

Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Struma Lymphomatosa)

Uzm. Dr. Rüyâ Mutluay
Millî Eğitim Bakanlığı Sağlık Eğitim Hizmetleri-Ankara
Dr. Zeynep Arzu Yeğîn
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AB Dalı

İlk olarak 1912 yılında Hashimoto tarafından tiroid dokusunda; lenfositik infiltrasyon, fibrozis, epitelial hücrelerde atrofi ve bazı parankimal hücrelerde eozinofilik değişikliklerin olduğu 4 vakada struma lymphomatosa adıyla tanımlanmıştır.^{1,2,3,4,5} Hashimoto tiroiditi (HT) özellikle iyot eksikliği olan coğrafik bölgelerde daha fazla olmak üzere insidansı oldukça yüksek bir otoimmün hastalıktır.^{1,2} Amerika Birleşik Devletleri'nde bilinen en sık guatr nedeni Hashimoto tiroiditidir.⁶ Yine çocuklarda en sık rastlanılan tiroid hastalıklardan biridir.⁴ Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hasta-

lıktır.^{1,2,3,4,5,6,7,8} Otoantikorlar ile birlikteliği ilk kez 1956 yılında Roitt ve Doniach tarafından gösterilmiştir.^{1,2} Hastalığın gelişimindeki en kabul gören teori; bozulmuş immün yanıt teorisidir; supresör-T lenfositlerin disfonksiyonu helper-T lenfositlerince uyarılan B lenfositlerinden tiroid dokusuna özgü otoantikorların yapımına yol açmakta ve sonuçta tiroid hücrelerinin destrüksiyonu ile olay devam etmektedir.^{1,2,3,4,5,7,8} Bununla birlikte son yıllarda sistemik immün yanıtızlığın da patogeneizde önemli rolü olduğu belirtilmektedir.^{1,2} Yine bazı immünohistokimyasal çalışmalarda da IL-8 ile karşılaşma sonucu ti-

roid hücrelerinde Fas-ligand bağımlı apoptozisin (programlanmış fizyolojik hücre ölümü) patogenezdeki önemli rolüne işaret edilmektedir.⁹

Hashimoto tiroiditinin bazı genetik predispoze kişilerde farklı çevresel etkenlerle maruziyet sonrası başladığı kabul edilir.^{1,2,3,4} Hastalığın spesifik bir kalıtım modeli olmamasına rağmen bazı ailelerde ve bazı HLA alt tiplerinde daha sık görüldüğü bilinir.^{1,2,3,4,5,6} HLA-DR3 veya DR5'in atrofik tiroidit (primer miksödem) ve Hashimoto tiroiditi ile birlikteliği Weissel, Stenzky ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.^{1,2,7} DR4 ile birliktelik ise Thompson ve Farid tarafından ilk kez 1985 yılında tanımlanmıştır.^{1,2,7} Bazı çevresel faktörler (enfeksiyonlar, stres, sigara, seks steroidleri) ile özel durumlar (gebelik, poliglândüler yetmezlik durumları, bazı sendromlar) varlığında, genetik yapısı yatkın bireylerde tiroiditin tetiklendiği kabul edilir.^{1,2,3,4,5,7} Coyle ve arkadaşlarının otoimmün tiroiditli 3 vakada Ebstein-Barr enfeksiyonunun hastalığın gelişimindeki önemine işaret edilmiştir.⁷

Klinik

%95 vaka sıklıkla 30-50 yaşları arasındaki kadınlardır.^{3,4} Çocuklarda ise; kız çocuklarında 2 kat daha fazla görülmektedir ve en fazla ortapuberte döneminde ortaya çıkmaktadır.⁴ Erişkinlerde; genellikle rutin fizik muayene sırasında guatr saptanan semptomatik vakalardır. Tiroid bezinin hızla büyüdüğü bazı hastalarda disfaji bir semptom olarak karşımıza çıkabilir. Nadiren rekürren laringeal sinire bası sonucu ses kısıklığı görülebilir. Hipotiroidizm yaklaşık %20 vakada ilk bulgu olarak karşımıza çıkarken; %5 vakada ise hipertiroidizm ilk semptom olarak görülebilir.^{1,2}

Fizik muayenede tipik olarak diffüz, sert tiroid dokusu palpe edilir. Sıklıkla tek, sert nodül ele gelebilir. Yaşlı vakalarda guatr nadiren bulunur. Çok sık olmasa da bölgesel lenfadenopati Hashimoto tiroiditinde palpe edilebilir.

