

## Poliglandüler otoimmün sendrom Tip III

### *Polyglandular autoimmune syndrome TYPE III*

Cemal BES, S.Kerem OKUTUR, Ç.Yazıcı ERSOY, B. Tolga KONDUK,  
F.Kerim KÜÇÜKLER, Fatih BORLU

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği

#### ÖZET

Poliglandüler otoimmün sendrom (POS), endokrin bezlerin hormonal faaliyetlerinde yetersizliğe yol açan bir grup otoimmün hastalıktır. POS tip I ve tip II olarak 2 kategoriye ayrılır. Ek bir grup olan POS tip III daha sonra eklenmiştir ve otoimmün tiroid hastalığına insüline bağımlı diabetes mellitus, (İDDM), pernisiyöz anemi, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi ile karakterizedir. Tip I ve II'ye göre daha nadir görülmektedir ve farklı olarak adrenal korteks tutulumu bulunmamaktadır. Biz burada kliniğimizde gördüğümüz otoimmün tiroid hastalığı ve pernisiyöz anemisi (POS tip IIIb) bulunan bir vakayı sunduk.

**Anahtar kelimeler:** Poliglandüler otoimmün sendrom tip III, Otoimmünite, Adrenal korteks tutulumu

#### SUMMARY

Polyglandular autoimmune syndrome (PAS), comprises a group of autoimmune disorders of the endocrine glands that results in failure of the glands to produce their hormones. It distinguishes two broad categories, type I and type II. An additional group, PAS type III, subsequently is described and characterized by autoimmune thyroid disease, insulin dependent diabetes mellitus (İDDM), pernicious anemia, vitiligo and other autoimmune disorders. PAS type III, is seen rarely and in contrast to PAS type I and II, it does not involve the adrenal cortex. Here we presented a patient with autoimmune thyroid disease and pernicious anemia (PAS type IIIb) that we observed in our clinic.

**Key words:** Polyglandular autoimmune syndrome type III, Autoimmunity, Adrenal cortex involvement

#### GİRİŞ

İki veya daha fazla endokrin bezin otoimmün tutulumu sonucu bu bezlerin hormonal faaliyetlerinde yetersizlik ve buna endokrin sistem dışındaki immunolojik hastalıkların eşlik etmesi POS olarak tanımlanır (1). Multipl bez tutulumu hastalığın başlangıç safhasında olabilir, ama sıklıkla tek bir endokrin bezin otoimmün tutulumunu diğer bezlerin tutulumu izler ve sonuçta poliglandüler otoimmün yetmezlik ortaya çıkar.Glandüler yetmezliğin ortaya çıkışında spesifik bir sıra yoktur.

POS tip III; İDDM, tiroid bezinin otoimmün hastalığı (hipo veya hipertiroidi) ve organ-spesifik olan veya olmayan bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen bir sendromdur.

#### Yazışma Adresi:

Dr. S. Kerem Okutur  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
3. İç Hastalıkları Kliniği  
Tel: (0212) 559 05 88  
e-mail: keremo1978@ekolay.net

Daha az sıklıkla pernisiyöz anemi, vitiligo ve alopesiyle beraber bulunur.

Sendrom; dolaşan organ-spesifik antikorlar ve tutulan dokularda başlıca lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (2).

Poliglandüler otoimmünitenin patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak yapılan çalışmalarda otoimmüniteden sorumlu altta yatan anormalliğin en yüksek ihtimalle T supresör hücre fonksiyonlarında bir defekt olduğu düşünülmektedir (3).

#### OLGU

58 yaşında bayan hasta, halsizlik, çabuk yorulma şikayetleriyle başvurdu. Şikayetleri 1 ay önce başlayan hastanın 12 sene önce anemi tanısıyla 6 ay süreyle oral demir tedavisi alması dışında özgeçmişinde bir özellik yok. Fizik muayenesinde hastanın genel durumu iyi, soluk görünümlü, konjunktivalar soluk, skleralar subikterik, cildi kuru, saçları seyrelmiş, tiroid nonpalpabl, dil atrofik görünümlü, papillaları silik ve dil ağrılı. Kardiyovasküler sistem mu-

