

Otoimmün poliglandüler sendromlu bir olgu sunumu

Autoimmune polyglandular syndrome: a case report

Burcu Doğan¹, Ayşe Arzu Akalın², Eylem Karaalp³, Alev Ergişi³, Aytekin Oğuz⁴

Özet

Otoimmün hastalıklar, farklı dokulara karşı humoral immün cevap oluşumuyla gelişen kronik heterojen bir hastalık grubudur. Birden fazla organın otoimmün disfonksiyonudur. Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS) 4 alt gruba ayrılmaktadır. Tip 1 Diabetes mellitus (DM) ve Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanıları ile takip edilen olgumuzda demir, vitamin B ve vitamin D eksiklikleri saptanmıştır. Gastrointestinal sistem yakınmaları olmayan, demir ve vitamin eksiklikleri sebebiyle emilim bozukluğu düşündüğümüz olgumuz, OPS açısından değerlendirilmiştir. Anti-endomisyum antikoru ve doku transglutaminaz IgA'nın yüksekliği tespit ettiğimiz olgumuz endoskopi sonucu ile çölyak hastalığı tanısı almıştır. D vitamini eksikliğine bağlı hiperparatiroidisi olan Kortizol ve ACTH hormon ve tiroid fonksiyon testleri normal olgumuzun AntiTPO, Antitiroglobulin antikor testleri yüksekliği ve tiroid USG de tiroidite uyumlu olması ile otoimmün tiroidit tanısı konmuştur. OPS Tip 3B grubuna; tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı ile uymaktadır. Olgumuz OPS tip 3B'ye OKB'nin eşlik ettiği bir örnektir.

Anahtar sözcükler: Otoimmün poliglandüler sendrom, Tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, kronik otoimmün tiroidit, obsesif kompulsif bozukluk.

Summary

Autoimmune diseases are a chronic heterogeneous group of diseases which develop a humoral immune response against different tissues. It is an autoimmune dysfunction of multiple organs. These are more than one organ autoimmune dysfunction. Here we present a patient with the diagnoses of type-1 Diabetes Mellitus (DM) and Obsessive Compulsive Disorder (OCD) together with iron, vitamin B and vitamin D deficiencies. Elevated anti-endomysium antibody and tissue transglutaminase IgA levels were found which led to the diagnosis of celiac disease established via endoscopy. The patient had hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency with normal values of cortisol, ACTH and thyroid functions. Increased levels of anti-TPO, antithyroglobulin antibody levels and ultrasound findings compatible with thyroiditis showed that there was also an autoimmune thyroiditis. Autoimmune polyglandular syndrome (APS) is divided into four sub groups. APS Type 3B sub-group is compatible with Type 1 DM, autoimmune thyroiditis and celiac disease. This case is an example of APS type 3B together with OCD.

Key words: Autoimmune polyglandular syndrome, Type 1 diabetes mellitus, celiac disease, chronic autoimmune thyroiditis, obsessive compulsive disorder.

Birden fazla endokrin organın otoimmün disfonksiyonu olarak tanımlanan otoimmün poliglandüler sendrom (OPS), seyrek görülen bir klinik durumdur.^[1] Etiyolojide çevresel faktörlerin yanı sıra kişiye özgü antijenlerde gen regülasyon bozukluğu suçlanmaktadır.^[2] Betterle ve arkadaşları tarafından OPS dört gruba ayrılmıştır. Tip 3 de kendi içinde 3A, 3B, 3C ve 3D olmak üzere dört alt grupta ele alınmaktadır.^[3] Otoimmün poliglandüler sendrom Tip 3 formu; Addison hastalığı olmadan otoimmün tiroid hastalıklarından birini tip 1 diyabetes

mellitus (DM) ve diğer otoimmün hastalıkların eşlik edebildiği bir sendromdur. OPS tip 3B'de ise otoimmün gastrointestinal sistem tutulumu vardır.

Seyrek görülen klinik durumları içeren OPS tip 3B'nin toplumdaki sıklığı konusunda fazla veri bulunmamaktadır. Bu raporda kronik otoimmün tiroidit (KOT), tip 1 DM ve çölyak hastalığını (ÇH) obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) eşlik ettiği ve bu özelliklerle otoimmün poliglandüler tip 3B olarak tanımlanan seyrek görülen bir olgu sunuyoruz.