Graves hastalığının aksine tirotoksikozis hafiftir ve oftalmopati nadir vakalar dışında görülmez. Hashimoto tiroiditi oldukça nadir dermopati (pretibial miksödem, morphea) ile birlikte görülebilir.^{3,4,10,11}

İlk kez 1966 yılında Brain ve arkadaşlarınınca tarif edilen ve daha sonra da literatürde sıklıkla karşılaşılan etyopatogenezini kesin olarak bilinmeyen ancak bu konuda değişik hipotezlerin olduğu Hashimoto tiroiditi ile birlikteliği olan ensefalopati tablosunu da klinikte göz ardı etmemek gerekir. Bu vakalarda çok değişken bir nörolojik semptom spektrumu izlenmektedir (tremor, myoklonik nöbetler, epileptik nöbetler, vaskülitik tablo); yapılan özel testler (BBT, MRI, EEG) farklı bulgular vermektedir; tedavisiyle ilgili değişik olgu sunuları literatürde olmakla beraber en sık kullanılan ajanlar; tiroid hormon replasmanı (vakada hipotiroidizm mevcutsa), steroidler ve plazmaferezdir.^{12,13,14,15}

Laboratuvar

Üç önemli tiroid otoantikoru rol oynar; tiroglobulin antikoru (tg Ab), tiroperoxidase antikoru (TPO Ab-daha önceden antimikrozomol antikor diye adlandırılan) ve TSH reseptör-blokant antikoru (TSH-R Ab). Hastalığın erken fazında Tg Ab yükselir; %20-50 vakada pozitif bulunur, TPO Ab hafif düzeyde yükselmiş bulunur. Zamanla Tg Ab gözden kaybolabilir ancak TPO Ab uzun süre pozitif kalır ve %90'dan fazla vakada pozitifdir. TSH-R Ab ise atrofik tiroiditli ve miksödemli vakalarda pozitif bu-

lunabilir.^{1,2,3,4} Pozitif otoantikörler diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir. Özellikle Hashimoto tiroiditinin toksik fazının Graves'ten ayrımı güç olabilir; TRH uyarı testi, TSH düzeyi, tiroid stimulan immunglobulin düzeyi, radyoaktif uptake testi (Graveste artmış, Hashimoto tiroiditinde normal veya azalmış) gibi farklı tetkiklerden bu ayrım için faydalanılabilir.^{1,2,3,4} Akılda olması gereken bir konu da primer tiroid lenfomasında da sıklıkla otoantikörlerin pozitif bulunabilmesidir.

Serum T₄, T₃ ve TSH düzeyleri hastanın metabolik durumuna göre değişkenlik gösterir. Yaklaşık %80 vakada tanı anında T₄, T₃ ve TSH düzeyleri normal bulunmaktadır. Hastalar yıllarca ötiroid kalabilirler, ancak yılda %4.3 kadın olgu aşikar hipotiroidiye geçmektedir; erkeklerde ise bu 4-5 kat daha fazladır. Aşikar hipotiroidizm gelişimi 14 yıllık izlem yapılan bir-seride 52 vakanın sadece 3'ünde görülmüş.² Kalıcı hipotiroidizm yaşlı ve pozitif otoantikör, yüksek TSH düzeyli vakalarda daha sık görülmektedir.³ Hashimoto tiroiditli çocukların çoğu başlangıçta ötiroidtir, hipotiroidizm insidansı %3-13, sublinik hipotiroidizm (yüksek TSH, normal T₄) yaklaşık %35, az bir grup hastada da tanı anında geçici tiro-toksikozis görülebilir.⁴

Radyoaktif İyot Uptake'i (RAIU) değişken bulunur. Sintigrafide genellikle difüz, yama şeklinde bir tutum izlenir. Literatürde tek sıcak nodül ve hipotiroidik vaka da tanımlanmıştır.¹⁶ Ultrasonografi de simetrik büyümüş tiroid dokusu ve/veya nodül izlenebilir.

Histopatoloji

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

(TİAB), tanısal olmakla birlikte mutlak yapılması endike değildir. Özellikle tanı da zorlanılan vakalarda yardımcı olur. Patolojide tüm tiroid bezinde ağır bir lenfositik infiltrasyon sonucunda tiroid mima-risinde bozulma izlenir. Follikülde destrüksiyon, kimi zaman germinal merkez oluşturmuş lenfositik infiltrasyon, bazofilik sitoplazmik değişikliklerle (Hurthle hücresi) beraber olan epitelial genişleme ve fibrozis izlenir. Özellikle yaşlı ileri olan, büyük sert guatrli ve pozitif tiroid otoantikörleri olan vakaların mutlak lenfomadan ayrımı gereklidir. Tiroid parankiminde tek, sert nodül, hızlı büyüme ve başı belirtileri maligniteden ayrımı endike kılar.

