

2014

ENDOKRİN VAKALAR

Postmenapozal Hirşutizm

LT4 Psödomalabsorpsiyonu

Langerhans Hücreli
Histiositozis

Oral Bisfosfonat Kullanımına
Bağlı Çene Nekrozu

Editör Prof. Dr. Dilek Yavuz



ISBN: 978-605-63575-6-5

ENDOKRİN VAKALAR 2014

Editör
Prof. Dr. Dilek Yavuz



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara, Türkiye

Tel: (0312) 4252072

Fax: (0312) 4252098

E-posta: <http://www.temd.org.tr>

Tasarım - Baskı - Cilt: Yelken Basım Yayın Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.

www.yelkenbasim.com.tr

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Bu materyal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayınlanmış ve dağıtılmıştır.

Materyalin tamamı veya bir kısmı izinsiz çoğaltılamaz veya ticari amaçla kullanılamaz.

Mayıs 2015 - İstanbul

ISBN: 978-605-63575-6-5

Sunarken



Bu yayın Marmara Bölgesi Endokrinologlarının 2014 yılı içinde yapmış oldukları toplantılarda sundukları vakaları içermektedir.

İnteraktif formatta düzenlenen toplantılar 4 yıldır düzenli olarak devam etmekte olup katılımcıların desteği ile geleneksel bir hal almıştır. Toplantılarda sunulan vakalar çerçevesinde oluşan bilimsel tartışma ortamı ve ortaya konulan klinik tecrübeler meslektaşlarımızın eğitime olumlu katkıda bulunmaktadır. Toplantıların artan bir katılımı ile devamını dilerken ortaya çıkan bu ürünün meslektaşlarımızın çalışmalarında faydalı olmasını temenni ediyorum.

Prof. Dr. M. Saif Gonen

**Türkiye Endokrinoloji ve
Metabolizma Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı**

Önsöz



2014 yılı içinde Marmara bölgesinde görev alan endokrinologların vaka toplantılarında sunulan ve tartışılan vakaların bir bölümü bu yayında derlenmiştir.

Toplantılarda sunulan endokrin vakalar ile ilgili klinik yaklaşımlar ve tecrübelerin paylaşımı bir yandan zor vakaların çözümünü kolaylaştırırken diğer yandan bilginin pekişip gelişmesine olanak sağlanmaktadır.

Kanımca bu toplantıların en başlıca kazancı duayen hocalarımızın deneyimlerinden faydalanma şansını bulmuş olmamızdır.

Toplantıların uzun yıllar aynı heyecanla devam etmesini dilerken gerçekleşmesinde emeği geçen sayın hocalarıma, organizasyon ekibi ve tüm katılımcılara teşekkür ederim.

Saygılarımla

Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD

içindekiler



kısaltmalar

ACTH: adreno kortikotropik hormon
ALP: alkalen fosfataz
Anti GAD: glutamik asit dekarboksilaz antikorları
Anti Tg: antitiroglobulin ankor
Anti TPO: antitiroid peroksidaz antikor
ASA: asetilsalisilik asit
BÇ: bel çevresi
BMI: body mass indeks
BT: bilgisayarlı tomografi
Ca: kalsiyum
CEA: karsinoembriyogenik antijen
CRH: kortikotrop releasing hormon
CRP: C reaktif protein
DHEA - SO₄: dihidroepiandrosteron sülfat
DI: diabetes insipidus
Dxm: deksametazon
EKG: elektrokardiogram
EKO: ekokardiografi
FM: fizik muayene
FSH: folikül stimulan hormon
FT₄: free T₄
GIS: gastrointestinal sistem
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
HLA: Human leukocyte antigen,
HT: hipertansiyon
ICA: Adacık hücre antikorları
IGF-1: İnsulin like growth factor
IPSS: infrapetrosal sinüs örnekleme
KB: kan basıncı

KBB: kulak-burun-boğaz
KMD: kemik mineral dansitesi
KTA: kalp tepe atımı
LAM: lenfadenomegali
LH: Luteinizan hormon
MEN: multipl endokrin neoplazi
MR: magnetik rezonans
NET: nöronedokrin tümör
NSR: normal sinüs ritmi
OKS: oral kontraseptif
P: fosfor
PHP: primerhiperparatiroidi
Plazma RA: plazma renin aktivitesi
PLT: trombosit
PMN: polimorfonükleer hücre
PRL: prolaktin
PTH: parathormon
PTU: propiltiourasil
T_{3R}-β: tiroid hormon reseptörü-β
T: testosteron
Tm: tümör
TRAB: tiroid reseptör antibody
TRH: thyrotropin releasing hormon
TT₄: total T₄
USG: ultrasonografi
VHLD: Von Hippel Lindau Hastalığı
VKI: vücut kitle indeksi
VMA: vanilmandelik asit

Postmenapozal Hirşutizm

Uzm. Dr. Metin Alış

Vkv Amerikan Hastanesi
Endokrinoloji Bölümü



58 yaşında kadın

Yakınmaları ve öykü

Kilo alma, terleme, saç dökülesi, tüylenme

(10 yıldır)

Tetkiklerinde polisitemi saptanmış

Polisitemi araştırılırken testosteron yüksek bulunmuş.

Özgeçmiş : Hipertansiyon, Divertikülozis coli, tip 2 DM, 2 sectio 2 erken doğum, 10 yıldır postmenapoz, Menarş 12 yaşında

Alışkanlıkları : Sigara 8 yıl önce bırakmış

Allerji : penisilin

Soygeçmiş : Dayı DM amca İKH

Kullandığı ilaçlar : Kalsiyum, Pentoxifylline, Amlodipin, Metformin 850 Fluoksetin

Fizik muayene : 150 cm, 72,5 kg VKİ: 32.2 kg/m²
TA: 125/80 mm/Hg N: 76, Cushingoid habitusta, fasiyal pletora, androjenik alopesi, kollarda, yüzde, göğüslerde karın bölgesinde terminal kıllanma, Tiroid grade 1A -B palpabl

Laboratuvar

Hemogram: Hgb: 16.1 Htc: 49.5

TSH: 1,7 IU/ml sT4: 0,53 sT3: 2,83

Testosteron IU/ml : 1,76 ng/ ml (0,029-0,408)

HbA1 c % 6,6

Kortizol 508,2 (171-536)

Sella MR: Parsiyel empty sella

	23.09.2011	11.07.2012	30.10.2012
Testosteron (ng/ml)	1,76 (0,029-0,408)	1,58 (0,029-0,408)	1,47
Estrojen (ng/ml)		4,44 (0,4-4,1)	>10
17 α-OH Progesteron (ng/ml)		1,06	
Kortizol (ng/ml)	508,2 (171-536)	16	

Batin MR: Sol sürrenal gland kalınlaşmış, başka özellik yok.

Transvaginal US: follikül kisti yok, sağ 0.3 cc, sol 0.4 cc, servikte nabothian kistler

1 mg DSST: kortizol 0,59 mcg/dl, testosteron 1,09 ng /ml 2 gün 2 mg DSST Testosteron 1,47 ng ml A2: 0,56 ng / ml

	Testosteron 2,6-43,2 ng/dl	E2 0,4-4,1 ng/ml	DHEA-S 9,4-256 µg/dl	17α-OH Progesteron 0,23-1,136 ng/dl	Kortizol 6,2-19,4 µg/dl
Brakiyal ven	101,7	3,17	133	1,3	15
Sağ adrenal	122,1	7,56	138	2,6	25
Sol adrenal	308	>10	152	>20	135
Sağ over	1189	>10	130	7,1	169
Sol over	731,1	>10	127	9	22

Tedavi : Hastaya Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi yapıldı.

Patoloji sonucu

Soygeçmiş:

TAH BSO Materyalinde Serviks: Nabothi kistleri

Endometrium : Atrofi ,Myometrium : Adenomyozis

Sağ tuba: Mezonefrik paratubal kist

Sol tuba : Belirgin patoloji izlenmedi

Sağ ve sol over : Belirgin patoloji izlenmedi !

Patoloji EK rapor: Her iki overde kortekste oransal difüz kalınlaşma mevcut. Birkaç küçük atretik folikül kalıntısı dışında folikül yapılarının çok büyük oranda silindiği, hiperplastik stroma içinde tek tek dağılan veya küçük gruplar oluşturan luteinize stromal hücreler bulunduğu görüldü. **Bu bulgular stromal hiperplazi ve stromal hipertekozis ile uyumlu bulunmuştur.**

Yorum hasta laboratuvar ve patolojik değerlendirme sonucunda hipertekozis tanısı almıştır.

Postmenapozal hirsutizm / hiperandrojenizm dikkatli değerlendirilmelidir.

İyi bir anamnez ve muayene (hızlı gelişim - malinite?) önemlidir.

Postmenapozal virilizasyon adrenal,ovaryan androjen sekrete eden tümörler veya benign durumlara bağlı olabilir. Görüntüleme yöntemleri her zaman androjen fazlalığının kaynağını yansıtmayabilir (adrenal insidentaloma!)

Teknik olarak zor bir işlem olsa da kombine ovaryan adrenal örnekleme, doğru cerrahi karar için gerekli olabilir.

Postmenapozal virilizasyon nedenleri

Adrenal tümörler,

- Androjen - sekrete eden karsinom, adenomlar
- Majör androjen DHEA-S DHEA A2

Over tümörleri

- Sertoli-Leydig hücreli tümörler (androblastoma, arrhenoblastoma)
- Granulosa-teka hücreli tümörler, hilus-hücreli

tümörler

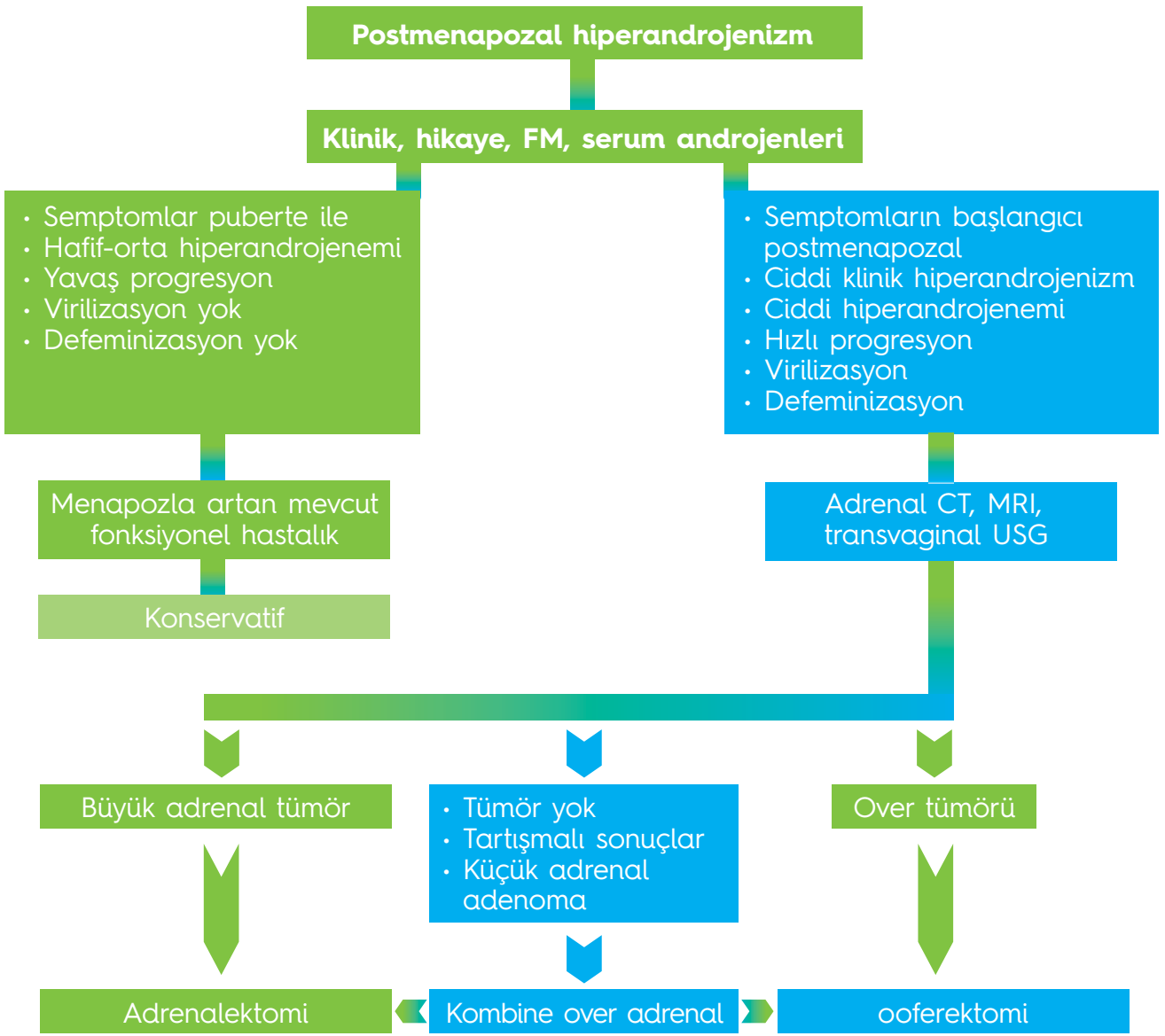
- Majör androjen **testosteron**

Benign over oluşumları

- Ovaryan stromal hiperplazi ve **hipertekozis**
- Nadir nedenler
- Testosteron patch kullanan erkek partnerden testosteron transferi

Ovaryan hipertekozis

PCOS'un şiddetli bir varyantı. Başlıca postmenapozal dönemde ciddi hiperandrojenizm ve insülin rezistansı progresif hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi,akne, erkek tipi vücut habitusu, klitoral büyüme). Yüksek periferik androjen düzeyleri , Endometrial hiperplazi, endometrium Ca riski, Bilateral ooferektomi, uzun dönem GnRH agonisti. Premenapozal dönemde ovaryan hipertekozis tanısı zor, Ciddi hiperandrojenizm bulguları varsa şüphelenmeli, Tedavi PCOS ile aynıdır.



J Clin Endocrinol Metab 97: 2584–2588, 2012

- Postmenapozal hirsutizm/ hiperandrojenizm dikkatli değerlendirilmeli
- İyi bir anamnez ve muayene (hızlı gelişim - malinite ?)
- Değerlendirme süreci ve prosedürler dikkatli analiz edilmeli
- Postmenapozal virilizasyon adrenal, ovaryan androjen sekrete eden tümörler veya benign durumlara bağlı olabilir.

- Görüntüleme yöntemleri her zaman androjen fazlalığının kaynağını yansıtmayabilir (adrenal insidentaloma !)
- Teknik olarak zor bir işlem olsa da kombine ovaryan adrenal örnekleme, doğru cerrahi karar için gerekli olabilir.

Psödo Cushing

Dr. Ela Keskin

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı



19 yaşında kadın hasta

Son 6 ayda 13 kg kilo kaybı ve 2 yıldır adet görememe şikayeti mevcut.

İştahsızlık, saç dökülmesi, yaygın vücut ağrısı, kabızlık ve halsizlik şikayetleri de eşlik ediyor.

Özgeçmiş: 10 yıldır Tip 1 DM mevcut

Ağustos 2013'de bir dış merkeze bu şikayetlerle başvurmuş. Bu merkezde osteoporoz tanısı konmuş.

Fizik Muayene : Zayıf

Tansiyon 110/80 mmHg, nabız 112/dk/ritmik , Organomegali yok.

Sağda 2 cm, solda 1 cm'den küçük bilateral inguinal LAP mevcut.

Bufallo hump, sitria yok.

Boy: 165 cm, Kilo: 42,2 kg, BMI: 15,5 kg/m²

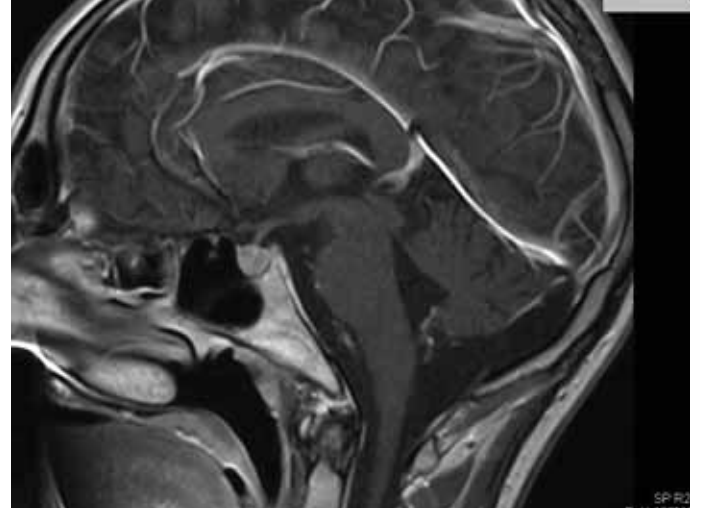
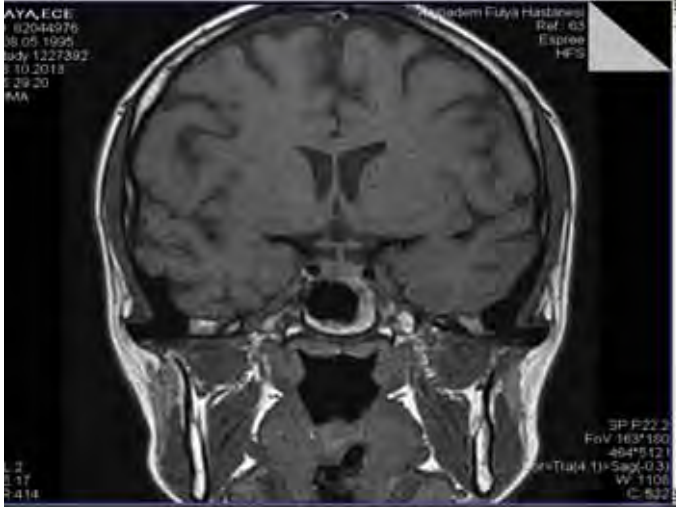


Tablo 1 : Serum hormon değerleri

Serbest T4: 2,18 ng/dl	(0,98-1,63)
Serbest T3: 4,06 ng/dl	(2,0-4,4)
TSH: 1,79 uIU/ ml	(0,51- 4,30)
FSH: 5,17 mIU/ml	(3,6-12,6)
LH: 1,35 mIU/ml	(2,4-12,5)
Östradiol: < 5 pg/ml	(11-164)

Tablo 2 : HPA aksının değerlendirilmesi

Bazal kortizol: 21,3 ug/dl	(3,7-19,4)
ACTH: 40,1/5,78/17,4/22 pg/ml	(0-46)
1 mg DST: 11,08 µg/dl	
2 gün 2 mg DST: 16,64 µg/dl	
24 saat idrar kortizolü: 216 /247 mcg/ 24 sa	
Gece tükürük kortizolü: 0,41/0,31 µg/dl	
8 mg DST: 1,32 µg/dl	
Gece yarısı kortizol: 5,44/10,34 µg/dl	

**Şekil 1: Hipofiz MRI**

İPSS

ACTH (dakika)	SAĞ	SOL	PERİFER	SANTRAL/PERİFER	SOL / SAĞ
0.	<5 pg/ml	18,3 pg/ml	6,54 pg/ml	2,7	3,6
3.	5,7 pg/ml	264 pg/ml	8,13 pg/ml	32,4	46,3
5.	18,1 pg/ml	130 pg/ml	11 pg/ml	11,8	7,18
10.	31 pg/ml	225 pg/ml	20,7 pg/ml	10,8	7,2

Hasta operasyon planlanarak Beyin Cerrahisine yönlendirilmiş.

Laboratuvar Bulguları

Kortizol	19,46 µg/dl	(3,7-19,4)
ACTH	26,49 pg/ml	(0-46)
DHEA-SO4	132 µg/dL	(148-407)
FSH	2,65 mIU/ml	(3,6-12,6)
LH	0,3 mIU/ml	(2,4-12,5)
Östradiol	11,81 pg/ml	(12,5-166)
Prolaktin	18,5 ng/mL	(4,3-23,3)
Serbest T4	2,1 ng/dL	(0,7-1,9)
TSH	1,48 ng/dL	(0,7-5,7)
HbA1c	% 7,3	

Laboratuvar değerlendirme:

24 saat idrar kortizolü 181 mcg / 24 saat

Gece kortizolü 19,2 mcg/dl

1 mg DST: 13,16

2 gün Kortizol: 2 mg+CRH 15. mcg/dl Dk: 0,829

Ca 9,7 mcg/dl (8,4-10,2)

PTH 14.89 pg/mL (12-72)

25 (OH) Vitamin D3, 35.2 ug/l

DEXA

	T skoru	Z skoru
L1	-4,2	-4,1
L2	-3,9	-3,9
L3	-4,3	-4,2
L4	-4,9	-4,8
Total	-4,7	-4,6

Kemik yoğunluğu 0,620 gr/m²

İzlem /yorum : Hastadan anoreksik görüntüsü ve depresif durumu dolayısıyla psikiyatri konsültasyonu yapıldı. Tipik Anoreksi düşünülmüdü.

Anksiyete ve karışık depresif duygu durumu tanısıyla psikoterapi ve medikal tedavi planlandı.

Pseudocushing Kimden Şüphelenilmeli?

- Santral obezite,
- Duygu durum değişikliği,
- Halsizlik, yorgunluk
- Miyopati,
- Kırmızı, mor sitria,
- Hiperlipidemi,
- Kötü kontrollü HT, DM,
- Osteoporoz,
- Metabolik sendrom,

Psödo-cushing /Cushing ayırıcı tanısında

- Supraklavikuler yağ yastıkları, Miyopati, İncelmiş deri
- Kolay morarma cushing lehinedir
- Psödo-cushing de diurnal değişim korunurken, cushing sendromunda bozulmaktadır.
- Psödo-cushing de Tükrük kortizolü diurnal bir ritim izler. Kan kortizol düzeyi yükselir. Üriner kortizol atılımı fazlaşır.

Qian Z. et al. Journal of International Medical Research, 1387-1394, 2013

Test	Pozitif Prediktif Değer (PPD)	Negatif Prediktif Değer (NPD)
Gece/sabah kortizol >0,67	% 100	% 73
Gece yarısı serum kortizol >243nmol/l	% 98	% 95
Gece tükrük kortizolü >9,3nmol/l	% 94	% 100
Dex-CRH test >87nmol/l (T=15.dk)	% 100	% 90

Alwani RA et al, Eur J Endocrinol.(Rotterdam, The Netherlands.) 2014 Mart:477-86

Büyüme Hormonu Tedavisine Bağlı Akromegali

**Dr. Funda Öztürk, Prof. Dr. Berrin Çetinarslan,
Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlhan Tarkun**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Bilim Dalı



19 yaşında, Kadın, Bekar

Şikayet: Ellerde ayaklarda büyüme, yaygın kemik ağrısı, halsizlik

Hikaye: 5 yaşında kraniofaringeoma tanısı konulan 1998 yılında TK yolla opere edilen hastada post -op dönemde diabetes insipidus ve panhipopituitarizm gelişmiş. Düzensiz olarak LT4, hidrokortizon ve minirin sprej kullanmaya başlamış.

Bir yıl sonra nüks kitle nedeniyle 2. kez opere edilmiş. Post-op hidrosefali gelişmesi üzerine V-P şant takılan hastaya ardından Kranial RT uygulanmış.

