

SHEEHAN SENDROMU: OLGU SUNUMU

SHEEHAN SYNDROM: A CASE REPORT

Levent KEBAPÇILAR* Oktay BİLGİR** İbrahim ERTEKİN** Arif YÜKSEL**

*İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü

**İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

Anahtar Sözcükler: Sheehan sendrom, empty sella, adrenal yetmezlik, panhipopituitarizm
Key Words: Sheehan syndrom, empty sella, adrenal insufficiency, panhypopituitarism

ÖZET

Sheehan sendrom, empty sella sendromun önemli nedenlerinden biridir. Klinik seyir değişken olup, intrapartum veya postpartum kanama sonrası ani ya da sinsi yıllar sonra gelişen hipofizer yetmezlik şeklinde olabilir. Biz, 14 yıl önce geçirdiği ciddi intrapartum kanama sonrası yavaş seyirli panhipopituitarizme neden olan nadir Sheehan sendromlu bayan olguyu sunmaktayız

SUMMARY

Sheehan's syndrome is one of important causes of empty-sella syndrome. The clinical presentation is variable with sudden or insidiously developing pituitary insufficiency after intrapartum or postpartum haemorrhage in years. We present an elderly woman with Sheehan syndrome who had slowly progressive hypopituitarism after 14 years of a severe intrapartum haemorrhage

GİRİŞ

Empty sella sendromu, suprasellar subaraknoid yapıların sella içine herniasyonu sonucu meydana gelen değişik düzeylerdeki hipofiz yetmezliğidir. Empty sella sendromu primer olabileceği gibi hipofizer adenomlar, hipofize yönelik cerrahi veya radyoterapi sonrasındaki hasar, infeksiyon, sheehan's sendrom ve lenfositik hipofizitis gibi sekonder nedenlere de bağlı olabilir.

Empty sella sendromunun nedenlerinden biri olan Sheehan Sendromu (Postpartum hipofiz nekrozu), sıklıkla placenta previa veya plasenta ayrılmaması sonucu gelişen doğumdaki aşırı kanama ve hipovolemiye bağlı hipofiz ve adrenal yetersizliğidir. Temel mekanizma azalan kan volümü sonucunda ön hipofizde nekroz gelişmesidir (1).

Bunu hazırlayan faktör ise gebelikte artan östrojenin etkisiyle hipofiz bezinin büyümesi sonucu kanama ve volüm kaybına duyarlılığının artmasıdır. Klinikte pituitier yetmezlik belirtileri bezdeki nekroz %70 dolaylarına gelene dek gözlenmez. Nekroz oranının %90 a ulaşması durumunda tam hipoituitarizm oluşur.

Sheehan Sendromunda klinik çeşitlidir. Bazı hastalar aniden gelişen panhipopituitarizm semptomları sonucu komayla gelebileceği gibi bazılarında da uzun süredir devam eden halsizlik, yorgunluk ve anemi gibi spesifik olmayan belirtiler ile başvurabilir (2). Yavaş gelişim nedeniyle tanı atlanabilir. TSH düzeyleri paradoks bir şekilde yükselebilir ve yanlışlıkla primer hipotroidizm

tanısı konulabilir. Hastalığın tanısı klinik belirtilerle ilişkili hormon eksiklikleri, anlamlı obstetrik öykü ve ilişkili radyolojik bulgularla konur. (3)

Bu olguda 14 yıl sonra gelişen panhipopituitarizm tablosunun Sheehan sendromuna bağlı olduğunu düşündüğümüz empty sella sendromu sunulmaktadır.

OLGU

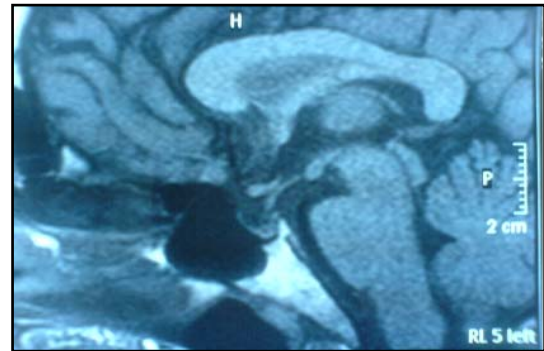
Baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk şikayetleriyle bir sağlık kurumuna başvuran 38 yaşındaki kadın hastanın, tetkiklerinde anemi, hipoglisemi ve hiponatremi saptanması üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla 23 Haziran 2009 tarihinde İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Servisi'ne yatışı yapıldı.