- 1) İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Uzman Doktor
- 2) İstanbul Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Yrd. Doç
- 3) İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Asist. Dr.
- 4) İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Olgu Sunumu

Olgumuz 35 yaşında, kadın, evli (eşi tarım işçisi), ev hanımı, ortaokul mezunu ve iki çocuk sahibiydi. Kan şekeri regülasyon bozukluğu ile merkezimize ilk kez Temmuz 2012 tarihinde başvuran hasta, Temmuz 2006'dan beri Tip 1 diyabet tanısı ile izlenmekte ve 2007 yılından bu yana insülin pompası kullanmaktaydı. Diyetine dikkat etmesine rağmen kan şekeri regülasyonu bozukluğu sebebiyle anksiyetesi ve yorgunluk, halsizlik, uyku süresinde artış ve bacaklarda ağrı yakınmaları bulunmaktaydı.

Boyu 153 cm ve ağırlığı 49 kg olan hastamızın bel çevresi 77 cm, beden kitle indeksi 20,9 kg/m² idi. Fizik muayenesinde cildi kuru, saçları cansız ve konjunktivaları soluk saptanırken, diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Hastamızda yapılan laboratuvar incelemeleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Anti-TPO ve anti-triglobulin antikoları yüksek bulunan hastanın tiroid ultrasonografisinde, tiroid parankiminde hipoekojenite ve heterojen yapı saptandı. Laboratuvar ve ultrasonografi sonucu otoimmün tiroiditle uyumlu idi. Demir, vitamin B12 ve vitamin D eksiklikleri saptanan hasta otoimmün gastroenteropati açısından değerlendirildi. Anti-endomisyum antikor ve doku transglutaminaz IgA düzeyleri yüksekti. Çölyak hastalığı tanısını kesinleştirmek için yapılan mide-duodenum endoskopik incelemesinde mide, bulbus ve antrumu doğaldı. Duodenum 2. kısım mukozasında testere dişi görünümü ve nodüller saptandı ve biyopsi alındı. Patoloji değerlendirmesinde duodenum ve bulbus ÇH ile uyumlu idi. MARSH sınıflamasına göre Tip IIIC olarak belirlendi. Mide antrumunda kronik Helicobacter Pylori gastriti mevcuttu.

Hastanın yaklaşık 10 yıllık sık el yıkama, temizlik yapma ve yaptığı işleri defalarca kontrol etme öyküsü vardı. Özellikle diyabet tanısı aldıktan sonra bu yakınmaları daha da artmıştı. Yakınmalarının artması üzerine ailesinin de isteği ile 2012 yılı Ocak ayında başvurduğu psikiyatri polikliniğinde OKB tanısı konmuş ve sertralin tedavisine başlanmıştı. Psikiyatrik tedaviye başladıktan sonra nispeten azalsa da, eşi tarafından hala sık el yıkadığı ve yaptığı işleri defalarca kontrol ettiği ifade edildi.

Kardeşinde çölyak hastalığı ve ikinci derece bir akrabasında tip 1 DM öyküsü vardı. Annesinde de temizlik ve titizlik takıntısı bulunduğu, fakat tedavi almadığı hastamız tarafından dile getirildi.

Olgumuza diyabet ve ÇH için beslenme ve karbonhidrat sayımı eğitimi verildi. Demir, D ve B12 vitamin eksiklikleri için düzenlenen tedavi sonrasında parathormon düzeyi normale indi.

Tartışma

Birçok bezi tutan otoimmün hastalıkları bulunan olgumuza poliglandüler sendrom tanısı konmuştur. Paratiroid adenomu bulunmayan hastada, D vitamini replasmanı sonrasında normal seviyeye gerilemesi, hiperparatiroidinin D vitamini eksikliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir.^[13] Kortizol ve adenokortikotropik hormon düzeylerinin normal saptanması ile Addison hastalığı dışlanmıştır. Kronik kandida enfeksiyonu, hipoparatiroidi ve Addison hastalığının olmaması ile olgumuzun OPS Tip 1 ve OPS Tip 2 grubuna uymadığı saptanmıştır.

