

BİR OLGU NEDENİYLE MİKSÖDEM KOMASINA YENİDEN BAKIŞ

Binnur PINARBAŞI**, Hüseyin OFLAZ*, Berrin UMMAN*, Yılmaz NİŞANCI*, Harika BOZTEPE**, Doğan ERDOĞAN*, Gürsel ACARTÜRK**, Tolga ÖZYİĞİT*, Orhan KOCAMAN**, Faruk ALAGÖL**

ÖZET

Miksödem koması, hipotirodinin çeşitli organ anormallikleri ve ilerleyici mental bozulma ile kendini gösteren nadir, fakat ölümcül bir komplikasyondur. Vücudun hipotirodiye kompan-satuar olarak geliştirdiği yanıtı bozan presipitan faktörler, miksödem komasına yol açarlar. Gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın mortalitesinin çok yüksek ol-ması, erken tanı konulmasını ve tedaviye başlanmasını zorunlu kılmaktadır. Erken tanı ve uy-gun tedaviye rağmen mortalitesi %50 düzeyindedir. Bu makalede, perikardiyal effüzyon ve ciddi elektrolit bozuklukları ile prezante olan bir miksödem koması olgusu literatür gözden ge-çirilerek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, miksödem koması, tiroid replasman tedavisi

SUMMARY

Revision of myxedema coma: A case report. Myxedema coma is an extreme complication of hypothyroidism in which patients exhibit multiple organ abnormalities and progressive mental deterioration. It occurs when the body's compensatory responses to hypothyroidism are over-wheled by precipitating factor. While the actual prevalence of myxedema coma is unknown, its mortality is 50 percent on average. In this study, we report a patient with myxedema coma pre-sented with pericardial effusion and severe electrolyte abnormality.

Key words: Hypothyroidism, myxedema coma, thyroid replacement treatment

GİRİŞ

Değişik organlarda tiroid bezi hormonlarının etkilerinin eksikliği veya yokluğu sonucunda ortaya çıkan klinik tabloya hipotiroidi adı verilir. Miksödem terimi ise, daha ağır tiroid hormon yetersizliğini ve beraberinde deri altında ve interstisyel dokularda glikozami-noglikanların toplanmasını ifade eder. Birçok yapısal ve fonksiyonel bozukluk tiroid hormonlarının yapımını azaltarak hipotiroi-dizme yol açar. Aşık hipotiroidizmin pre-valansı her 1000 kişide 1-18 iken; subklinik hipotiroidizmin prevalansı %2.5-10 arasındadır (2).

Önceden tanı konulmamış olsa bile, miksö-dem komalı hastalar genellikle uzun bir sü-

redir hipotiroidiktirler. Klasik semptomlar arasında; halsizlik, yorgunluk, uyku hah, ka-bızlık, soğuga tahammülsüzlük, deri kurulu-ğu, ses kalınlaşması, hareketlerde yavaşla-ma, aşırı kilo alımı, kas krampları, karpal tü-nel sendromu, menoraji mevcuttur. Bununla birlikte, hipotiroidili yaşlı hastalarda sıklıkla atipik prezentasyonlara rastlanır. Bu bulgu ve semptomlar yaşlanmaya bağlanabilir; Parkinson hastalığı, depresyon, Alzheimer hastalığı gibi hastalıklar lehine yorumlanabi-lir (2). Miksödem koması, tipik olarak yaşlı kadınlarda ve kış aylarında görülür (17). Kompanse hipotiroidik hastalar ise, asemp-tomatiktir (14). Herhangi bir nedenle dekom-panse olan hastada miksödem koması ortaya çıkar. Erken tanı konulması ve tedaviye baş-

Mecmuaya geldiği tarih: 20.02.2003

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

lanması gereken bu tablo, tüm koşulların uygunluğu sağlandığında bile mortalitesi ortalama %50 olan bir endokrin acil durumdur (2).