ayenesinde TA: 120/70 mmHg, KTA: 85/dak., S1 ve S2 normal, S3 ve S4 yok, üfürüm yok. Solunum sistemi muayenesinde her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor ve bilateral bronkoveziküler ses duyuluyor. Batın muayenesinde hassasiyet yok, traube açık, dalak ve karaciğer palpe edilmiyor, asit yok. Laboratuar bulguları: Sedim:53mm/saat, WBC: 3100/mm<sup>3</sup>, Hgb: 5.4 g/dl, Hct: %15.2, MCV: 118.6 fl, MCHC: 34.3 g/dl, Plt: 94.000/mm<sup>3</sup> LDH: 534 U/L, T. Bilirubin: 2.15 mg/dl, D. bilirubin: 0.54 mg/dl, İ. Bilirubin: 1.61 mg/dl, FT4: 0.743 pg/ml (0.8-1.9), FT3: 2.55 pg/ml (1.4-4.1), sTSH: 6.91 U/ml (0.2-4.0). Periferik yaymada: makrositoz, hipersegmente nötrofiller. Retikülosit: % 0.30. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik kemik iliği ve eritroid seri prekürsörlerinde artış. Vitamin B12: 83 pg/ml (197-866), Folikasit: 11.95 ng/ml (2.0-9.1). Üst GİS endoskopisinde atrofik gastrit. Parietal hücre antikoru (+). Tiroid USG: Tiroid normalden hafif büyük, parenkim ekojenitesi heterojen, doppler incelemede kanlanma doğal izleniyor. Antitiroid peroxidaz antikorları: 21.00 IU/ml (0-2.00), Antitiroglobulin antikorları 10.00 IU/ml (0-2.00). 2 kez bakılan tokluk kan şekeri 1.: 100 mg/dl, 2.: 110 mg/dl. HbA1C: 5.89 g/dl (4.8-6.0), C peptid:3.59 ng/ml (0.8-4.2), antiGAD: (-), anti-İCA: (-), serum kortizol (sabah) : 8.69 µcg/dl (6.8-26.3), ACTH stimülasyon testi: (-). Pansitopeni, subikter ve kompense hipotiroidi ile başvuran hastaya POS tipIIIb (Otoimmün tiroidit ve pernisiyöz anemi) tanısı konarak Dodex amp. 1x1, Levotiroxin 100 mcg/gün başlandı. 5. günde retikülosit krizi gözlemlendi, 24. günde hastanın hemogramı transfüzyonsuz normal sınırlarına döndü. 1.5 ay sonra bakılan tiroid hormonları ve TSH normal düzeylerde bulundu.

## TARTIŞMA

1980'de Neufeld ve Blizzard poliglandüler yetmezliğin ilk klasifikasyonunu geliştirdiler. Buna göre POS, 2 kategoriye ayrılıyordu. POS tip I genellikle çocuklukta ya da 35 yaşından önce başlamaktadır ve hipoparatiroidi (%79), adrenal korteks yetersizliği (%72), mukokutanöz kandidiazis (%73), gonad yetersizliği (%45) ile

karakterizedir. POS tip II (Schmidt Sendromu) ise genellikle erişkinlerde görülmektedir, burada sürrenal tutulumu %100'dür, ayrıca otoimmün tiroid hastalığı (%69), İDDM (%52) ve vitiligo (%5-50) bulunur, kronik mukokutanöz kandidiazis ve hipoparatiroidi bulunmamaktadır (4). Ek bir grup olan tip III daha sonra eklenmiştir.

POS tip III'ün temel özelliği, tip I ve II' den farklı olarak adrenal yetmezliğin bulunmamasıdır. Bir bakıma POS II' nin adrenokortikal yetmezlik bulunmayan şeklidir. Şayet adrenokortikal yetersizlik gelişirse bu hastalar POS tip II olarak yeniden sınıflandırılır (5).

POS tip III kendi içinde 3 kategoriye ayrılabilir:

POS IIIa : Otoimmün tiroiditle beraber İDDM

POS IIIb : Otoimmün tiroiditle beraber pernisiyöz anemi

POS IIIc : Otoimmün tiroiditle beraber vitiligo ve/veya alopesi ve/veya diğer organ spesifik olan veya olmayan otoimmün hastalıklar

POS tip III' le ilişkili hastalıklar:

Organ spesifik otoimmün hastalıklar:

-Çölyak hastalığı

-Hipogonadizm

-Myastenia gravis

Organ spesifik olmayan ve sistemik otoimmün hastalıklar:

-Sarkoidoz

-Sjögren

-Romatoid artrit

Diğer hastalıklar:

-Gastrik karsinoid

-Ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı malabsorbsiyon

POS tip III'ün sıklığı bilinmemektedir. Etnik veya ırksal farklılıklar bildirilmemiştir. Her yaşta görülebilmemesine karşın, özellikle orta yaşlı bayanlarda daha sıktır (5).

Genetik, otoimmünite ve çevresel faktörler POS tip III patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen 3 major faktördür.

