



Olgu Sunumu

Multipl Skleroz ve Tiroid Hastalıkları: İki Olgu Sunumu ve Literatür Bildirimi

Ayça Gül SUN¹, Kadriye AĞAN¹, Oğuzhan DEYNELİ², Hilal HOROZOĞLU¹, Dilek İnce GÜNAL¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Multipl Skleroz (MS) tedavisinde kullanılan interferonların bilinen yan etkileri arasında tiroid hastalıkları yer alır. MS patogenezinde otoimmunitenin etkinliği bilinmektedir. MS'un tiroiditler gibi diğer otoimmun hastalıklarla birlikteliği izlenirken; MS tedavisinde kullanılan interferonlara bağlı olarak da tiroidit izlenebilir. Özellikle tedavinin ilk yıllarında izlenen tiroidit kliniği genellikle asemptomatik olup; tanı kontrol olarak bakılan laboratuvar tetkikleri ile konmaktadır. Bu yazıda, MS tedavisi için interferon kullanımı sırasında tiroid disfonksiyonu geliştiren iki olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Tiroid Hastalıkları, İnterferon

Multiple Sclerosis and Thyroid Disease: Case Report of Two Patients and Review of The Literature

Abstract

Thyroid disease is a frequently seen side effect during interferon treatment of Multiple Sclerosis (MS). Autoimmunity is a well-known pathogenetic factor of MS. Tyhroiditis, and other autoimmune diseases may be seen together with MS. Also, thyroiditis may be caused by interferon treatment for MS. This side effect is especially, diagnosed in first year of the treatment. Patients with thyroid disease are usually asymptomatic and diagnosed by laboratory findings. In this report, we describe two MS patients with interferon treatment; one with subclinical hypothyroidism and one with thyrotoxicosis due to drug induced thyroiditis.

Keywords: Multiple Sclerosis, Thyroid Disease, Interferons

GİRİŞ

Günümüzde moleküler biyolojinin, genetiğin, immunolojinin ve hücre biyolojisinin gelişmesine rağmen Multipl Skleroz (MS) etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. MS etyolojisinde, genetik, ailesel faktörler ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Hastalığın patogenezinde, infeksiyon tarafından tetiklenen inflamatuvar otoimmun sürecin yer aldığı literatürde bildirilmiştir. Bu sürece genetik yatkınlığın etkinliği belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. MS ile birlikte otoimmun hepatit, tip 1 diabetes mellitus

ve otoimmun tiroidit görülebilir. MS ile otoimmun tiroiditin birlikte görülme olasılığı % 0.7 ile %1.5 arasındadır⁽²⁰⁾. Diğer taraftan tedavide kullanılan İnterferon beta 1b ve 1a ile ortaya çıktığı düşünülen tiroid disfonksiyonu % 8.3 ile %33 arasında bildirilmiştir⁽⁵⁾. Tiroid hastalığı ortaya çıkan MS vakalarının; yarısından çoğu asemptomatik olup; semptomatik hasta oranı sadece % 8'dir⁽¹⁾. Bu yazıda interferon tedavileri süresince farklı tipte tiroid disfonksiyonu oluşan iki olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1:

Relaps ve remisyonlarla giden MS tanılı 27 yaşındaki kadın hastaya, immunmodulatuvar tedavi olarak gün aşırı interferon beta1- b (Betaferon; Schering; Berlin, Almanya) 8 MIU subkutan başlandı. Hastanın, tedavi öncesinde tiroid ile ilgili şikâyetleri yoktu ve tiroid fonksiyon testleri T3 159.6pg/dl (1.5- 4.1), T4 8.66 ng/dl (0.932- 1.71), TSH 0.852 uIU/ml (0.27- 4.2) olarak bulundu. Tedavisinin üçüncü ayında serbest T3: 7.17 pg/dl (1.5- 4.1), serbest T4: 2.04 ng/dl (0.932- 1.71), TSH: < 0.005 uIU/ml (0.27- 4.2), Antitiroglobulin antikoru: 1247 IU/ ml (0.00- 115), Tiroid Peroksidaz Antikoru 408.6 IU/ ml (0- 34) olarak saptandı. Klinikte çarpıntı dışında şikâyeti olmayan hastanın, laboratuvar değerleri hipertiroidi bulguları ile uyumlu olması üzerine yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid parankimi heterojen, tiroid sintigrafisinde aktivite dağılımı her iki lobda hafif heterojen ve sol lobda daha belirgin olmak üzere aktivite tutulumunda azalma izlendi. Hasta, ilaca bağlı tiroidit olarak kabul edildi. Tirotoksikozaya bağlı gelişen çarpıntı ve tremor yakınmalarını kontrol etmek amacıyla hastaya propranolol (Dideral; Sanofi- Synthelabo; Guildford, İngiltere) 2x20 mg tablet başlandı. İzleminde başlangıçta baskılı olan TSH değeri 6. ayda normal aralığa geldi (TSH: 1.5 uIU/ml-6. ay).

