



Akromegali ve Pendred Sendromu Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

Acromegaly and Association with Pendred's Syndrome: A Case Report

Faruk KILINÇ¹, Cüneyt GÖÇMEZ², Fatih DEMİRCAN³, Ali İNAL⁴, Alpaslan Kemal TUZCU¹,
Mehmet Emin BÜYÜKBAYRAM⁵

¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

³Elazığ Özel Çağrı Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

⁴Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁵Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi: Cüneyt GÖÇMEZ / E-posta: gocmez@yahoo.com

ÖZ

Pendred Sendromu, otozomal resesif geçiş gösteren, guatr ve konjenital sağırliğin birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Tiroid bezinde iyodun organifikasyonunda enzimatik bir bozukluk söz konusudur. Organifikasyon bozukluğu hastalık için diagnostik olan perklorat kovma testi ile gösterilmektedir. İşitme kaybı nedeni ile Mondini tipi konjenital malformasyon olarak bildirilmektedir. Kliniğimizde Pendred sendromu tanısı konulan ve sonraki kontrollerinde akromegali tespit edilen ve pür endoskopik endonasal transsfenoidal olarak komplikasyonsuz opere edilen nadir görülen bir olgu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur. Sensorinöral işitme kaybı ve guatr saptanan olgularda, Pendred sendromu akılda bulundurulmalıdır. Nadir olarak görülen iki endokrinolojik hastalık olan Pendred sendromu ve akromegalinin birlikte aynı olguda tespit edilmesi aynı patolojik kökenli veya ayrı birer hastalık olup olmadığını düşünmemizi sağlamıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Pendred sendromu, Guatr, Akromegali, Endoskopik cerrahi

ABSTRACT

Pendred's syndrome is characterized by congenital deafness and goiter and transmitted as an autosomal recessive disease. Thyroid dysfunction is related to an enzymatic defect in the organification of iodine. This defect can be detected by the perchlorate discharge test, which is diagnostic. The deafness is due to a congenital Mondini-type malformation of the cochlea. Pendred's syndrome was diagnosed in our clinic together with acromegaly, a rare coincidence, and follow-up results are presented in light of the current literature.

KEYWORDS: Pendred's syndrome, Goiter, Acromegaly, Endoscopic surgery

GİRİŞ ve AMAÇ

Pendred sendromu doğuştan sensorinöral işitme kaybı ve guatr ile karakterize olan, otozomal resesif geçişli bir sendromdur. Konjenital sağırlik olgularının % 4-10'undan sorumlu olduğu ve insidansının yüzbinde 7.5 ila 10 arasında değiştiği bildirilmiştir. Sendromun etiolojisinde, tiroid bezinde iyodun organifikasyonunda enzimatik bir bozukluk sorumlu tutulmuştur (1). Organifikasyon bozukluğu hastalık için diagnostik olan perklorat kovma testi ile gösterilmektedir. Sendrom, aynı zamanda işitme kaybı nedeni ile Mondini tipi konjenital malformasyon olarak bildirilmektedir. Pendred sendromunda görülen kulağın yapısal anomalileri kohleanın santral kemik spiralinin olmaması (Mondini malformasyonu) ve vestibüler aquedukta genişlemedir. Premortem Mondini malformasyonu radyolojik olarak gösterilememiş. Pendred sendromlu hastalarda bile postmortem histopatolojik incelemeyle malformasyonun olduğu tespit edilmiştir. Pendred sendromunun geni (PDS) 7q31 kromozomu üzerinde yer almaktadır. PDS geni hidrofobik membran proteini olan pendrini kodlar ve

pendrin; tiroid, iç kulak ve böbrekte salgılanmaktadır. Pendrin fonksiyon olarak klor/iyot taşıyıcısıdır (5,6).

