

УЧЕСТАЛОСТ ХРОНИЧНОГ ЛИМФОЦИТНОГ (HASHIMOTO) ТИРОИДИТИСА У CUSHINGOVOM СИНДРОМУ

Зорана Пенезић, Светлана Вујовић, Милош Жарковић, Бодо Трбојевић, Милка Дрезгић

Хиперкортицизам супримује тироидну осовину, тако да је ниво тироксина, тријодтиронина и ТВГ сниден, уз нормалан ТSH.¹ Низак ниво тироксина делимично је објашњен снидењем ТВГ; сниден Т3 и повишен рТ3 последица су инхибиције јодотиронин 5 α -дејодиназе. Ниве средње вредности ТSH током 24h последица су смањења амплитуде пулсева и губитка ноћног пораста секреције. Болесници са Cushingovim синдромом често имају благ хипотироидизам који се по излечењу коригује. Нађена је и повећана преваленца нодуса штитасте длезде,² као и честа појава егзофталмуса у активном Cushingovom синдрому.³ Описан је и маскирани аутоимуни тироидитис који се по излечењу CS испољава.⁴⁻⁸ Циљ овог рада био је да се испита учесталост Hashimoto тироидитиса у нашој групи пацијената са Cushingovim синдромом.

ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОДЕ

Обрађен је 21 болесник, 17 дена и 4 мушкарца, са потврђеним Cushingovim синдромом. Просечна старост пацијента била је $38,51 \pm 13,28$ година, а ВМI $28,67 \pm 4,56$ kg/m². Дијагноза ендогеног хиперкортицизма постављена је на основу анамнезе, клиничке слике и стандардног сета дијагностичких тестова. Коришћени су одређивање нивоа поноћног кортизола и нискодозни Dexamethason супресиони тестови. Диференцијална дијагноза спроведена је одређивањем нивоа АСТН, конвенционалним високодозним dexamethason супресионим тестом и СТ/MR снимањем хипофизе, односно надбубредних длезда. По спроведеном оперативном лечењу, патохистолошки налаз потврдио је АСТН секретујући аденом хипофизе у 15 болесника, а кортизол секретујући аденом надбубредне длезде у 6 пацијената. Није било знакова обољења штитасте длезде пре хируршког лечења хиперкортицизма.

Постоперативно, по постизању нормалног нивоа кортизола у серуму, одређиван је ниво тироксина, ТSH, антимиросомска (McAb) и антитиреоглобулинска антитела (TgAb). Коришћени су комерцијални китови произвођача: тироксин-RIA (INER-Земун); ТSH-IRMA (INER-Земун); TgAb и McAb – индиректна имунофлуоресценција (INER-Земун). Нормалне вредности за ниво тироксина су 55–160 nmol/L, а за ТSH 0–9 IU/L. TgAb сматрана су позитивним детектована при разбладењу 1:100 и више, а McAb детектована при разбладењу 1:100 и више. Вредности су изражене као средња вредност \pm SD.

Резултати

Од 21 испитаног у 3 пацијента детектован је поремећај функције штитасте длезде. Код два пацијента (1 дена и 1 мушкарац) са АСТН секретујућим аденомом хипофизе, постоперативно развија се јатрогена хипотиреоза као последица ТSH дефицита. Ниво тироксина био је 37, односно 41 nmol/L, а ТSH 0,35 односно 0,60 IU/L. Титар TgAb и McAb био је несигнификантан.

Једна пацијенткиња са АСТН-зависним Cushingovim синдромом постоперативно развија клиничку слику хипотиреозе. Тироксинемиа и вредност ТSH указују на постојање примарне

хипотиреозе (TSH=70 IU/L; T4 = 32 nmol/L), што је уз позитиван титар антимицросомских и антитиреоглобулинских антитела (TgAb = 1:400; McAb = 1:3500) протумачено као последица тироидитиса и због чега је уведена супституциона терапија 2,2 µg/kg левотироксина.

Код преосталих 17 пацијената просечан ниво тироксина био је $98,78 \pm 28,41$ nmol/L, а TSH $1,92 \pm 1,65$ IU/L. Титар TgAb и McAb био је несигнификантан.

