

10. BÖLÜM

TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR VE TOKSİK ADENOM

Adnan BATMAN¹

GİRİŞ

Toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatr (TMNG) hipertiroidizmin graves hastalığından sonra gelen en yaygın nedenlerindendir. TMNG ön planda yaşlı popülasyonda gözlenmekle beraber iyot eksikliği olan bölgelerde yaygın gözlenmektedir (1). TA ve TMNG, tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından bağımsız olarak tiroid foliküler hücrelerinin fokal ve / veya diffüz hiperplazisinin sonucu oluşur (2). Tek bir nodüle bağlı hipertroidi durumuna Plummer hastalığı denmektedir.

ETYOLOJİ

Toksik adenom etyolojisinde ön planda cAMP yolağındaki kronik stimülasyona bağlı tiroositlerde klonal çoğalma ve fonksiyonlarında artış rol oynamaktadır. Bunun yanında tiroid nodülündeki G protein reseptörlerdeki (GPR) mutasyonlar, TSH reseptöründe oluşan mutasyonlar, Gs alfa geninde somatik mutasyonlar gibi herediter ve kazanılmış farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak oluşabilmektedir (3). TMNG etyolojisinde ön planda TSH reseptöründeki mutasyon

sonucu tiroositlerin kolonik stimülasyonu rol oynamaktadır. TSH reseptör genindeki mutasyonlar bir çalışmada hastaların %48'inde saptanmıştır. Bu mutasyonlar sayesinde TSH'dan bağımsız bir şekilde cAMP uyarımı yaparak tiroid foliküler hücrelerinde fonksiyonel kapasitenin artışına neden olmaktadır (4).

KLİNİK

Toksik adenom tanılı hastaların başvuru anında veya izlemde inspeksiyonla veya palpasyonla gözlenebilen tiroid nodülü ile prezente olabilirler. Bunun yanında hastaların yıllardır süren asemptomatik tiroid nodülü olabilmekte, sonradan fonksiyon kazanabilmektedir. TMNG'da ise nodüllerin boyutuna göre palpabl tiroid nodülleri ile veya nodüllere bağlı semptomlar ile başvurabilirler. Hipertroidinin derecesine bağlı olarak periferik bulgular gösterebilmektedir. Tirotoksikoza bağlı çarpıntı, tremor, taşikardi, terleme artışı, sıcak intoleransı, anksiyete, nöropsikiyatrik bulgular, kas zayıflığı bulguları olabilir (5). TMNG daha çok yaşlılarda olması nedeni ile kardiyak etkiler ön plandadır. Taşikardi ve atriyal fibrilasyon en sık gözlenen bulgular olup, bunun

¹ Uzm. Dr., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dradnan54@hotmail.com

hipotroidi oluşup replasman dozu düzenlendiği zamana kadar sık aralıklarla devam eder. Sonra-ki dönemde hastanın durumuna bağlı olarak 3-6 ay aralıklarla olabilir. Cerrahi sonrası replasman alan hastada 1-2 ay sonrasında TSH, ihtiyaca göre kalsiyum ve parathormone düzeyleri bakılıp, stabilleşmesi durumunda 3-6 ay ara ile takibi uygundur.

TMNG tanımlı hastalarda tedavi başarısızlığı veya nüks riski, total ve / total tiroidektomi sonrası <%1 oranında gözlenirken, RAI tedavisini takiben nüks riski veya tedavi tekrarı riski %20'ler düzeyinde gözlenmiştir (21). Cerrahi operasyondan günler içinde tiroid fonksiyonlarında düzelme gözlenirken, RAI tedavi sonrası 3. ayda yanıt %50-%60 oranında ve 6 ayda ise %80 oranında gözlenebilmektedir (22). Bunun yanında cerrahi sonrası hipotroidi riski %100'e yakın düzeylerde iken, RAI tedavisi sonrası ilk yıl %4, 5 yılda %16 oranında gözlenmiştir. Hipotroidizm insidansının yaşlı popülasyona kıyasla 50 yaşın altındaki hastalarda daha yaygın saptanmıştır (23). Hastaları kalıcı tedavi sonrası oluşabilecek tedavi gereksinimi hakkında bilgilendirmek gereklidir.

TA'lı hastalarında tedavi başarısızlığı riski <%1'dir. Post-op dönemde ötiroidizm günler içinde oluşur, %2- %3 oranında da hipotroidi gelişebilmektedir (24). RAI tedavisi alan hastalarda ise %6-%18 arasında tedavi başarısızlığı ve %3-%5,5 oranında ise nüks riski vardır (25). RAI tedavisi sonrası takipte 3 ayda %75 yanıt gözlenmekte olup, 1 yılda %89'a varan yanıt oranları mevcuttur. RAI sonrası hipotroidizm oluşması progresif olup, eşlik edebilecek tiroid antikörlerine bağlı olarak değişik oranlarda gözlenebilmektedir (7,26).