Olgu 2:

Onaltı yıldır relaps ve remisyonlarla giden MS tanılı 44 yaşındaki kadın hastanın, immunmodulatuvar tedavisine takibinin altıncı yılında başlandı. Haftada bir interferon beta1- a (Avonex; Biogen; Cambridge, Amerika Birleşik Devletleri) 0.3 mg IM tedavisinin başlangıcında tiroid fonksiyon değerleri normaldi. Tedavisinin beşinci yılında bakılan kontrol TSH: 8.38 uIU/ml (0.27- 4.2), serbest T3: 2.29 pg/dl (1.5- 4.1), serbest T4: 0.79 ng/dl (0.932- 1.71) değerleri olması üzerine ilaca bağlı

subklinik hipotiroidi düşünülerek levotiroksin sodyum (Tefor; Abdi İbrahim; Türkiye) 1x 0.05 mg tablet başlandı.

TARTIŞMA

İnterferonlar (IFN) , ilk olarak 1957'de Isaacs ve Lindeman tarafından viral karşılaşma ile üretilen faktör olarak tanımlanmıştır⁽⁹⁾. Günümüzde, farklı protein ailesinden olduğu; üç boyutlu yapısı ve aminoasit dizisi ile yüksek derece homoloji gösterdiği biliniyor. IFN' lar immunogenetik yapıları ve plazma membranına bağlanma özelliklerine göre iki major subgruba ayrılırlar. Tip I IFN' ların hepsi aynı özellikteki reseptöre bağlanırlar ve bunlar lökositler tarafından sentezlenen IFN α ve IFN ω ; fibroblastlar tarafından sentezlenen IFN β ' ı içerirler. Farklı reseptöre bağlanan tip II IFN, IFN γ 'dır. Tip I IFN' ların sentezi virüslere karşı çift sarmal RNA, polipeptidler veya sitokinler tarafından indüklenir⁽¹⁵⁾. Zaman içinde etkisi klinik olarak kanıtlanarak; IFN β ' ların relaps ve remisyonlarla seyreden Multipl Skleroz (MS) ve ikincil ilerleyici MS tedavisinde kullanılmaya başlanması ile tip I IFN' ların yan etkileri tanımlanmaya başlandı. IFN β ' nın en sık gözlenen yan etkileri grip benzeri sendrom ve enjeksiyon bölgesinde inflamatuvar reaksiyondur. Bunlar sıklıkla geçici yan etkilerdir. Ciddi löko- trombositopeni, hepatit, depresif sendrom ve tiroid hastalıkları nadir görülmekle birlikte bildirilmiş diğer yan etkilerdir⁽⁵⁾.

Tip I IFN'lar immun regülatör sistemi module ederek sitokinlerin salınımına ve otoimmun hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. IFN alfa ve IFN beta kullanımında otoimmun hastalıklar görülmekle birlikte bu etkinin oluş mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. IFN alfa' ya bağlı tiroid disfonksiyonu, tiroid- inhibitör sitokinler ve/ veya tiroiddeki sitotoksik lenfositlerin aktivasyonun uyarılması sonucu geliştiği düşünülür. IFN' lar makrofajların farklılaşmasını ve proinflamatuvar

sitokinlerin [IL- 1 ve tümör nekroz faktör α (TNF α)] üretimini arttırlar. Ayrıca immunglobulinlerin yüzey reseptörlerinin (Fc reseptörleri) artışını indüklerler. Sitokin üretimi ve antikor bağımlı sitotoksite ile makrofajlara antijen sunumu ve “Natural Killer” hücrelerin sitotoksik aktivitesi artar. Sonuç olarak tip I IFN' ların etkileri B lenfositlerin artışı, farklılaşması ve antikor sentezi üzerinedir.