Öte yandan hastamız, serbest T4 ve TSH normal olmakla birlikte anti-TPO ve anti-triglobulin antikoları yüksekliği ve tiroid ultrasonografisi bulguları ile kronik otoimmün tiroiditle uyumlu bulunmuştur. KOT hastalarının çoğu asemptomatik olup ötiroidizm, hipotiroidizm veya hipertiroidizm klinik tablolarının görülebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[3,4] Dilek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, KOT'ye en sık eşlik eden otoimmün hastalık olarak %11,7 oranı ile tip 1 DM saptanmıştır.^[4] Birçok çalışmada gösterildiği gibi olgumuz KOT ve tip 1 DM birlikteliğine örnek teşkil etmektedir.^[3,4]

Klinik ortaya çıkışı heterojen olan ÇH'nın ishal ve abdominal distansiyon gibi tipik bulgularının tip 1 DM hastalarında nadir görüldüğü, sideropenik anemi, kısa boy ve gecikmiş puberte gibi atipik bulguların daha yaygın olduğu saptanmıştır.^[14] Dalgıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gastrointestinal yakınmalar olmadan çölyak hastalığının asemptomatik ya da sessiz seyrebileceği ve serolojik göstergelerle belirlenebileceği gösterilmiştir.^[6] Sadece birinci derece akrabada Çölyak hastalığı olmasının bile ÇH riskini %10 oranında arttırdığı ileri sürülmektedir.^[14,15] Olgumuz tip 1 DM, otoimmün tiroidit ve birinci derece akrabasında ÇH bulunması nedeniyle ÇH yönünden taranmıştır. Gastrointestinal yakınmalar olmadığı halde demir, vitamin B12 ve D eksikliklerinin olması, Çölyak hastalığını düşündürmüştür. Anti-endomisyum antikorunun ve doku transglutaminaz IgA'nın pozitif tespit edilmesi üzerine kesin tanı için gastrik endoskopi yapılmış

ve patoloji sonucu ile Çölyak hastalığı tanısı konmuştur. Otoimmün gastroenteropatinin de eklenmesi ile olgumuzun OPS Tip 3B grubuna uyduğu belirlenmiştir. OPS Tip3, olgumuzda da olduğu gibi orta yaş kadınlarda daha sık olmakla birlikte her yaş grubunda görülebilmektedir.^[3]

Otoimmün poliglandüler sendrom gibi kompleks ve birçok sistemi etkileyen kronik otoimmün hastalığın birlikte olduğu hastaların psikiyatrik açıdan değerlendirildiği çalışmalar bulunmamaktadır. OKB'nin otoimmün poliglandüler sendromdaki sıklığı bilinmemektedir. Fakat tip1 DM gibi ömür boyu insülin kullanma, düzenli diyet ve egzersiz yapma zorunluluğu bulunan hastalarda anksiyete, depresyon ve OKB'nin sık görüldüğü bazı çalışmalarda bildirilmiştir.^[9,16] Olgumuzda da olduğu gibi OKB'si olan hastalarda sıklıkla bulunan kir-pis bulaşma obsesyonu ve el yıkama ve temizlik yapma kompulsiyonunun günlük yaşantılarını etkileyebileceği bilinmektedir.^[11] Kültürel ve sosyal yaşantının da OKB'nin gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir.^[17] Kapalı ve baskıcı bir ortamda büyüyen, ortaokula kadar okuyabilen, çalışmayan, Erzurum'dan İstanbul'a göç eden, maddi imkanları ve aile desteği kısıtlı hastamızın diyabet hastalığını kabullenmek-

te güçlük çekmesinin de OKB'nin gelişiminde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Brady'nin yaptığı araştırmada OKB'nin kronik hastalıklarla birlikteliği nadir bulunmuştur. OKB'ye eşlik eden hastalıkların olduğu durumlarda OKB'nin seyrinin daha şiddetli ve tedaviye daha dirençli olduğu ileri sürülmüştür.^[18] Brady'nin yaptığı çalışmayla uyumlu olarak tedavi almasına rağmen halen yakınmalarının devam etmesi, olgumuzda OKB'nin daha dirençli olduğunu düşündürmektedir.

