

Hipertiroidide kolestatik sarılık

Cholestatic jaundice in hyperthyroid

Dr. Ülkü DAĞLI, Dr. Nurgül ŞAŞMAZ, Dr. Yasemin KOŞAR, Dr. Hülya ÖVER,
Dr. Perihan OĞUZ, Dr. Tülin ŞAHİN, Dr. Özden TULUNAY

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET: Hipertiroidi ile ilişkili kolestatik karaciğer hastalığı olan 3 olgu sunulmuştur. Her 3 hastada kliniğe kolestatik sendromun patogenezi araştırılmak üzere yatırılmıştır. Olgularının ortak özellikleri; sarılık, zayıflama yakınmaları ile kliniğe başvurmaları, yüksek ALP, GGT, bilirubin seviyesi göstermeleri ve hipertiroidinin tedavisi ile semptomlarının kaybidir. İntrahepatik kolestazisin patolojik ve biyokimyasal bulguları saptanan olgularda, karaciğer hasarına yol açacak enfeksiyöz, toksik, obstrüktif ajan araştırılmıştır. Ayrıca olgularda konjestif kalp yetmezliği bulguları da saptanmamıştır. Karaciğer iğne biyopsilerinde hafiften orta derecede değişen intrahepatik kolestaz, eozinofillerle lobular inflammatuar infiltrasyon ve Kuppfer hücre hiperplazisi saptanmıştır. T3, T4, TSH ve tiroid sintigrafisi yapılarak toksik diffüz guatr tanısı alan olgulara antitiroid tedavi uygulanmıştır. Hipertiroidizm; nadiren, klinik bulgularının öne çıkıp hipertiroidiyi gizleyen ciddi kolestatik sendromla komplike olabilir. Bu nedenle kolestazinin ayırıcı tanısında hipertiroidi akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: **Hipertiroidi, kolestatik sarılık**

Tirotoksikoz ile serum alkalen fosfataz arasındaki ilişki, 1944'de Piper ve Paulsen (1) tarafından bildirilmiştir. Otopsi çalışmalarında, tirotoksikozda, hepatik inflamasyon, nekroz ve siroz geliştiği bildirilmiştir (2,3). Karaciğer iğne biyopsilerinde ise nonspesifik histolojik değişiklikler gösterilmiştir (4,5). Tirotoksikozda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar olabilmektedir. Bu çalışmada; daha önceden sağlıklı iken, hipertiroidi ile birlikte kolestaz bulguları saptanan 3 olgu sunulmuştur.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, kolestaz klinik ve biyokimyasal belirtileri ile başvuran, hipertiroidili 3 hastayı içermektedir. Her üçünde de mevcut klinik bulgular kolestaz yönündedir. Tiroid fonksiyonu, T3 ve T4

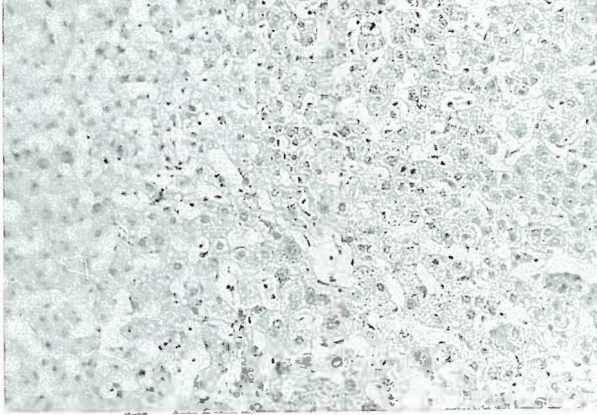
SUMMARY: Three cases related with the cholestatic liver disease with hyperthyroidism have been presented. All three patients were admitted to the hospital to investigate the pathogenesis of the cholestatic syndrome. The common features of the cases were, their attendance to the out patient with the symptoms of jaundice, loss of weight, high levels of alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT) and bilirubin, and the regression of the symptoms with the treatment of hyperthyroidism. Infectious, toxic and obstructive agents, which will lead to liver damage have been investigated in the core, in whom pathological and biochemical findings of intrahepatic cholestasis. Besides, the symptoms of congestive heart disease are not ascertained in the patients. Intrahepatic cholestasis, eosinophilia, lobular inflammatory infiltration and kuppfer cell hyperplasia ranging from light to moderate degrees have been fixed in fine needle liver biopsies. Antithyroid therapy has been applied on the cases who received toxic diffuse guatr diagnosis by performing T3, T4, TSH and thyroid scintigraphy. Hyperthyroidism; can infrequently become complicated with serious cholestatic syndrome overshadowed by featuring hyperthyroidism in rare clinical findings. For this reason in the differential diagnosis of cholestasis one has to have in mind hyperthyroidism.