Akromegali tanımı ilk olarak 1886 yılında Pierre Marie tarafından kullanılmıştır. Akromegali, büyüme hormonun (GH) aşırı salgınmasına bağlı gelişen bir klinik sendromdur. Klinik sendrom uzun süre aşırı GH ve insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) salgınması sonucu gelişir. Yıllık insidansı %3-4 olup ortalama tanı yaşı 40-45'dir. Etiyolojinin %95'i ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salgınmasına bağlıdır. Tüm hipofiz adenomlarının üçte birini oluşturur ve kadın erkek oranı eşittir. Akromegalinin nadir diğer bir nedeni GH salgılanan hormonun (GH-RH) hipotalamustan aşırı salgınmasıdır. Ayrıca; karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektopik olarak GH-RH ve GH salgılanabilir (9,10).

Yukarıda bahsedilen iki endokrinolojik hastalık olan Pendred sendromu ve akromegalinin birlikte aynı olguda görülmesi, bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce bildirilmeyen nadir bir durumdur. Bu yazıda kliniğimizde Pendred sendromu tanısı alan ve daha sonra akromegali tespit edilen bir olgu

sunulmuştur. Bu iki patolojinin birlikte görülmesi nedeniyle Pendred sendromunun akromegalinin ortaya çıkmasında etiyolojik bir rolünün olabileceğini düşündürdü.

OLGU

Baş ağrısı nedeniyle endokrinoloji kliniğine başvuran 34 yaşında doğuştan sağır ve dilsiz erkek hastanın hikayesinde 9 yıl önce tiroidektomi operasyonu geçirdiği öğrenilmiştir. Serum tiroid hormon testleri; TSH:30 uIU/ml (0,27-4,2), Serbest T4:0.65 pmol/L (12-22), ve Serbest T3:0.27 pmol/L (3,9-6,7), olarak ölçülüp hipotiroidi ile uyumlu bulunmuştur. Olgunun yapılan tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisinde tiroid sol lob normal büyüklükte iken, sağ lob ve isthmusun izlenmediği tespit edildi. Hastaya 50 µCi I-131 ile yapılan iyot uptake testinde, testin 2. saat değeri %9.5 olarak tespit edildi. Ardından perklorat kovma testinde; iyot uptake'i perklorat verilmesini takiben 1. saatte % 28 azalarak %6.8'e ve 2. saatte ise tiroid uptake'nin %36 azalarak %6 olduğu görüldü. Bunun sonucunda, hastadaki patolojinin organifikasyon defekti ile uyumlu olduğu değerlendirildi. Hipotiroidi tedavisi için hastaya L-tiroksin başlandı. Aynı zamanda bu hastanın fizik muayenesinde, akral büyüme ve yumuşak doku şişliği; yüz hatlarında kabalaşma, burunda büyüme, dental problemler dikkat çekmişti. Bu nedenle yapılan hipofizer MR incelemesinde 2x1.8 cm boyutlu makroadenom saptandı (Şekil 1A-D). Laboratuvar bulguları arasında IGF-1 düzeylerinin yüksek olduğu da dikkat çekmekteydi. Bunun üzerine hastaya oral glukoz tolerans testi yapıldı ve en düşük büyüme hormonu düzeyi 1,53 ng/ml olarak saptandı ve olguya akromegali tanısı konuldu. Beyin cerrahi kliniği ile konsülte edilen hastaya pür endoskopik endonasal transsfenoidal cerrahi ile adenomun eksizyonu planlandı ve komplikasyonsuz olarak gerçekleştirildi. Postoperatif kontrolünde IGF-1 ve oral glukoz tolerans testinde GH cevaplarında baskılanma (<1 ng/ml) saptandı. Postoperatif 6. ayda çekilen kontrol hipofiz MR incelemesinde ek bir patoloji görülmedi (Şekil 1A-D).