13 yaşından itibaren el ve ayaklarda belirgin büyüme ve hızlı boy uzaması başlamış. Ayakkabı numarası 36'dan 43 numaraya yükselmiş.

15 yaşına geldiğinde meme gelişimi olmadığı, adet görmediği için ilk kez pediatri polikliniğine başvuran hasta hormon replasmanı ile adet görmüş, meme gelişimi başlamış.

Takiplerde belirgin kilo aldığı için hidrokortizon dozu düşürülmüş. El ve ayaklarda büyüme, boy uzaması bu dönemde devam etmiş.

Tetkiklerinde GH ve IGF1 düzeyleri yaşına göre düşük olan ve GH stimülasyon testine cevap alınamayan hastaya 2 yıllık takip sonrası 17 yaşındayken 0.3 mg/gün dozunda büyüme hormonu tedavisi başlanmış.

1 yıldır büyüme hormon tedavisi alan hasta 18 yaşına girdiği için takip ve tedavi için kliniğimize 2012 yılında devir edildi.

Özgeçmiş:

Opere Kraniofaringeoma (1998)

Kranial RT (1999)

Ventrikulo-peritoneal şant op. (4 kez)

Perinatal: Annenin 3. gebeliği, gebelikte travma +

Natal: Miadında, normal spontan doğum

Büyüme gelişme: Başı dik tutma 6.ay. Desteksiz oturma 9.ay, yürüme 18. ay, konuşma 18. ay

Soygeçmiş Anne: 42 Y, sağ sağlıklı, Baba: 44Y, sağ sağlıklı, Babanne: Kolon Ca, DM, HT, (sağ)

Alışkanlık: Sigara -, Alkol -

İlaç: Norditropin 0.3mg/gün sc, Minirin nasil sprej 2x1 puff, Cyloprogynova 1x1 po, Hidrokortizon 10 mg tb 1x1 po, Levotron tb 125 mcg/gün po,

Fizik Muayene: KB:110/70 mmHg Nb:80/ritmik Ateş: 36.8°C, Kilo: 68kg VKI: 24kg/m²,

Bel çevresi: 90 cm, Boy: 167 cm, Kulaç Mesafesi: 156 cm, Baş-pubis: 63 cm, Pubis -topuk: 104 cm , Beklenen Boy: 154 cm, El ve ayaklarda jigantik görünüm+, Puberte -Tanner V

5 YIL ÖNCE PEDIATRİ BÖLÜMÜNDE YAPILAN TESTLER

- GH: <0.005 ng/dl
IGF1: 39 (142-525) ug/L
- Kortizol: 0.34 ug/dl
ACTH: 9.9 pg/ml
- LH:0.11 IU/L
FSH: 0.2 IU/L
E2: 20 pg/ml
- TSH:0.023 mIU/L
sT4: 1.5 ng/dl
- Klonidin Uyarı Testi
Yanıt (-) GH<0.05

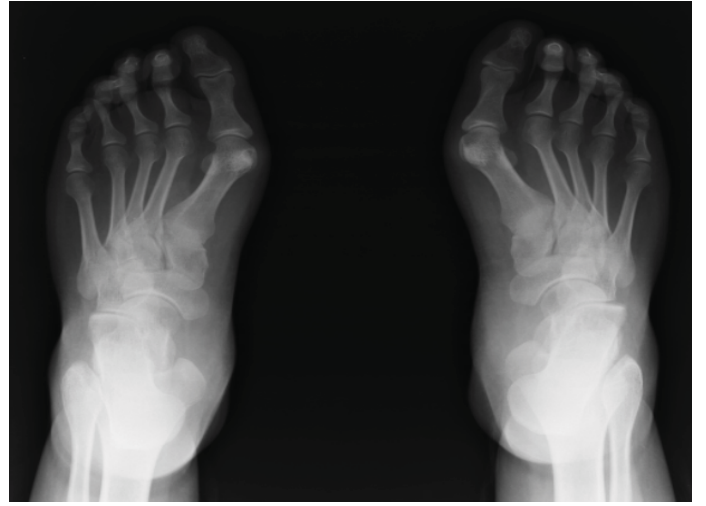
Hipofiz MR - 2008

- Parsiyel empty sella
- Nüks-residü yok
- Sol ventrikül geniş
- Sağ parietelde şant ucu+

Ocak 2011 tarihinde

- GH:0.025 ng/ml
- IGF1: 43 (146-415) ug/L
- E2: 66 pg/ml
- PRL: 21.5 ng/ml
- sT4: 1.6 ng/dl
- AKŞ:84 mg/dl
- İnsulin: 18.06
- HOMA:3.7.

Bulunması üzerinde 0.3mg/gün sc GH tedavisi başlanmış.



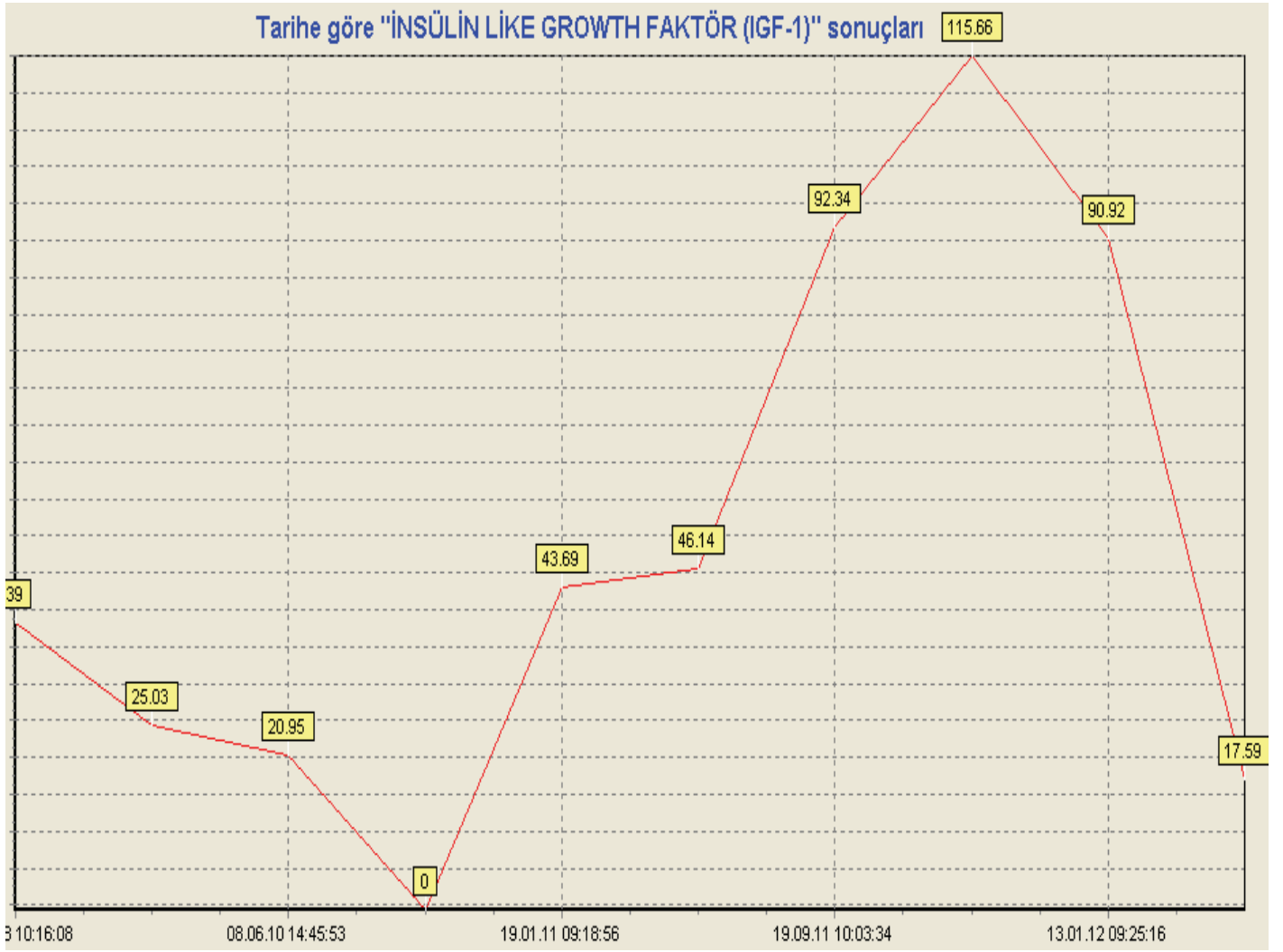
Şekil 1: Ayak direkt grafisi



Şekil 2: Ellerde büyüme



Şekil 3: Bacaklarda şişlik



Şekil 4: IGF1 izlemi

2012 yılında GH tedavisi alırken laboratur değerleri : IGF1: 90 (146-415) ug/L,

E2: 60, PRL: 18.5 ng/ml, sT4: 0.85ng/dl,

AKŞ:80 mg/dl

Kemik yaşı: 17 yaş ile uyumlu Epifizler açık

KMD: Femur: Z skoru → -0.4

L1-L4: Z skoru → -2.3

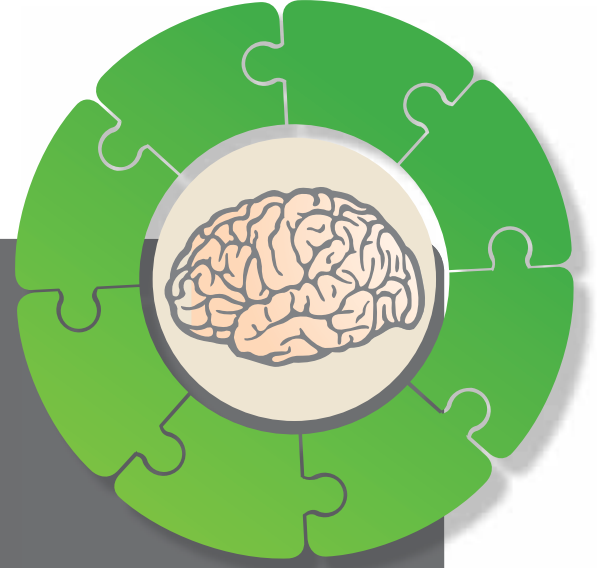
KLİNİK İZLEM			
2008	2009	2011-Ocak	2012-Ocak
155 cm (25p)	164 cm (50-75p)	170 cm (90-97p)	170 cm
Ayakkabı No: 43	Ayakkabı No: 45	Ayakkabı No: 45	Ayakkabı No: 45
49 kg (10-25p)	68 kg (90-95p)	70 kg (90-97p)	68kg
	VKI:25 kg/m ²	VKI:24 kg/m ²	VKI:23 kg/m ²



Şekil 5: El bilek grafisi

2008	2011-Ocak	2011-Aralık	2012-Eylül
AKŞ:86	AKŞ:93 İnsulin:18	AKŞ:88 İnsulin:7.5	AKŞ:92 İnsulin:25
T.kolesterol:186 LDL: 92 Trigliserid:66 HDL:80	T.kolesterol:140 LDL: 76 Trigliserid:100 HDL:44		T.kolesterol:163 LDL: 102 Trigliserid:84 HDL:44

Klinik İzlemede akromegali bulgularının bulunması üzerine GH tedavisi kesilmesine karar verildi.



Karniofarengioma ve obezite

Mekanizma henüz tanımlanmamış.

Hipotalamik hasar ➡ Hiperfaji, obezite %22-62

Pek çok hastada normal büyüme eğrisi

Metabolik anormallik (Obesite, NASH, HPL)

GH tedavisinin uzun dönem etkileri hakkında veri yok!!!!



Multisistemik Langerhans Hücreli Histiositozis

Uzm. Dr. Özlem Zeynep AKYAY,
Prof. Dr. Berrin Çetinarslan,
Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlhan Tarkun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı



29 yaşında, Kadın, evli, 2 çocuklu,

Şikayet: Yakınması yok.

Hikayesi: 2008 yılında 2. gebeliğinin 6. ayında çok su içme, çok idrara gitme şikayeti başlamış. Post-partum 7. ayda laktasyonu kesmiş

Post-partum 1.yılında henüz adet görememe ve devam eden çok su içme, sık idrara gitme yakınmaları ile doktora başvurmuş.

Başvurduğu Endokrinoloji kliniğinde komplet santral diabetes insipidus ve hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konulmuş.

Hipofiz MR'da 3mm lezyon tespit edilmiş (09.2010) Replasman tedavileri ve MR ile takip kararı alınmış, Minirin sprey 2x1 puf, Cycloprogynova 1x1 tb başlanmış.

Hipofiz MR ile takiplerinde 2011 de:Hipofiz glandı nodüler cismi lokalizasyonunda **9x6x7 mm** homojen kontrast tutan muhtemel ektopik hipofiz adenomu ile uyumlu nodüler lezyon.

2012'de hipofiz glandında **13x11x10 mm** muhtemel ektopik hipofiz adenomu ile uyumlu lezyon, bulunmuş. Hipofizde gittikçe büyüyen bir lezyon olmasıLezyonun etyolojik nedeninin araştırılması için bilim dalımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş ve alışkanlıkları: Özellik yok.

Soygeçmiş: Baba ve amca DM

Fizik muayene: Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, oryante.

KB: 110/70 mmHg Nabız: 82/dk ritmik

Boy: 158 cm, Kilo: 76,5 kg

Bel çevresi: 100 cm VKİ: 30kg/m², Kaba görme alanı muayenesi normal

Diğer sistem muayeneleri normal değerlendirildi. Rutin biyokimyasal incelemeleri normal değerlendirildi. Hipogonadotropik hipogonadizm ve Dİ için replasman tedavisi alıyordu.

Sadece ACTH-kortizol aksının korunduğu saptandı

Santral hipotiroidi nedeniyle LT4 50 ug /gün tedavisine eklendi.

1 mg dexametazon supresyon testi yapıldı.

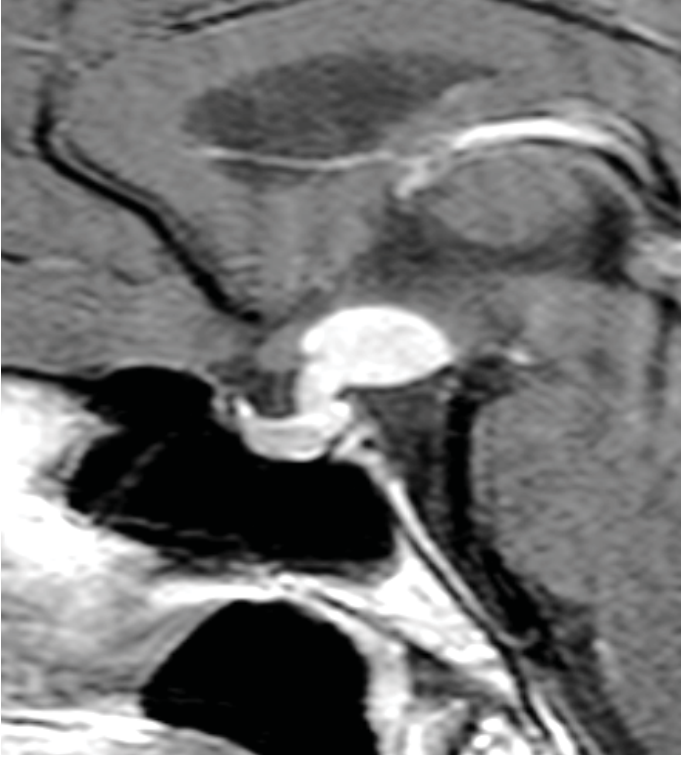
Serum Kortizol: 0.8 pg/ml

Tablo 1: Serum hormon değerleri

TSH (mIU/L)	1.15, (0.4-4.5)
sT3 (pg/mL)	2.2, (2.4-4.2)
sT4 (ng/dL)	0.51, (0.6-1.2)
ACTH (ug/dL)	35
Kortizol (pg/mL)	25.7
GH (ng/m)	0.05
IGF-1 (ug/L)	39, (89-276)

HİPOFİZ MR (05.2012) :

- Hipofiz sapı superiorda hipotalamik bölgede 13x8 mm boyutlu T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde gri cevher ile izointens kontrastlanan lezyon.
- Radyolojik olarak ayırıcı tanıda. Hipofiz sapı adenomu, langerhans hücreli histiositoz, germ hücreli tümör düşünüldü.

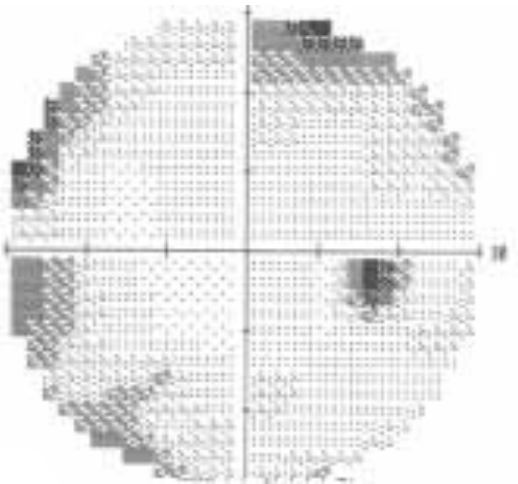


Şekil 1 : Hipofiz MRI Hipofiz sapı superiorda hipotalamik bölgede 13x8 mm boyutlu T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde gri cevher ile izointens kontrastlanan lezyon

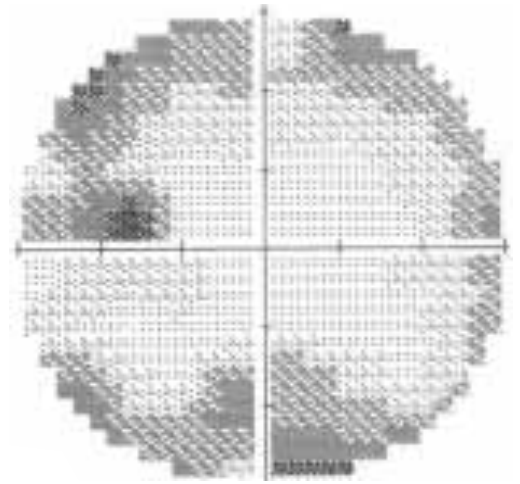
Suprasellar kitleler

- Kraniofaringioma
- Rathke kleft kisti
- Kiazmatik ve hipotalamik gliomalar
- Germ hücreli tümörler
- Epidermoid ve dermoid kist
- Araknoid kist
- Hipofiz sapı adenomu
- Hamartom
- Lipom
- Meningiom
- Metastas
- Granümatöz hastalıklar
 - Langerhans hücreli histiositoz
 - Tüberküloz
 - Sarkoidoz
- Tüm suprasellar kitlelerin kesin tanısı histopatolojik olarak konulur.
- Granümatöz hastalıklarda hipofiz dışı organ tutulumu varsa, klinik seyir ve radyolojik bulgular da granümatöz hastalığı destekliyorsa hastalığın hipofiz tutulumu olarak kabul edilip tedavi verilebilir.

Clinical Radiology (2008) 63, 939-947



sağ



sol

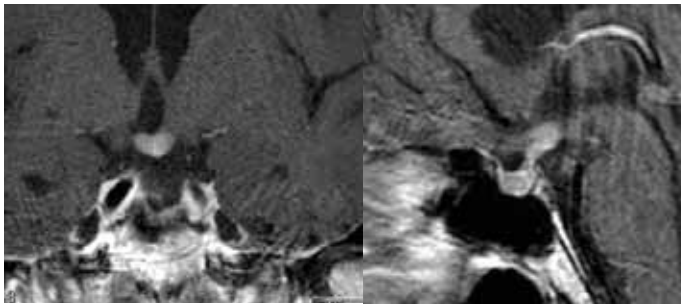
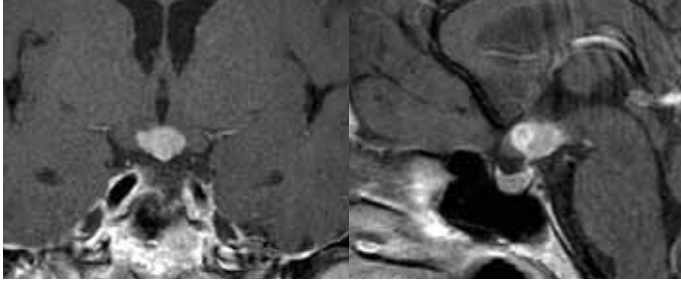
Şekil 2 : Görme alanı incelemesi.

Hastamız için ayırıcı tanı :

- Hipofiz sapı adenomu
- Non fonksiyonel
- Granümatöz hastalıklar
- Tübeküloz

PPD(-), PA akciğer grafisi ve toraks Bt:normal
Sarkoidoz, Kalsiyum: Normal, ACE: normal, toraks
BT: normal, Langerhans hücreli histiositoz, Cilt
muayenesi: normal, PA akciğer normal, tüm
vücut kemik grafileri: normal, toraks BT:normal,
kranial MR: normal

Tekrarlanan HİPOFİZ MR (09.2012) Hipofiz sapı
superiordaHipotalamik bölgede 15x10 mm boyutlu
T1 veT2 ağırlıklı incelemelerde gri cevher ile
izointens kontrastlanan lezyon izlenmiştir. **05.2012**
MR ile karşılaştırıldığında lezyon boyutları
artmış izlendi Hasta Endokrinoloji - Beyin
Cerrahisi konseyinde değerlendirildi ve operasyon
kararı alındı. Lezyonun lokalizasyonu nedeniyle
transkranial yolla Nisan 2013'de opere edildi.



Şekil 3 : Post op hipofiz MRI

Post-operatif patoloji raporu

Hipotalamik kitle biyopsi: Reaktif fibrozis ile
uyumlu histopatolojik bulgular

İncelenen materyalde tümör izlenmedi.

İmmun histokimyasal incelemede CD1a(-)

Postoperatif değerlendirmede bazal kortizolü 5
pg/ml idi, insülin hipoglisemi testi yapıldı.

Pik kortizol yanıtı 12 pg/ml idi.

Sekonder sürrenal yetmezlik tanısı konuldu
Hidrokortizon 10 mg + 5 mg tedaviye eklendi.

Panhipopitüitarizm tanısı ile replasman tedavileri
düzenlenerek poliklinik takibine alındı.

Takipte post-operatif 7. ayda sol koltuk
altı ve intergluteal bölgede ülsere, pürülan
lezyonlar saptanan hasta Dermatoloji kliniğinde
değerlendirildi.

Sol koltuk altından cilt- cilt altı biyopsisi alındı.

Cilt biyopsisi patolojisi

Mikroskopi: Epidermisi ülsere eden çevresinde
halo tarzında eozinofillerin katıldığı reaktif lenfositik
infiltrasyon izlendi.

Bu infiltrasyonu oluşturan hücrelerin geniş
veziküle, çentikli çekirdekli, ince kromatinli, belirsiz
çekirdekçikli, geniş şeffaf sitoplazmalı olduğu
dikkati çekti.