Key words: **Hyperthyroidi, cholestatic jaundice**

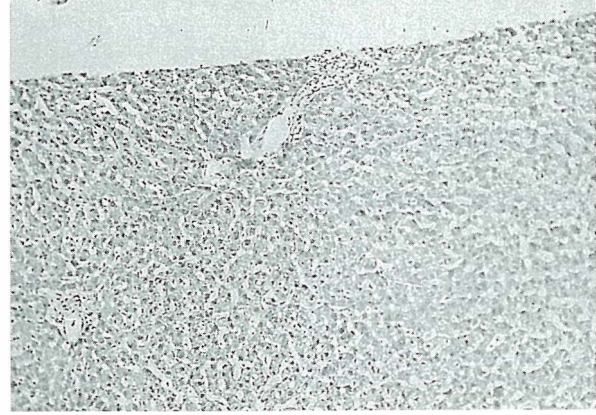
plazma seviyelerinin radioimmunoassa ile gösterilmesi ile değerlendirildi. Ayrıca olgularda I¹²⁵ veya Tc 99 m tiroid sintigrafisi yapıldı. Kolestaz enzimlerinin, alkalen fosfataz (AP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği nedeniyle hastalara batın ultrasonografisi (USG), ERCP ve perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Spesmenler hematoksilen eozin ile boyandı.

KLİNİK VERİLER

Olguların ikisi kadın, biri erkekti. Ortalama izlem süresi 12 aydır (4-24 ay). Bir nolu olgu halen izlemimizde olup, 4 ayda klinik ve laboratuvar olarak ötiroid hale gelmiştir. Son 1 yıldır hiçbir yakınması yoktur. İki nolu olgu 4 ay izlemi-



Resim 1. Karaciğer iğne biyopsisi. Sentral ven etrafında hepatositlerde safra pigmenti, Kupffer hücre hiperplazisi (H.E - 100X)



Resim 2. Karaciğer iğne biyopsisi (HE - 25X)

mizde kalmıştır. Dört ayda tiroid hormon seviyeleri normale inmiştir. Üçüncü olgu ise 6 aydır izlemimizdedir. Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de izlenmektedir.

Olguların hepsinde halsizlik ve kaşıntı önde gelen yakınmalardı. İki nolu olgu kliniğimize başvurmadan önce transaminaz yüksekliği nedeni ile bir başka hastanede yatarak tetkik edilmiş, ileri tetkik için hastanemize sevk edilmiştir. Fizik muayenede olguların tümünde skleralarda ikter ve taşikardi saptanmıştır. İki nolu olgunun KVS muayenesinde I°/IV pansistolik sufl saptanmıştır.

Laboratuvar bulguları tedavi öncesi ve sonrası Tablo 2'de özetlenmiştir. Her üç olguda da serum immunglobulin (Ig) düzeyleri çalışılmıştır (Tablo

3). Serum Ig düzeyleri her üçünde de normal olarak değerlendirilmiştir. Üç nolu olgunun klinik tablosu diğer ikisi kadar tipik olmadığından alkalen fosfataz izoenzimleri çalışılmıştır. Karaciğer fraksiyonunda artış saptanmıştır. Perkutan karaciğer biyopsisi 1 ve 3 nolu olgulara yapıldı. Histolojik incelemede; portal mesafede hafif genişleme, fokal parankim hücre dejenerasyonu, eozinofillerle lobular infiltrasyon, sentral ven etrafında hepatositlerde safra pigmenti birikimi ve kupffer hücre hiperplazisi saptanmıştır (Resim 1 ve 2).

Her 3 hastaya da tedavi olarak propiltiourasil, β bloker, sedatif başlanmıştır.

Olguların ortak özellikleri

1. Hipertiroidi klinik semptomlarını maskeleyen

Tablo 1. Olguların Klinik Özellikleri

Olgu No.	Cinsiyet	Yaş	Başvuru yakınması	FM'de Patolojik Bulgular
I	K	50	Halsizlik	İkter
			Sarılık	*NDS : 90
			Kaşınma	KB: 120/60
			Zayıflama	Tiroid (+) diffüz hiperplazik
II	E	49	Halsizlik	İkter
			Sarılık	*NDS : 108
			Kaşınma	KB: 140/60
			Zayıflama	Tiroid nodüler (++) hiperplazik
III	K	42	Halsizlik	İ/VI pansistolik sufl, kaslarda atrofi
			Kaşıntı	Skleralar subikterik
			Terleme	NDS:110
				KB: 130 / 60
				Tiroid (+) Diffüz hiperplazi

* NDS: Nabız dakika sayısı

Tablo 2. Antitiroid Tedavi Öncesi ve Sonrasında Karaciğer Enzimleri, Bilirubin ve Tiroid Hormon ve TSH Değerleri