TARTIŞMA

Bu sendromda iyot metabolizmasında bir bozukluk vardır. Endemik guatr bölgelerinde Pendred sendromu daha sık görülür. Guatr genellikle nodüler olup prepubertal dönemde ortaya çıkmaktadır. Olguların çoğu ötiroiddir, yalnızca 1/3'ü hipotiroidiktir. Guatrın nedeni iyodun organifikasyonundaki enzimatik bir defektir ve sonuçta tiroksin yapımında azalmaya neden olmaktadır (1,7,8). Olgumuzda yaşadığı bölgedeki ebeveynlerinde iyot eksikliğine bağlı bozuklukların sık olduğu ve iyot profilaksisi sonrası bu patolojik durumda düzelmeler olduğu saptanmıştır. Olgumuz 9 yıl önce guatr nedeniyle subtotal tiroidektomi operasyonu geçirmiştir. Olgumuzda hipotiroidi saptanmış olup L-tiroksin tedavisi ile ötiroid hale getirilmiştir.

Pendred sendromu endemik duyma kaybının en sık formu olup herediter işitme kaybının %10 nedenini oluşturmaktadır. Çoğu olguda sağırılık dil gelişimi öncesinde görülmektedir ancak yavaş ilerleyen ve fluktuasyonlar gösteren duyma kaybı da bildirilmiştir. Duyma kaybı travma, enfeksiyon,

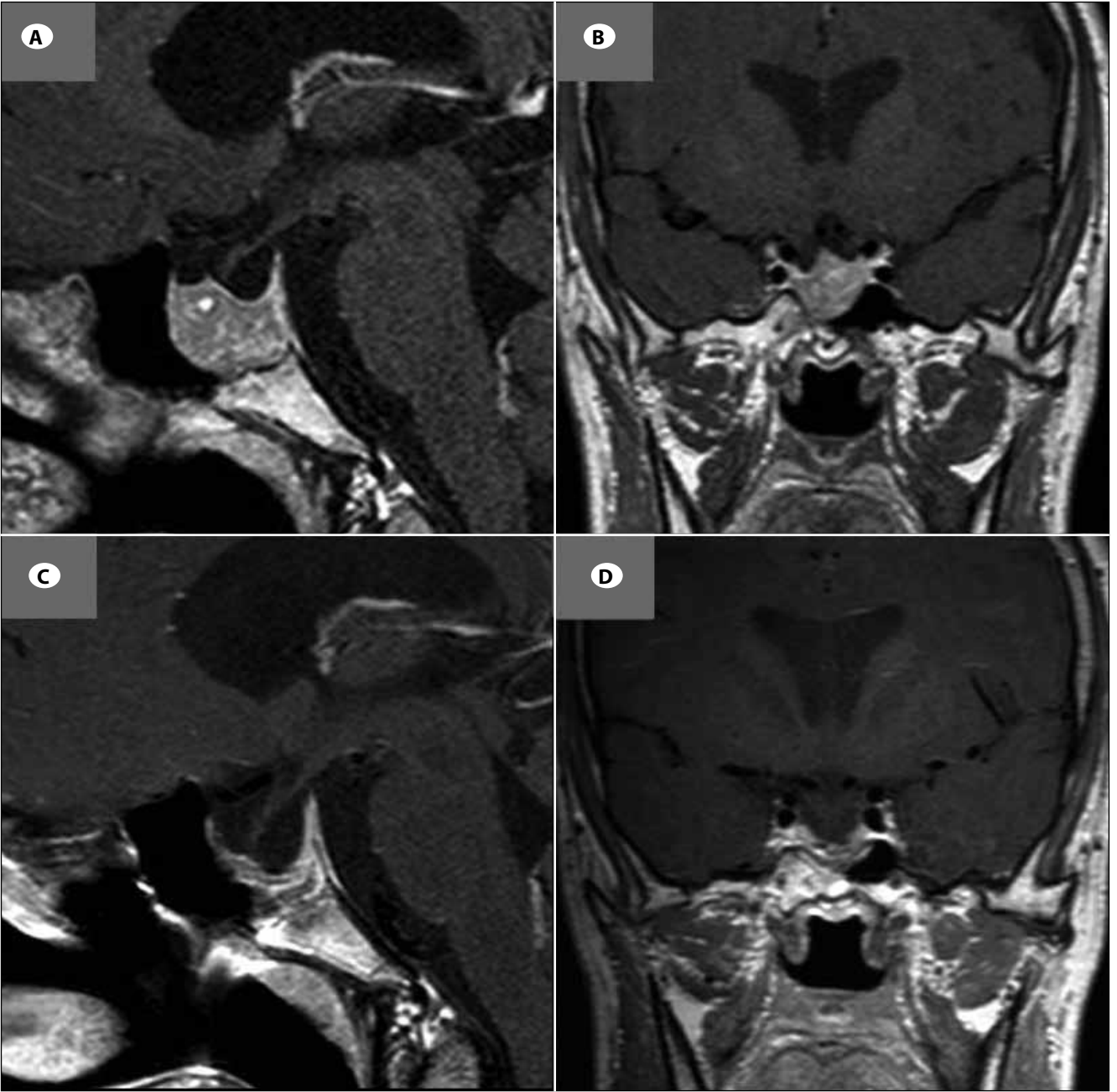
endolenfatik ödem epizodları sonrası da görülebilmektedir. (5,6). Olgumuzda doğuştan beri işitme kaybı olup kulak burun boğaz hastalıkları kliniğimizde de değerlendirilmiş ve yapılan işitme testlerinde tama yakın işitme kaybı olduğu tespit edilmiştir.