Дискусија

Хронични лимфоцитни тироидитис је аутоимунска тироидна болест која се одликује појавом хелијског аутоимунитета у тироидној длезди и често аутоантителима према тироидној пероксидази и тироглобулину, према томе спада у типичне орган специфичне аутоимунске болести.⁹ Упадљива је повезаност Hashimoto тироидитиса и других аутоимунских болести. Још увек се недовољно зна о факторима који доводе до егзацербације аутоимуне дисфункције штитасте длезде. Утицај тироидних хормона и TSH на експресију тироидног аутоимунитета недовољно је јасан. Једна од могућности је и измена адреналне функције, обзиром да глукокортикоиди утичу и на хипофизно-тироидну осовину и на имунолошке функције. Познато је да у стањима удруженим са дисрегулацијом осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрег, било да је реч о повећаној или сниженој активности осовине, или о поремећају функционисања осовине као у Cushingovom синдрому, поремећај секреције CRH доводи до промена у функционисању осовине хипофиза-тироидеа и супресије имуно-инфламаторне реакције.¹⁰

До сада је описано неколико случајева развоја аутоимуне тироидне дисфункције у болесника са Cushingovim синдромом након излечења. Од три болеснице после унилатералне адреналектомије, у једне је описан транзиторни хипертироидизам са ниском фиксацијом I¹³¹ која је указивала на безболни тироидитис, у друге хипотироидизам, а у треће, после пролазног хипертироидизма постепен развој хипотироидизма.⁴ У све три болеснице антитироидна антитела била су присутна и пре, али са значајним порастом титра после операције. Такође је описана појава аутоимуног хипотироидизма после операције у болеснице са АСТН секретујућим аденомом хипофизе и присутним антитироидним антителима пре операције,⁸ али и појава аутоимуног хипотироидизма после операције, без претходно присутних антитела.⁵ У случају наше болеснице не знамо да ли су антитела била присутна пре операције.

Познато је да глукокортикоиди имају имуносупресивно дејство због чега се и користе у лечењу неких аутоимунских болести. Могуће је да су описани пацијенти са позитивним антитироидним антителима били „заштићени” од развоја клинички манифестне болести постојањем Cushingovog синдрома. Излечењем и успостављањем осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрег долази до егзацербације аутоимуног процеса и манифестне тироидне дисфункције. Као други могући механизам за егзацербацију аутоимуног процеса наводи се примена веће количине јода у контрастним средствима која се користе за СТ или сцинтиграфију надбубрежних жлезда.⁴

Овај случај као и претходно описани указују да се аутоимунски поремећај функције штитасте длезде може развити у болесника са Cushingovim синдромом након хируршког решавања хиперкортизолемије, без претходно присутних антитироидних антитела, па у случају постоперативног поремећаја функције длезде треба имати у виду и ову могућност. Такође је описано и декланширање других аутоимунских обољења после решавања хиперкортизолемије у болесника са Cushingovim синдромом.^{11, 12}

ЛИТЕРАТУРА

1. Adriaanase R., Brabant G., Endert E., Wiersinga W. M.: Pilsatile thyrotropin secretion in patients with Cushing's syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 782–786.
2. Inviti C., Manfrini R., Romanini B. M., Cavagnini F.: High prevalence of nodular thyroid disease in

- patients with Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43: 359–363.
3. Kelly W.: Exophthalmus in Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1996; 45: 167–170.
 4. Takasu N., Komiya I., Nagasawa Y., Asawa T., Yamada T.: Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1708–12.
 5. Takasu N., Ohara N., Yamada T., Komiya I.: Development of autoimmune thyroid dysfunction after bilateral adrenalectomy in a patient with Carney complex and after removal of ACTH-producing pituitary adenoma in patient with Cushing's disease. *J. Endocrinol. Invest.* 1993; 16: 697–702.
 6. Colombo P., Passini E., Re T., Ambrosi B.: Autoimmune thyroid disease after successful treatment of Cushing's syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 1994; 17: 289–290.
 7. Yamakita N., Sakata S., Hayashi H., Maekawa H., Miura K.: Case report: silent thyroiditis after adrenalectomy in patient with Cushing's syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 1993; 305: 304–306.
 8. Cioni K., Pantaleoni M., Toschi E., Frank G., Marrama P., Velardo A.: Exacerbation of autoimmune hypothyroidism after hemi-hypofisectomy in a patient with Cushing's disease. *Minerva Endocrinol.* 1993; 18: 139–141.
 9. Трбојевић Б.: Хронични лимфоцитни тироидитис. У: Трбојевић Б. Тироидна длезда – патофизиолошке основе и клинички приступ. II издање, Завод за уџбенике, Београд 1998, стр. 357–371.
 10. Tsigos C., Chrousos G. P.: Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1994; 23: 451–466.
 11. Rehman H. U., Walton C., Atkin S.: Cushing's disease masking coincidental steroid-responsive diseases. *Postgrad. Med. J.* 1999; 75: 43–45.
 12. Colao A., Pivonello R., Faggiano A., Filippella M., Ferone D., Di Somma C., et al.: Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.* 2000; 53:13–19.