VAKA TAKDİMİ

Yetmiş beş yaşında kadın hasta; şuur kapallığı nedeniyle hastanemize getirildi. Yaklaşık on yıldır hipertansiyonu olan ve düzenli antihipertansif tedavi ile takip edilmekte olan hastanın, son iki aydır halsizlik, nefes darlığı ve yürüme gücünü yakınmaları ortaya çıkmış. Yirmi gün önce bu yakınmalarla başvurduğu bir hastaneye kalp yetersizliği ön tanısıyla ileri tetkik ve tedavi için yatırılmış. Yapılan tetkiklerinde sinüs bradikardisi ve perikard effüzyonu saptanmış. Yatışı süresince giderek artan bilinç bulanıklığı ve demansiyel semptomları olan hastada, son üç gün içinde de şuur kaybı gelişmesi üzerine acil nöroloji konsültasyonu yapılmış, çekilen kranial BT'de patoloji saptanmamış. Hastanın perikardiyal effüzyonu da gözönüne alınarak, kalp yetersizliğinin çok ilerlemiş (kardiyak tamponad vb.) olabileceği düşünüldü, kardiyoloji yoğun bakım ünitemize sevk edilmiş.

Özgeçmişinde hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında bir özellik yoktu. Soygeçmişinde, bir kız kardeşinde hipertansiyon ve kalp yetersizliği öyküsü mevcuttu. Sigara ve alkol kullanımı olmayan hasta, düzenli olarak lisinopril tb. 10 mg/gün kullanılmaktaydı.

Fizik muayenesinde; şuuru kapalı idi, sözlü uyarana yanıt yoktu, ağırlı uyarıları lokalize edebiliyordu. Yüz kaba, saçlar kaba ve seyrelmiş, cilt kuru ve kalın, göz kapakları ödemli idi. Tiroid bezi palpe edilemedi. Aksiller ateşi 36.3 C, rektal ateşi 36.9 C idi. Solunum sesleri doğal, bilateral bazallerde inspiyum sonu ince kreptan ralleri mevcuttu. Dakika solunum sayısı 14, arter kan basıncı her iki kolda da 130/90 mmHg, nabız dakika sayısı 62/ritmik, periferik nabızlar açık bu-

lundu. Kalp sesleri derinden gelmekte olup, mitral ve triküspit odaklarda 2/6 pansistolik üfürüm mevcuttu. Batın distandü, barsak sesleri hipoaktif, hepatosplenomegalisi yoktu. Nörolojik muayenesinde ense sertliği saptandı.

Hasta miksödem koması ön tanısı ile yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Bazal kortizol düzeyi normal olup, T3 - T4 düzeyi düşük, tiroid stimulan hormon (TSH) ve anti tiroid peroksidaz antikorü (anti TPO) düzeyi yüksek bulundu. (Tablo 1). Klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla miksödem koması tanısı kesinleştirildi. Perikardiyal effüzyonun da hipotiroidisine bağlı geliştiği düşünüldü. Ekokardiyografik incelemede; sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, hafif perikardiyal sıvı artışı, hafif pulmoner hipertansiyon, dejeneratif 2 (+) mitral ve 2 (+) triküspit yetersizliği, sol atriumda genişleme saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu %60 idi. Fizik muayenesinde hipotermisinin olmayışı dikkati çekti. Aksiller - rektal ateş farkı da normal sınırlarda idi. Bu durum infeksiyon lehine değerlendirildi. İnfeksiyon kaynağı olarak ilk akla gelen odak, hastada idrar sondası bulunması sebebiyle üriner enfeksiyon oldu. İdrar tetkikinde piyürisi saptandı ve ampirik seftriakson 1x2 g/gün tedavisi başlandı. Klinik tam olarak miksödem koması düşünülmele birlikte, yapılan nörolojik muayenesinde ense sertliği saptanması nedeniyle kranial BT çekildi, normal bulundu. Hastanın arter kan gazı incelemesinde pH: 7.53, pO2: 67.2 mmHg, pCO2: 29 mmHg, HCO3: 24.6 mmol/l, SaO2:% 95 idi. Serum sodyum düzeyi 103 mEq/l, potasyum 2.6 mEq/l, klorür 56 mEq/l idi. Ciddi hiponatremisi hipotiroidiye bağlı serbest su klirensinin azalması nedeniyle olan kronik, övolemik hiponatremi olarak değerlendirildi. Ciddi hiponatreminin de mevcut nörolojik tablonun gelişmesine katkıda bulunduğu düşünüldü. Bazal kan biyokimyasal incelemelerinde; glukoz 110

mg/dl, BUN 9 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, SGOT 17 IU/L, SGPT 14 IU/L, LDH 679 IU/L, CK 60 IU/L, CK-MB 18 IU/L, total kolesterol 242 mg/dl, LDL kolesterol 150 mg/dl, HDL kolesterol 39 mg/dl, total protein 6.6 g/dl, albümin 3.6 g/dl idi. Ayrıca hipokalsemi ve hipofosfatemi (kalsiyum 7.4 mg/dl, fosfor 2.2 mg/dl) de dikkat çekmekteydi. Hemogramında lökosit 9070/mm³, hemoglobin 11.6 g/dl, trombosit 167000/mm³ idi.