Özgeçmişinde hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon kullandığı, bir kez C/S öyküsü ve gebelik sırasında aşırı kanama sonrası TAH+BSO operasyonu yapıldığı tespit edildi. Soygeçmişinde kardeşinde tbc öyküsü, annesinde ise hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında ek öyküsü mevcut değildi.

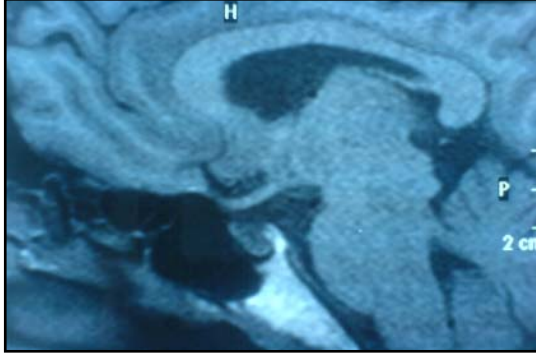
Fizik muayene: Olgunun fizik muayenesinde, yüz derisindeki hiperpigmentasyon dikkat çekmekte idi. Vital bulguları ise tansiyon arteriyel 80/60 mm Hg, ateş 36.5 °C, Kalp hızı: 85/dk atım olarak kaydedildi. Diğer sistem bulguları normal sınırlardaydı.

Laboratuvar Sonuçları: Rutin hemogram ve biyokimya sonuçlarında WBC: $7.7 \times 10^9/\mu\text{L}$, Hb: 11 g/dL, trombosit: $186 \times 10^9/\mu\text{L}$, glukoz: 55 mg/dL, aspartat transaminaz 34 U/L, sodyum düzeyi: 130.8 mmol/L, kalsiyum 8.4 mg/dL, kreatinin kinaz 455 U/L, total bilirubin :1.7 mg/dL olarak saptandı. Diğer değerler normal sınırlardaydı. Öyküde hipotiroidi olan ve tiroid hormon kullanan olguda TSH:0,11 uIU/ml (0.41-4.25), T3:1.64 pg/mL (2.62-3.84), T4:0.66 ng/dL (0.61-1.06) idi. Anemiye yönelik ek tahlillerde demir: 80.3 ug/dL(49-167), total demir bağlama kapasitesi: 135.4ug/dL (259-388), ferritin: 1034.4 ng/mL (11-306), vitamin B12: 319 pg/mL (126-505), folat: 6.48 ng/mL (2,33-17,24) olarak bulundu. Periferik yaymada hafif hipokromi saptandı, trombosit sayısı yeterliydi. LDH normaldi ve direkt-indirekt coombs testleri negatifti. Bu bulgular ışığında hastanın anemisi kronik hastalık anemisi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Diyabet öyküsü olmayan olguda hipoglisemiye yönelik istenen bakılan insulin düzeyi ve C-peptid düzeyi normaldi. Tansiyon arteriyel düşüklüğü ve hiponatremisi yanı sıra yüzde hiperpigmentasyon olan olguda istenen sabah kortizol değeri 3.04 µg/dl (6.7-22.6 µg/dl) gelmesi