Tiroid stimülan hormonun (TSH) aşırı sekresyonu da tiroide büyüme neden olmaktadır. Tedavide, bası semptomları ve malignite ihtimali olan olgularda tiroidektomi uygulanmaktadır. Pendred sendromunda tanı konulur konulmaz tiroksin tedavisi başlanması uygun bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Aynı tedavinin anne ve babasından birinde Pendred sendromu olan tüm bebeklerde yapılması önerilmektedir (2). Olgumuzun anne ve babasında böyle bir patolojinin olmadığı tespit edilmiştir. Hipotiroidiye yönelik tiroid hormon replasman tedavisi verilmiştir.

Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme, hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görsel kampimetri ve sellanın MR veya CT ile değerlendirilmesini içerir. Hastalarda tanı genellikle semptomlar başladıktan 7-10 yıl sonra konmaktadır. Bundan dolayı akromegali tanısı konulur konmaz ve tedavi planlanır planlanmaz ön hipofiz hormonları ve komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Akromegalinin klinik olarak düşünülmesi durumunda biyokimyasal değerlendirme bazal GH, IGF-1 tayini ve 75 gr glukoz yükleme testi ile GH'nun baskılanmamasını içerir. Biyokimyasal tanı GH'nun otonom salgılanmasının değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Bu standart 2 saat süresince 75 gr glukoz ile yapılan şeker yükleme testi sırasında GH ölçümleri ile yapılır (4). Olgumuzda yapılan klinik değerlendirmede akral büyüme ve yumuşak doku şişliği; yüz hatlarında kabalaşma, burunda büyüme, dental problemler tespit edildi. Çekilen hipofizer MR incelemesinde 2x1.8 cm boyutlu makroadenom saptandı. Oral glukoz tolerans testinde en düşük büyüme hormonu düzeyi 1,53 ng/ml olarak saptandı. Bunun sonucunda OGTT testinde GH düzeylerinde baskılanma olmadığı tespit edildi (Normalde 1ng/ml altında baskılanmış olarak kabul edilmektedir).

İlave olarak, artmış GH düzeyleri ile ortaya çıkan klinik değişiklikler ve IGF-1 değerlendirilmelidir. Her ne kadar GH düzeyleri hastalık aktivitesini anlamamıza yardımcı olsa da, çoğu zaman hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez. Bu nedenle doğru tanı koymamız için açık klinik bulguların yanında, hem GH hem de IGF-1 için doğru referans değerlerine de sahip olmalıyız. Hem aktif hastaların remisyon olarak değerlendirilmemesi hem de tedavi olmuş hastaların aktif olarak değerlendirilmemesi için doğru referans değerlerinin saptanması gerekmektedir (4). Olgumuzda yüksek GH düzeyleri ile birlikte IGF-1 düzeyleri de yaşına göre normal değerlerin üzerinde saptandı.