Panhipopituitarizm açısından fizik muayenede bulgusu olmasa da ön hipofiz hormonları da kontrol edildi; normal değerler saptandı. Aynı gün 100 mg Hidrokortizon eşdeğeri metilprednizolon (20 mg Prednol, iv) ve 100 µg L-tiroksin (iv, sekiz saatte bir 100 µg, 30 dk'lık infüzyon) yapıldı. İkinci gün 6 saatte bir 100 µg L-tiroksin infüzyonu yapıldı. Daha sonraki günlerde de 100 µg/gün dozunda devam edildi. Steroid replasmanı da sürdürüldü. Hastanın serum sodyum düzeyi 103 mEq/l olup, oldukça düşük idi. Serum sodyum açığı hesaplandı; günlük serum sodyumunun 10 mEq/l'den daha fazla yükseltilmesi gözetilerek, %3'lük NaCl ile infüzyona başlandı. Replasman tedavisinin 24. saatinde serum sodyumu 113 mEq/l, 72. saatinde 126 mEq/l'ye yükseldi. Hipopotasemisi de 20 mEq/gün infüzyonu ile replase edildi. Sık elektrolit takibi ve sıvı kısıtlaması yapıldı. Hastanın 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor düzeylerine bakıldı. İdrarla kayıp olduğuna işaret edecek düzeyler saptanmadı. Bu esnada hastanın şuuru hala kapalı olup, ağrılı uyararı lokalizasyonu tam idi. Kan şekeri takiplerinde öglisemik seyretti. Hastanın günlük diürezisi 1500 - 2100 cc/gün, aldığı 800-1200 cc/gün düzeyinde idi. Sık nazotrakeal aspirasyon ve günaşırı rektal boşaltıcı lavman uygulaması yapıldı. Hormon replasman tedavisinin 72. saatinde atriyal fibrillasyon gelişti. Metoprolol ve propafenon tedavisi ile sinüs ritmine dönmeyince, atriyal fibrillasyonun 20. saatinde

transözofajiyal ekokardiyografi yapıldı. Trombüs görülmemesi üzerine 100 joule ile bir kez DC-şok uygulandı; ritm sinüse döndü. Ancak 2. gün yeniden atriyal fibrillasyon gelişti. Bunun üzerine hız kontrolünü sağlamak amacıyla Metoprolol 2x50 mg/gün tedavisi başlandı. Bu arada 100 µg/gün L-tiroksin ve 20 mg/gün metilprednizolon replasmanına devam edildi. Yatışının 9. günü bakılan kontrol tiroid hormonları serbest T3: 1.8 pmol/l, serbest T4: 14.9 pmol/l ve TSH: 12.7 mIU/ml bulundu. Hastanın şuuru komanın 10. günü açıldı ve oral replasman tedavisine geçildi; L-tiroksin tb. 1x100 µg, Prednizolon 5 mg tb. 2x1 başlandı. Genel durumu iyi olan hasta halen oral tiroid hormon replasmanı ve antiaritmik tedavi ile polikliniğimizden izlenmektedir.

Tablo 1. Hastanın başvurusunda alınan hormon sonuçları

T3	0,4	0,8-2,0 ng/ml
T4	3,3	5-14 µg/dl
FT4	5,8	12-22 pmol/l
TSH	61	0,27-4,2 mIU/ml
LH	0,6	7,7-58,5 mIU/ml
FSH	21	25,8-134 mIU/ml
Bazal Kortizol	43	5-15 µg/dl
Anti TPO	208	< 35 mIU/ml

TARTIŞMA

Miksödem koması; endokrin aciller içerisinde mortalitesi en yüksek olan tablolardan biridir. Literatürde bildirilen olgu sayısının az olması nedeniyle kesin mortalite bildirimini zordur; ancak değişik serilerde ortalama %30-60 arasındadır (3).