Destruktif tiroidit (geçici veya kalıcı hipotiroidi ile seyreden erken tirotoksikoz)' in oluşumunda iki hipotez mevcuttur. Birincisi, aktive sitotoksik lenfositlerin tiroidi infiltre etmesi ve tip I IFN' lar tarafından MHC sınıf I moleküllerin uyarılmasıdır. Diğeri ise; in vivo olarak gösterilen sitokin (TNF- α , IL- 1, IL- 6, INF γ) regülasyonunda dengesizliktir. Mekanizması ne olursa olsun sonuç foliküler tiroid hücreleri üzerine toksik etkidir. Bu da tiroid sintigrafisinde düşük radyoaktif iyod uptake' in ve serum tiroglobulin seviyesinde artışın sebebinin açıklar. Tip I IFN' ların tiroid hücrelerinin iyod alımını, dolayısı ile tiroksin sekresyonunu engellediği in vivo ve insan tiroid hücre kültürleri ile gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Yamazaki ve ark.⁽²¹⁾ in vitro olarak IFN a ve IFN b ' nin insan tiroid hücrelerinde radyoaktif iyot (I^{125}) ile organifikasyonun inhibe olduğunu göstermiştir. Tüm bu bulgularla, interferonların tiroid fonksiyonları üzerine direkt etkisinin, otoimmunité ve sitotoksite olduğu düşünülmektedir. Tip I IFN tedavisi sonucu oluşan tiroid hastalıklarında otoimmun reaksiyon veya immun sistem disregülasyonu söz konusudur. IFN b tedavisi süresinde gözlenen tiroid hastalıklarında otoimmun reaksiyon izlenir. IFN tedavisi alan hastalarda görülen hipotiroidi, tiroid otoimmunitesi olmaksızın iyot organifikasyonunda direkt inhibitor etki sonucu gelişir. Direkt sitotoksite sonucu ise geçici hipertiroidi gelişmesi beklenir.

IFN α ve IFN β kullanan hastalarda özellikle otoimmunitéye bağılı olmak üzere, hipertiroidi veya hipotiroidi olsun tiroid

hastalıkları (% 8,3- 33) bildirilmiştir^(3,5). IFN tedavisinde tiroid hastalıklarının gözlenme riski kadınlarda daha yüksektir. Yapılan kontrollü prospektif çalışmalar da göstermiştir ki; kadın kontrollere göre kadın MS'lu hastalarda tiroid hastalıkları üç kat daha fazladır^(4,15). Tiroid disfonksiyonu, vakaların %92'sinde subklinikdir Multipl skleroz alt grupları ile tiroid hastalığı geliştirme sıklığı açısından fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu hastaların diğér MS hastalarına göre daha ileri yaşta olduğu, ancak hastalık süresi ve EDSS (Expanded Disability Status Scale) ile bir ilişkinin bulunmadığı izlenmiş ve %56 oranında geçici olduğu tespit edilmiştir. Hastalık vakaların %68'inde tedavinin birinci yılında izlenir⁽¹⁾. Hangi disfonksiyonun daha sık görüldüğü ile ilgili veriler net değildir. Monzani ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ literatür derlemesinde hipotiroidi (%3.9), hipertiroididen (% 2.3) daha sık olarak rapor edilirken; Kreisler ve arkadaşları ise⁽⁵⁾ hipertiroidiye hipotiroididen daha sık rastladıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tiroid hastalığı ikincil ilerleyici MS hasta grubunda %2, tekrarlayan ataklarla giden MS hasta grubunda %0,8 olarak izlenmiştir ve istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmamıştır.