İmmünohistokimyasal incelemede:

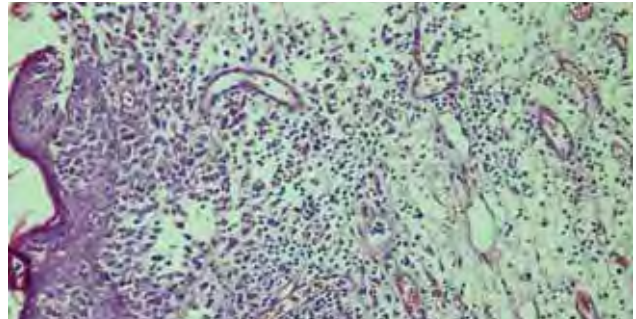
LCA diffüz(+), MPO (-), CD117(-), triptaz(-),

CD20(-), CD30(-), CD68 fokal (+),

CD1a diffüz(+), CD2(+),

S-100 (+) boyanmıştır.

Tanı: Langerhans hücreli histiositoz



Şekil 4 : Cilt biyopsisi, epidermis ve orta dermisi dolduran
histiosit, lenfosit ve seyrek eozinofilden zengin infiltrasyon, CD1a
ile pozitif boyanan langerhans hücreleri

Dermatoloji kliniğinde yatırılarak tedavisi planlandı.

Prednol 48 mg/gün 3 hafta süreyle verildi, daha sonra tedrici olarak dozu azaltıldı ve kesildi.



Tedavi öncesi

Tedavi sonrası

Şekil 5: Sakral cilt lezyonunun izlemi

Hasta histiositozun sistemik tutulumunun araştırılması için kliniğimize yeniden yatırıldı. Kliniğimizde yeniden değerlendirilen hastanın sol bacak ağrısı şikayeti vardı. Steroid tedavisi sonrası 12 kg aldığı saptandı ve cushingoid görünümü vardı. Panhipopiütarizm nedeniyle replasman tedavilerini alıyordu. Rutin hemogram ve biyokimyasal incelemeleri normaldi. Hastalığın hipofiz tutulumunun klinik seyri ve radyolojik görünümü cilt biyopsi sonucu ile birleştirildiğinde hastalığın langerhans hücreli histiositozun multisistem tutulumu olduğu düşünüldü.

Diğer organ tutulumlarının araştırılması planlandı.

LHH sistemik tutulumunun değerlendirilmesi

Akciğer grafisi ve toraks BT : Normal

EKO : Normal

Batın USG: Grade 1 hepatosteatoz, dalakta birkaç adet kalsifik alan

Tüm Batın BT: Dalakta birkaç adet kalsifik sek el değ iş iklik.

Kolonoskopi: Normal

Gastroskopi: Normal

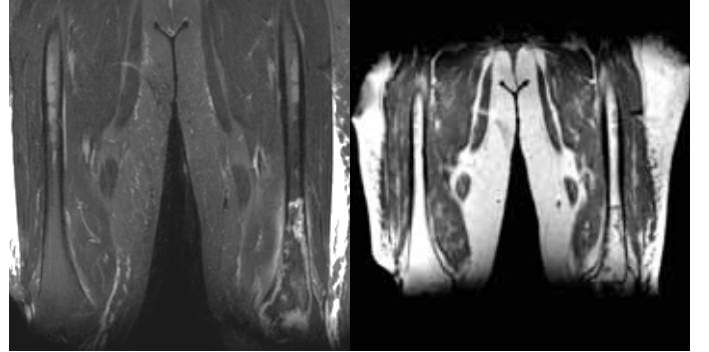
Kranial MR: Hipotalamik alanda 12 mm lezyon, diğer bölgelerde tutulum izlenmedi.

Tüm vücut kemik sintigrafisi

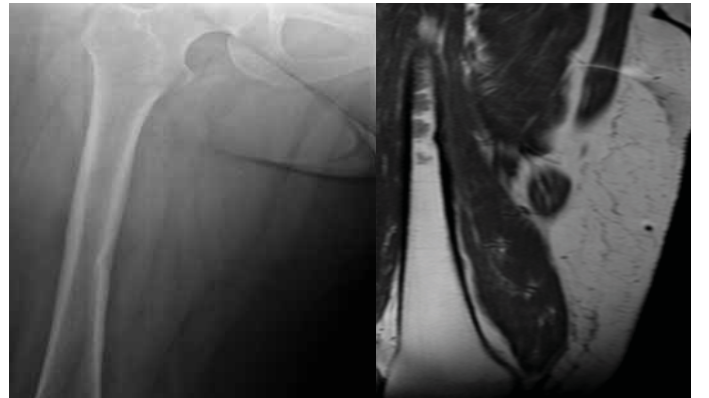
Sol femur 1/3 distal kesimde diffüz hafif artmış osteoblastik, her iki femur orta diafizer medial kortekslerde, sol femur boynunda ve her iki tibia distal medial kesimde **fokal artmış aktivite tutulumları**.



Şekil 6: Bilateral Alt ekstremit e MRSol femur distalinde medullar infarkt sekeli ile uyumlu değ iş iklikler Sağ femur diafizinde fokal osteolitik defekt alanı langerhans hücreli histiositozun kemik tutulumu ile uyumlu olarak değ erlendirildi.



Şekil 7: Sol femur distalinde medullar infarkt sekeli ile uyumlu değ iş iklikler.



Şekil 8 : Sağ femur diafizinde fokal osteolitik defekt alanı

Kemik iliği biyopsisi: Eritroid seri ve granülositik seride azalma gösteren hiposelüler kemik iliği. Yapılan immünhistokimyasal çalışmada CD1a(-) negatif boyanmıştır **Histiositoz ile uyumlu bulgu yoktur.**

Hasta Multisistemik langerhans hücreli histiositozis tanısı aldı.

İndüksiyon tedavisi Vinblastin, Prednisolone başlandı. İdame tedavisi olarak.

Vinblastin Prednisolone, Merkaptopürin planlandı.

Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH)

LHH çeşitli organlarda anormal langerhans hücrelerinin klonal proliferasyon ve birikimi ile giden, nadir görülen, heterojen bir hastalık grubudur.

Etiyolojisi hala bilinmemektedir İnsidansı : Çocuklarda 3 - 5 / 1 000 000

Yetişkinlerde 1 - 2 / 1 000 000

Klinik bulgular, tutulan organ ve hastalığın yaygınlığına göre farklılık gösterir.

En sık tutulan organ ve sistemler:

Kemik :	%77
Cilt :	%39
Lenf nodu :	%19
Karaciğer :	%16
Dalak :	%13
Oral mukozası :	%13
Akciğer :	%10
Santral sinir sistemi:	%6

TANI:

Etkilenen organlardan elde edilecek biyopsi materyalinin histolojik veya sitolojik incelemesi ve klinik korelasyon ile konur. Biyopsi için genellikle cilt lezyonu veya osteolitik kemik lezyonu tercih edilir. Hipofiz biyopsisi yalnız hipofiz lezyonunun kesin tanısı için gerekli olabilir ancak daha invaziv bir işlemdir ve hipofiz disfonksiyonu gelişebileceğinden total eksizyondan kaçınılmalıdır.

LHH tanısını doğrulamak için histolojik veya sitolojik inceleme ile birlikte CD1a ve S 100 proteini ile immünhistokimyasal boyanma veya Elektron mikroskopisi ile Birbeck granüllerinin gösterilmesi gerekmektedir.

Klinik sınıflama

Tek sistem tutulumlu LHH: kilo kaybı ve ateş şikayeti olmayan bir hastada risk organları olarak bilinen “karaciğer, dalak ve hematopoetik sistem” dışındaki bir organ ya da sistemin unifokal ya da multifokal tutulumudur.

Multisistem tutulumlu LHH: İki veya daha fazla organ veya sistemin tutulumu ile riskli organ tutulumudur. Riskli organlar olarak tanımlanan karaciğer, dalak ve hematopoietik sistem tutulumu kötü prognoz göstergesidir. Diabetes insipidus (Dİ) ve diğer endokrin bozukluklar Dİ, LHH’da en sık ve genellikle ilk görülen endokrin bozukluktur.

Arka hipofize langerhans hücrelerinin infiltrasyonu sonucu gelişir. Dİ, başlangıçta hastaların %4’ünde tespit edilirken takipte %18’inde gelişir. Hipofizer tutulum 10 yıllık takipte hastaların %25’inde gelişir ve kliniğe bir ya da daha fazla hipofizer hormon yetersizliği olarak yansır. Diğer endokrin bozukluklar glukoz metabolizması anormallikleri ve büyümüş tiroid glandıdır.

TEDAVİ

Tek sistem tutulumlu LHH’da

Sistemik toksisiteyi en aza indirecek bölgesel tedaviler tercih edilir.

Kemik lezyonlarında küretaj,

Lenf nodu tutulumunda eksizyon,

Cilt tutulumunda topikal tedaviler gibi.

Lokal tedavilerle başarılı olunmazsa prednisone ve / veya vinblastine tedavi seçenekleridir

Multisistem tutulumlu LHH tedavisinde sistemik kemoterapi verilir:

İndüksiyon tedavisi olarak prednisolone ve vinblastine kullanılır.

Devam tedavisinde prednisolone, vinblastine ya da merkaptopürin kullanılır.

Eş Zamanlı Paratiroid ve Diferansiye Tiroid Ca

Uzm. Dr. Neslihan Soysal Atila

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı



65 yaşında, Kadın

Şikayet: Yok.

HT mevcut, Ramipril 5 mg kullanıyor Rutin kontrol için başvurdu.

Fizik muayene:

TA=115/70 mm Hg N:68/dak, Tiroid nonpalp. Boynun sol tarafında yaklaşık 4 cm ağrısız kitle ele geliyor. Fizik muayene normal.

Laboratuvar:

Ca=12,8 mg/dl, Alb= 4,6 g/dl, Düzeltilmiş Ca=12,32 mg/dl, P=2,2 mg/dl (2,4-5,1), iPTH=437 pg/ml (12-88), sT3=4,68 pg/dl (2,3-5,1), sT4= 0,84 ng/dl (0,8-1,58), TSH=0,951 U/ml, AKŞ= 92 mg/dl, Üre= 34 mg/dl, Kreatinin= 0,5 mg/dl, Kreatinin Klerensi= 111 ml/dak, ALT= 16 mg/dl, AST= 19 mg/dl, ALP= 193 mg/dl,

Tedavi:

Primer Hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemisi saptanan hastanın Hidrasyon + diüretik tedavi ile Ca düzeyi normale getirildi.

Hiperparatiroidi nedenini aramaya yönelik görüntüleme planlandı.

Boyun USG:

Sağ lob 13x11x19 mm, Sol lob 26x30x64 mm, İstmus 4 mm

Tiroid glandda büyüğü sol lob alt polde 12x14 mm ve sağda bir adet kistik natürde olmak üzere bazıları hipoekojen, çoğunlukla kistik dejenere alanlar ve kaba kalsifikasyonlar içeren multipl solid nodül mevcuttur.

Sol lob istmus komşuluğunda 11 mm çapındaki nodülde iki adet punktate kalsifikasyon bulunmaktadır.

Sol lob posteriorunda lobüle kontürlü, yaklaşık 4,5x5 cm boyutlarında, mediastene uzanımlı heterojen, hipoekojen solid nodüler lezyon izlendi (paratiroid adenom?).

İİAB :

Sol lobdaki 12x14 mm ve sol lob istmus komşuluğundaki punktate kalsifikasyon içeren 11 mm nodülden İİAB yapıldı.

Her iki nodülden yapılan İİAB benign sitoloji olarak değerlendirildi.

Tc99m MIBI:

MIBI görüntülerinde kan akımı, kan havuzu ve 15. dakika, 1,2. saat statik görüntülerin incelenmesinde patolojik aktivite tutulumu saptanmamıştır. Tc-99m tiroid sintigrafisinde tiroid aktivite tutulumu ve dağılımı homojen olarak izlenmiştir.

Yorum:

Boyunda ve mediastende paratiroid adenomu/ hiperplazisi lehine bulgu saptanmayan Tc99m MIBI paratiroid sintigrafisi

DEXA:

Kemik Mineral Dansitometrede hastanın L3'de osteoporozu saptandı.

Temmuz 2012 tarihinde Paratiroidektomi kararı alındı. Hasta paratiroid Ca ön tanısıyla

operasyona girdiği için en blok rezeksiyon planlandı. Peroperatif cerrahın gözlemi paratiroid dokunun tiroide invazyonu olduğu yönünde idi.

Sol lobektomi + paratiroidektomi yapıldı.

Post operatif laboratora bulguları :

dCa=7,8 mg/dl, P=4,3 mg/dl, iPTH= 56 pg/dl, sT3= 4,50 pg/dl, sT4= 0,540 ng/dl, TSH= 17,4 U/ml saptandı

Aç kemik sendromu gelişmedi. L-tiroksin replasman tedavisi başlandı.

Patoloji

Paratiroid karsinomu

Tm boyutu: 1,4 cm

Mitoz: 5/50 BBA

Nekroz: Mikroskopik nekroz odakları mevcut

Kanama: Mevcut

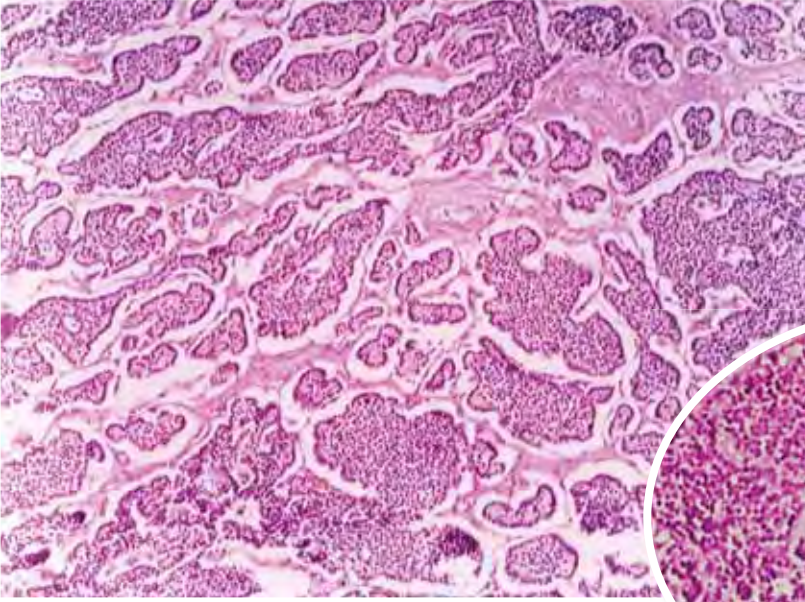
Kapsül invazyonu: Mevcut

Çevre yağlı doku invazyonu: Mevcut

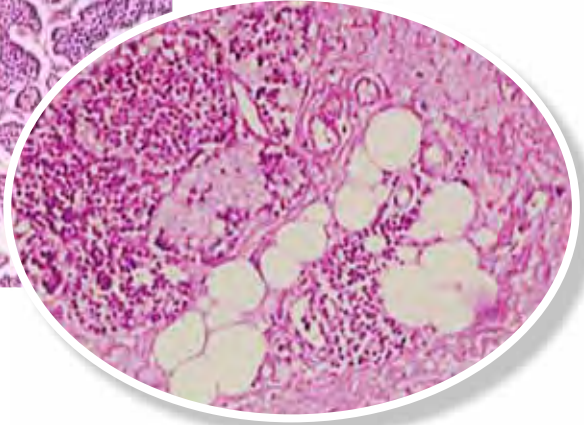
Lenfovasküler invazyon : İzlenmedi

Ki-67 proliferasyon indeksi: %5

Cerrahi sınırlar: Tümör mevcut

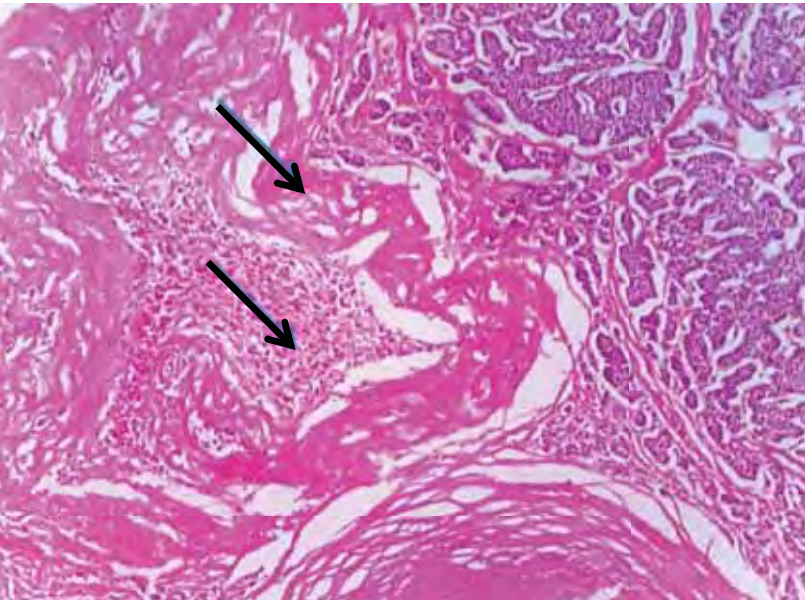


Şekil 1 : Trabeküler ve folliküler patern oluşturan, yer yer solid görünümde paratiroid karsinomu



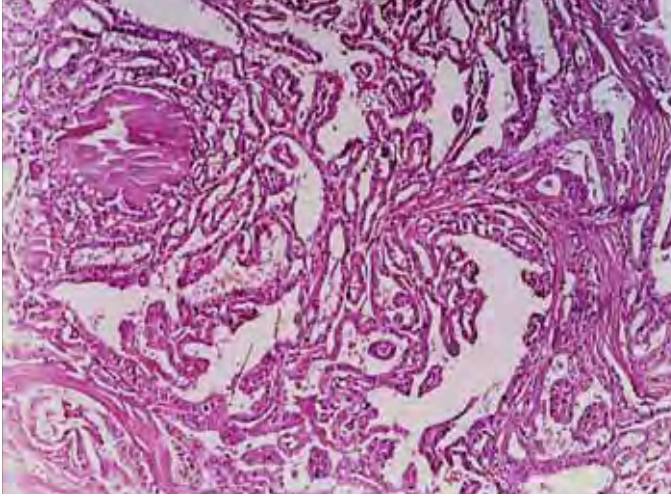
Şekil 2 :

Tümör infiltratif paternde ve çevre yağlı dokuyu invaze ediyor



Şekil 3 : Tümör içinde nekroz (alttaki ok) ve hyalinizasyon alanları (üstteki ok) mevcut

Patoloji raporunda ayrıca Papiller Karsinom, klasik tip rapor edildi , Tm boyutu: 0,5 cm ,Tm fokalitesi: Unifokal,Tm bölgesi: Tiroid sol lob inferior, **Kapsül invazyonu: Mevcut,Ekstratiroidal yayılım: Mevcut, minimal**, Cerrahi sınırlar: Tümör izlenmedi, ancak 1 mm'den yakın,Perinöral invazyon: İzlenmedi,Venöz invazyon: İzlenmedi Papiller karsinom odağında tanıyı desteklemek amacı ile immunohistokimyasal olarak yapılan Galektin pozitifliği saptandı Lenf nodları: Gönderilmedi,Patolojik Evre: pT3 Nx Mx



Şekil 4 : Tiroid dokusu içindeki papiller karsinom odağı (HE boyama)

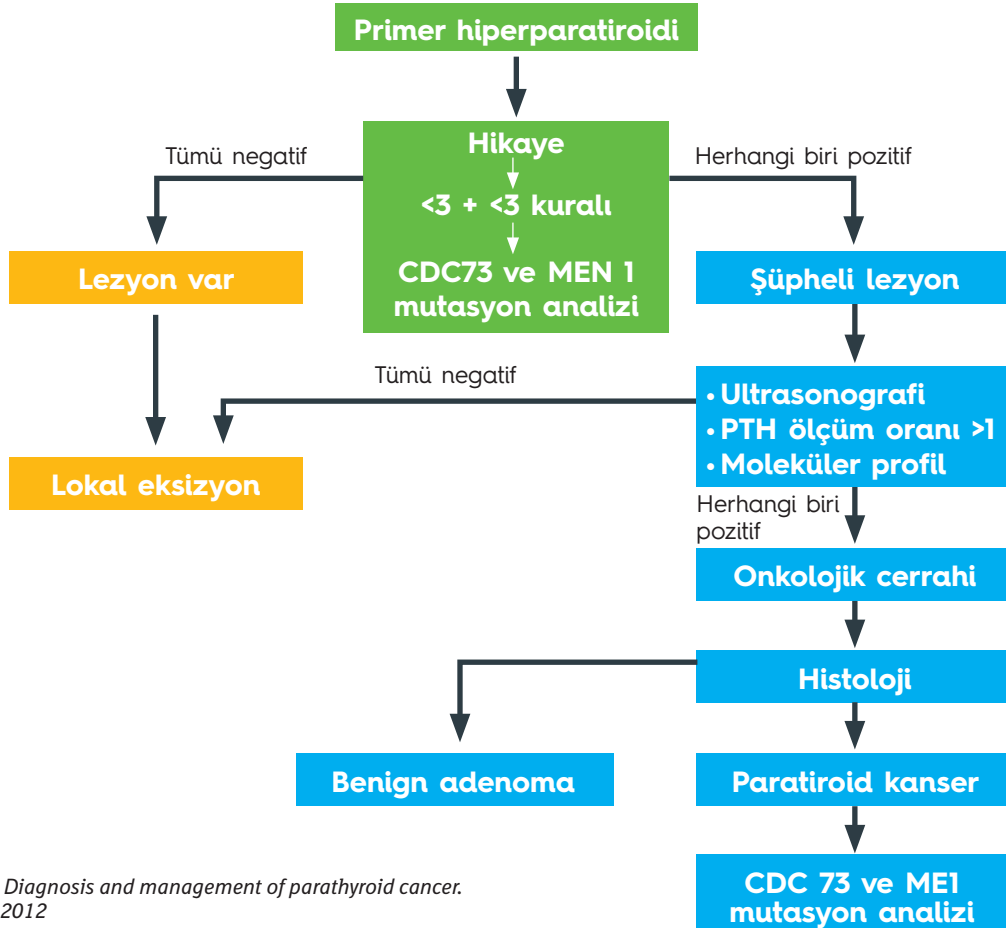
Genetik Değerlendirme:

BRAF V600E mutasyon analizi: Negatif, Paratiroid karsinoma yönelik CDC73 mutasyon analizi yapılamamaktadır.

Kasım 2012 tarihinde totale tamamlayıcı tiroidektomi + Santral Boyun Diseksiyonu yapıldı patoloji raporunda Papiller Tiroid Karsinomu zılandı, Tm boyutu: 2 mm, kapsülsüz, Tm yerleşimi: Sağ lob,Ekstratiroidal yayılım: İzlenmedi,Lenfatik damar invazyonu: İzlenmedi, Kan damar invazyonu: İzlenmedi, Perinöral invazyon: İzlenmedi, Cerrahi sınırlar: Tm negatif, Sentinal lenf nodu: Reaktif hiperplazi, 4 adet lenf nodu, İmmunohistokimyasal boyamalarda; mezotel cell (+), CK19 (+), Galaktin (+), Tiroglobulin (+), Ki67 nodüler alanda %2-8 oranında nükleer pozitiflik izlendi.

TPC evresi T3N0MX olduğu için RAI ablasyonu planlandı Paratiroid karsinom için metastaz taraması Tüm vücut kemik sintigrafisi,Toraks MR Batın MR planlandı Hastamızın sol lobunda mevcut olan 2 nodülden yapılan İİAB sonuçları benigni. İİAB'de yanlış-negatif oranı yaklaşık %5, Benign İİAB durumunda bile malignite riski olduğu akılda tutulmalı ve tiroid nodülleri izlenmelidir.