Akromegalide tedavinin amacı GH ve IGF-1 seviyesini düşürmek, oluşan veya oluşabilecek hastalıkları engellemek ölüm oranını azaltmak, oluşan kitle etkisinden hastayı kurtarıp oluşabilecek görme ve nörolojik komplikasyonları engellemektir. Buna ilaveten oluşabilecek olan hipopitüitarizmi tanıyıp hormon ilaveleri yapmak ve normal hipofiz fonksiyonlarını idame



Şekil 1: Hastanın Hipofiz MR Görüntüleri. Preoperatif çekilen **A)** sagittal ve **B)** koronal kesitte kitlenin makroadenom olduğu görülmekte. Postoperatif 6. ay çekilen kontrol MR'ın **C)** sagittal ve **D)** koronal kesitlerinde ise adenomun total rezeksiyonu yapıldığı görülmektedir.

etmek bu nedenle oluşabilecek olan komplikasyonların engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Halen uygulanan 3 modalite tedavide kullanılmaktadır: cerrahi, tıbbi ve radyoterapi olarak adlandırılabilir. Adenomun boyutuna bakılmaksızın cerrahi işlem tedavideki ilk seçenek olmalıdır (11). Olgumuz beyin cerrahi kliniğimizde değerlendirildi. Hastaya pür endoskopik endonasal transsfenoidal cerrahi ile adenomun eksizyonu yapıldı ve komplikasyonsuz olarak gerçekleştirildi. Postop yapılan klinik, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirmede hastada tamamen kür sağlandığı tespit edildi.

SONUÇ

Sensorinöral işitme kaybı ve guatr saptanan olgularda, Pendred sendromu akılda bulundurulmalıdır. Nadir olarak görülen iki endokrinolojik hastalık olan Pendred sendromu ve akromegalinin birlikte aynı olguda tespit edilmesi aynı patolojik kökenli veya ayrı birer hastalık olup olmadığını düşünmemizi sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bilginturan N: Congenital deafness and goitre (Pendred's syndrome). Turk J Pediatr 8:216-218, 1966
2. Elamin A: Goiter and deafmutism. Ups J Med Sci 96(3):213-218, 1991
3. Friis J: The perchlorate discharge test with and without supplement of potassiumiodide. J EndocrinolInvest 10(6):581-584, 1987
4. Ho KY, Weisberger AJ: Characterisation of 24 hour GH secretion in acromegaly: Implications for diagnosis and therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 41:75-83, 1994
5. Johnsen T, Jorgensen MB, Johnsen S: Mondini Cochlea in Pendred's syndrome: A histological study. Acta Otolaryngol (Stockh) 102(3-4):239-247, 1986
6. Johnsen T, Larsen C, Friis J, Hougaard-Jensen F: Pendred's syndrome. Acoustic, vestibular and radiological findings in 17 unrelated patients. J Laryngol Otol 101(11):1187-1192, 1987
7. Morgans ME, Trotter WR: Association of congenital deafness with goitre: The nature of the thyroid defect. Lancet 1: 607-609, 1958
8. Niepomniszcze H, Coleoni AH, Degrossi OJ, Scavini LM, Curutchet HP: Biochemical studies on the iodine organification defect of Pendred's syndrome. Acta Endocrinologica 89:70-73, 1978
9. Melmed S: Clinical manifestations of acromegaly. Upto date. Co.15.1.2007
10. Thorner MO, LeeVance M, Laws ER Jr, Horarh E, Kovacs K: The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM (eds), Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1998:249-340
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Hipofiz hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Ankara: Miki Matbaacılık, 2011:18-24