üzerine adrenal yetmezlik yönünden synacthen testi planlandı. Öncesinde adrenokortikotropin (ACTH) düzeyi için kan alındı. Adrenal yetmezlik tanısında kullanılan Synacthen test için sabah 08.00 de etken madde olan adrenokortikotropin (ACTH) tan 1 µg IV (synacthen depot 1 mg izotonik 1000cc'ye konup 1 cc çekilip IV olarak verilmesi) olarak uygulandıktan sonra olgudan 0.,30. ve 60. dk kortizol düzeyleri bakıldı. Sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Sonuçlar ışığında olguya adrenal yetmezlik tanısı kondu ve etiyoloji araştırması başlandı. İstlenen ACTH düzeyi 11.2 pg/mL(0-60) geldi. Anti nukleer antikor negatifti. Hiperpigmentasyona yönelik istenen dermatoloji konsültasyonu sonucu kloasma ile uyumlu görüldü ve topikal %4 hidrokinon tedavisi başlandı. Hastaneye yatışında istenen tiroid testleri sonrası kullandığı tiroid hormona ara verilen olguda ilaçsız dönem sonrası tekrarlanan tiroid fonksiyon testlerinde TSH:0,21 uIU/ml(0,41-4,25), T3:1,21 pg/mL(2,62-3,84), T4:0,43 ng/dL(0,61-1,06) saptanması üzerine santral hipotiroidi düşünüldü. Santral patoloji yönünden istenen diğer hipofiz hormonlarından FSH:1,63 mIU/ml (1,73-113), LH:0,83 mIU/ml (1,2-103), progesteron: 0.57 ng/mL (0,08-18), estradiol: 7 pg/mL (20-433) saptanması üzerine olgu panhipopituitarizm olarak değerlendirildi ve hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) istendi. Sonuç empty-sella olarak rapor edildi. (**Şekil-13a, Şekil-13b**)?? Yoğun kanamalı (4-5 litre kan ihtiyacı) gebelik sonrası TAH+BSO yapılan olguda sonuçlar ışığında yavaş seyirli Sheehan sendromuna sekonder panpanhipopituitarizm gelişmiş olan empty sella sendromu düşünüldü. Olguya 20 mg metilprednizolon puşe uygulandı ve üç gün süreyle 4x20mg metilprednizolon uygulandı. İdame tedavi 4mg sabah, 2 mg akşam olarak devam edildi. İzleyen dönemde levotiroksin ve östrojen tedavisi eklendi. Olgumuzun şikâyetlerinde ve biyokimyasal değerlerinde dramatik düzelme görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Tablo 2 de verilmiştir.



Şekil 1a:????????????????????????????????



Şekil 1b: ?????????????????????????????????

Tablo 1: Olgunun Synacthen testine göre kortizol düzeyleri

| | Kortizol düzeyi |
|--------|------------------------|
| 0. dk | 2.20 ug/dL |
| 30. dk | 3.04 ug/dL |
| 60. dk | 4.76 ug/dL |

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 11 | 12.7 |
| Glukoz(mg/dL) | 55 | 100 |
| Sodyum(mmol/L) | 130,8 | 138,9 |
| Kreatinin kinaz (U/L) | 455 | 27 |

TARTIŞMA

Empty-sella, içi kısmen ya da tamamen serebrospinal sıvı ile dolmuş geniş ya da deforme olmuş olan sella tursikanın radyolojik görüntüsüne verilen isimdir. Araknoid membranın hipofizer aralığa herniasyonu sonucunda hipofizer bez yassılaştırmış olarak izlenir. İlk olarak 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsilerde tespit edilmiştir. Yapılan otopsi çalışmalarında %5.5-23 oranında tespit edilmiştir. Daha çok bayanlarda görülmektedir. Hastaların çoğunda rastlantısal olarak bulunur ve %20-50 sinde endokrin disfonksiyonlarla birlikte. (%5 kısmi panhipopituitarizm, %25 tam panhipopituitarizm, %10 hiperprolaktinemi) (4,5)

Empty sella nedeni olan Sheehan sendromunun oluşmasında altta yatan neden gebelik sürecinde östrojen etkisiyle fizyolojik olarak genişleyen hipofiz bezinin, masif hemoraji ve hipovolemik şoka sekonder olarak nekroze olmasıdır. Anterior hipofiz, posterior hipofize göre daha çok etkilenir. Vazospazm, otoimmünite, küçük sella boyutu ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi sebeplerin de Sheehan sendrom gelişiminde rol

alabileceği belirtilmesine karşın hiçbirisi kesin olarak kanıtlanmamıştır (6). Sheehan sendromunda pitüiter bezde değişik derecelerde yetmezlik görülebilir. Sadece izole hormon eksikliği olabileceği gibi hormonların tamamının eksikliği de oluşabilir Sheehan sendromunda belirtiler, hipofizin hasar derecesine göre hemen ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Sheehan Sendromunun yavaş gelişiminde iskemi ve nekroz sonucu salınan antijenlere otoimmün yanıt olarak salınan antikorların rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu tip hastalarda hipofiz bezine karşı oluşmuş antikorların normal kişilere göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (7). Sheehan sendromunda sekonder hipotiroidiye uygun olarak TRH stimülasyonuna azalmış TSH cevabı alınır (8).

