 yaştan sonra). Hipoparatiroidi de hemen daima (%90) 3 yaş üzerinde belirir. Vakaların 1/3'ünde her üç komponent, 2/3 vakada ise iki komponent birlikte bulunur^{2,3}.

OPS tip I'li hastalarda kandidiasis tedaviye dirençlidir. Hastamızda da son iki yıl içinde tedavi görmesine rağmen tekrarlayan kandidiasis mevcuttu.Darcan ve arkadaşları 3 aylık iken mukokütan kandidiasis, 18 aylık iken paratiroid tutulum, 10 yaşında adrenal tutulum, 13 yaşında ise over ve hipofiz tutulumu olan bir olgu bildirmişlerdir⁴. Bizim hastamızda da mukokutan kandidiasis ilk komponent olup yaklaşık iki yıl önce başladığı (hasta 8 yaşında iken), son bir yılda ise hipoparatiroidi bulgularının ortaya çıktığı tesbit edildi.

Michele ve arkadaşları OPS'li iki olguda kronik aktif hepatit tesbit etmişlerdir. Başlangıçta karaciğer tutulumu ile ilgili semptom ve fizik muayene bulguları ortaya çıkmayabileceğinden,OPS'li hastalarda karaciğer tutulumunu erken farkedebilmek için periodik olarak karaciğer enzimlerinin takibini önermektedirler⁵. Hastamızda gerek fizik muayene bulguları ve gerekse laboratuvar bulguları karaciğer tutulumu ile uyumlu değildi.

ICA pozitifliği, OPS'li hasta grubunda İDDM gelişimi açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. İDDM gelişme riski olan çocuklarda profilaksi için suda çözünür bir B vitamini olan nikotinamid kullanımı ile ilgili çalışmaların cesaret verici olmaları sonucu Avrupa'da European Nikotinamid Diabetes Intervention Trial (ENDIT) tarafından milletlerarası geniş bir çalışma başlatılmıştır . Çalışmalarda kullanılan 25 mg/gün ve hatta daha yüksek dozların bile nontoksik olduğu görülmüştür^{6,7}. Yeni Zelanda'da İDDM gelişimi açısından yüksek risk taşıyanlarda yapılan bir çalışmada nikotinamid tedavisinin İDDM gelişimini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir⁸. Isotoni ve arkadaşları 7 yaşından beri mukokutan kandidiasis ve hipoparatiroidi nedeniyle takip edilen ve 18 yaşında iken OPS tip I Diabetes Mellitus (İDDM) gelişen bir olgu bildirmişlerdir⁹. Hastamızda da ilk faz insülin salınımı normal sınırlarda olmasına rağmen ICA titrasyonunun >20 JDF olması nedeniyle profilaksi açısından nikotinamid tedavisi başlandı. SLE ve OPS'lilerin beraber olarak görülmesi seyrek olup, ikinci olgumuzda OPS Tip III ve SLE birlikteliği mevcuttur. Olgumuzda SLE'ye ait hematolojik bozukluklar, renal bozukluklar, mitral yetmezlik, Libman Sachs endokarditi, perikardial efüzyon, kollajen göstergelerinde ANA (+++) dsDNA (+), Antikardiolipin antikorları (+), renal biyopside class 5 SLE nefriti ve cilt biyopsisinde dermoepidermal bileşkede kompleman (+++) bulundu.

SLE'de otoimmün tiroidit insidansı yüksek olduğu için ve diğer otoimmün hastalıkları araştırmak amacıyla tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları bakıldı. Hastamızda hipotiroidi ile birlikte TAB ve MAB antikorları pozitif olarak saptandı. Tip I diabet ve otoimmün tiroidit birlikteliği nedeniyle OPS Tip III tanısı kondu. SLE'de otoimmün tiroidit insidansı sıkıdır ve diğer otoimmün hastalıklar da görülebilir. OPS Tip III ile, SLE ve Sjogren sendromu gibi romatolojik hastalıkların beraberliği, diğer poliendokrin sendromlara oranla daha fazladır. Mihailova ve arkadaşlarının 12 SLE'li çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, poliglandüler otoimmün hastalıklarla SLE arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir ¹⁰. Buna paralel olarak Lorber ve arkadaşları da çalışmalarında aynı ilişkiyi gözlemişlerdir ¹¹.

Sonuç olarak; Poliglandüler otoimmün sendromlar, endokrin ve nonendokrin organların otoimmün kökenli bozuklukları ile karakterize olup, klinik yelpazeleri çok geniştir. Zaman içinde otoimmün bozukluklar daha da artabileceği için hastaların uzun süreli takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Brook CGD. Clinical Pediatric Endocrinology, Third edition, Oxford, Blackwell Science, 1995: 748.
2. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th. ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1996: 1607.
3. Brook CGD, Clinical Pediatric Endocrinology, Third edition, Oxford, Blackwell Science, 1995: 464-465.
4. Darcan Ş, Gökşen D, Çoker M, Mavi E. Otoimmün poliglandüler sendromlu olguların değerlendirilmesi, II. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, 1997:43
5. Michele TM, Fleckestein J, Sgrignoli AR, Thuluvath PJ. Chronic active hepatitis in the type I polyglandular autoimmune syndrome, Postgrad Med J, 1994; 70 : 128-131.
6. Elliot RB, Chase HP. Prevention or delay of type I (insulin dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide, Diabetologia 1991; 34: 362-365.
7. Laron Z. Nicotinamide: yes or no? Diabetes, prevention and therapy 1992; 6: 18.
8. Behme MT. Nicotinamid and diabetes prevention. Nutr Rev, 1995; 53 (5): 137-139.
9. Isotoni H, Suzuki K, Fukumato Y et al. A case of polyglandular autoimmune syndrome type I complicated with slowly progressive IDDM, Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1995; 71 (1): 65-72.
10. Mihailova D, Grigorova R. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and SLE, Adv Exq Med Biol 1999; 455: 55-60.
11. Lorber M, Gershwin ME. The coexistence of SLE with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity, Semin Arthritis Rheum 1994; 24(2): 105-130.