Hashimoto Tiroiditi ile birlikte olabilen bazı hastalıklar

Hashimoto tiroiditinin diğer otoimmün hastalıklar başta olmak üzere bazı hastalıklar ile birlikteliği söz konusudur.^{1,2,3,4,17,18} Yine Hashimoto tiroiditi ile tiroid lenfoması ve papiller tiroid karsinomu arasında da bir ilişki olabileceğinden bahsedilmektedir. Arif ve arkadaşlarına göre genetik rearrangement (erken dönemde RET/PTC rearrangement) gelişen Hashimoto tiroiditli vakalarda papiller tiroid karsinomu ile güçlü bir birliktelik gözlenmektedir.¹⁹

Hashimoto Tiroiditi ile birlikte olabilen hastalıklar⁴

Endokrin hastalıklar:

- Graves Hastalığı
- Tip I Diabetes Mellitus
- İdiopatik Addison Hastalığı
- Otoimmün Orşit veya Ooforit
- İdiopatik Hipoparatiroidizm
- Lenfositik Hipofizit

Endokrin olmayan, organ spesifik otoimmün hastalıklar:

- Pernisiyöz Anemi
- Vitiligo
- Romatoid Artrit
- İdiopatik Trombositopenik Purpura
- Myastenia Gravis
- Sjögren Sendromu
- Kronik Aktif Hepatit
- Lupus
- Primer Bilier Siroz

Diğer hastalıklar:

- Renal Tubuler Asidoz
- Down Sendromu
- Turner Sendromu
- Klinefelter Sendromu

Tedavi

Hipotiroidizm gelişmişse replasman tedavisi (L- T4) yapılmalıdır, asemptomatik ve subklinik hipotiroidik vakalarda replasman tedavisi tartışmalıdır, bazı yazarlar guatrli vakalarda replasmanı önerirler. Sadece pozitif otoantikoru, ötiroid ve asemptomatik vakalarda replasman tedavisi endike değildir. Cerrahi tedavi, çok büyümüş, bası belirtileri olan ve maligniteden ayırımı yapılamamış vakalarda gündeme gelmelidir. Akut ve ağrılı başlangıçlı vakalarda, yine ensefalopatili olgularda steroid tedavisi geçici olarak kullanılabilir. Hipertiroidik vakalarda da anti-tiroid tedavi gündeme gelmelidir.

Kaynaklar

- 1) Peter A. Singer: *Thyroiditis. Med Clin of North America* 1991: Vol 75, No 1; 61-77.
- 2) Paul D. Woolf: *Thyroiditis. Med Clin of North America* 1985: Vol 69, No 5; 1035-1048.
- 3) Greenspan F.S, Gardner D.G: *Chronic*

Thyroiditis. Basic & Clinical Endocrinology sixth edition 2001; Chapter 7; 257-259.

4) Lavin N: *Thyroiditis. Manual of Endocrinology and Metabolism, second edition* 1994; Chapter 28; 357-366.

5) Volpe R: *The pathophysiology of autoimmune thyroid disease: Endocrine regulations* 1991: Vol 25; 187-192.

6) Slatosky J, Shipton B, Wahba H: *Tyroiditis: Differential diagnosis and management. American Family Physician* 2000: Vol 61, No 4; 1047-1053.

7) Weetman A.P: *Autoimmune thyroiditis: Predisposition and pathogenesis. Clin Endocrinology* 1992: 36; 307-323.

8) Utiger R.D: *The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. The New Eng J Med* 1991: Vol 325, No 4; 278-279.

9) Schumm-Draeger P.M, Padberg S, Heller K: *Prophylactic levothyroxine therapy in patients with Hashimoto's thyroiditis. Exp Clin Endoc Diabetes* 1999: Suppl 3; 84-87.

10) Sarkar D, Singh SK, Bandopadhyaya B: *Hashimoto's thyroiditis with ophthalmopathy and dermatopathy. JAPI* 1997: Vol 45, No 4; 331-333.

11) Lee HJ, Kim M, Ha SJ: *Two cases of morphea associated with Hashimoto's thyroiditis. Acta Derm Venereol* 2002; 82; 58-78.

12) Hartmann M, Schaner B, Scheglmann K: *Hashimoto - Enzephalopathie. Nervenarzt* 2000; 71; 489-494.

13) Boers P.M, Colebatch J.G: *Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70; 132-141.

14) Chen H.C, Masharani U: *Hashimoto's Encephalopathy. Southern Med Journal* 2000; Vol 93, No 5; 504-506.

15) Becker H, Hofmann M, Einsiedel H: *Umschriebene vaskulitis mit posteriorinfarkt bei Hashimoto-Enzephalopathie. Nerve-*

narzt 2002; 73; 376-379.

16) Mousavi Z, Zakavi S.R, Farid N.R: Hashimoto's thyroiditis presenting as single hot nodule and hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest* 2002; 25; 643-645.

17) Spaulding S.W: Age and the thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1987; Vol 16, No 4; 1013-1025.

18) Volpe R: Autoimmunity causing thyroid dysfunction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1991; Vol 20, No 3; 565-587.

19) Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ: Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2002; 41; 357-362.