POS tip III, POS tip II gibi sıklıkla HLA DR3 ve/veya DR4 haplotipleriyle birlikte-

dir. Aynı aile bireylerinde görülebilmektedir, bu da inkomplet geçişli otozomal dominant bir kalıtımı göstermektedir (1, 6).

Dolaşan organ spesifik antikörlerin tanımlanması POS'ların otoimmün patogenezi için en erken ve en güçlü kanıt olmuştur. Endokrin otoimmünite POS'ların patogenezinde çok önemli bir yer kaplar. Otoimmün reaksiyonlarda primer ajanlar T hücreleri, monositler ve immunglobulinlerdir. Bu hücrelerin etki mekanizmaları Hashimoto tiroiditinde ve Graves hastalığında en geniş şekilde incelenmiştir. Bazı otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda immün kompleksler gösterilmişse de, T hücresi aracılığı ile gelişen immünite ve antikora bağımlı hücre aracılığı ile gelişen immünite, Hashimoto tiroiditindeki hedef organ yıkımının mekanizmasında en çok üzerinde durulan immün cevap mekanizmaları olmuştur. Diğer otoimmün endokrinopatilerde spesifik olarak hassaslaşmış T hücreleri bulunmuştur. Otoolog dokuların immünolojik olarak bağlantılı durumunu açıklamak için, Volge bir birleştirici teori ortaya attı. Bu teoride, otoimmün tiroid hastalığının patogenezinde supresör T hücrelerinin immün regülasyondaki bir defektinden bahsediliyordu. Gerçekten, in vitro deneylerde, Hashimoto tiroiditinde lökosit kültürlerinde, normal supresör T hücrelerinin migrasyonunu engelleyen lenfokinlerin varlığı gösterilmiştir. Yine supresör T hücrelerinin antitiroid antikör salgılayan hücrelerin farklılaşmasını engellediği gösterilmiştir (7).

Etkilenen dokuların (tiroid, paratiroid, overler, pankreatik doku, gastrik mukoza) histolojik incelemesi benzer bulgular gösterir: Başlıca lenfositler, NK hücreleri, makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer infiltrasyon. Çarpıcı özellik tutulmayan, sağlam çevre dokunun azlığıdır. Hastalık ilerledikçe fibrozis gelişir ve atrofi meydana gelir.

Bazı araştırmacılar poliglandüler otoimmünitenin gelişiminde çevresel faktörlerin şart olduğunu ileri sürmektedirler. Viral infeksiyonlar (Rubella ve Reovirus) ve inek sütü alımı suçlanan faktörler arasındadır (5).

POS tip III'ün klinik semptomları sendromun içerdiği endokrin glandüler yetmezliklerin belirtilerinden oluşur.

Otoimmün tiroidit, POS tip III'ün tüm alt gruplarında bulunur. Semptomlar sıklıkla hipotiroidiyle ilişkilidir, ancak bazen sürecin erken evresinde bezin yıkımı sonucu meydana gelen tiroid hormon salınımındaki artış geçici bir hipertirodi durumuna yol açabilir (Haşitoksikozis). Yorgunluk, depresyon, kilo kaybı, soğuğa tahammülsüzlük, konstipasyon, kuru saçlar, boğuk ve kaba ses tonu, hareketlerde yavaşlama, menoraji, ödem ve boğazda gerginlik hissi başlıca semptomlardır. Tiroid bezi sert ve diffüz olarak büyümüştür. Bradikardi ve hipotansiyon olabilir.

İDDM' in klasik semptomları poliüri, polidipsi ve polifajidir. Polifajiye rağmen kilo kaybı tipiktir. Bulanık görme ve paresteziler olabilir.

Pernisiyöz anemide başlıca semptomlar yorgunluk, zayıflama, baş ağrısı, baş dönmesi, tinnitus, çarpıntı, anoreksi, hassas ve ağırlı dil, dengezsizlik ve nöropsikiyatrik belirtiler (irritabilite, hafıza bozukluğu, psikoz) görülebilir. Nöropsikiyatrik belirtiler aneminin semptomlarıyla paralel değildir (5).

Vitiligo, melanositlerin antitirozinaz ve anti-melanosit antikörleriyle otoimmün yıkımı sonucu meydana gelen ciltteki pigmentasyon kaybıdır. Pigmentasyon kaybı sıklıkla ağız çevresi, gözler, burun, meme uçları, umblikus ve anüste görülür. Koebner fenomeni bulunabilir. Wood ışığı ile bakıldığında lezyonlar tebeşir rengi görünür (8).