Hastalar genellikle asemptomatikler; fakat bazı hastalarda araya giren tetikleyici başka bir tablo ile, eksik olan ön hipofiz hormonuna ait klinik bulgulara (açıklanamayan yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, hafıza bozuklukları, görme defektleri, konfüzyon ve koma) rastlanabilir ve çoğu kez nörolojik olaylarla karıştırılabilir. Sekonder adrenal yetersizliğin yol açtığı hiponatremi hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi düzeyde olabilmesine karşın glukokortikoid tedavisi ile kısa sürede normale dönmekte ve hastaların semptomları düzelmektedir. (9)

Hastalığın tanısı anlamlı obstetrik öykü, klinik belirtilerle ilişkili hormon eksiklikleri (Serbest T3-T4, TSH, kortizol, ACTH, FSH, LH, östrojen, prolaktin ve insulin like growth factor-1), ilişkili radyolojik bulgular ve gereğinde hipofiz stimülasyon testleriyle konur. İnsulin tolerans test gibi dinamik hipofizer fonksiyon testleri, hipofizer ACTH ve GH rezervlerinin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Ancak uygulanmasında deneyimli personel gerektirmesi nedeniyle biz olgumuzda düşük doz synactene kortizol yanıtı olarak değerlendirildi. Bu uygulama sekonder adrenal yetersizliğinden şüphe edilen olgularda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik dozda synacten uygulaması sonrası (1 µg) 0.,30 ve 60 dk kortizol değerleri değerlendirildi ve kortizol değerleri yetersiz olarak tespit edilmiştir. Sekonder hipotiroidi ile uyumlu tiroid hormon testleri ve östrojen yetersizliği olmasına rağmen artmamış FSH ve LH değerleri hastamızda panhipopituitarizm tablosunun oluştuğunu göstermiştir. Panhipopituitarizm olgumuzun MRG incelemesinde de empty sellaya sekonder geliştiği tespit edilmiştir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yönteminin geliştirilmesi sayesinde günümüzde sellanın değerlendirilmesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. (6)

Sheehan Sendromunun tedavisinde öncelikle hidrokortizon tedavisi başlanır. Hidrokortizon tedavisi sonrası 3-4 günlerde tiroksin tedavisi verilir. Ters yapırsa tiroksin tedavisinin glukokortikoid seviyelerini etkilemesi sonucu adrenal kriz oluşabilir. Hastalara östrojen tedavisi ve

uterusu olanlara da progesteron verilmelidir. Empty sella genellikle asemptomatik olup rastlantı sonucu tespit edildiğinden spesifik bir tedavi gerektirmez. Eşlik eden hormonal disfonksiyon varsa hormon replasmanı yapılır. (10)

KAYNAKLAR

1. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet* 2003; 361 (8): 520–522.
2. Huang Y.-Y, Ting m-K, HSH BRS, Tsar JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among the patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 99-104
3. Muller B, Trepp R, Diem P, Christ E. das Paradoxon der TSH-Erhö hung bei Sheehan-Syndrom. *Dtsch MedWochenschr* 2002;127: 2610-2612.
4. Arai H (2006) Empty sella syndrome. *Nippon Rinsho* .Review: 212-216
5. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maria G, Giustina A (2005) Primary empty sella. *J. Clin. Endocrinol Metab* 90:5471-5477
6. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6:181-188
7. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4137-4141.
8. Oliveira JHA, Persani L, Beck-Peccoz P, Abucham J. Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (TSH) levels in Sheehan's syndrome: characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1694-1699.
9. Diederich S, Franzen NF, Bahr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Europ J Endoc* 2003; 6: 609-617.
10. Orrego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs* 2000; 59: 93-106.