Preoperatif değerlendirme



Hastalığın evrenlenmesi ve prognoz tahmini

Paratiroid kanserin evreleme ve risk sınıflaması

Önerilen TNM sınıflaması	Hastalık Evresi	Histolojik kriterler	Risk Sınıflaması
T1 (kapsüler invazyon) ya da T2 (trakea, larinks ve özefagus gibi hayati organlar hariç çevre yumuşak dokuların invazyonu) N0 M0	I	Kapsüler invazyon ve/veya çevre yumuşak dokunun invazyonu	Düşük risk
T3 (vasküler invazyon) N0 M0	II	Vasküler invazyon	Yüksek risk
Herhangi bir T, N1 (çevresel lenf nodu metastazı) M0 ya da T4 (hayati organların invazyonu: hipofarinks, trakea, özefagus, larinks, rekürren laringeal sinir, karotid arter)	III	Vasküler invazyon ve/veya lenf nodu metastazı ve/veya hayati organların invazyonu	Yüksek risk
Herhangi bir T ya da N, M1 (uzak metastaz)	IV	Uzak metastaz	Yüksek risk

Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. Nat Rev Endocrinol.2012

Vasküler invazyon rekürrens tahmininde tek başına en önemli belirleyici

Eş zamanlı paratiroid ve diferansiye tiroid Ca varlığı çok nadir

Vasküler invazyon yoksa genellikle uzak metastaz beklenmez

Literatürde vaka sunumları mevcuttur

PT Ca met lokal yayılımla değil, hematolojik yolla olur.

Primer HPT hastalarında eşlik eden tiroid patolojisi varlığı sık karşılaşılan bir durumdur

Çalışma	Hasta sayısı	Eşlik eden tiroid patolojisi olan hasta sayısı (%)	Eşlik eden diferansiye tiroid kanser sayısı (%)
Strichartz, 1990	308	52 (17)	11 (3,6)
Krause, 1996	322	120 (37,2)	9 (3)
Bentrem, 2002	580	103 (18)	12 (2)
Monroe, 2008	194	163 (84)	9 (4,6)
Gül, 2010	60	46 (77)	9 (15)

PARATİROİD KARSİNOM

Nadir ancak ölümcüldür, Primer hiperparatiroidinin %1'den azını oluşturur.

Cerrahi tek küratif tedavi yöntemidir.

Preoperatif malignite şüphesi cerrahi yöntemi belirleme açısından önemli Adenoma yönelik lokal eksizyonun ölüm ve rekürrens riskini arttırdığı gösterilmiştir Malignite şüphesinde toral rezeksiyon öneriliyor

Klinik prezentasyon: Hiperkalsemi semptomları, PTH yüksekliğine bağlı kemik hasarı, Boyunda kitle,

Prognoz: Kötü, Overall sürvi 5 yıllık %85,5, 10 yıllık %49, İleri yaş, erkek cinsiyet ve uzak met varlığı kötü prognoz belirteçidir Tümör boyutu ve lenf nodu durumunun sürvi üzerine etkisi yoktur

Rekürrens : Cerrahi sonrası rekürrens %51,6

Uzak metastazlar: sıklıkla akciğer, mediasten ve kemik

Genetik etkenler : **HRPT2/CDC73 geni:** HRPT2 (CDC73) tümör supresor gen Hücre bölünmesinde transkripsiyon regülatörü olarak görev alan Parafibromin adlı proteini kodlar

CDC73 geni: 100'den fazla farklı germ-line mutasyonu tanımlanmıştır

CDC73 PT Ca'da %15-100 adenomlarda %0-4 saptanmıştır

Histopatolojide yeni bir yöntem: CDC73 tarafından kodlanan parafibromin için immünohistokimyasal boyama Parafibromin yokluğu PT Ca tanısı için kuvvetle anlamlıdır

3 + 3 kuralı : Paratiroid Ca'da Tm boyutu > 3 cm, Düzeltilmiş Ca > 3 mmol/L (12 mg/dl) Bu kural karsinom olma olasılığı düşük hastaları dışlar

Hızlı PTH ölçümü

PTH kısa yarı ömre sahip bir peptid hormon

Labaratuvarda parçalanma ürünlerini ölçüyoruz

2. nesil tetkik ile ölçtüğümüz intakt PTH= PTH13-24 ve PTH 39-84 fraksiyonları

3. nesil tetkik PTH 1-4 ölçüyor

3. nesil ölçüm/2. nesil ölçüm oranı>1.0 olması artmış PT Ca riskini gösterir

Bu oran post-op takip ve hastaların monitorizasyonu için de kullanılabilir

Oral Bisfosfonat Kullanımına Bağlı Çene Nekrozu

Uzm. Dr. Alev Selek,
Prof. Dr. Berrin Çetinarslan,
Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlhan Tarkun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı



33 yaşında kadın

Bekar, dövme ustası

Denizli doğumlu, İstanbul'da yaşıyor

Şikayeti: Çenede ağrı ve akıntılı yara

Hikayesi: 3 ay önce çenede ağrı ve şişlik şikayeti başlıyor. Diş hekimi tarafından çenesinde kist olduğu söylenip girişim yapılıyor. Bu dönemden sonra akıntısı başlıyor ve uzun dönem oral antibiyoterapiye rağmen gerileme görülüyor.

Başvurduğu Diş Hekimliği Fakültesi tarafından değerlendirilip endokrinoloji polikliniğine yönlendiriliyor.

5 yıl önce kemik dansitometre değerlendirmesinde kırık riskinin yüksek olduğu belirtiliyor ve 2 yıl boyunca 70 mg/hafta dozunda Alendronat tedavisi veriliyor (27-28 yaş). 2-3 yıldır Alendronat kullanmıyor.

Son 3 ayda 6 kg kaybı var Hep zayıf olduğunu bildiren hastanın VKİ hep <18 kg/m² imiş ve ara ara fazla kilo kayıpları ile seyretilmiş. 11 yaşında menarş olmuş, adet gecikmesi oluyormuş. 10 yıl önce kilo kaybı sonrası adet görememeye başlamış. Sonrasında OKS ile adet gören hasta 1-2 yıldır OKS kullanmıyor, adet görmüyor.

16 yaşından beri böbrek taşı düşürüyor. 10 yıl önce kilo kaybı nedeni ile tetkik edilirken hipokalemi tespit ediliyor, bu dönemde Kemik mineral yoğunluğu düşük saptanıyor ve bir dönem oral potasyum ve D vitamini tedavisi ile izleniyor, 1-2 yıldır da D vitamini ve potasyum tedavilerini kullanmıyor.

Özgeçmiş: Nefrolitiasis (17 yıl önce), Osteoporoz (10 yıl önce), Hipokalemi (10 yıl önce) Pnömotoraks (7 yıl önce)

Soygeçmiş:

Anne: Osteoporoz,

Baba: Nefrolotiasis öyküsü mevcut

Alışkanlıkları: Sigara: 15 pk/yıl,

Alkol: Sosyal

İlaç kullanım öyküsü :

OKS: 10 yıl önce başlamış 1-2 yıldır kullanmıyor.

D vitamini ve Potasyum: 10 yıl önce başlamış 1-2 yıldır kullanmıyor.

Alendronat 70 mg/hafta 2 yıl kullanmış, 2-3 yıldır kullanmıyor

Fizik Muayene:

KB: 90/60 mmHg N:80/d, ritmik

Boy: 165 cm, Ağırlık: 39 kg, VKİ:14.3 kg/m²,

Bel çevresi: 54 cm

Mandibula sağ yarımında 2,5 cm boyutlu sert lezyon ve üzerinde 1 cm fistül ağzı. Ağız içinde akıntılı lezyon.

Diğer sistemler normal.



Şekil 1: Çene nekrozu tedavi öncesi görüntüsü

Laboratuvar

EKG: T düzleşmesi ve U dalgası mevcuttu.

Hgb: 10.2 g/dL

MCV: 80 fL T. sat: %14, Ferritin: 14 ng/mL, FA ve B12 normal (demir eksikliği anemisi ile uyumlu bulundu)

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Kilo kaybı ve anemi nedeniyle değerlendirilen Antiendomisyum IgA (-), Antigliadin IgA (-), Tümör belirteçleri negatifti.

Parametre	Değer	Normal aralık
Na (mEq/L)	133	136-145
K (mEq/L)	2.6	3.5-5.1
Cl (mEq/L)	76	98-107
Ca (mg/dL)	9.8	8.4-10.2
P (mg/dL)	4.1	2.7-4.5
M (mg/dL)	1.83	1.6-2.6
D Vit (ng/mL)	26	yetersizlik
PTH (pg/mL)	103	12-88

Parametre	Değer	Normal aralık
İdrar pH	9.0	4,6-8
24 sa. idrar Ca (mg/gün)	175	
24 sa. idrar Na (mmol/gün)	111	
24 sa. idrar Cl (mmol/gün)	80	
24 sa. idrar K (mmol/gün)	175	
24 sa. idrar osm. (mOsm/L)	1639	
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	49	
Kan pH	7.61	
PRA (ng/mL/saat)	8.4	0.06-4,69
Aldosteron düzeyi (ng/dl)	30	3.7-31

Hastanın mevcut hikaye, Hipokalemi, Hiponatremi

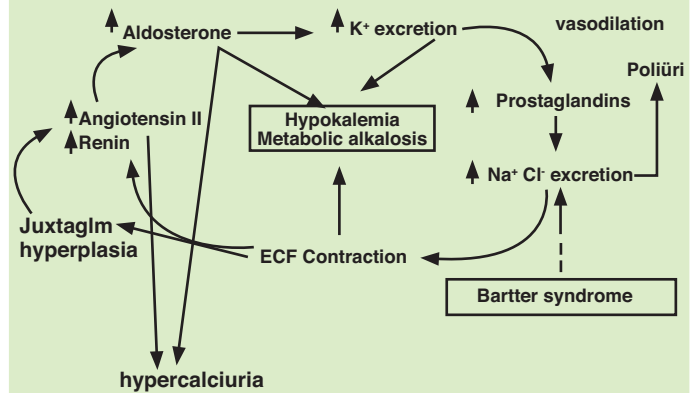
Metabolik alkaloz, Hipernatriüri, Hiperklorüri, normokalsiüri artmış PRA ve aldosteron düzeyi durumu nedni ile Bartter sendromu düşünüldü.

Parametre	Değer	Normal aralık
TSH (mIU/L)	1.02	0.4-4.5
sT3 (pg/mL)	2.7	2.4-4.2
sT4 (ng/dL)	0.86	0.6-1.2
FSH (mIU/mL)	2.4	
LH (mIU/mL)	0.22	
E2 (pg/mL)	<20	
Testosteron (ng/dL)	2.5	0-75
PRL (ng/dL)	10.6	3.3-26
ACTH (ug/dL)	27.5	
Kortizol (pg/mL)	25.7	
D Vit (nmol/L)	26	
PTH (pg/mL)	103	

Hastanın yapılan tetkilerinde PTH ve yüksek izlendi.

BARTTER SENDROMU

Bartter sendromu; normal kan basıncı ile birlikte hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperaldosteronizm, ve idrarda artmış Na, K, Cl ve prostaglandin atımı ile tanımlanan bir sendromdur.



Kalsiyum, fosfor değerleri normal, d vitamini: 26 ng/ml, pth:103 pg/ml olması nedeni ile sekonderhiperparatiroidi düşünüldü d vitamini replasmanı sonrası; pth: 45 pg/ml geriledi.

Hastada Hipogonadotropik hipogonadizm de saptandı. Hipofiz MRI: Normal, BMI:14 kg/m2, kilo kaybı, OKS kullanımı ve kilo alımı ile adet görüyordu hipotalemik amnore olarak yorumlandı.

Kemik dansitometresi osteoporoz ile uyumlu idi

Bölge	T skoru	Z skoru	KMY
Femur Boyun	-3.4	-2.6	0,56 g/cm ²
Femur Toplam	-4.3	-3.5	0,46 g/cm ²
L1-L4	-2.6	-1.7	0.86 g/cm ²



OSTEOPOROZ

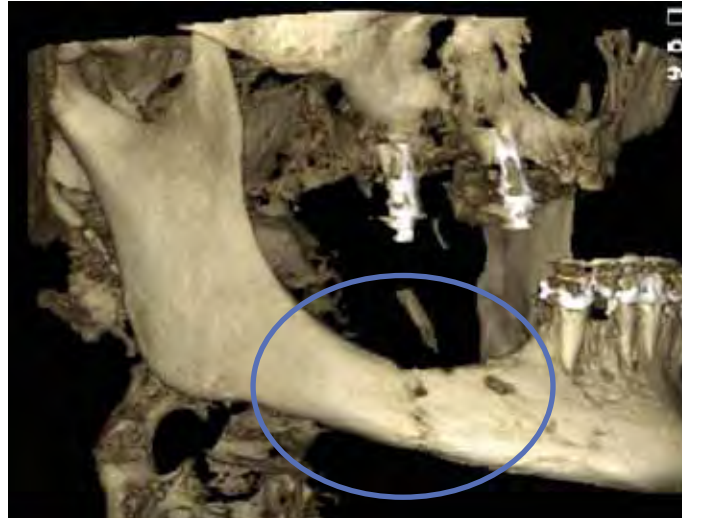
Osteoporoz multifaktörial değerlendirildi (hipogonadizmi Batter sendromu, d vitamini eksikliği)

Hastanın yapılan kemik sintigrafisinde Mandibula sağda kanlanma artışı ve ramusa kadar diffüz artmış aktivite tutulumu izlendi.



Şekil 1 : Kemik sintigrafisinde çenede tutulum artışı

3D MAKSİLLOFASİYAL BT : Mandibula sağ anteriorda fraktür hattı ve kallus. Komşu yumuşak dokuda kalınlaşma ve asimetri izlendi.



Şekil 2 : Çene kemiğinin 3 boyutlu BT görüntüsü

Çene nekrozu tanısını alan hastada etyolojik değerlendirmede TBC, Herpes, HIV, EBV, Brusella... Negatif. Romatolojik Anamnez Ve Belirteçler Negatif. Granülomatöz Hastalık Bulgusu Yok. Kültürler Negatif (AB Altında) Lezyon Biyopsisi: Kronik Yangısal İnfiltrasyon, Benign Fibrovasküler Dokular değerlendirildi .

Olası diğer nedenlerin dışlanması, Bisfosfanat kullanım anamnezi, Öncesinde dental girişim olması nedeni ile bisfosfonat kullanımına bağlı çene nekrozu düşünüldü.

Linezolid 600 mg 2x1/gün, Ciprofloksasin 500 mg 2x1/gün, Antibiyoterapi tamamlanması sonrası cerrahi debridman önerildi.

OKS ile düzenli adet görüyor, VKI 18 kg/m² olunca OKS kesilmesi denenecek Bartter tedavisi ile serum elektrolitleri ve alkalozu düzeldi.

D vitamini tedavisi ile PTH normalize oldu. Tedavinin 3. ayında 5 kg aldı. Çenedeki akıntısı tamamen kesildi ve lezyon skar ile iyileşti.



Şekil 3: Tedavi sonrası çene lezyonunun görüntüsü

“The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons” bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun kesin tanısı için 3 karakteristik özellik belirlemiştir;

- Devam eden ya da geçmişte uygulanmış bisfosfonat terapisi
- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması
- Ekspozite nekrotik kemiğin maksillada ve/veya mandibulada en az 8 haftadır var olması

Mawardi H et al. Sinus Tracts-An Early Sign of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws? J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:593-601.

- İnsidans parenteral tedavi ile %1-10 iken oral tedavi ile %0,01-0,001.
- Bisfosfonat terapisi sonucu oluşan osteonekrozların
- %46,5'i multiple myeloma,
- %38,8'i metastatik meme kanseri,
- %6,2'si prostat kanseri,
- %4,1'i osteoporoz,
- %3,5 diğer kanserler
- %0,8'i Paget's hastalığında

Woo S, et al. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Annals of International Medicine. 2006;16:753-61.

- Bisfosfonatlar alveol kemiği gibi yüksek yenilenme oranına sahip olan kemiklerde ve komşu yumuşak dokuda yüksek oranda birikir ve doku iyileşmesini geciktirir.

- Bisfosfonatların yüksek dozda kullanılması osteoblastlar ve osteoklastlarda hücre içi kalsiyum birikmesine neden olarak sitotoksik etki oluşturur, remodeling bozulur ve avasküler nekroz riski artar.
- Travma, periodontal hastalık, periradiküler lezyon ya da dental işleme bağlı gelişen nekrozlarda osteoklastlar, nekrotik kemiği ortadan kaldırmak için gerekli aktivasyonu gösteremezler.
- Mukozal bütünlüğün bozulması sonucu gelişen sekonder enfeksiyonlar nekrozu tetikler ve kötüleştirir.

AAOMS 'nin 2007 yılında belirlediği osteonekrozun evrelerine göre tedavi protokolü		
Evre	Klinik	Tedavi
Evre 1	Ekspozite kemik, asemptomatik, inflamasyon-gişlik ya da ağrı yok, yumuşak dokuda hiçbir tutulum yok	Klorheksidin dglükonat Klinik takip Hasta bilgilendirilmesi Semptomatik tedavi
Evre 2	Ağrı ekspozite kemik, komşu yumuşak dokuda şişlik/ sekonder enfeksiyon	Semptomatik tedavi Ağrı kontrolü Superfasyal küretaj Antibiyotik(kültür sonuçlarına uygun)
Evre 3	Ağrı ekspozite kemik, komşu yumuşak dokuda şişlik/ sekonder enfeksiyon, ekstraoral kutanöz fistül/ patolojik fraktür	Klorheksidin dglükonat Antibiyotik Ağrı kontrolü Cerrahi küretaj HBO Kemik grefti,GF, PTH, kemik stimulatorler, doku mühendisliği

- İnvaziv işlemler başta olmak üzere tüm dental tedaviler bitirildikten sonra bisfosfonat tedavisine başlanmalıdır.
- Hasta osteonekroz riski konusunda bilgilendirilerek ağız hijyeninin önemi vurgulanmalıdır.
- Bisfosfonat tedavisine başlandıktan sonra düzenli dental takip yapılmalıdır.

Dirençli Akromegali

Doç. Dr. Özlem (Üstay) Tarçın
Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi



31 yaşında, Erkek

Kasım 2011' de el ve ayaklarda büyüme, dilde büyüme ve aşırı terleme şikayeti GH: 164 ng/mL, IGF-1: 1063 ng/mL, diğer hipofiz hormonları normal, Rutin Biyokimya testlerinde sadece AKŞ:110 ve Trig:348 dışında özellik yok.

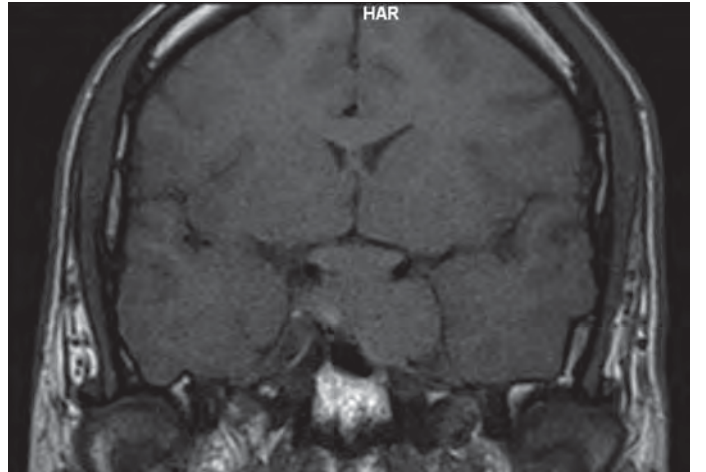
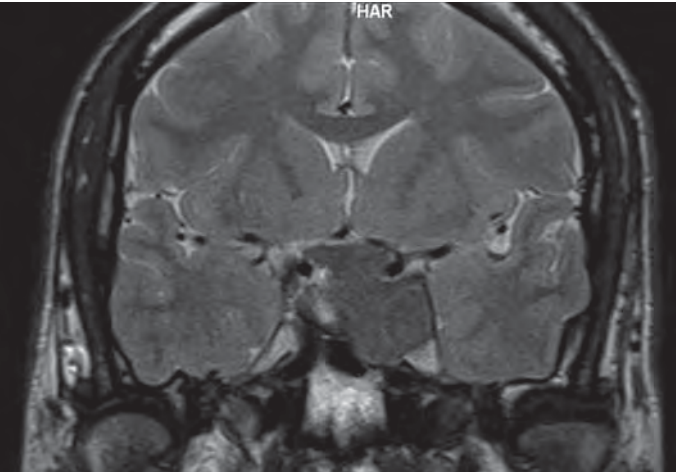
Hipofiz MR (17.11.2011): Sol yarımda superiorda suprasellar sisterni oblitere ederek optik kiazma, sol optik sinire ve sağda belirgin olmak üzere bilateral frontal lob inferiorda baskıya neden olan 29x32x29 mm makroadenom, sağ lateralde kavernoöz sinüse uzanım göstermekte ve ICA'yı 180° çevrelemekte, sol lateralde kavernoöz sinüsü oblitere ederek ICA'yı 270° çevrelemektedir. Inferiorda diafragma sellayı eroze ederek sfenoid sinüse doğru uzanım göstermektedir.

Tiroid USG: İstmusta kist ve tiromegali, Kolonoskopi yapılamadı, Görme Alanı: Normal, EKO: Normal, GH düzeyi çok yüksek olduğu için nadir GH bakılmasına gerek görülmedi.

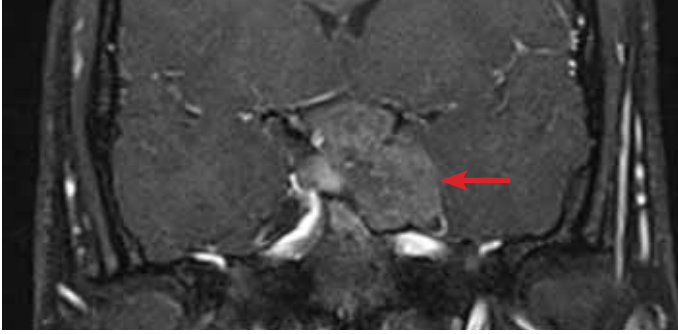
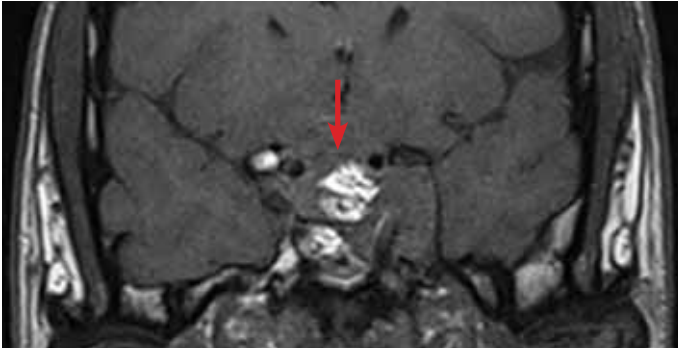
Tarih	GH	IGF-1	PRL	Kortizol	TSH	sT3	sT4
17.11.2011	164	1063	3.94	14.11	1.54	3.46	1.05

Ocak 2012 tarihinde Transsfenoidal rezeksiyon yapıldı Patoloji sonucu (0.1cm lik kırıntı şeklinde örnek değerlendirilmiş) GH (++) , PRL(-), ACTH (-) ve Sitokeratin (+) Postop 3. gün GH:135 ng/mL IGF-1:1092 ng/mL, 14 Şubat 2012 de GH:97.5, IGF-1: 788

Bu sonuca göre Lanreotide LAR 120 mg 1x1 başlandı.