Miksödem koması; hipotiroid hastaların homeostatik mekanizmalarını bozan faktörler nedeniyle ortaya çıkar. Presipitan faktörler

arasında; yanıklar, karbondioksit retansiyonu, gastrointestinal kanama, hipoglisemi, hipotermi, infeksiyonlar (pnömoni, influenza, üriner traktus infeksiyonları, sepsis), ilaçlar (amiodaron, anestezi ilaçları, barbitüratlar, beta blokerler, diüretikler, lityum, narkotikler, fenotiazinler, fenitoin, rifampisin, trankilizanlar), inme, cerrahi girişimler ve travmalar sayılabilir (9,12,16). Diğer bir potansiyel risk faktörü de tiroid hormon replasman tedavisinin yetersizliğidir. Olgumuzda presipitan faktör olarak idrar yolu infeksiyonu saptandı. Ayrıca, miksödem komasına gidişin ana sebebi olarak, hipotiroidi tanısının konulmamış olması ve hastanın uzun süredir tedavisiz kalmış olması düşünüldü. Fizik muayenesinde dikkati çeken ense sertliği ise, meningismus olarak değerlendirildi.

Hipotiroidik bireylerde kardiyovasküler sistemde de bazı değişiklikler ortaya çıkar ve klinik tabloyu tanımlamamızı kolaylaştırabilir. Hastaların çoğunda sistemik vasküler rezistans artar; periferik oksijen tüketiminde ve doku perfüzyonunda azalma ortaya çıkar. Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, hipotiroidik hastalarda periferik vasküler rezistans %50-60 oranında bir artış mevcuttur (7). Sistemik vasküler rezistansın artmasına yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak en olası nedenlerden biri T3 (tri-iyodotironin) yokluğudur. T3 hormonunun vasküler düz kas hücreleri üzerinden direkt olarak vazodilatör etkisi olduğu bilinmektedir (13). Kardiyak "outputta" ise, %30-50 oranında bir azalma mevcuttur (13). Bu durum da, atım hacmi ve kalp hızının azalmasının bir sonucudur (4,10).

Hipoventilasyon; miksödem komasındaki hastalarda ortaya çıkabilen bir başka bulgudur. Hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon cevabının azalmasından kaynaklanır. Olgumuzun arter kan gazı incelemesinde dikkati çeken özellik, alkalemisinin olması idi. Alkalemisinin nedeni ise akut respiratuvar alkaloz idi.

Elektrolit anormallikleri içinde en sık görülen hiponatremidir. Hiponatremi, serbest su klirensinin azalmasının bir sonucu olarak gelişir. Artmış ADH düzeyleri ve/veya azalmış böbrek kan akımının serbest su klirensini azalttığı düşünülmektedir (5,15). Bazı araştırmacılar glomerül ve tubulus bazal membranlarında kalınlaşma olduğunu bildirmektedirler. Hiponatremi, düşük serum osmolalitesi ile birlikte dir. Aslında total vücut sodyumu artmıştır (1). Ancak hipotiroidik hastalarda hiponatremi olsun veya olmasın; serbest su klirensindeki ve maksimum dilüsyon kapasitesindeki azalma nedenleriyle vücut su yükü artar (15). Diğer taraftan, ekstraselüler alandaki glikozaminoglikanlar tarafından sodyumun bağlanmasının da hiponatremiye katkısı olabilir. Serum potasyum düzeyinde önemli bir değişiklik olmaz; kalsiyum düzeyi genellikle düşüktür, nadiren yüksek bulunabilir (11). Fosfor düzeyi normal veya düşük bulunur. Magnezyum düzeyi ise artmıştır.

Serum kreatin kinaz ve transaminaz düzeylerinde artış, membran permeabilitesindeki artıştan kaynaklanır (6). Kreatin kinazın iskelet kası kaynaklı CK-MM fraksiyonu artış gösterir. Tüm olgularda bradikardi, düşük voltaj, nonspesifik ST - T dalga değişiklikleri, değişik derecede blok, uzamış QT intervali gibi elektrokardiyografik değişikliklerin eşlik etmesi; bu enzim paterni ile birleştirildiğinde akut miyokard infarktüsü ile karıştırılmaktadır. Ancak her zaman miyokard infarktüsü açısından uyanık olunmalı ve miksödem komasının gelişmesinde tetiği çeken olayın bir akut koroner sendrom da olabileceği unutulmamalıdır. Bizim olgumuzda kardiyak enzimler normal bulundu.