Bütün bu özellikleriyle olgumuz nadir görülen OPS Tip 3B'ye OKB'nin de eklendiği bir örnek oluşturmuştur. Tüm yaşantısı boyunca insülin kullanan, diyet yapan ve birçok kronik hastalığın yükünü taşıması bu hastaların tanı ve izlemlerinde bütüncül yaklaşımın önemini de ön plana çıkarmaktadır. Hastalık yükünün artması ile birlikte sosyal yaşantıları kısıtlanan bu hastalarda isteksizlik ve bıkkınlık hali oluşabilmekte ve izlemler aksayabilmektedir. Aile hekimlerinin bu hastaların tanı, tedavi ve izlemleri için yeterli bilgi ve donanımda olmasının, gerekli destek ve yönlendirmeleri doğru ve zamanında yapmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 1. Olgumuzun laboratuvar değerleri

Glukoz (70-106 mg/dL)	344	Hemoglobin (11,5-16 g/dl)	9,5
HbA1C (4-6%)	8,4	Hemotokrit (37-47 %)	30,2
C peptit (0,9-7,1 ng/mL)	0,17	MCV (80-100 um ³)	72
Serbest T4 (0,61-1,12 ng/dL)	0,84	Ferritin (11-306 mg/dL)	2,9
TSH (0,27-4,2 uIU/mL)	1,25	Fe (60-80 ug/dL)	6,8
Anti-TPO (0-9 IU/mL)	62	UIBC (155-300 ug/dL)	371,8
Anti-tiroglobulin antikor (0-4 U/mL)	1006,70	TIBC (210-480 ug/dL)	378,6
Paratiroid hormon-PTH (12-88 pg/mL)	132,4	Vitamin B12 (127-505pg/mL)	91
Adenokortikotropik hormon ACTH (0-46 pg/mL)	35,70	Folat (2,33-17 ng/mL)	3,03
Kortizol (6,7-22,6 ug/dL)	11,23	25- Hidroksi vitamin D (11-43 ng/mL)	3,10
Anti-endomisyum antikor (<15:Negatif, >15:pozitif U/mL)	187,22	Doku transglutaminaz IgA (<20:Negatif, >20:pozitif RU/mL)	>200

Kaynaklar

1. Saygılı F. Autoimmune endocrine diseases. *Türkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics* 2010;3:1-5.
2. Gibson DS, Banha J, Penque D, et al. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *J Proteomics* 2010;18:1045-60.
3. Betterle C, Zancetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes. *Acta Biomed* 2003; 74: 9-33.
4. Dilek E, İřcan B, Ekuklu G, Tütüncüler F. Retrospective evaluation of the cases diagnosed as Hashimoto's Thyroiditis. *Çocuk Dergisi* 2000;11: 73-7.
5. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Type 1 diabetes. *Güncel Pediatri* 2007;5:1-10
6. Schilling I, Conrad K, Fussel M et al. Prevalence of type 1 diabetes specific autoantibodies and of certain HLA patterns in celiac disease. *Deutsch Med Wochenshr* 2003;128:185-9.
7. Erdoğan F, Ergür A, Güven M, Gürler A. Ailesel alopesi ve otoimmun poliglanduler sendrom tip 3. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2010;4:229-35.
8. Buysschaert M. Celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:237-40.
9. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, et al. Prevalance of ceeliac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;8:1512-7
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Arlington. VA, American Psychiatric Association 2013. Web.[Access date:1 June 2013]
11. Demet M. M, Deveci A, Deniz F ve ark. The phenomenology and demographic features of obsessive compulsive disorder. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:133-44.
12. Kaçar Döğer F. Non-Hodking lenfomaların sınıflandırılması ve nedenleri. *Türkiye Klinikleri Dahiliye Tıp Bilimleri* 2007;19:21-5.
13. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
14. Tümgör G, Aydoğdu, Çölyak hastalığı-derleme. *Güncel Pediatri* 2005;3.
15. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
16. Santos MA, Ceratta LB, Reus GZ, et al. Anxiety disorders are associated with quality of life impairment in patients with insülin dependent type 2 diabetes: a case-control study. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;24.
17. Türksoy N, Tükel R, Özdemir Ö. Obsesif kompulsif kişilik bozukluğu olan ve olmayan obsesif kompulsif bozukluk hastalarında klinik özelliklerin karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri* 2000;3:92-8
18. Brady CF. Obsessive-compulsive disorder and common comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2014;75:2

Geliş tarihi: 18.06.2014

Kabul tarihi: 01.12.2014

Çevrimiçi yayın tarihi: 18.03.2015

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Dr. Burcu Doğan

e-posta: burcutdogan@hotmail.com