

# Allojeneik hematopoietik hücre naklinde gözlenen tiroid fonksiyon bozuklukları

Thyroid dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Bilge Ceydilek<sup>1</sup>, Mutlu Arat<sup>2</sup>, Murat Faik Erdoğan<sup>3</sup>, Hamdi Akan<sup>2</sup>, Gürbüz Erdoğan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Allojeneik hematopoietik hücre nakli (AHHN) sırasında kullanılan yüksek doz kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlama yöntemi tiroid fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir. Bu çalışma, AHHN uygulanan hastalarda nakil sonrası dönemde gelişebilecek tiroid fonksiyon bozukluklarını tanımlamak amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Ortalama takip süresi 16 ay (1-38 ay) olan 68 olgu retrospektif olarak incelendi. **Bulgular ve Sonuç:** Nakil sonrası ilk altı ay içerisinde üç hastada antikor negatif tirotoksikoz geliştiği görüldü. Bunların ikisi düşük, biri ise yüksek uptakeliydi.

Anahtar sözcükler: **allojeneik hematopoietik hücre nakli, tiroid fonksiyon testleri, tirotoksikoz**

**Purpose:** High dose chemotherapy and total body irradiation during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHCT) may cause changes on thyroid functions. This study aims to define thyroid dysfunction may occur during posttransplant period.

**Materials and Methods:** 68 cases with a median follow-up time of 16 months were examined retrospectively.

**Results and Conclusion:** It is observed that three patients have developed antibody negative thyrotoxicosis in first six months of the posttransplant period. Two of these patients were associated with a low uptake and one of them was with a high uptake.

Key words: **allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, thyroid function tests, thyrotoxicosis**

**A**llojeneik hematopoietik hücre nakli (AHHN) ülkemizde hematolojik malignitelerin tedavisinde hem erişkin, hem de çocuk hastalarda kullanılmakta olan bir yöntemdir. Bu işlemde kullanılan yüksek doz kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlama yöntemi tüm organ sistemlerini etkileyebilmektedir. Endokrin bezlerde klinik veya subklinik birçok etki beklenebilir. Hematopoietik hücre nakli uygulanan hastalarda tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler bugüne kadar pek çok çalışmada incelenmiştir. Çoğu seride en sık görülen durumlar hipotiroidizm ve hasta ötiroid sendromu olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız AHHN uygulanan hastalarımızda nakil sonrası dönemde gelişebilen tiroid fonksiyon bozukluklarını tanımlamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Hematoloji B.D. Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde 1999-2002 yılları arasında AHHN uygulanan 68 olgunun retrospektif olarak işlem öncesi ve sonrası tiroid statüleri değerlendirilmiştir. Hastalar, transplant öncesi ve sonrası Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D. tarafından konsülte edilmişler, sorunlu hastalar da izleme alınmıştır. Ele alınan 68 olgunun ortalama yaşları 32(14-50), erkek/kadın oranı 38/30'dur. Hastalara HLA tam uygun kardeş vericilerinden, Endoksan (120mg/kg)-Busulfan (16mg/kg) hazırlık rejimi kullanılarak, kemik

Geliş tarihi: 31.08.2005 • Kabul tarihi: 07.04.2006

İletişim adresi

Dr. Bilge Ceydilek  
Kısıklı sok. 4/6 Akdere-Ankara  
Tel : (505) 263 58 53  
E-posta adresi: bilge\_neydilek@myynet.com

**Tablo 1.** Tirotoksikozlu üç olgunun klinik bilgileri

Değişkenler	Olgu-1	Olgu-2	Olgu-3
Yaş	31	31	43
Cinsiyet	K	K	E
Tanı	KML	KML	KML
Kök hücre kaynağı	Periferik kök hücre	Kemik iliği	Kemik iliği
Kronik GVHH	Var	var	var
Tirotoksikoz tanısı konan ay	6. ay	2. ay	5.ay
Ötiroid duruma geldiği ay	10.ay	6.ay	7.ay
TSH	0,01	0,004	0,039
Tirotoksikoz tanısı konduğu sırada	sT <sub>3</sub> 7,09	5,74	6,3
	sT <sub>4</sub> 24,73	16,4	19,7
Tiroid Sintigrafisi	Yüksek uptake	Düşük uptake	Düşük uptake

**KML:** kronik miyelositer lösemi, **GVHH:** graft versus host hastalığı

iliği (n=31) ve periferik kök hücre (n=37) nakli uygulanmıştır. Hastaların rutin takipleri sırasında, nakil öncesi ve sonrası sensitif TSH (sTSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) düzeyleri, tiroid otoantikoları değerlendirilmiş, gerektiğinde tiroid ultrasonografi (USG) ve sintigrafileri istenmiştir. Ortalama, nakil sonrası takip süreleri 16 ay (1-38)'dir.