Hipoglisemi ve dislipidemi de sıklıkla hipotiroidiye eşlik eder. Hipoglisemi; hipotiroidiye bağlı metabolizmanın "down" regülasyonundan kaynaklanabileceği gibi, eşlik eden adrenal yetmezliğin bir işareti de olabilir (6). Olgumuzun kan şekeri takiplerinde normoglisemik seyrettiği görüldü. Serum

trigliserit ve kolesterol düzeyleri ise yüksek bulundu.

Diğer laboratuvar anormallikleri; hafif lökopeni ve anemidir. Anemi sıklıkla normokrom normositerdir. Göğüs grafisinde kardiyomegali ve plevral effüzyon saptanabilir. Eğer kardiyomegali varsa, ekokardiyografik inceleme yapılarak, perikardiyal effüzyon varlığı araştırılmalıdır. Olgumuzda hafif perikardiyal sıvı artışı mevcut idi; replasman tedavisini takip eden günlerde, perikardiyal sıvı tamamen kayboldu.

Miksödem komasının prognozu oldukça kötüdür. Prognozun kötülüğüne işaret eden faktörler ise; ileri yaş, bradikardi, persistan hipotermi, sepsis ve hipertansiyon olarak bildirilmiştir (8).

Sunulan olgunun ilginç yönü, hipotiroidi ile ilgili semptomlarının kalp yetersizliği olarak değerlendirilmesi, perikard sıvısı gelişiminin bu düşünceyi arttırması, şuur kaybı ve koma gelişmesi durumunda kalp yetersizliğinin çok ilerlediği düşünülerek kardiyoloji yoğun bakım ünitemize sevk edilmesidir. Miksödem komasının farkedilmemesi durumunda, hastanın koma tablosunun nörolojik bulgular ve ağır hiponatremi ile açıklanması eksitus ile sonlanabilecektir. Öte yandan, miksödem tanınması da yeterli değildir; tedavisinin kendine özgü önemli özellikleri ve komplikasyonları mevcuttur. Hastamızda tiroid replasman tedavisine ilişkin olarak atriyal fibrillasyon gelişmiş olması bu duruma iyi bir örnektir. Bu vaka nedeniyle, seyrek görülen fakat prognozu kötü olan miksödem komasının teşhis ve tedavisindeki önemli hususlar gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Aikawa JK: The nature of myxedema: Alterations in the serum electrolyte concentrations and radiosodium space and in the exchangeable sodium and potassium contents. *Ann Intern Med* 44:30 (1956).
2. Aıagöl F: Tiroid Hastalıkları Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Editör: Sencer, E.; İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları 2001, sayfa 121.
3. Arlot S, Debussche X, Llaou JD, Mesmacque A, Tolani M, Quichard J, et al: Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med* 17:16 (1991).
4. Crowley WF, Ridgway EC, Bough EW, et al: Non-invasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. *N Engl J Med* 296:1 (1977).
5. Derubertis FR, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB: Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 51:41 (1971).
6. Doran GR, Wilkinson JH: The origin of the elevated activities of creatine kinase and other enzymes in the sera of patients with myxedema. *Clin Chim Acta* 62:203 (1975).
7. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS et al: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 37:502 (1957).
8. Hylander B, Rosengvist U: Treatment of myxedema coma-factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 108:65 (1985).
9. Jordan RM: Myxedema coma: Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am* 79:185 (1995).
10. Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and blood pressure regulation. In: Laragh J, Brenner B, eds. *Hypertension*, 2nd ed. Newyork. Raven Press 1995, p 2247.
11. Lowe CE, Bird ED, Thomas WC Jr: Hypercalcemia in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 22:261 (1962).
12. Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, Daidorf FG, Utiger RD, Foster JR: Myxedema coma during long term amiodarone therapy. *Am J Med* 77:751 (1984).
13. Ojama K, Balkman C, Klein I: Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. *Ann Thorac Surg* 56:61 (1993).
14. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E: Hypothyroidism in elderly. *Endocr Rev* 8:142 (1987).
15. Skowsky WR, Kikuchi TA: The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* 64:613 (1978).
16. Smalridge RC: Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med* 20:276 (1992).
17. Wall CR: Myxedema Coma: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 62:2485 (2000).