Şekil 1 : 01.01.2012 Preoperatif Hipofiz MR



Şekil 2 : Ocak 2012, Erken Postop Hipofiz MR (30x29x29 mm adenom)

Aynı dönemde AKŞ:121 mg/dl, HbA1c: % 6.4 ve Trig: 610 mg/dl bulundu.

- Metformin 2x1000 mg başlandı

Mart 2012 Hipofiz MR: solda daha belirgin olmak üzere kavernöz sinüs sol yarımını oblitere ederek ICA kavernöz segmentini ve supraklinik segmenti çevreleyen suprasellar sisterne uzanarak soldan optik kiazmaya bası oluşturan, santralinde muhtemel operasyona sekonder yağ dokusunun eşlik ettiği, en geniş yeri koronal planda 29x30 mm makroadenom (Hasta Lanreotide tedavisine yeni başlamıştı)

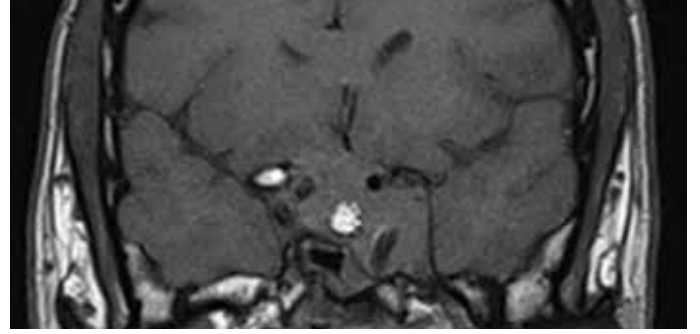
Nisan 2012'de Gamma-knife uygulandığı öğrenildi.

IGF-1	PRL	Kortizol	TSH	sT3	sT4	FSH	LH	T
1063	3.94	14.11	1.54	3.46	1.05	1.18	0.41	0.96
1092	1.99	0.55	0.26	1.87	1.16	0.81	0.35	
788	1.84	17.2	1.89	2.57	0.92			0.9

Haziran 2012 Hipofiz MR:

Sellada replasman materyalinin süperior medial kısmını çevreleyen, suprasellar sisterninden sonra kavernöz sinüse uzanımı bulunan, optik kanala uzanan en geniş çapı 28 mm ölçülen (20 x 21 x 28 mm) makroadenom, optik kiazmaya bası yapmakta ve sol kavernöz sinüse invazyon göstermektedir.

Temmuz 2012 GH: 56.5 ng/mL, IGF-1: 1193ng/mL



Şekil 3 : Haziran 2012, Hipofiz MR

Temmuz 2012 tarihli laboratuvar testlerinde: AKŞ: 120 mg/dl, TKŞ: 140, HbA1c:%6.3, Trig :411 mg/dl, Testosteron: 1.57 ng/dl, PRL:2.85, Kortizol, sT3 ve sT4 normal

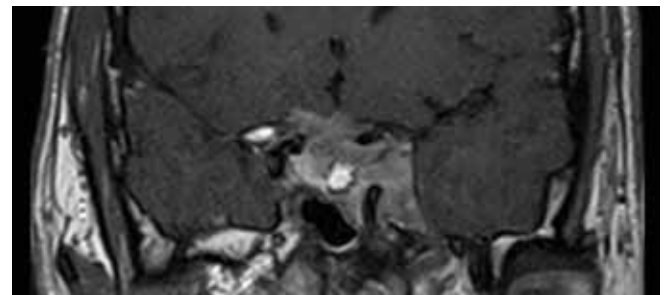
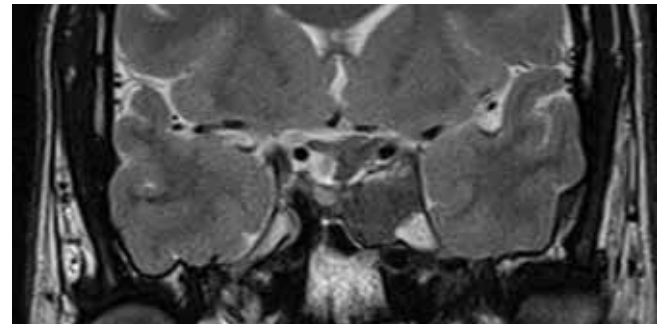
Hastanın tedavisine;

-Pegvisomant 10 mg 1x1

-Pioglitazon 15 mg 1x1

Testosteron düzeyi düşük geldiği için Sustanon amp. 1x1 eklendi.

Eylül 2012 Hipofiz MR: 21x23x28mm makroadenom (Haziran ayına göre mm küçülme) GH: 32.3ng/mL IGF-1:928 ng/mL



Şekil 4 : Eylül 2012, Hipofiz MR

Tiroid USG: Sağda 10x4.5mm ve solda 11x8mm dominant nodüller İİAB: Benign folliküler nodül tespit edildi.

Hastanın Lanreotide tedavisi somatostatin 40mg ile değiştirildi.

Aralık 2012 Hipofiz MR: Eylül ayına göre değişiklik yok (26x24x28mm), IGF-1: 643 ng/mL, AKŞ: 104 mg/dl, HbA1c: %6, Trig: 202 mg/dl, Somavert 15 mg/gün ile devam edildi.

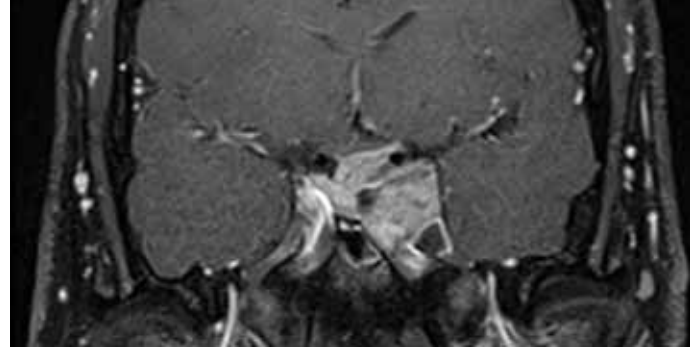
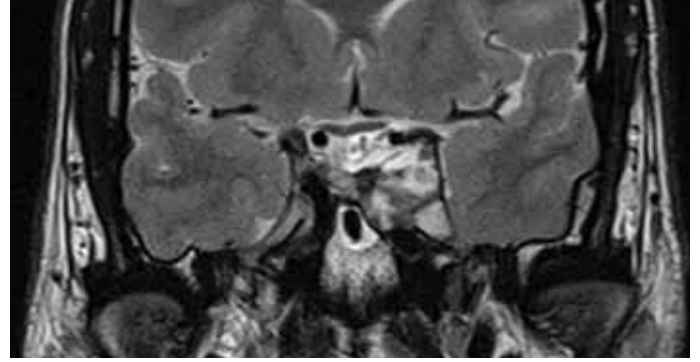
Mart 2013 : IGF-1: 788 ng/mL Hastada medikal tedaviye rağmen kontrol sağlanamadığı için 2. cerrahi müdahale önerildi. Ancak morbidite yüksek olduğu için ve gamma-knife etkisi yeni ortaya çıkacağı düşünülerek biraz daha beklemeye karar verildi.

Nisan 2013 : GH:14ng/mL, IGF-1: 339 ng/mL, sT4: 0.8, sT3:2.9, Kortizol: 12.4, Hastada hipotiroidi kliniği olduğu için L-Thyroxin 50mcg/gün başlandı Hastada gamma-knife etkisi başladığı düşünülerek aynı tedaviye devam edildi. 1 Mayıs 2013 deki Hipofiz MR'de boyutta farklılık saptanmadı. (26x25x27mm)

Temmuz 2013; IGF-1: 808 ng/mL Tekrarı istendi: GH:23.2 ng/mL, IGF-1:777ng/mL, HbA1c: 5.7 AKŞ:89, sT4:1.2, T:7 Hipofiz MR: 24x25x27 mm adenom. Önceki hipofiz MR ile karşılaştırıldığında solid kitlede artış

olmamakla beraber nekroza ve kistik alanlarda büyüme olduğu gözlemlendi.

Pegvisomant 20mg/gün doza çıkarıldı.



Şekil 5 : Temmuz 2013, gamma knife tedavisinden 1.5 yıl sonra

Tarih	GH	IGF-1	PRL	Kortizol	TSH	sT3	sT4	FSH	LH	T
Kasım 2011	164	1063	3.94	14.11	1.54	3.46	1.05	1.18	0.41	0.96
Ocak 2012	135	1092	1.99	0.55	0.26	1.87	1.16	0.81	0.35	
Şubat 2012	97.5	788	1.84	17.2	1.89	2.57	0.92			0.9
Temmuz 2012	56.5	1193	2.85	13.2			0.86			1.57
Eylül 2012	32.3	928								
Ocak 2013		643								
Nisan 2013	14		1.83	12.4	1.7	3.1	0.89			
Mayıs 2013		339				2.93	0.81			
Ağustos 2013	23.2	777	4.94	8.8			1.21			

Tüberküloza Bağlı Adrenal Yetmezlik

Yrd. Doç Dr. Ferhan Mantar

Bahçeşehir Üniversitesi,
Göztepe Medicalpark Hastanesi



36 yaşında, Erkek

Şikayet: Halsizlik, kilo kaybı, güçsüz hissetme, cinsel istekte azalma.

Hikaye: Hasta, 22 Ocak 2013 tarihinde bir gün öncesinde başlayan, sürekli hıçkırık ardından bulantı, kusma, aşırı halsizlik, baş dönmesi şikayetleriyle özel bir hastaneye başvurur. Hasta başvuru sırasında fenalaşıp bayılır. Bu arada yapılan acil tetkiklerde hiponatremi (105-109) tespit edilir. Hastada acil adrenokortikal yetmezlik düşünülerek, kortizol, ACTH ve GH için kan alındıktan sonra acil NaCl infüzyonu ve Metilprednizolon tedavisine başlanır. Bu tedavi ile bilinci yerine gelen ve genel durumu düzelen hastanın bir gün sonra Na değeri 126 ya yükselir.

Hasta 24 saat sonra kendi isteğiyle çıkarak İstanbul'a gelir. Hastaya bunun üzerine hidrokortizon 30 mg/ gün başlanarak, epikriz verilerek taburcu edilir.

Hasta ayrıca bu durumdan 2 hafta önce cinsel isteksizlik nedeniyle aynı x üroloji polikliniğine de başvurur. Muayene neticesinde yapılan tetkiklerde hastada hiperprolaktinemi, hipofiz adenomu tespit edilir ve hastaya kabergolin önerilir ancak hasta bu ilaca başlamaz.

Fizik Muayene:

- Cilt rengi soluk gri, avuç içlerinde koyulaşma
- TA :100/70 mm/Hg, NDS: 82

Laboratuvar Bulguları:

Ocak 2013: RBC:3.81x10³ / m³, WBC: 5.86, PLT:292x10³/mm³, Monosit: %15.4, HGB: 11.3gr/dl, HCT: 30.3, K: 4.0 mEq/L, Kreatinin: 0.8 mg/dl, Üre: 22 mg/dl, Na: 105mEq/L, % Sedimentasyon: 65/saat, AST: 30 U/L ALT: 47 U/L, TSH: 3.85 mIU/ml, FreeT4: 1.36ng/dl, FreeT3: 2.22 pg/ml, CRP: 117.5 mg/Lt, Albümin: 4.6 g/dl, Globulin: 2.7/dl, Total Protein:7.3 g/dl, AST: 54 U/L, ALT : 36 U/L,GGT : 25 U/L, FSH: 1.89 mIU/ml

FreeTestosteron: 7.3 pg/ml (8.7-30)

TotalTestosteron: 2.03 ng/ml (3.0-10.6)

Prolaktin: 198 ng/ml

Kortizol: 3.8 mcg/dl

ACTH: 703.4

IGF-I: 180 ng/ml

GH:3.73 ng/ml

24 Ocak 2013:

Na: 126 mEq/L, K: 5.3 mEq/L

27 Ocak 2013: Na: 127 mEq/L,K: 4.5 mEq/L,CL: 93.34 mEq/L, Kalsiyum 9.51 mg/dl, Albümin: 4.23 g/dl, Amilaz: 50.4 U/L ,Glukoz: 102 mg/dl ,Kreatinin: 0.88 mg/dl, TSH: 0.36, FreeT4:1.34, FreeT3: 2.87, AntiTG: 20, AntiTP:11,

Prolaktin: 283.5 ng/ml, Monomerik Prolaktin (PEG sonrası): 247ng/ml (87.26%), Hbs Ag: 1.01

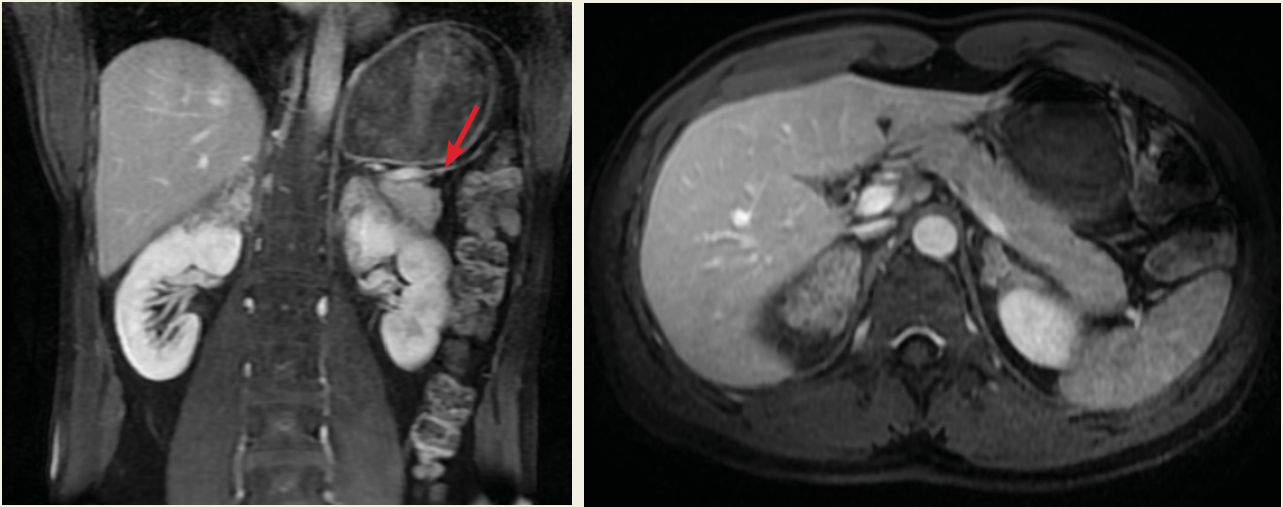
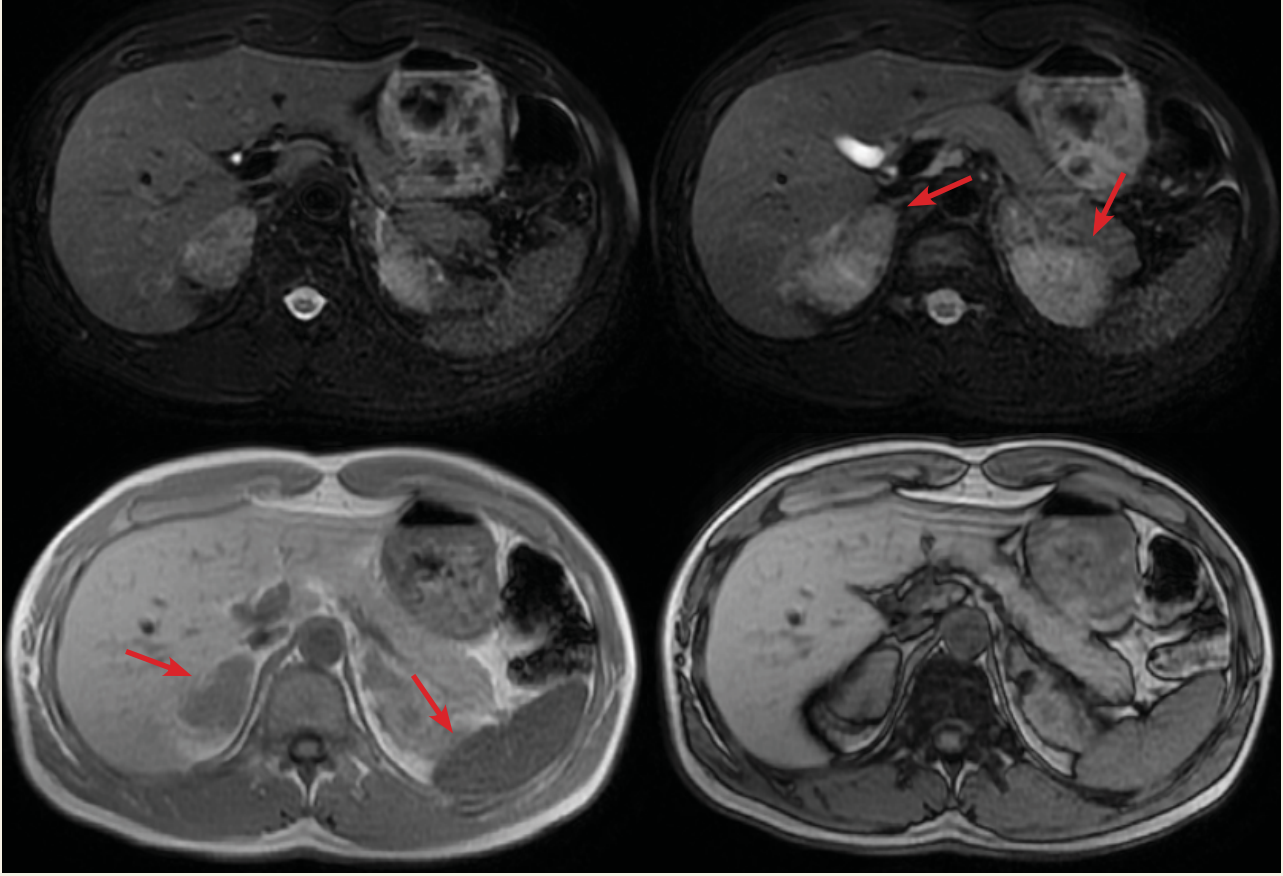
negatif, AntiHCV: 0.03 negatif, AntiHIV (1&2+P24 Antijeni): 0.23, Negatif, Sphilis: Negatif

24 saatlik İdrar katekolamin ve metabolitleri, normal referans aralığında.

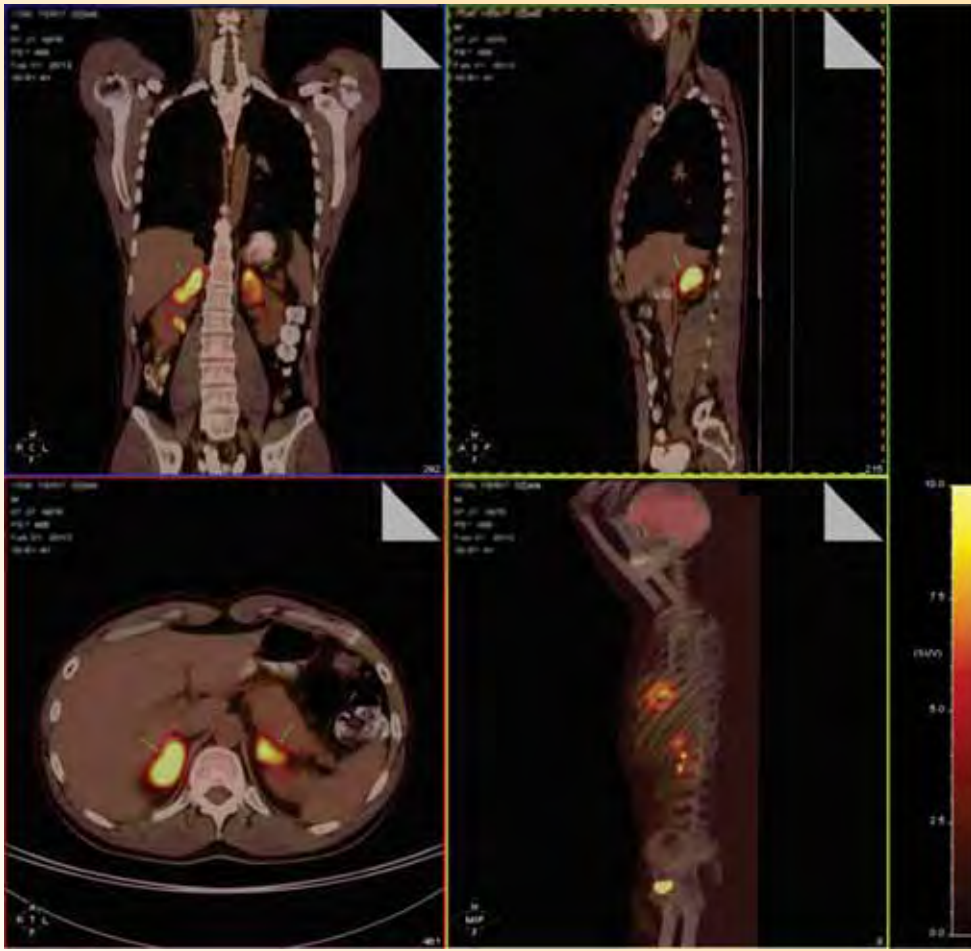
Takip sırasında Na: 132-135 mEq/L, K: 4.5 - 5.2 mEq/L

Batın Ultrasonografisi: Sol böbreküstü lojunda lobule yapıda kanlanma göstermeyen 3.5 cm'lik adenom

Üst Batın MRI: Her iki sürrenalde kitle lezyonu, sağda 48 mm, solda 22 mm çapında kitleT1A İnphase-Outphase incelemede malin sinyal özellikli, lenfoma?



Şekil 1 : Batın MRI bilateral adrenal kitle



Şekil 2 :

Floro-18 FDG PET: Her iki adrenal bezde malign karakterde hipermetabolik FDG tutulumu; Sağda; SUV max 17.5 Solda; SUV max 14.9

Floro-18 FDG PET

Malignitelerde tümoral lezyonun artmış glukoz tutulumu temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir.

-Lezyonlarda FDG tutulumu semikantitatif Yöntem SUV değerine göre ifade edilir.

-Tümör dışındaki inflamasyon ve infeksiyon alanlarında 'false pozitif' FDG tutulumu olabilir.

Ancak buralardaki SUV değeri genelde düşük veya orta düzeydedir. (insizyon alanları, abdominal abse, kateter yerleri, pnömoni gibi)

-SUV değeri 2.5 üzerinde olan kitleler malignite açısından şüpheli karşılanmalıdır.

-Ektrapulmoner tbc nin kliniği ve FDG görüntüleme özellikleri spesifik olmadığı için maliniteden ayırmak çok kolay olmayabilir.

Çwinden yayınlanan bir çalışmada 39 akciğer dışı tbc'si düşünüle hastaya FDG-PET yapılmış ve hepsinde histopatolojik değerlendirmeye tbc tanısı konulmuş.