Olgu No	AP (39-117 U/L)	GGT (11-49 U/L)	ALT	AST	Bil (T-D)	sT3 (3,05-5,35 pg/ml)	sT4 (0,71-5,35 ng/dl)	TSH (0,32-5 µIU/ml)
I	541/269	59/19	82/19	106/26	4,5-3,2/1,2-0,8	12,8/4,5	3,5/1,5	002/0,15
II	750/293	490/193	145/39	142/31	5,2-4,9/1,4-0,9	30/12	5,4/2	01/0,06
III	685/259	62/45	31/24	29/22	1,6-0,6/1,2-0,2	27,14/15,08	5,69/18	0,00/0,08

kolestaz klinik bulguları ile hastaneye başvurmaları,

2. Hepatit, kan transfüzyonu, ilaç kullanımı, alkol, ilaç bağımlılığı öyküsü vermemeleri,

3. AST, ALT yüksekliği ile birlikte daha belirgin olarak ALP, GGT, bilirubin seviyelerinde düşme saptanması,

4. Tüm viral hepatit belirleyicilerinin (HBsAg, anti-HBcAg, anti-HAV IgM, anti-HCV) ve ANA, AMA'larının negatif bulunması,

5. Batın USG ve ERCP'lerinin normal olarak değerlendirilmesi,

6. Konjestif kalb yetmezliği bulgularının olmaması,

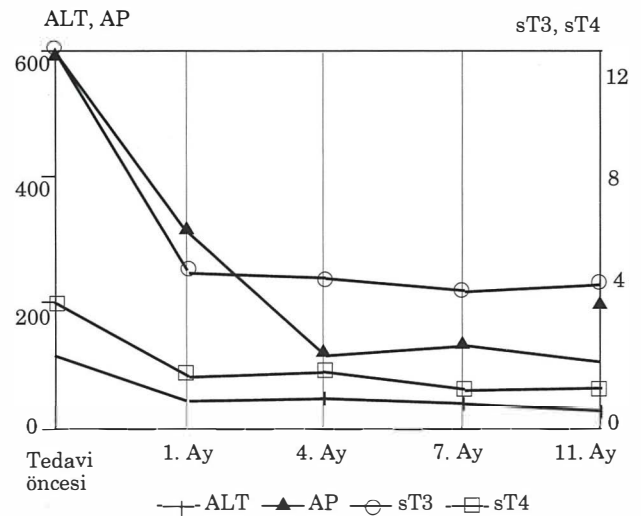
7. Antitiroid tedavi başlanması ile birlikte serum ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin seviyelerinde düşme saptanması.

TARTIŞMA

Hipertiroidili hastaların yaklaşık % 76'sında non-spesifik karaciğer testi anormallikleri bildirilmiştir (6,7). Zamanımızda erken tanı olanaklarıyla erken yakalanan olgularda anormal karaciğer fonksiyon testlerine olguların ancak çok küçük bir yüzdesinde rastlanılmaktadır. ALP yükselmesi en sık gözlenen biyokimyasal test olup, karaciğer ve kemik kaynaklı olabilir. Hipertiroidizm tedavisinden sonrada osteoblastik aktivitede artışa bağlı geçici ALP yüksekliği gözlenebilir (7,9). Ciddi tirotoksikozda, kolestaz genellikle konjestif kalb yetmezliğinin (KKY) varlığında oluşur (8,9). Bizim olgularımızda, kolestaz KKY bulguları olmaksızın ortaya çıkmıştır. İlk kez, Greenberger ve arkadaşları (10), KKY bulguları olmaksızın tirotoksikozda kolestaz varlığını bildirmişlerdir. Daha sonra, Yao ve arkadaşları (11), kliniklerine diyare, sarılık ve kilo kaybı yakınmaları ile başvuran 42 yaşındaki erkek hastada, hipertiroidi ile

birlikte total bilirubin seviyesini 16,7 mg/dl, direkt bilirubin seviyesini ise 9,2 mg/dl olarak saptamışlardır. Bu değerler, literatürde; tirotoksikozza bağlı en yüksek bilirubin seviyesi olarak bildirilmiştir (11). Olgularımızda öykü, laboratuvar araştırmaları, ERCP, karaciğer biyopsisi ve uzun süreli izlem ile kolestazın olası diğer nedenleri ekarte edilmiştir. İzlemde antitiroid tedavi başlanması ile birlikte serum AST, ALT, ALP, GGT ve bilirubin seviyeleri normale dönmüştür. İlk düzelen karaciğer fonksiyon fonksiyon testleri, AST ve ALT düzeyleridir. ALP ve GGT değerleri daha yavaş düzelme gösterip, klinik ötiroidi olduktan sonra ortalama 3 ay içinde normal seviyelerine inmiştir. İlk olgumuz, 2 yıldır izlemimizde olup, klinik ötiroidi olduktan 3 ay sonra ALP ve GGT seviyesi normale dönüp bir daha da yükselme saptanmamıştır (Grafik 3)