SONUÇ

Toksik adenom ve TMNG hipertiroidinin sık nedenlerindendir. Tirotoksikoz ile birlikte fizik muayene ve tiroid ultrasonografisinde soliter nodül varlığı aklı TA, multinodüler görünüm varlığı

ğında TMNG getirmelidir. Tiroid sintigrafisinde nodüle uyan bölgelerde artmış radyoaktivite tutulumu ve extranodular doku supresyonu ayırıcı tanıya yardımcı olur. Tedavide antitiroid ilaçlar kısa dönem kullanılabilir fakat kalıcı (ablatif) tedavi seçenekleri kullanılması gerekmektedir. Tedavi kararında hastaya tüm alternatifler açıklanmalı, tedavilerin başarı şansı, oluşabilecek yan etkiler, hasta kliniği ve tercihi de göz önüne alınarak kalıcı tedaviye ortak karar verilmelidir

KAYNAKLAR

1. Russo D, Arturi F, Suarez HG, et al. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1548.
2. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, et al. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990;89:602-8. 10.1016/0002-9343(90)90178-G.
3. Novodvorsky, Peter, and Amit Allahabadia. "Thyrotoxicosis." *Medicine*. 2017;45 (8): 510-516.
4. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:492.
5. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart*. 2007;93(4):483-487.
6. Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid*. 2008;18(2):157-165.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
8. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;388:906-18. 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
9. DAVIES, Terry F, et al. Graves' disease. *Nature reviews Disease primers*, 2020, 6.1: 1-23.

10. al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg.* 1997;163:13–20.
11. Sippel RS, Chen H. *The Handbook of Endocrine Surgery* Hyperthyroidism Hackensack, NY: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2010.
12. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000;24:1335–1341.
13. Ya-Ting Chiang, Wei-Hsin Ting, Chi-Yu Huang, Shih-Kang Huang, Chon-In Chan, Bi-Wen Cheng, Chao-Hsu Lin, Yi-Lei Wu, Chen-Mei Hung, Hsin-Jung Li, Chia-Jung Chan, Yann-Jinn Lee. Long-term outcomes of graves disease in children treated with anti-thyroid drugs. *Pediatrics & Neonatology* 2020;61(3):311–317.
14. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid* 2004;14:933–945.
15. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008;333–337.
16. Simon Bourcier, Maxime Coutrot, Antoine Kimoun, Romain Sonnevile, Etienne de Montmollin, Romain Persichini, David Schnell, Julien Charpentier, Cécile Aubron, Elise Morawiec, Naïke Bigé, Saad Nseir, Nicolas Terzi, Keyvan Razazi, Elie Azoulay, Alexis Ferré, Yacine Tandjaoui-Lambiotte, Olivier Ellrodt, Sami Hraiech, Clément Delmas, François Barbier, Alexandre Lautrette, Nadia Aissaoui, Xavier Repessé, Claire Pichereau, Yoann Zerbib, Jean-Baptiste Lascarrou, Serge Carreira, Danielle Reuter, Aurélien Frérou, Vincent Peigne, Pierre Fillatre, Bruno Megarbane, Guillaume Voiriot, Alain Combes, Matthieu Schmidt. 2020. Thyroid Storm in the ICU. *Critical Care Medicine* 48:1, 83–90.
17. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Sperlongano P, Parmeggiani D, Ripa C, Parmeggiani U. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients. *AJR Am.J. Roentgenol.* 2008; 190:800–808.
18. Chunyan Xie, Chaozhu He, Jun Gao, Shulei Jia. Efficacy and safety of tripterygium glycosides in the treatment of hyperthyroidism. *Medicine* 2020;99:38, e22282.
19. Nami Suzuki, Ai Yoshihara, Jaeduk Yoshimura Noh, Kazuya Kinoshita, Junki Ohnishi, Maki Saito, Kiminori Sugino, Kochi Ito. 2020. TRAb elevations occurred even in the third trimester; a case of a mother of a child with neonatal thyroid dysfunction, who received radioactive iodine therapy for Graves' disease. *Endocrine Journal* 67:10, 1019–1022.
20. N.A. Yarantseva. Clinical-pathogenetic parallels in the combined course of autoimmune tyreoiditis and gastroesophageal reflux disease among young adults. *Shidnoevropejskij zurnal vnutrisnoi ta simejnoi medicini* 2020:1, 106–110.
21. Jun Ni, Li Zhang, Xiaotong Zhang. Marked elevation of creatine phosphokinase alone caused by sintilimab- beware of hypothyroid myopathy. *European Journal of Cancer* 2020:128, 57–59.
22. Rudolf Hoermann, John E.M. Midgley, Rolf Larisch, Johannes W. Dietrich. 2020. Heterogenous biochemical expression of hormone activity in subclinical/overt hyperthyroidism and exogenous thyrotoxicosis. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 19, 100219.
23. Hyunju Park, Hye In Kim, Jun Park, So Young Park, Tae Hyuk Kim, Jae Hoon Chung, Joon Young Choi, Sun Wook Kim. The success rate of radioactive iodine therapy for Graves' disease in iodine-replete area and affecting factors. *Nuclear MedicineCommunications* 2020:41 (3);212–218.
24. Dao Le, Kara Weatherman, Richard Kowalsky. Chapter 25: Thyroid.
25. A. A. Kuprin, V. Y. Malyuga, I. V. Makedonskaya, A. A. Melnikova. Graves' disease with hyperfunctioning thyroid noduleharboring thyroid carcinoma. Case report and literature review. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020; 9(4):62–73.
26. Naomi Gronich, Idit Lavi, Gad Rennert, Walid Saliba. 2020. Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Cohort Study. *Thyroid* 30:2, 243–250.