PET görüntüleri SUV değerine göre skorlanmış. Bu çalışmada bazı tutulumlar kalsifiye, bazıları halka şeklindeki kemik ve lenf nod tbc si), bazıları farklı SUV aktivitesinde heterojen olarak FDG aktivite tutulumu göstermiştir. Adrenal, karaciğer ve over ductuslarının tbc sinde FDG aktivitesi yüksek tespit edilmiş.

Bu çalışmada, sonuç olarak, kemik ve lenf bezi tbc sinde olduğu gibi PET ayırıcı tanıda yardımcı olabilir, ancak adrenal gibi bezlerde malignite de olduğu gibi yüksek SUV değerleri ile karşılaşılabileceği şeklinde bir yorum yapılmış.

Quantiferon TB Gold: pozitif

Tbc (BACTEC) -idrar için;

Ezn boyama: ARB görülmedi, mycobacterium üremedi

Tbc (BACTEC)-balgam için;

Ezn boyama: ARB görülmedi, **mycobacterium tuberculosis complex üredi**

SAĞ SÜRRENAL BİOPSİ

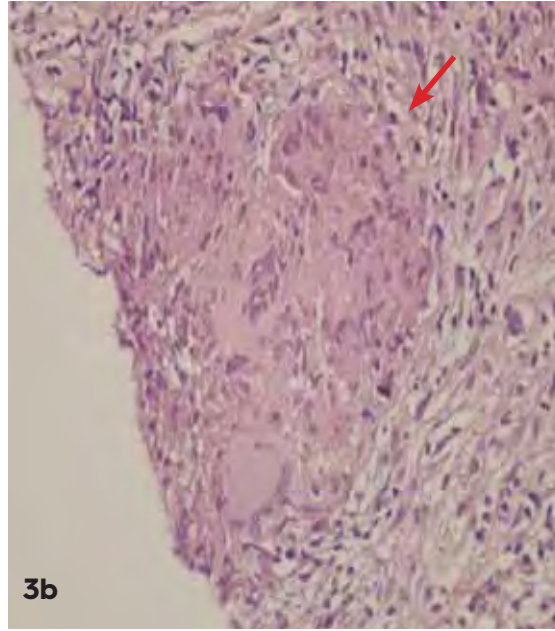
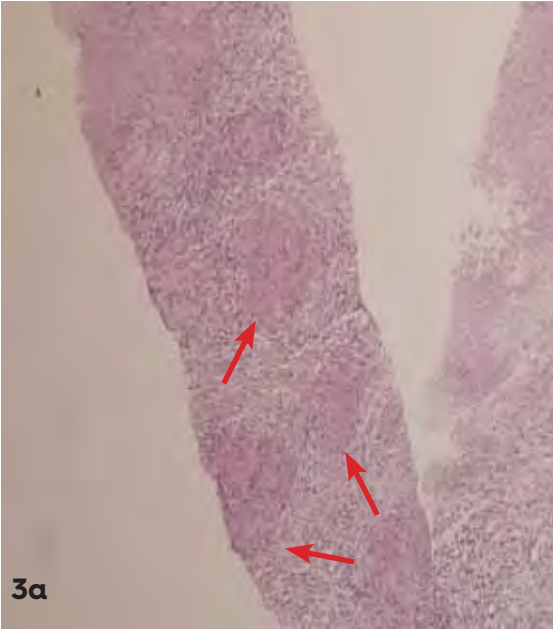
18 g chiaba içerisinde 20g tru-cut biopsi iğnesi ile tru-cut ve iab.

CERRAHİ PATOLOJİ

Makroskopik bulgular: 2.2 cm, 0.6cm ve 0.1 cm olmak üzere 5 adet biopsi metaryali.

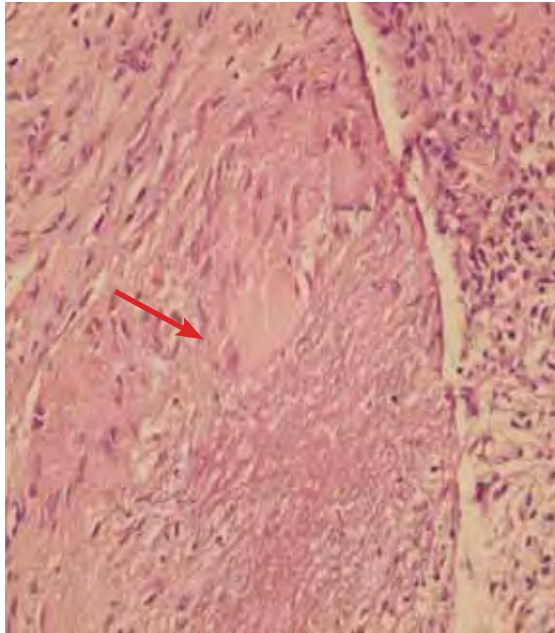
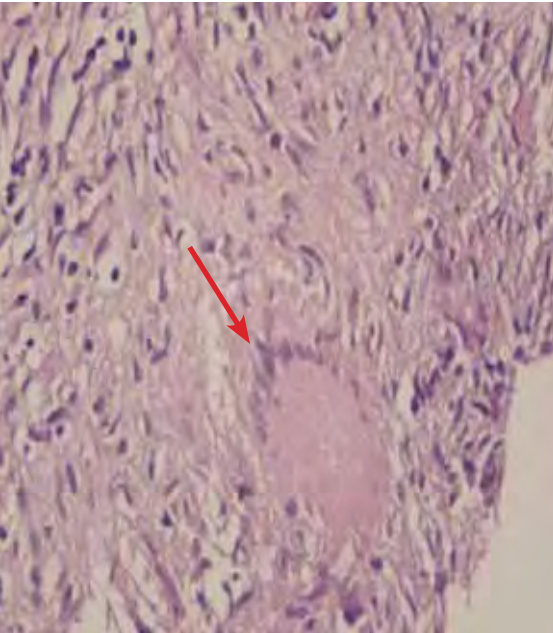
Mikroskopik bulgular: Kesitlerin incelenmesinde, değişik matürasyon evrelerinde lenfoid hücreler, çok sayıda epiteloid histiyositlerden oluşan granülomların merkezinde dejenere eosinofilik kazeifikasyon nekrozu alanları ile Langhans dev hücreleri-Nekrotizan granülomatöz surrenal kitle metaryali

PCR ile dokuda tuberküloz saptanmadı, negatif



Şekil 3a : Adrenal glanddan trucut biyopsi HE ışık mikroskopi değerlendirmesi ve

Şekil 3b : Langhans dev hücresi



Şekil 4 : Langhans dev hücresi ve Kazeifikasyon nekrozu

TEDAVİ

Bu bulgularla hastada Bilateral Bökreküstü bezi tüberkülozuna bağlı düşünülerek mevcut hidrokortizon tedavisine

30 mg/gün, **gerekirse artırılmak üzere**, adrenal yetmezlik devam edildi.

Tedaviye ayrıca fludrokortizon 0.1 mg/gün eklendi.

İnfeksiyon hastalıklarının kontrolü altında 4'lü antitüberküloz tedavisine başlandı.

İzoniazid 300 mg 7 gün, Rifampicin 600 mg/gün, etambutol 500 mg/gün, pirazinamid 2000 mg/gün

Anti Tbc Tedavinin 1. Haftası :

AST: 22, GGT: 34.7, ALT: 34.3, Üre 26.4, Glukoz 106, Kreatinin: 0.92, Kan Üre azotu: 12, Ürik asit: 9, Bilirubin: 0.45

Anti Tbc Tedavinin 4. Haftası:

Na: 136, K: 4.9, Glukoz: 111, Üre: 31, Kreatinin: 1.18, Ürik asit: 11.3, AST: 32, ALT: 60, Total Bilirubin: 0.53 Direkt Bilirubin: 0.17 mg/dl, IBL: 0.36, GGT: 74, TDBK: 318, Demir: 114, Demir bağlama: 204

QUANTİFERON TANI TESTİ

Son yıllarda latent tüberküloz hastalığının tanısında Mycobacterium tuberculosis'e ait antijenlerin yer aldığı IFN- γ testleri kullanılmaya başlanmıştır.

Test, T hücrelerinin spesifik antijenler ile uyarılması, T lenfositlerinin bu uyarılara γ -INF salgınımı ile cevap vermesi ve γ -INF miktarının ölçülmesine dayanır.

Yüksek γ -INF üretimi düzeyi tüberküloz enfeksiyonu için bir gösterge kabul edilmektedir.

Bu testlerde ESAT-6, CFP-10, TB7.7 gibi spesifik antijenler yer almaktadır. Bu proteinler M. Tüberkülozis genomunda RD1-region of difference-bölgesinde kodlanmışlardır. Bu bölge BCG ile diğer tbc dışı mikobakterilerde (M.kansasii,

M. Szulgai ve M.marinum) yer almamaktadır.

IFN- γ testlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin, tüberkülin deri testine kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Ayrıca bu testlerde, BCG aşısı ve geçirilmiş

tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlara bağlı yanlış pozitiflik oranları çok daha düşüktür.

PPD testinde hastanın 48-72 saat sonra ikinci kez kliniğe gelmesi gerekmesine rağmen Quantiferon- TB Gold testinde hasta sadece bir kez kan verir ve test

24 saat içerisinde sonuçlandırılır.

Latent tüberküloz hastalığının tanısında kullanılan tüberkülin deri testine kıyasla, daha iyi sonuçlar elde edilir, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde (alkolizm, hepatit , ileri yaş, hepatit, steroid kullanımı vb.) ve bir kez infekte olmuş aktif tbc gelişme riski olanlarda tanıya yardımcıdır.



Levotiroksin Psödomalabzorbsiyonu

Doç. Dr. Dilek Yazıcı

Marmara Üniversitesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Bilim Dalı



**38 yaşında kadın, evli, 2 çocuklu,
Karslı, Adapazarı'nda oturuyor**

Şikayet-Hikaye

6 yıl öncesinde aşırı sinirlilik ve terleme nedeniyle Graves Hastalığı.

4 yıl PTU tedavisi RAI öyküsü mevcut tedavisi almış ancak hastalığın nüks etmesi nedeni ile subtotal tiroidektomi uygulanmış. Tiroidektomi sonrası saçlarda incelme, dökülme, deride incelme ve kuruma, bacaklarda ve kollarda şişlik gelişmiş.

15 kg kilo alımı (2 ayda), soğuk intoleransı ellerde ve ayaklarda kasılma ve uyuşma (son 10 gündür) başının sağ yarısında uyuşma ve baş ağrısı şikayetleri ortaya çıkmış. Amenore (5 yıldır) mevcut başvurduğu sağlık ocağında yapılan tetkiklerde TSH>100mU/mL, sT3:0.402pg/mL ve sT4:0.506ng/dL saptanıp Hastaya sabah 200 mcg, akşam 50 mcg L-tiroksin başlanmış 1 ay sonra bakılan TSH değeri >100uU/mL olunca ilaç dozu kademeli olarak artırılmış. Değişik preperatlar denemiş ancak hastanın TSH'sı yüksek ve yakınmaları devam etmiş

2013 temmuz ayında polikliniğimize başvuran hastanın levotiroksin dozu 350mcg a çıkılmış Doz artırılmasına rağmen TSH değeri düşmeyen hasta ileri tetkik açısından yatırıldı

Özgeçmiş

Graves Hastalığı-opere (Şubat 2006)

Araknoid kist (temporal lob) opere

Epileptik atak -2 kez

Nefrolitiazis-2005

GIS kanama-Nisan 2006

Soygeçmiş:

Anne-KKY,Baba-DM, KBY,Kız kardeş- Kolon ca

Alışkanlık:

Sigara-7 paket/yıl, Alkol-yok

Kullandığı ilaçlar:

Levotiroksin 350 mcg, Diltizem 60 mg 1x1, Lanzoprol 1x30mg

Fizik Muayene:

Boy: 1.61m Kilo: 75.2kg, VKİ: 29.2, Nb:73, ritmik, TA:95/65

Baş Boyun:

Bilateral egzoftalmus, tiroid nonpalpable, tiroidektomi skarı, LAP yok, Solunum Sist: Doğal,KVS: S1,S2 N,S3 Yok, üfürüm yok, ek ses yok

GİS: Hepatomegali ve Splenomegali yok

Ext: PAN açık, ödem yok, DTR relaksasyon gecikmesi, tibia ön yüzde 2x3cm ve ayak dorsalinde 4x5 cm'lik bilateral krutlu lezyonlar

Laboratuar Bulguları

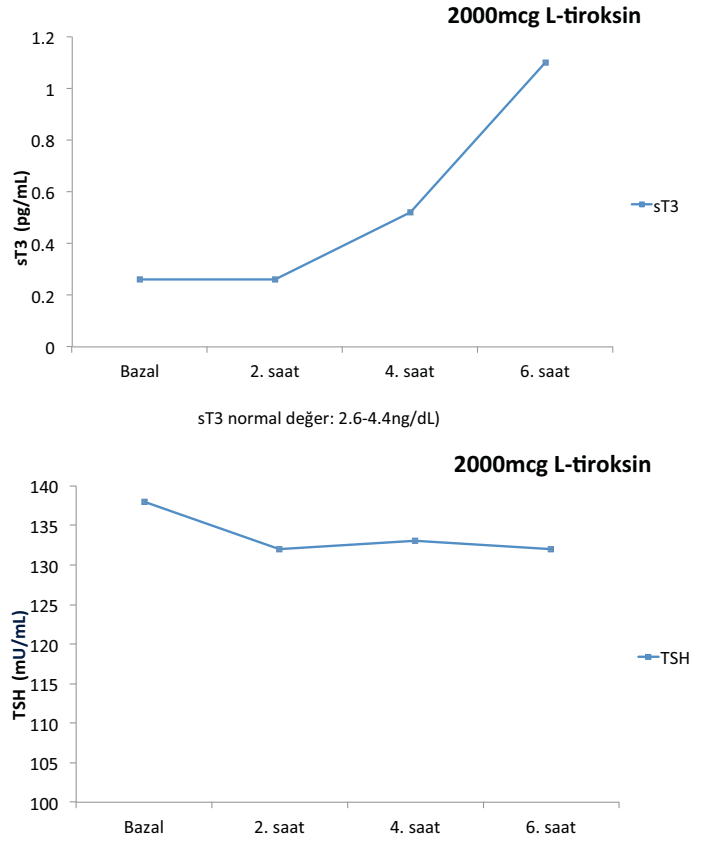
AKŞ (mg/dL)	82
BUN (mg/dL)	11
Kreatinin (mg/dL)	0.78
T Protein (mg/dL)	7.7
Albumin (mg/dL)	4.16
AST (U/L)	13
ALT (U/L)	11
ALP (U/L)	64
GT (U/L)	12
Na (mEq/L)	141
K (mEq/L)	4.46
Kalsiyum (mg/dL)	8.7
Fosfor (mg/dL)	4.10
T kolesterol (mg/dL)	183
Trigliserit (mg/dL)	144
HDL (mg/dL)	47
LDL(mg/dL)	107
Kreatinin Fosfokinaz (U/L)	630
Lökosit (10 ³ /uL)	4600
Parçalı (%)	49.5
Kreatinin (mg/dL)	0.78
Hb (g/dL)	11.3
HCT (%)	33
MCV (fL)	90.3
PLT (10 ³ /uL)	226000
Fe (µg/dL)	72
Fe bağlama (µg/dL)	377
Ferritin (ng/mL)	74.13
Folik asit (ng/mL)	8.03
Vitamin B12 (pg/mL)	567.8
Anti-gliadin IgG	<20EU/mL
TSH (mU/mL)	>100
Serbest T4 (ng/dL)	0.08
Anti-tpo (µIU/mL)	124.8
Atg (µIU/mL)	431
FSH (mIU/mL)	4.29
LH (mIU/mL)	3.38
E2 (pg/mL)	45.6
Prolaktin (ng/mL)	26.3

Klinik Seyir: Komplians test edildi - 350 mcglik Euthyrox 600mcga çıkartıldı, Meteospasmyl, PPI ve Diltiazem tedavisi kesildi, EKO: EF %50, Normalin üst sınırında sol ventrikül duvar kalınlığı, Hafif MY, Hafif TY, Eser aort yetersizlik, Perikard sıvısı, Dermatoloji Konsültasyonu: Ayak sırtındaki ve pretibial bölgedeki lezyonlar

Tanı: Liken kronikus simpleks, Etyo: psikojenik,
Tedavi: Lokal tedavi

Oral antihistaminik (verilmedi) Lokal tedaviyle lezyonlar geriledi.

Orbita MR: Bilateral egzoftalmus, Bilateral maksiller sinüzit, Sol temporal lobda araknoid kist, L-Tiroksin Yükleme Testi 2000 mcg levotiroksin ile yapıldı.



Şekil 1 : Levoritoksin 2000 mcg yükleme testi sonrası serum TSH ve T3 izlemi

Hastada L-tiroksin yüklemesi sırasında sT4 ve sT3 düzeylerinde yükselme olması nedeniyle ve malabzorsiyonu düşündüren başka bir bulgu olmamasından dolayı "Levotiroksin Psödomalabzorsiyonu" düşünüldü.

Hasta 1600mcg L-tiroksin ile taburcu edildi. Takiplerinde TSH düzeyi 0.3µIU/mL'ye geriledi. Ancak aynı dozda devam etmesine rağmen TSH zaman içinde 38µIU/mL ve daha sonra 100µIU/mL'ye çıktı.

Levotiroksin LT4'ün %60-80'i jejunum ve ileumdan verilmesinin ilk 2-4. saatinde abzorbe olur Abzorbsiyon en iyi açlık durumundadır. Gastrik asit salınımı emilim için önemlidir.

5-7 günlük biyolojik yarılanma ömrü doz değişikliklerinin 4-6 haftada bir yapılmasını sağlamaktadır.

Uzun yarı ömrü ayrıca kompians problemi olan hastalarda haftada bir pozolojiyi sağlamaktadır.

Yaklaşım-Malabzorbsiyon Dışlama

Gastrointestinal	İlaçlar
Çölyak Hastalığı	Kolestramin
Laktoz İntoleransı	Kolestipol
Vitamin B12 eksikliği	Aluminyum içeren antasitler
Barsak enfeksiyonları	Demir sülfat
Siroz	Sukralfat
Pankreatik yetersizlik	Propranolol
Jejunostomi	Laksatifler
Jejunioleal bypas	Kalsiyum karbonat
Kısa barsak sendromu	Lovastatin
	Safra asiti bağlayıcılar
	Fenitoin
Kalp yetmezliği	Fenobarbital
Hamilelik	Karbamazepin
Anti-T4 antikor varlığı	Rifampin
	Amiodaron
	Östrojen

Oral L-tiroksin yükleme testi uygulaması

Oral Lt4 yükleme testi: literatür olguları

	Doz		Bazal	2. saat	4. saat	6. saat	24. saat
Payer	1000	sT4	3.7	7.8	9.1		
		TSH	126	105	75		
Sirinivas	1000	sT4	7.2	34.2	28.7	28.2	
		TSH	65.7	58.4	53.23	51.24	
Livadariu	1000	sT4	0.8	15.2	15.5	14.6	9.8
		TSH	59.7	61.2	55.6	56.3	45
Lips	1000	sT4	8.2	27.1	24.2	24.3	
		TSH	29	19.7	17.3	14.9	

Psödomalabzorbsiyon-Psikiyatrik bir sorun Hipotiroid hastalarda psikiyatrik hastalıklar sıklıkla görülmekte: Bunlar genelde depresyon veya paranoya şeklinde görülse de ajitasyon da bildirilmiş Psödomalabzorbsiyonun hipotiroidiye spesifik olup olmadığı ve hipotiroid hastalarda sıklığı bilinmemekte.

Tedavi

- Yüksek doz ilaç
- İlacın hastanede verilmesi
- i.v. uygulama
- Psikiyatrik tedavi

Akromegaloidizm

Uzm. Dr. Esra Hatipoğlu

İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı



24 yaşında, Erkek

5 yıldır el ve ayaklarda büyüme, yüzde kabalaşma. El ve ayak eklemlerinde ağrı

Öz ve Soygeçmiş: Geçirilmiş appendektomi
Dış merkezde RA/Akromegali (?)
Anne-baba akraba

Fizik Muayene:

Kaba yüz görünümü El ve ayaklar iri , Çomak parmak (+)

Artrit Ø, Eklem ağrısı- inflammatuar tipte değil

Boy: 165 cm Kilo: 58 kg BMI: 21.3 kg/m²

TA :110/70 mmHg NB:96/dk



Şekil 1 : El ve ayak grafileri

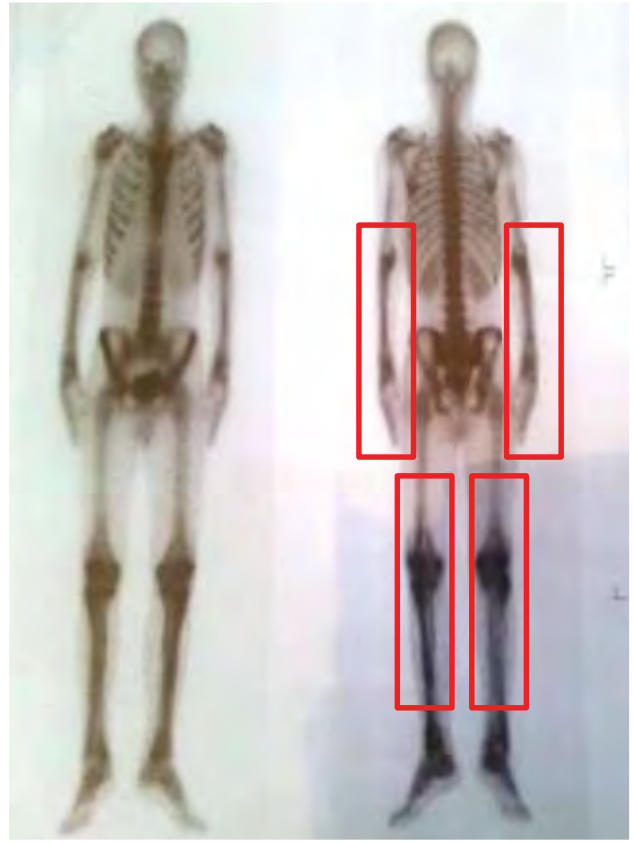
2008'de GH: 1.86 ng/ml IGF-1: 165 ng/ml

	0. dk	60. dk	120. dk
GH ng/ml	1.8	0.7	0.2
KŞ mg/dl	99	200	129

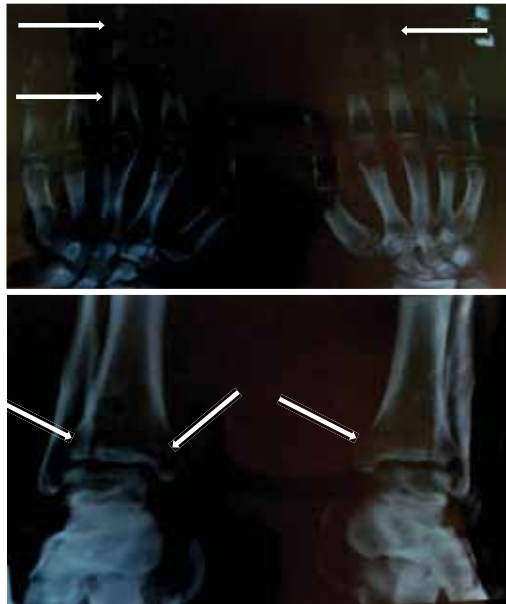
2013-Laboratuvar Bulguları

Glu	99 mg/dL	GGT	17 U/L
İnsülin	4.6 IU/ml	LDH	256 U/L
HOMA-IR	1.1	Hgb	138 g/dL
HbA1C	5.9	MCV	90 fL
Üre	26 mg/dL	WBC	7400/uL
Crea	0.7 mg/dL	Neu	3500/uL
Na	141 mEq/L	Lymp	2900/uL
K	4.3 mEq/L	Plt	192000/uL
Ca	8.9 mg/d	Ferritin	32.4 ng/ml
P	3.6 mg/d	VitB12	573 pg/ml
Albumin	4 g/dL	Folat	3.34 pg/ml
PTH	34 pg/ml	ESR	26 mm
Dvit	32 ug/l	CRP	42 mg/L
AST	11 U/L	RF	(-)
ALT	12 U/L	Anti-CCP	(-)
ALP	93 U/L	ANA	(borderline+)

Growth Hormon	0.6 ng/ml
IGF-1	161 ng/ml (N: 115-358 ng/ml)
Kortizol	22 µg/dL
ACTH	63 pg/mL
PRL	17 ng/mL
Serbest T3	3.3 pg/ml
Serbest T4	1.16 ng/dL
TSH	1.6 mIU/L
FSH	3.8 mIU/ml
LH	6 mIU/ml
Total T	506 ng/dL



Şekil 3 : Tüm vücut kemik sintigrafisi



Şekil 2 : El ve ayak grafileri

Akromegaloidizm özellikleri

Akromegali fenotipi (+)

GH ve IGF-1:N

Dinamik hipofiz testlerine yanıt:N

Akromegaloidizm

- Şiddetli insülin direnci
- Primer hipotiroidi
- İlaçlar (minoksidil, fenitoin)
- Hipertrofik osteoartropati
- Ascher sendromu
- Multipl nöroma sendromu
- Genetik nedenler
 - Kromozom bozuklukları
 - Akromegaloid yüz görünümü...vd

Cushing

Uzm. Dr. Özlem Zeynep Akyay,
Prof. Dr. Berrin Çetinarslan,
Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlhan Tarkun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Bilim Dalı



39 yaşında, K, bekar, Kocaeli doğumlu

Şikayet: Bulantı, kusma, halsizlik

Hikaye: Haziran 2013'te bulantı, kusma, halsizlik yakınması ile Acil Polikliniğe baş vuran hastanın öyküsünden bilateral sürrenalektomiye sekonder adrenal yetmezlik tanısı ile izlendiği ve bir haftadır ilaçlarını kullanmadığı öğrenildi. Kliniğine yatırılarak yeniden replasman tedavisi başlandı. 1996 yılında Cushing Hastalığı tanısı almış Hipofizde 1 cm çapında makroadenom saptanarak dış merkezde Beyin Cerrahisi bölümüne sevk edilmiş. Transkranial yolla opere edilmiş. Postoperatif DI gelişmiş, Minirin 2x1 tb önerilerek taburcu edilmiş. Post op. Patoloji raporuna ulaşılammadı.