Otoimmün alopesi (Alopecia areata) 3 şekilde ortaya çıkar: 1. Küçük yama tarzı dağılım. 2. Kalıcı, geniş ve yaygın tutulum. 3. Tüm skalpteki saçların dökülmesi (Alopecia totalis) veya tüm skalp ve vücut kıllarını dökülmesi (Alopecia universalis). Spontan remisyon ve rekürrens sıklığı (9).

Bazı otörler tanı aşamasında kandaki otoantikör düzeylerinin ölçümünün çok faydalı olmadığını öne sürmektedirler, çünkü pek çok kişide klinik manifestasyon olmaksızın bu antikörler

Otoimmün tiroidit	Antitiroglobulin antikorları Antitiroid mikrozomal antikorlar Antiperoxidaz antikorları
İDDM	Anti glutamik asit dekarboksilaz antikorları (AntiGAD) Anti adacık hücre antikoru (Anti-İCA)
Pernisiyöz anemi	Anti parietal hücre antikorları Anti intrinsek faktör antikorları
Vitiligo	Antimelanosit antikorları Antitirozinaz antikorları

**Şekil 1:** POS tip III' de kanda dolaşan otoantikorlar

kanda saptanabilmektedirler (1). Serolojik testler; hastalığın otoimmün tabiatını doğrulamada, poliglandüler yetmezlik gelişme ihtimali olan izole glandüler yetmezlikli hastaları tanımlamada ve POS tip III' lü hastaların asemptomatik aile bireylerini göstermede (tarama amaçlı) kullanılır. POS tip III' de kanda saptanan otoantikorlar yukarıda verilmiştir (10) (Şekil 1).

POS tip III' lü hastaların tedavisinde:

Glandüler yetmezliğin erken saptanması için glandüler fonksiyonların izlenmesi

Glandüler yetmezlik gelişmiş olan hastalarda hayatboyu hormon replasman tedavisi

Aile taraması gerekmektedir.

Tedavi, yerine koyma (replasman) tedavisinden ibarettir. Amaç; hormonal yetersizliği düzeltmek, komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmaktır (5).

Tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken nokta, primer hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon replasman tedavisi başlanacak hastalarda adrenal yetersizliğin ekarte edilmesidir. Altta yatan adrenal yetersizliği olan hipotiroidili hastalara tiroid hormonu verilmesi sürrenal krizine neden olabilir. Bu nedenle POS düşünülen hipotiroidili hastalarda adrenal yetersizlik ACTH stimülasyon testi ile araştırılmalıdır. Adrenal yetersizliğin tespit edildiği hastalarda önce glukokortikoid, ardından L-tiroksin ile yerine koyma tedavisi verilmelidir (1).

Diğer önemli nokta, POS' lu hastalarda mutlaka aile taraması yapılması gerektiğidir. Bu şekilde sendromun erken dönemde saptanması ve yerine koyma tedavisi ile poliglandüler yetmezliğin önlenmesi mümkün olabilmektedir (1,4,5).

## KAYNAKLAR

- Özbe N: Multipl endokrin sistemi tutan bozukluklar. "Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları, editör: Sencer E, 2001" kitabından, 417-422.
- Rodriguez Quiroz F, Berron Perez R, Ortega Martell JA: Type III polyglandular autoimmune syndrome. Report of a case. *Allergol İmmunopathol (Madr)* 1995 Sep-Oct; 23 (5) : 251-3.
- Leshin M: Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med Sci* 1985 Aug; 290 (2) : 77-88.
- Neufeld M, Blizzard RM: Polyglandular autoimmune disease. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi DF, Baschieri L, eds. *Autoimmune aspects of endocrine disorders*. London, UK: Academic Press; 1980: 357-65.
- Obermayer-Straub P, Manns MP: Autoimmune polyglandular syndromes. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998 Jun; 12 (2) : 293-315.
- Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F: The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function. *Ann Intern Med* 1979 Oct; 91 (4) : 528-33.
- Adalar N: Multipl endokrin gland yetersizlikleri. "Endokrinoloji Temel ve Klinik, editör: Koloğlu S, 1996" kitabından, 706-711.
- Shaffrali F, Gawkrödger D: Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000 Nov; 25 (8) : 575-9.
- Shapiro J: Alopecia Areata: Clinical features and Treatment Options in the 90's. Presented at the International NAAF Conference, Seattle, Washington Saturday, July 6, 1996.
- Chen Q, Kukreja A, Maclaren NK: The Autoimmune polyglandular syndromes. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Vol 1. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001: 587-99.