Diğér taraftan, bilinen odur ki; MS organ spesifik olsun ya da olmasın diğér otoimmun hastalıklara özellikle de tiroid patolojilerine eşlik edebilir (prevelans %16)^(13,15). MS hastalarının serumlarında görülen çeşitli antikorlar hastalığın aktivitesi ile ilgili olarak artarlar⁽¹⁵⁾. MS hastalarında tiroid antikor yüksekliği görülme oranı %4–22 arasındadır⁽¹⁵⁾. Bazalde tiroid otoimmunitesi olan hastaların %37,1'inde tiroid disfonksiyonu görülürken; bazali normal olan hastalarda bu oran %6.2dir. MS hastalarında hipotiroidizm hipertiroidizmden daha sık görülür⁽¹⁶⁾. Hipotiroidizmlerin çoğunda etyoloji Hashimoto tiroiditi olduğu için MS ve tiroid hastalıkları arasında bağlantı her iki hastalığında otoimmün kökenli olması ile anlaşılabilir⁽⁴⁾.

Bu yazıda sunulan iki olguda gelişen iki farklı tip tiroid patolojisi iyatrojenik olarak gelişen tiroid hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Bu tür olgularda ciddi tiroid hastalığı izlenmediği sürece IFN tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir⁽⁵⁾. IFN tedavisi kesilsin veya kesilmesin spontan rezolusyon % 60 oranında izlenir⁽¹⁵⁾. Bizim sunumuzda da hastalarda IFN tedavisinde değişiklik yapılmadan; tiroid hastalığına spesifik tedavi verilmiştir.

IFN beta 1-a ve IFN beta 1-b arasında tiroid hastalığına yol açma riski açısından fark gösterilememiştir^(1,5). Tiroid hastalığı ve IFN ile ilgili literatürdeki vaka sunumları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Özellikle tedavinin ilk yılında gözlemlenen tiroid fonksiyon bozuklukları açısından MS hastaları tiroid patolojileri açısından IFN tedavisi öncesinde ve süresince takip edilmelidir. Olgu 1'de hipertiroidinin kliniği daha semptomatik olduğu için erken dönemde tanınmıştır. Olgu 2' de hipotiroidi kliniğinde izlenen yorgunluk, güçsüzlük gibi şikâyetlerin MS' te de sık olması nedeni ile hipotiroidi tanısı gecikmiştir. Özellikle önceden otoimmün zeminin olduğu hastalar IFN alfa ve beta tedavisi ile hipo ve hiper tiroidizm gibi tiroid hastalıkları için daha risklidirler. Bu nedenle MS' lu hastaların izleminde tiroid hastalıklarının semptomları açısından sorgulama, tiroid antikorlarının ve fonksiyon testlerinin takibi unutulmamalıdır.

Tablo 1: Literatürde bildirilen IFN beta kullanan MS hastalarında tiroid hastalıkları

	Hasta sayısı	Tiroid Hastalığı	İnterferon Beta (IFN)
1997 Schwid SR (19)	1	Graves Hastalığı	IFN beta 1b
1998 Rotondi M (17)	1	MNG	IFN beta 1b
	3	Anti- TPO antikor (+)	
1998 Martinelli V (11)	5	Antitiroid antikor (+)	IFN beta
1999 Kreiss Y (6)	1	Subakut Tiroidit	IFN beta 1a
2000 McDonald ND (12)	2	Otoimmün hipotiroidi	IFN beta 1b
2000 Rotondi M (18)	1	Graves Hastalığı	IFN beta 1b
2000 Monzani F (14)	6	Subklinik hipotiroidi	IFN beta 1b
	3	Transient hipertiroidi	
	2	Antitiroid antikor (+)	
2001 Durelli L (2)	13	Tiroid değişiklikleri	IFN beta 1b
	7	Tiroid otoantikor (+)	
2003 Kreisler A (5)	5	Hipertiroidi	IFN beta 1a/ IFN beta 1b
	2	Hipotiroidi	
	2	Anti- TSH reseptör antikor (+)	
	2	Anti-TPO antikor(+)	
2004 Lange-	1	Graves Hastalığı	IFN beta 1b

Asschenfeldt C (8)			
2005 Caraccio N (1)	25	Tiroid Hastalığı	IFN beta 1a/ IFN beta 1b
2006 Laaribi O (7)	1	Tiroidit	IFN beta
Yazıdaki olgular	1	Hipotiroidi	IFN beta 1a
	1	Hipertiroidi	IFN beta 1b

İletişim:

Kadriye Ağan

E-mail: kagan@marmara.edu.tr**Gönderilme tarihi:** 28 Mart 2007**Revizyon Tarihi:** 04 Haziran 2007**Kabul Tarihi:** 03 Ağustos 2007**The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2008**

This e-journal is run by Ege University

Faculty of Medicine,

Dept. of Neurological Surgery, Bornova,

Izmir-35100TR

as part of the Ege Neurological Surgery

World Wide Web service.