2001 yılına kadar takipsiz kalmış Yakınmaları başladığı için polikliniğine yeniden başvurmuş. Nüks Cushing Hastalığı tanısı ile operasyon kararı alınarak sevk edilmiş. Beyin Cerrahisi bölümünde 2. kez transkranial yolla opere edilmiş.

Post op. Patoloji raporuna ulaşılammadı.2002 yılında, yakınmaları devam eden hasta yeniden değerlendirilmiş, remisyona girmediğine karar verilerek Bilateral sürrenalektomi önerilmiş.

Genel Cerrahi kliniğinde opere edilmiş. Postop. Deltakortril 5+2.5 mg, Astonin-H 0.1 mg, Minirin 2x1 puf tedavisi başlanarak taburcu edilmiş.

2006 yılında baş ağrısı, sağ gözde görme kaybı yakınmaları ile Bilim Dalımız polikliniğine başvuran hasta tetkik edilmek üzere kliniğimize yatırılmış.

ACTH:>1250 pg ml Rutin biyokimyasal testler: Normal. Görme alanı muayenesi: Hasta ile kooperasyon sağlanamamış

Hipofiz MR görüntülemesi ile değerlendirilmiş.

Hipofiz MR:Hipofiz lojunu tama yakın doldurup suprasellar sisterne uzanım gösteren 35x20 mm boyutlarında kistik komponentler içeren makroadenom. Optik kiazma ve infundubulum kitleden ayırt edilemedi. Makroadenom sağda ICA'yı 270 derece sarmakta olup kavernoöz sinüse invazyon göstermektedir.

Nelson Sendromu tanısı ile operasyona karar verilmiş Hasta Beyin Cerrahisi bölümünde transsfenoidal yolla opere edilmiş.

Patoloji raporu: Prolaktin için pozitif (+) immünreaksiyon Tümörün retikülin boyası ile seyrek retikülin çatısına sahip olduğu, PAS boyası ile yaygın sitoplazmik boyanma gösterdiği izlenmektedir. **Kİ-67** proliferasyon indeksi **%3.6**'dır. Histopatolojik bulgular ve immün histokimyasal inceleme sonuçları **Cushing sendromunu** desteklemektedir.

Postoperatif hipogonadotropik hipogonadizm ve santral hipotiroidi gelişmiş.

Tedavisine E2 progesteron ve LT4 100 mcg 1x1 tb eklenmiş.

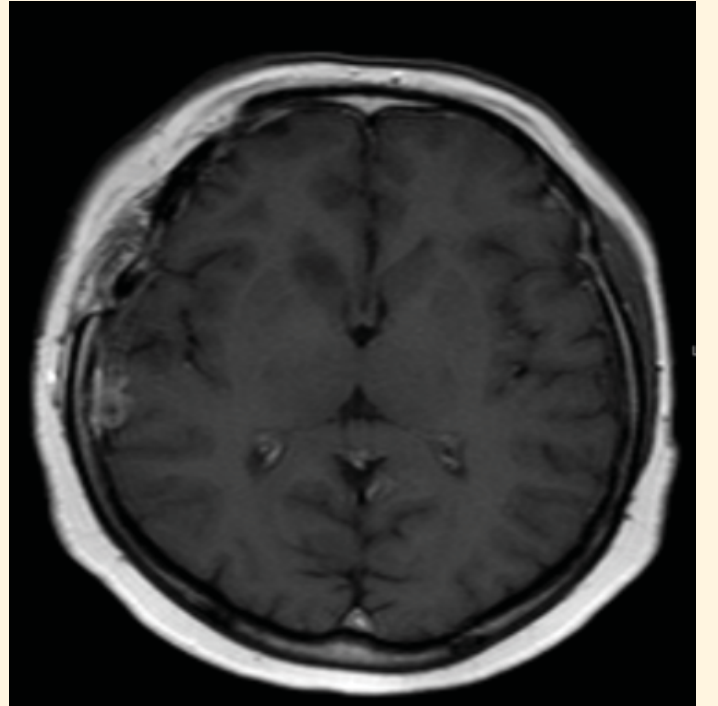
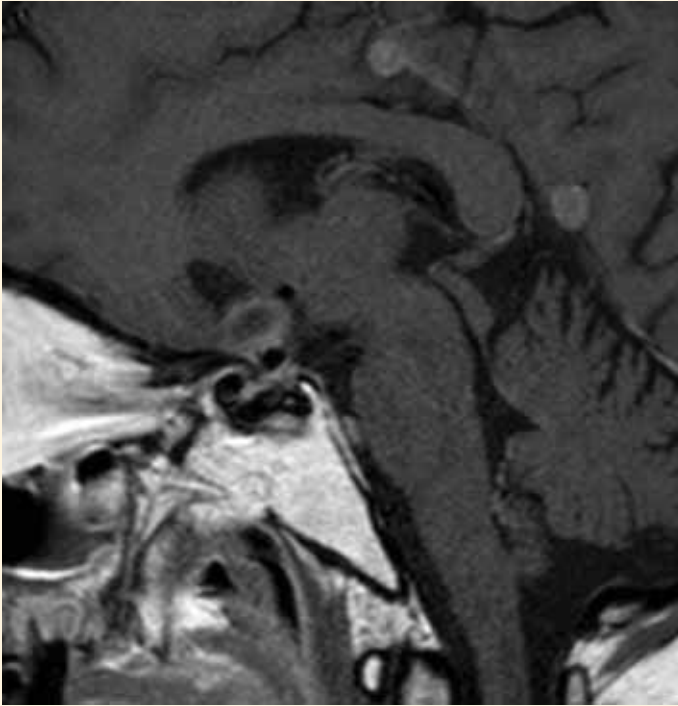
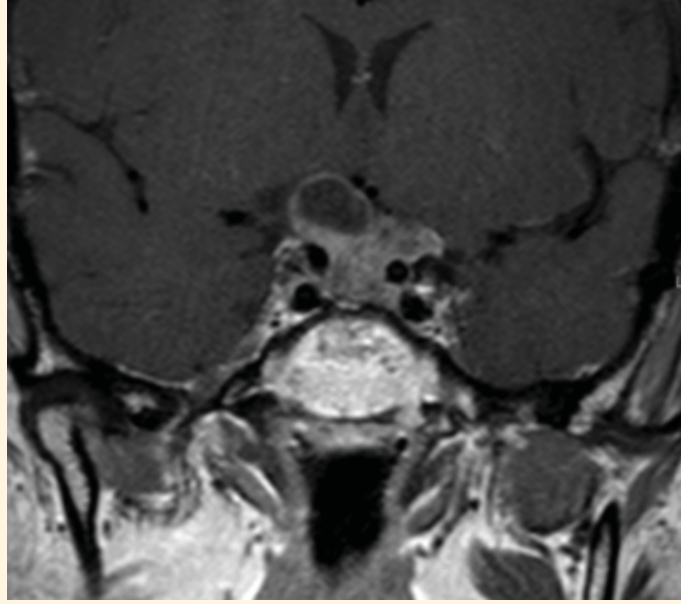
Post op. Hipofiz MR Hipofiz glandını tama yakın dolduran optik kiazmayı superiore deplese eden 3x2 cm çaplı kitle lezyon

2007 yılında, kitle çıkarılamadığı için, Endokrinoloji-

Beyin Cerrahisi konseyinde hastaya konvansiyonel radyoterapi uygulanmasına karar verilmiş.

Fakültemiz Radyasyon Onkolojisinde 27 fraksiyonda 54 Gy 26 kür konvansiyonel radyoterapi uygulanmış. Kabergolin 1 mg/hafta başlanarak takibe alınmış.

2008 yılında kontrol Hipofiz MR ile hasta yeniden değerlendirilmiş.



Şekil 1 : Hipofiz MRI da hipofizer kitle

Hipofiz gland lojundaki kitilde bir önceki MR ile karşılaştırıldığında küçülme izlenmiştir. Hasta Endokrinoloji-Beyin Cerrahisi konseyinde yeniden değerlendirilmiş. Metastazların muhtemelen hipofizdeki kitlenin metastazı olduğu düşünülmüş. Biyopsi planlanmış ancak lezyonların biyopsi için uygun lokalizasyonda olmadığına karar verilmiş. Ayrıca hasta da biyopsiyi kabul etmemiş. Metastazların hipofiz dışı bir organa ait olup olmadığı, ya da hipofizer kitlenin diğer organ metastazlarının varlığının araştırılması için ileri tetkiki kabul etmediği için hasta kendi isteği ile taburcu edilmiş.

Fizik Muayene: Genel durumu orta, bilinç açık, koopere, oryante KB: 90/60 mmHg (yatarken) 80/40 mmHg (ayakta) Nabız: 102/dk ritmik VKİ: 42 kg/m², bel çevresi: 120 cm Cilt hafif pigmente Kaba görme alanı muayenesinde sağda tam, solda kısmi kayıp saptandı. Diğer sistem muayeneleri normal değerlendirildi.

Laboratuvar Bulguları

Hemogram: Hgb: 16.3 g/dl, WBC: 13.6 10³/µl, Htc: %48.9, Plt: 431 10³/µl

Glukoz	91 mg/dl
Kreatinin	1.22 mg/dl
Na	124 mEq/L
K	7.5 mEq/L
Klor	103 mEq/L
ph	7.28
pO2	86 mmhg
pCO2	36 mmhg
HCO3	16
ACTH	>1250
KORTIZOL	1.5 µg/dl
TSH	0.01 mIU/L
sT3	1.98 pg/ml
sT4	0.7 ng/dl
FSH	1.6 mIU/mL
LH	0.2 IU/L
ESTRADIOL	<20 pg/ml
GH	<0.05 ng/ml
IGF-1	52.4 µg/L

Klinik seyir 2013 Haziran'a kadar kontrole gelmeyen hasta primer adrenal yetersizlik tablosu ile kliniğimize yatırıldıktan sonra acil tedavisine başlandı.

Tedavi ile genel durumu düzeldi, elektrolit düzeyleri ve kan gazı normale döndü.

Hidrokortizon S:10 mg, Ö:5mg, A: 5 mg, flodrokortizon 0.1 mg 1x1 tb

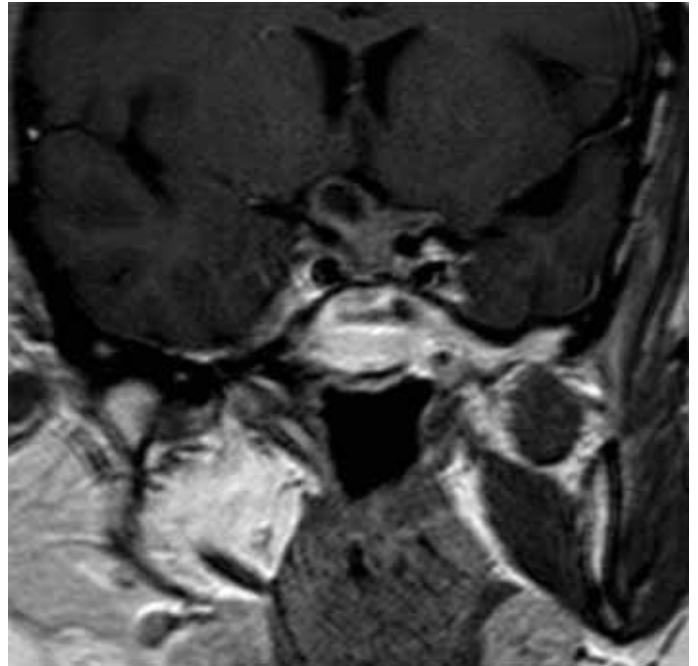
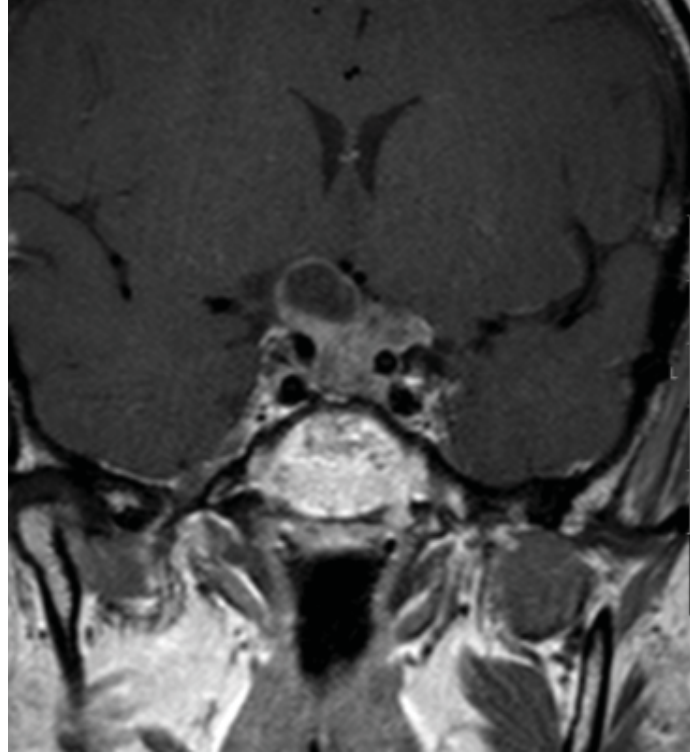
LT4 100 mcg 1x1 tb desmopressin 2x1 puf e2+ pregesteron 1x1 ile kronik replasman tedavisi düzenlendi.

Klinik seyir

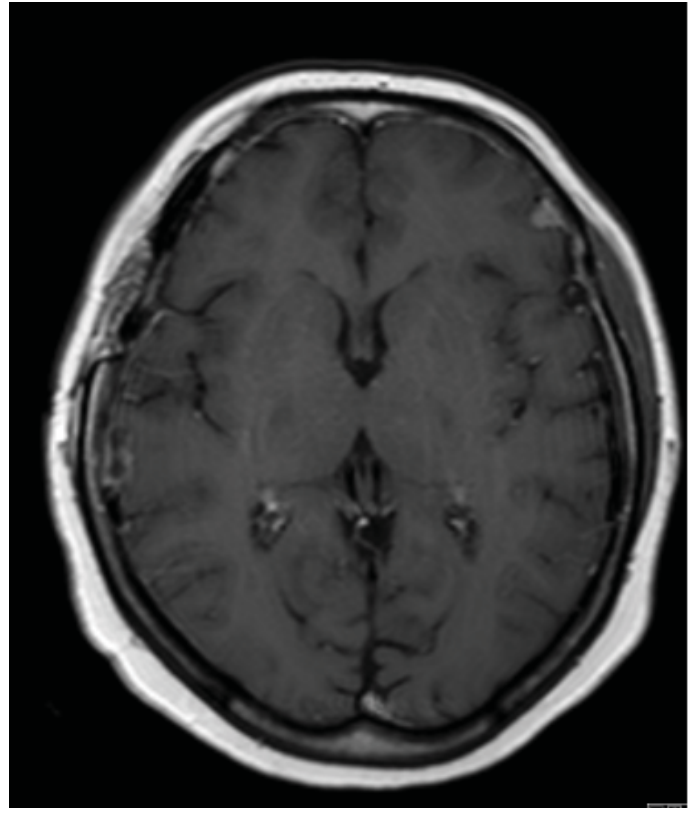
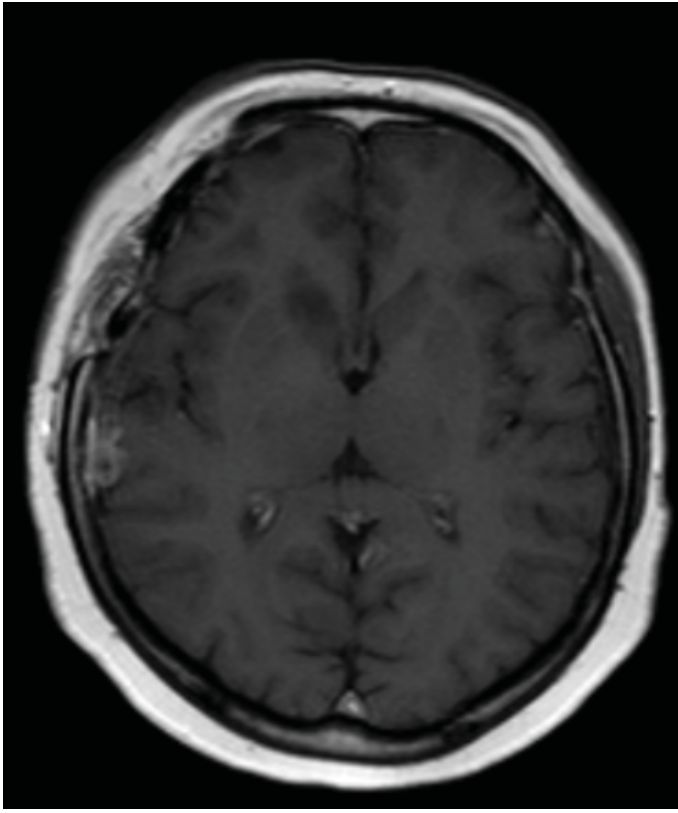
Toraks BT: Sol akciğer alt lob laterobazalde subplevral sekel değişiklikler dışında patolojik bir bulgu yok.

Tüm batın MR: Sağ böbrek üst polde hafif kontur lobulasyonu dışında patolojik bulgu yok.

Kemik sintigrafisi: Normal



Şekil 2 : Kontrol hipofiz MRI



Şekil 3 : Kranial MRI görüntüleri

Yapılan değerlendirmeler sonucu başka bir organda primer odak olabilecek bir malignite olmadığına ve aynı zamanda başka organlara metastaz olmadığına karar verildi.

Metastaz olarak düşünülen kranial kitlelerden histopatolojik veri elde etmek için biyopsi planlandı, ancak hasta herhangi bir girişim kabul etmedi.

2007 Postoperatif Patoloji preparatlarının retrospektif değerlendirilmesi

ACTH ve prolaktin için pozitif (+) immünreaksiyon Tümörün retikülin boyası ile seyrek retikülin çatısına sahip olduğu, PAS boyası ile yaygın sitoplazmik boyanma gösterdiği izlenmektedir. **Ki-67** proliferasyon indeksi **%3.6**dır. p53 immünoreaktivitesi (-)

Patoloji preparatında **Ki-67** proliferasyon indeksinin **3.6** olması (>3), Hastamızda kranial metastatik odakların varlığı Metastaz yapacak başka bir odak bulunamaması hipofizer adenomun karsinoma dönüştüğünü ve metastatik kitlelerin hipofizer karsinom metastazı olduğunu düşündürdü

Hasta Endokrinoloji-Beyin Cerrahisi konseyinde tartışıldı:

Cerrahi girişim düşünülmeyi Medikal olarak Kabergolin başlandı

Pasireotide, hormon salgısını azaltmak hedeflenmediği için, düşünülmeyi (Tümör küçültücü etkisi az sayıda çalışmada gösterilmiştir.)

Temozolamide başlanması, kemoterapötik ajan olarak, düşünüldü.

Takipte kitlenin bir miktar küçülmesi 5 yıllık takipte metastaz sayısında artış olmaması, hatta bir odakta küçülme saptanması

Uzak metastaz olmaması tedavi için soru işareti oluşturdu.

• DSÖ-2004

Endokrin Tümör sınıflaması

- İnvazif büyüme gösteren
- Artmış mitotik aktivite
- Ki-67 proliferasyon indeksi > %3
- p53 immunoreaktivite gösteren adenomlar atipik olarak sınıflanmaktadır.

Clinical Endocrinology(2012)76,769-775

Hipofizer karsinom

Hipofizer karsinom nadirdir, hipofizer adenomların ancak %0.1-0.2'si hipofizer karsinoma dönüşür.

Karsinom tanısı için metastaz yapmış olduğunu göstermek gerekmektedir.

Hipofizer karsinomların

- %42'si ACTH
- %33 prolaktin
- %6 GH
- %5 FSH veya LH
- %12 nonfonksiyone karsinomdur.

World Neurosurgery 79(2) 404.E11-404.e16

Hipofizer karsinom-Prognoz

Sistemik metastazı olan hastalarda ortalama yaşam **12 ay**,

Santral sinir sistemine sınırlı metastazı olanlarda **2,6 yıl** olarak bildirilmiştir.