Hipertiroidide kolestazı açıklayan değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Sherlock (8) kolestazın primer olarak, hipertiroidiye bağlı KKY'den ileri gelebileceğini ve KKY bulguları olmaksızın hipertiroidili hastaların karaciğer biyopsilerinin nor-



Grafik 1. I. Olguda tedavi öncesi ve sonrası ALT, AP, sT3 ve sT4 değerleri

Tablo 3. Olguların serum immunglobulin düzeyleri

Olgu No.	lgG (8-18 g/dl)	lgA (0,9-4,5 gr/dl)	lgM (0,7-2,8 g/dl)
I	10,4	2,7	1,2
II	8,1	3,2	2,5
II	5,69	3,4	1,8

mal olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, Yao ve arkadaşlarının bildirdikleri olguda KKY bulguları olmaksızın karaciğer (Wedge) biyopsisinde sentrilobüler kolestaz gösterilmiştir (11). Hipertiroidide karaciğer değişikliklerini araştıran bir başka çalışmada; hafiften orta dereceye değişen intrahepatik kolestaz, eozinofillerle lobüler infiltrasyon ve bütün olgularda kupffer hücre hiperplazisi saptanmıştır (12). Bu bulgular ile bizim olgularımızdaki bulgular uyumludur.

Hipertiroidide kolestazın diğer bir olası nedeni de hipertiroidideki hipermetabolik durumun karaci-

ğer kan akımını artırmaksızın karaciğerdeki oksijen kullanımını artırmasıdır. Lobül çevresindeki düşük oksijen basıncına bağlı olarak sentrilobüler hepatositlerde kolestaz ve disfonksiyon ortaya çıkmaktadır (9).

Üçüncü bir olasılık da; hepatik fonksiyon bozuklukları tiroksinin direkt toksik etkisine bağlanmaktadır. Steenberger ve arkadaşları (13) yaptıkları deneysel bir çalışmada hipertiroidinin bilirubin-UDP glikuronil-transferaz aktivitesini azalttığını göstermişlerdir. Bunu da Gilbert sendromunun deneysel örneği olarak tanımlamışlardır.

Hipertiroidide kolestazın ortaya çıkması bireysel farklılıklara bağlı olabilir. Bilirubin-UDP glikuronil transferaz aktivitesindeki eksikliğin hipertiroidide belirginleştiği ileri sürülmüştür (10).

Etyopatogeneizde değişik hipotezler ileri sürülse de hipertiroidi ile birlikte kolestaz, bütünüyle ayrı bir klinik antite olabilir. Kolestaz ayırıcı tanısında hipertiroidi de akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Piper J, Powsen E. Liver biopsy in thyrotoxicosis. *Acta Med Scand* 1947; 127:439-445.
2. Weller CV. Hepatic pathology in exophthalmic goiter. *Ann Intern Med* 1933; 7:543-560.
3. Shaffer JM. Disease of the liver in hyperthyroidism. *Arch Pathol* 1940; 29:20-30.
4. Donner NP, Parada J, Aliaga C, Hoyl C. The liver in thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1967; 120:25-32.
5. Klion FM, Segal R, Schaffner F. The effect of altered thyroid function on the ultra structure of the human. *Am J Med* 1971; 50:317-324.
6. Achkar FS, Miller R, Smoak WM, Gilson AJ. Liver disease in hyperthyroidism. *South Med J* 1971; 64:462-465.
7. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90:164-168.
8. Sherlock S. Diseases of liver and biliary system. 9th ed. Boston. Blackwell Scientific Publications 1985: 428-429.
9. Johnston DG, Alberti KGMM. The liver and the endocrine system. In: Wright R, Millward-Jadler GH, Alberti KGMM, Karran S, eds. *Liver and biliary disease*. Philadelphia. WB Saunders 1985; 161-188.
10. Greenberger NS, Milligan FD, DeBrott LS, Isselbacher KJ. Jaundice and thyrotoxicosis in the absence of congestive heart failure. *Am J Med* 1964; 30:840-846.
11. Yao JDC, Gross JB, Ludwig J et al. Cholestatic jaundice in hyperthyroidism. *The Am J Med*, 1989; 86:619-620.
12. Sola J, Pardo-Mindan FJ, Zozaya J et al. Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver* 1991; 11:193-197.
13. Van Steenbergen W, Fevery J, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. Effects of hypothyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin, in the Wistar rat. *J Hepatol* 1988; 7:229-38.