Comments and feedback:

E-mail: editor@jns.dergisi.orgURL: <http://www.jns.dergisi.org>

Journal of Neurological Sciences (Turkish)

Abbr: J. Neurol. Sci.[Turk]

ISSNe 1302-1664

KAYNAKLAR

1. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Pasquali L, Iudice A, Murri L, Ferrannini E, Monzani F. Long-term follow-up of 106 Multiple Sclerosis Patients Undergoing Interferon beta 1a or 1b therapy: Predictive Factors of Thyroid Disease Development and Duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4133-4137.
2. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3525-32.
3. Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, Oda Y, Waguri M, Miyagawa J, Kono N, Kuwajima M, Matsuzawa Y. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 922-926.
4. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 53: 883-5.
5. Kreisler A, De Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Combelles M, Vèrier A, Hautecoeur P, Vermersch P. Multiple Sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 154-157.
6. Kreiss Y, Cohen O, Pras E, Achiron A. Subacute thyroiditis in a patient with MS treated with interferon beta-1a. *Neurology* 1999; 53: 1606.
7. Laaribi O, Marrakchi A, Msyah L, Hafidi A. Beta interferon and thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67: 42-4.
8. Lange-Asschenfeldt C, Boor S, Kahaly G.J, Thomke F. Autoimmune functional disorders of the thyroid during interferon-beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis. Case report and literature review. *Nervenarzt* 2004; 75: 589-94.
9. Lindenmann J, Burke DC, Isaacs A. Studies on the production, mode of action and properties of interferon. *Br J Exp Pathol.* 1957; 38: 551-62.
10. Ludwin SK. The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 305-18.
11. Martinelli V, Gironi M, Rodegher M, Martino G, Comi G. Occurrence of thyroid autoimmunity in relapsing remitting multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta treatment. *Ital J Neurol Sci.* 1998; 2: 65-7.
12. McDonald N.D, Pender M.P. Autoimmune hypothyroidism associated with interferon beta-1b treatment in two patients with multiple sclerosis. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 278-9.
13. Monzani F, Caraccio N, Meucci G, Lombardo F, Moscato G, Casolaro A, Ferdeghini M. Effect of 1-year treatment with interferon-B 1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Endocrinology* 1999; 141: 325-331.
14. Monzani F, Caraccio N, Casolaro A, Lombardo F, Moscato G, Murri L, Ferrannini E, Meucci G. Long-term interferon beta-1b therapy for MS: is routine thyroid assessment always useful? *Neurology* 2000; 55: 549-52.
15. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med* 2004; 3: 199-210.
16. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli R.M, Berghold A, Reisecker F, Koltringer P, Archelos J.J. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 672-5.
17. Rotondi M, Oliviero A, Profice P, Mone C.M, Biondi B, Del Buono A, Mazziotti G, Sinisi A.M, Bellastella

- A, Carella C. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis. J Endocrinol Invest. 1998; 21: 748–52.*
- 18.** *Rotondi M, Mazziotti G, Biondi B, Manganella G, Del Buono A.D, Montella P, di Cristofaro M, Di Iorio G, Amato G, Carella C. Long-term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves' disease. J Endocrinol Invest 2000; 23: 321–4.*
 - 19.** *Schwid S.R, Goodman A.D, Mattson D.H. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. Arch Neurol 1997; 54: 1169–90.*
 - 20.** *Seyfert S, Klapps P, Meisel C, Fischer T, Junghan U. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. Acta Neurol Scand. 1990 Jan; 81(1):37-42.*
 - 21.** *Yamazaki K, Kanaji Y, Shizume K, Yamakawa Y, Demura H, Kanaji Y, Obara T, Sato K. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of 125I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993; 77: 1439-1441.*