- Hipofizer karsinomlarda tedavi
- Cerrahi tedavi
- Bu tümörler lokal olarak sella tabanına, klivusa veya kavernoöz sinüse invaze olduklarından cerrahirezeksiyon genellikle kütatif olmamaktadır
- Yapılabilen total veya subtotal rezeksiyon ile kompresif semptomlar düzelirken bir taraftan da kesin tanı konulabilmektedir.
- Medikal tedavi

Tedavinin amaçları : Cerrahiye yardımcı olmak, Hormon sekresyonunu azaltmak, Tümör kitlesini küçültmek, Re-ekspansiyonu önlemek

• Radyoterapi

Medikal tedavi ve cerrahinin yetersiz kaldığı olgularda yararlanılmakta

Cerrahi sonrası kalan **büyük tümörlerde konvansiyonel radyoterapi** tercih edilmektedir

Rezidü **küçük** ve özellikle kavernoöz sinüs invazyonu varsa **stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi** uygulanmaktadır

Cyberknife: Büyük ve optik sinire yakın tümörlerde kullanılmaktadır.

Kemoterapi

- Cis-platinum
- Etoposid
- Lomustine
- 5-FU
- Temozolomid

Hipofiz Tümörlerinde Temozolamid

• Hipofizer karsinom ve agresif adenomlarda ilk başarılı sonuçlar 2006 yılına dayanıyor Lokal agresif hipofiz adenomu veya hipofizer karsinomu olan 50 hasta kullanımı rapor edilmiş ve vakaların %50'sinde tümör kontrolü sağlanmıştır.PRL ve ACTH salgılayan tümörlerde tedavinin erken döneminde hormon düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir.

• Temozolamid endikasyonları: Bromokriptin veya kabergoline dirençli, cerrahi ve radyoterapi sonrası büyümeye devam eden agresif PRL salgılayan adenomlar. Cerrahi ve radyoterapi ile iyileşmeyen, özellikle Croke hücreli neoplazmlar ve Nelson sendromu gibi agresif ACTH salgılayan adenomlar

Tekrarlayan cerrahi veya radyoterapiye rağmen büyümeye devam eden nonfonksiyone hipofiz adenomları. Hipofizer karsinomlar

• Temozolamidin yan etkileri: Kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma, diare, konstipasyon,vücut tüyleri ve saç dökülmesi, hastanın takip planı

Hipofizer Yetmezlik

Uzm Dr. Alev SELEK,
Prof. Dr. Berrin Çetinarıslan,
Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlhan Tarkun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı



57 yaş, kadın hasta, evli, 2 çocuğu, emekli

Baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastanın yakınması 1,5 yıl önce başlamış.

Yakınması ilk başladığı dönemde ateş ve bulantının da kliniğe eşlik etmesi nedeni ile menenjit/ensefalit? ön tanıları ile seftriakson ve asiklovir tedavisi verilmiş. Tedavinin 2. günü ateşi gerilemiş, 5. gün taburcu olmuş.

HİKAYE: Bu dönemde yapılan tetkiklerinde;

Hipofiz MR: Hipofizde 9 mm adenom

Sfenoid sinüste sinüzit

Görme alanı incelemesi: Normal

Hipofiz hormon eksikliği yok.

Hashimoto tiroiditi nedeniyle kullandığı LT4 dozu ayarlanıp taburcu edilmiş.

Baş ağrısı devam eden hastanın ilk başvurudan 4 ay sonrasında çok su içme ve çok idrara çıkma şikayetleri eklenmiş.

Takibinin 10. ayında su kısıtlama testi yapılarak **komplet santral diabetes insipitus tanısı** konulmuş ve desmopresin sprey 2*1 başlanmış. Dİ tanısından 3 ay sonra halsizlik, kan basıncı düşüklüğü şikayetleri başlamış. Genel durumu bozulan hastaya **sekonder adrenal yetmezlik tanısı** konularak prednizolon 7,5mg/gün tedavisi eklenmiş.....

Bu klinik bulgular ile hastanın diğer ön hipofiz hormonları değerlendirilmiş;

Primer hipotiroidi nedeniyle Levotiroksin kullanırken tanısı ile uyumsuz tiroid fonksiyon testleri santral hipotiroidi olarak yorumlanmış.

52 yaşında menapoza giren hastanın menapoz ile uyumsuz gonadotropin değerleri saptanmış.

Hipofiz MR kontrolünde adenom boyutunun 11X13 mm'ye ilerlediği saptanmış. Görme alanı incelemesinin normal.Replasman tedavileri ile takibe alınmış. Baş ağrısı şikayetinin devam etmesi üzerine hasta 1 ay sonra polikliniğimize başvurdu...

Başvuru sırasında;Orta şiddette baş ağrısı

Prednizolon 5+2,5 mg/gün ve desmopresin 2*1 puff tedavisi ile 3 ayda 10 kg kilo artış tanımladı. Galaktore, görme kaybı, poliüri ve polidipsisi yakınması yoktu.

Bu sırada baş ağrısı nedeniyle nöroloji polikiliğine başvuran hastaya duloksetin 60mg/gün başlanmış, yakınması azalmıştı.

ÖZGEÇMİŞ: 8 yıldır hashimoto tiroiditi, 48 yaş TAH, overler intakt, 54 yaş menapoz. SG: Anne HT, KAH, Baba:DM, KAH, KBY, Sigara 15 pk/yıl, 1,5 yıldır terk. Alkol kullanımı yok.

FİZİK MUAYENE: KB: 130/80 mmHg N:88/d, ritmik, VKİ:38 kg/m2, BÇ: 104 cm, Pletore ve abdominal obezite mevcut. Kaba görme alanı muayenesi normal. Akromegali bulgusu yok.Provakasyon ile galaktoresi yok. Diğer sistem muayeneleri doğal.

LABORATUVAR: Hemogram: Normal ESH: 21 mm/saat CRP: 0,3mg/dL, Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri: Normal, Serum elektrolitleri: Normal 24 saatlik idrar volümü 2300 cc

İdrar dansitesi 1015, İdrar ozmolaritesi 750 mosm, Steroid replasmanı altında kortizol aks değerlendirilmesi yapılmadı. LT4 100 mcg/gün alırken.

TSH	0.11 mIU/L	(0.34-4.53)
sT3	1.8 pg/mL	(2.4-4.2)
sT4	1.36 ng/dL	(0.6-1.2)
FSH	1.4 mIU/mL	(16-113)
LH	0.1 mIU/mL	(10-58)
E2	<20 pg/mL	<20
PRL	16,4 ng/mL	5-26
GH	0.16 ng/mL	
IGF-1	99 ng/mL	45-228

Şikayet başlangıcından **bir ay** sonra

TSH	5.5 uIU/mL	(0.27-4.2)
sT3	2.5 pg/mL	(1.8-4.6)
sT4	0.95 ng/dL	(0.9-1.7)
PRL	16.5 ng/dL	(3.4-24)
FSH	25.5 mIU/mL	(25-135)
LH	14.7 mIU/mL	(7.5-58)
E2	<5 pg/mL	(<40)
ACTH	18.7 pg/mL	(7-63)
KORTİZOL	14.7 ug/dL	(5-22)
IGF-1	154 ug/L	(100-304)

Şikayet başlangıcından **üç ay** sonra

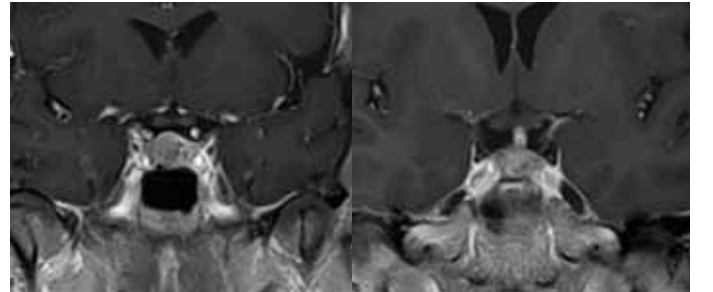
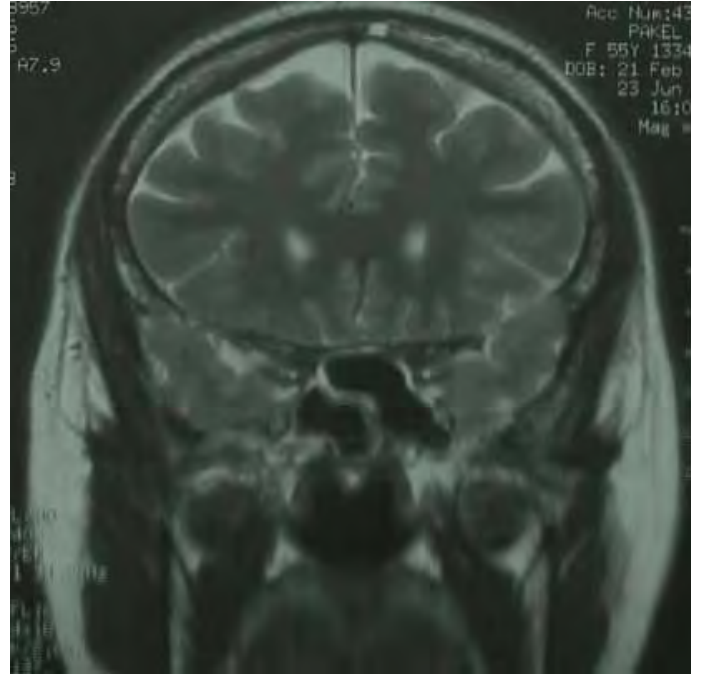
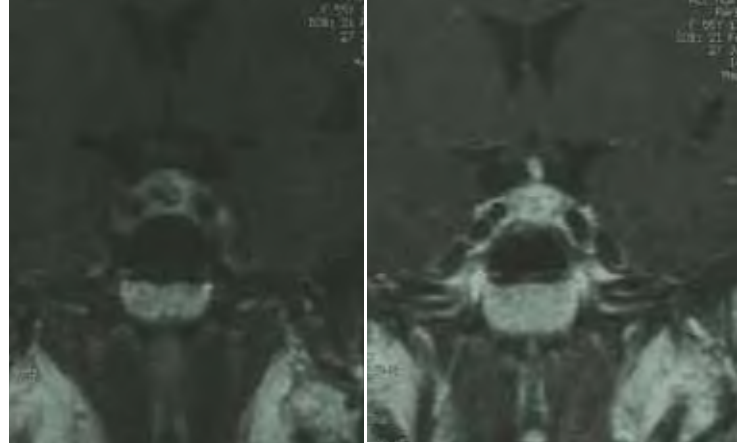
TSH	0.05 uIU/mL	(0.27-4.2)
sT3	2.14 pg/mL	(1.8-4.6)
sT4	9.2 ng/dL	(10-23.2)
PRL	16.9 ng/dL	(3.4-24)
FSH	2.2 mIU/mL	(25-135)
LH	2.7 mIU/mL	(7.5-58)
E2	<5 pg/mL	(<40)

Adrenal yetmezlik bulgusu yok fakat poliüri ve polidipsi eklenmiş.

Şikayet başlangıcından 10 ay sonra, Adrenal yetmezlik bulgusu yok, fakat poliüri ve polidipsi şikayeti artmış. Yapılan susuzluk testinde komplet santral Dİ tanısı konulup desmopresin tedavisi başlanmış.

	1 ay	3 ay	13 ay	14 ay
TSH	5.5	0.05 ↓		0.11 ↓
sT3	2.5	2.14 ↓		1.8 ↓
sT4	0.95	9.2 ↓		1.36 ↑
PRL	16.5	16.9		16,4
FSH	25.5	2.2 ↓		1.4 ↓
LH	14.7	2.7 ↓		0.1 ↓
E2	<5	<20 ↓		<20 ↓
ACTH	18.7		8.6 ↓	
KORT	14.7		0.4 ↓	
IGF-1	154			91
Dİ	yok	var	var	var

Şikayet başlangıcından 13 ay sonra Halsizlik, KB düşüklüğü ve baş ağrısı şikayeti mevcut; Adrenal yetmezlik tanısı ile prednisolon tedavisi başlanmış!!! Sfenoidal sinüzite bağlı mukozal kalınlaşma (**13 ay sonra, polikliniğimize başvuru sırasında**) Hipofizde 13x11 mm boyutlu makroadenom. Optik sinir basısı yok.



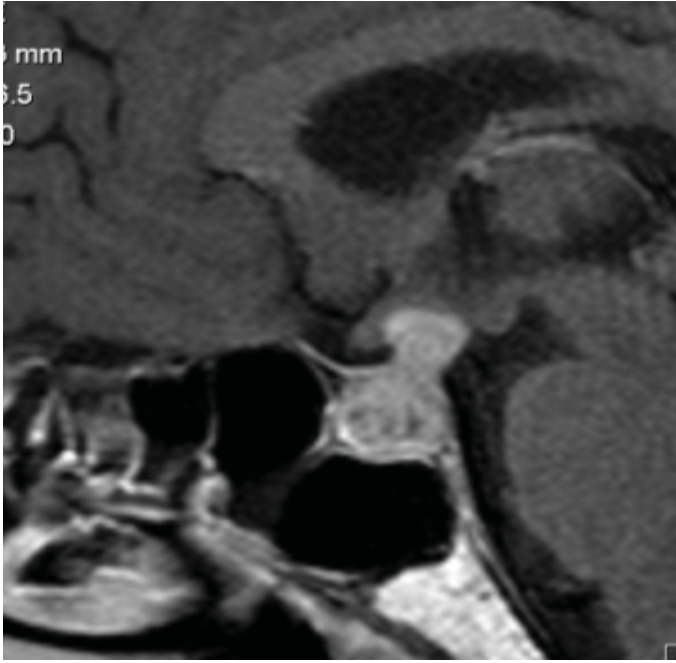
Şekil 1 : Hipofiz MRI görüntüleri

TANI: Çoklu hipofizer hormon yetmezliğine neden olan nonfonksiyone hipofizer. Makroadenom

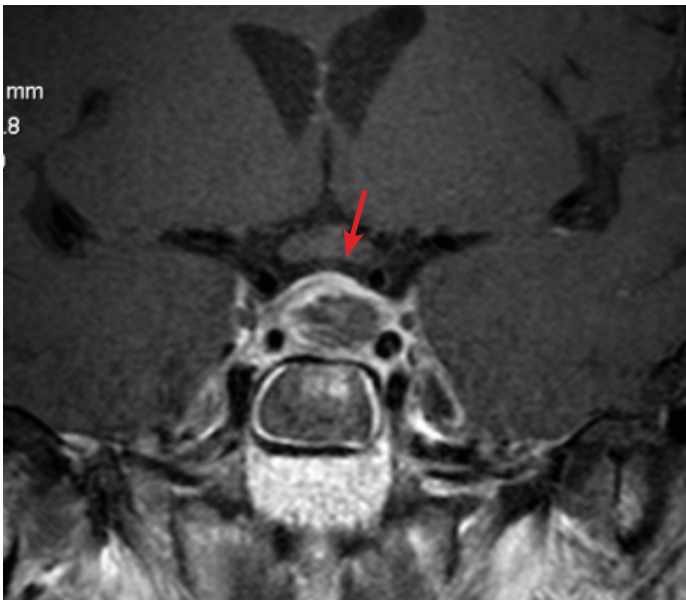
VAKA- KLİNİK SEYİR: Duloksetin tedavisi ile baş ağrısı azalmıştı. Hastanın görme alanı normaldi. Replasman tedavisi ile hasta takibe alındı. 4 ay sonra baş ağrısı tekrar şiddetlenen hastanın; Fizik muayene ve laboratuvar bulgularında değişiklik yoktu. Görme alanı incelemesi normaldi.

Hipofiz MR (dış merkez):

Hipofiz ve infundibulumda hiperplazi Bir önceki MR'a göre progresyon



Şekil 2 : Kontrol hipofiz MRI



Şekil 3 : Postoperatif MRI lenfositik hipofizit

Hastanın görüntüleri radyoloji ve beyin cerrahi ile değerlendirildi, ön planda makroadenom olduğu düşünüldü. FAKAT!!!

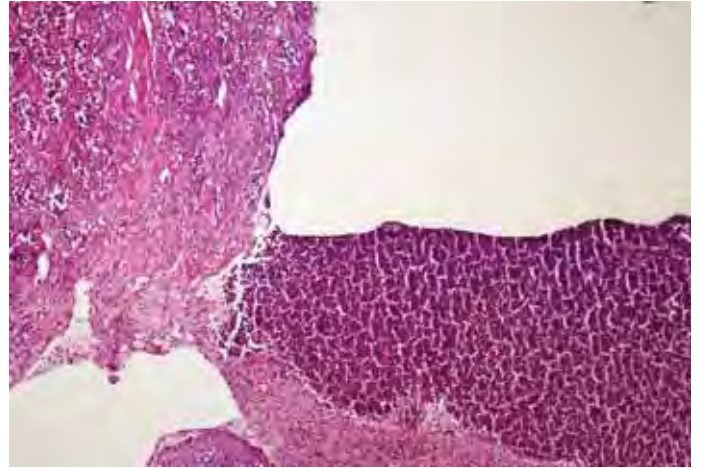
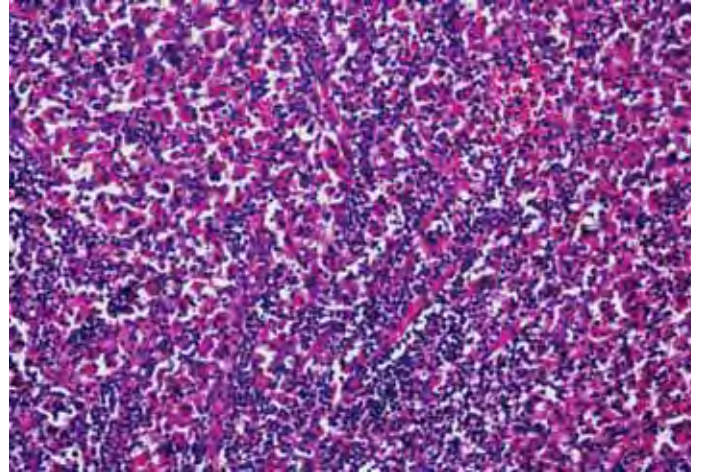
İlk başvuruda ateş, bulantı ve baş ağrısı kliniğinin olması, arka hipofizden başlayarak zaman içinde ilerleyen hipofizer fonksiyon kaybının olması, Hipofiz sapının infiltrate görünümü ve kalınlığının belirgin artması, hipofizer lezyonun progresyon göstermesi nedeniyle...

Hipofizer lezyonun klinik olarak ön planda infiltratif bir hastalık olduğu düşünüldü ve doku tanısı için hastaya operasyon planlandı...

Transsfenoidal yolla opere olan hastada postoperatif komplikasyon olmadı.

PATOLOJİ: Lenfositik hipofizit

Fokal iltihabi eksüda



Şekil 4 : Hipofiz cerrahi materyali patolojik değerlendirme. Lenfositler hipofizit.

APSE MATERYALİ KÜLTÜRÜ: Staf. Lugdunensis Postoperatif abse materyali gram boyamasında gram pozitif kok görüldü.

Meropenem 6gr/gün Linezolid 1200mg/gün başlandı.

Lenfositik hipofizit

Yıllık insidansı 9 milyonda bir vaka, tüm hipofiz cerrahilerinin <%1'inde.

K/E:5/1, ortalama görülme yaşı 35

Vakaların %57'si gebelikte ve postpartum dönemde.

Klinik olarak kitle etkisi, hormon yetmezlikleri, hiperprolaktinemi ve diabetes insipidus ile prezente olabilir.

İnfiltratif/İnflamatuvar

Primer hipofizit

Lenfositik

Granümatozis

Ksantomatoz

Sekonder hipofizit

Sarkoidozis

Histiositozis X

İnfeksiyonlar

Wegener granümatosis

Takayasu hastalığı

Hemokromatozis

İnfeksiyonlar

Tüberküloz

Pnömosistis karini

Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)

Parazitler (toksoplazmosis)

Viral (CMV)

İmmünmodülatuar ilaçlara bağlı hipofizit

- CTLA-4 blokan antikör

- İnterferon alfa

Sellar bölge kitleleri

Benin tümörler

Hipofiz adenomu

Kraniofaringiom

Menenjiom

Hipofiz hiperplazisi

Gebelikte gelişen laktotrop hiperplazisi

Tirotrop ve gonadotrop hiperplazisi

Ektopik GHRH salınımına bağlı somatotrop hiperplazisi

Malin tümörler

Primer

Germ hücreli tümör (ektopik pinealoma)

Sarkom

Kondrom

Hipofizer karsinom (nadir)

Metastatic

Akciğer kanseri

Meme kanseri

Kistler

Ratke kleft kisti

Araknoid kist

Dermoid kist

Hipofizer apse

Lenfositik hipofizit

Carotid arterovenöz fistül

LENFOSİTİK HIPOFİZİT-KLİNİK

- Hiperprolaktinemi
 - Anti laktotrop antikor varlığı
 - Dopaminerjik inhibitör etkinin kalkması
 - Laktotrop hücre hiperplazisi
 - Prolaktin kaçıışı
- GH/IGF-I aksı çoğu hastada korunmuştur.
- Birlikte görülen en sık otoimmün hastalık Hashimoto tiroiditidir.

LENFOSİTİK HIPOFİZİT görüntüleme

MR ve BT'de hipofizde diffüz, homojen kontrast tutulumu ile birlikte genişleme görülür. Fakat hipofizer adenomu taklit eden görüntüler de olabilir.

Tanıda altın standart yöntem histopatolojik değerlendirmedir.

Tedavi: Yüksek doz steroid, İmmün supresif tedavi (en başarılı azatioprin), Sterotaktik radyoterapi, Spontan iyileşme ve rekürrens bildirilmiştir.

BULGU	SIKLIK %
HİPOFİZER KİTLE	80-95
BAŞ AĞRISI-GÖRME BOZUKLUĞU	55-70
HİPOPİTÜİTARİZM	63-68
HİPERPROLAKTİNEMİ	20-38
OTOİMMÜN HASTALIK BİRLİKTELİĞİ	30
DİABETES İNSİPİTUS	14-19

HIPOFİZER APSE

İnsidansı %0,2-0.6, normal veya yapısı bozulmuş hipofizer dokuda görülebilir (adenom zemininde). Ateş ve menenjit bulguları genelde olmadığından hastaların yarısından fazlası kitle etkisi ile prezente olur. En sık belirti baş ağrısı ve görme kaybıdır, hipofizer hormon yetersizliğine neden olabilir.

Hematojen veya direk komşuluk yolu ile yayılabilir, çoğu vakada etken gram pozitif bakterilerdir. MR görüntülerinde adenom/apse ayırımı yapmak çoğu zaman mümkün olmadığından hastalar cerrahi sırasında tanı alırlar.

Tedavi drenaj sonrası uygun antibiyotik kullanımıdır.

Sinüzit, menenjit ve adenom cerrahisi sonrası gelişen hipofizer apse vakaları bildirilmiştir.

Bu vakaların çoğunda enfeksiyon belirti ve bulguları yoktur. 2 yıl sonra tanı alan vakalar mevcuttur. 'kronik hipofizer apse'

Vakadaki apse nedeni olabilecek faktörler;

1,5 yıl önce menenjit/ensefalit tanısı

Lomber ponksiyon girişimi

Sfenoid sinüzit





**TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve
METABOLİZMA DERNEĞİ**