## Sonuçlar

Hastaların nakil öncesi değerlendirmesinde bir olguda klinik hipertiroidi, iki olguda sT3 düşüklüğü, bir olguda antitiroglobulin antikor (antiTg) ve bir olguda da antitiroid peroksidaz antikor (antiTPO) yüksekliği saptanmıştır. Hastaların nakil sonrası dönemde yapılan değerlendirmelerinde 14 olguda sTSH düşüklüğü gözlemlendi. Bunların 11'inde sTSH düzeylerindeki supresyon 0.1-0.35 mIU/L değerleri arasındaydı. Bu durum hastaların kullandığı tiroid dışı medikasyonun etkisi, kronik hastalık, depresyon ve anksiyete gibi sebeplere bağlandı. Bu onbir olgunun takibinde sTSH'nın spontan düzeldiği gözlemlendi. Üç olguda posttransplant 2, 5 ve 6. aylarda ilk ikisi düşük uptake'li, sonuncusu yüksek uptake'li tirotoksikoz gelişti. Üç olguda da otoantikolar negatif olarak saptandı. (Tablo 1) Düşük uptake'li iki olgunun sadece beta bloker ile takibi sonucu 2-4 ay içinde ötiroid oldukları ve ötiroid kaldıkları izlendi. Yüksek uptake'li olgunun tiroid parankimi minimal heterojendi. Bu hastaya karaciğer fonksiyon bozukluğu sebebi ile antitiroid tedavi verilemedi ve üç ay içinde spontan olarak ötiroid olduğu izlendi. Bunlardan başka iki olguda anti-Tg ve bir olguda da anti-TPO yüksekliği saptandı. Anti-TPO yüksekliği olan hastanın tiroid USG sonucu kronik tiroidit ile uyumluydu ve nakil öncesi de kronik tiroiditli bir hasta olduğu gözlemlendi.

## Tartışma

Literatürde, AHHN sonrası tiroide ait en sık görülen anormallikler hipotiroidi ve "hasta ötiroid sendromu"dur (1-4). Takip süresi arttıkça hipotiroidi görülme sıklığı da artmaktadır (5). Hazırlık rejimi olarak radyoterapi (RT) alanlarda hipotiroidi daha sık görülmektedir (3-5). Bizim serimizdeki hastaların hiçbirinde hazırlık rejimi olarak RT kullanılmamıştır. Bir yayında hasta ötiroid sendromunun kötü prognoz işareti olduğu rapor edilmiştir (1). Kendi serimizde hiç hasta ötiroid sendromu saptamadık. Bugüne kadarki yayınlarda tirotoksikozdan daha az söz edilmektedir. Tirotoksikozların hepsi AHHN sonrası görülmüş olup, çoğunlukla nakil sonrası ilk 6 aylık sürede saptanmıştır (6). Nakil sonrası erken dönemleri kapsayan çalışmaların sayısı çok azdır. Bir çalışmada hastada gelişen tirotoksikozun kronik GVHH (Türkçeleştirecek) ye bağlı olabileceği söylenirken, 57 hastadan 8'inde tirotoksikoz görülen diğer bir çalışmada GVHH ile bir ilişki kurulamamıştır (6). Çalışmamızda saptanan 3 tirotoksikozluda da kronik GVHH gelişmiştir. Yüksek uptake'li tirotoksikoz bulunan tek olguda antikorların negatif olması beklenmeyen bir durumdur. Hastada kullanılan yüksek doz immünsüpresif tedavi ya da gelişmiş olan kronik GVHH antikor negatifliğinden sorumlu olabilir. Literatürde posttransplant antikor pozitif tirotoksikozlu olgular da bulunmaktadır (7). Düşük uptake'li tirotoksikozlar, hastalarda sık tekrarlanan görüntüleme yöntemleri ve/veya cerrahi antisepsi amacı ile kullanılan iyotlu kontrast ve/veya antiseptik maddelere bağlı olabilir. Ülkemizde başlatılan iyot profilaksisinin de burada etkisi olabilir. Tirotoksikozların kronik GVHH ile ilişkisi olup olmadığının anlaşılmasında, otolog hematopoietik hücre nakli uygulanan hastaların da incelenmesi faydalı olacaktır. Ayrıca hastalarda erken dönemden başlayarak sık aralıklarla tiroid fonksiyonlarının takibinin yapılması da saptanan fonksiyon bozukluklarını daha iyi açıklayacaktır.

### Kaynaklar

1. Vexiau P, Castiglioni PP. The euthyroid sick sendrome incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. British Journal of Haematology 1993; 85:778-782.
2. Tauchmanova L, Selleri C. High prevalence of endocrine dysfunction in long term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for haematologyc diseases. Cancer 2002; 95:1076-84.
3. Toubert ME, Socie G, Gluckman E. Short and long term follow up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. Br. J. Haematol. 1997; 98:453.
4. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK. Thyroid dysfunction among long term survivors of bone marrow transplantation. Am. J. Med. 1982; 73:688.
5. Serafino L, William A. Thyroid and pituitary function followig allogeneic bone marrow transplantation. Arch. Intern. Med. 1988; 148:1066-1071.
6. Kami M, Tanaka Y. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. Transplantation. 2001; 71:406-411.
7. Mulligan SB, Joshua DE, Joasoo A et al. Autoimmune hyperthyroidism associated with chronic graft versus host disease. Transplantation. 1987; 44:463.