

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Şakir BERKARDA^a, Mahmut YÜKSEL^b

ÖZET

Konjenital hipotiroidi, tiroid disgenezisi ve tiroid hormon sentez kusurları, endemik hipotiroidiye bağlı olabilir.

Gelişme sırasında tiroid hormon eksikliği iskelet ve sinir sistemi anomalilerine neden olduğu için erken teşhis ve tedavi çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi

SUMMARY

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Congenital hypothyroidism may be because of thyroid dysgenesis and in born defects in thyroid hormone synthesis.

Since lack of thyroid hormone during development results in skeletal and nervous system abnormalities, early diagnosis and management is very important.

Key Words: Congenital hypothyroidism.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİNİN TEDAVİSİ

Yeni doğanların konjenital hipotiroidi (KH) yönünden araştırılması, Amerika, Batı Avrupa ülkeleri, Japonya gibi ülkelerde rutin olarak yapılmaktadır (1,2). Böylece mental gelişme geriliğinin önemli bir nedeni ortadan kaldırılmaktadır. Araştırma sonucunda, doğumun 45 günü içinde tedaviye başlanan çocuklarda IQ değeri 5-7 yaş arasında normal bulunmuştur (1,3,4).

KH sıklığı takriben 4000 doğumda 1'dir. Etiyolojisinde tiroid disgenezisi, tiroidin hormon sentez bozukluğu, TSH salgılanma kusuru, sıklıkla iyoda, ilaca veya annedeki antikörlerin neden olduğu geçici hipotiroidizm rol oynar. En önemli neden %75 oranla tiroid disgenezisidir. Konjenital hipotiroidide izah edilemeyen 2/1 kız/erkek oranı vardır (5).

^a Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, EDİRNE

^b Uzm. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, EDİRNE

En etkili KH araştırması, doğumdan sonraki 3-5 gün arasında alınan kanda yapılan tetkiklerdir. Erken ölçümler, kan TSH konsantrasyonunun orta derecede yüksek bulunması nedeniyle, yanlış pozitif sonuçların artmasına neden olur. Pozitif bir sonuç, yeni doğanın anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleriyle hızlı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Ailede otoimmün tiroid hastalığı anamnezi, ilaca veya annenin TSH reseptör antikörlerine bağlı geçici KH'yi düşündürür. Tekrarlayan KH'da keza annenin otoantikörlerinin neden olduğu hastalığı düşündürür. Familial konjenital tiroid hastalığı anamnezi, genellikle otozomal resessif geçen tiroid dishormonogenezisini düşündürür. Dawn sendromlu çocuklarda KH sık görülür ve konjenital anomalileri olan çocuklarda da KH olabileceği düşünülerek pozitif test sonucu beklenir. Bu anomaliler konjenital kalp hastalığı, trisomy 18 veya 21, spina bifida, Pierra Robin synd. ve metabolik hastalıklar olabilir. Bunların birarada olmasının mekanizması ve önemi açıklanamamıştır.

Fizik muayene, geniş posterior fontanel (çapı 1cm.'den büyük), 7 günden daha fazla süren sarılık, makroglossia, boğuk ses, gergin abdomen, göbek fitiği gibi bulgularla hipotiroidiyi teşhis ettirebilir. 4-6 haftalık bir çocuk, dikkatlice muayene edilirse çocukların %15-20'sinde hipotiroidiyi düşündüren bulgular saptanabilir (1,2).

Teşhis, plazma T4 ve TSH ölçümleriyle kesinleştirilir. Neonatal devrede (2-6 hafta) serum T4 84nmol/l'den az, TSH 7micU/ml'den fazla ise KH düşündürür. KH oldukları kanıtlanmış çocukların %90'ında TSH 50micU/ml ve %75'inde T4 6,5micg/dl'dir (1,2). KH'li çocukların %25'inde T4 6,5-13micg/dl seviyelerinde bulunurken TSH önemli derecede yüksektir (30micU/ml'den fazla); çok azında ise TSH seviyesi hafif yüksektir (7-30 micU/ml)ki bunlarda teşhisi kesinleştirmek için testleri tekrarlamak gerekir. Serum T3 ve rT3 tayininin KH teşhisinde önemli bir değeri yoktur.

Test sonuçları patolojik olan tüm çocuklara radyonüklid (Tc-99m veya I-123) ile sintigrafi yapılır. Ektopik tiroid dokusunun gösterilmesi, tiroid disgenezisi teşhisini kesinleştirir. Radyonüklidin hiç tutulmaması tiroid agenezisini düşündürür, fakat bazı çocuklarda TSH reseptör defekti, iyod tutulmasında defekt veya TSH reseptörlerinin, maternal TSH reseptör bloke eden antikörlerle (TBA) blokajı gibi nedenlerle tiroid tesbit edilebilir. Annede otoimmün tiroid hastalığı anamnezi varsa, çocuk ve annede TBA tayini yapılır. Tiroidin ultrasonografik tetkiki de tiroid agenezisini teyid eder (1).

Normal radyoizotop sintigrafi ve tiroidin, fizik veya ultrasonografik muayeneye mevcudiyeti, KH'nin hormon sentez kusuruna bağlı olduğunu gösterir. Bu ayrıca bazı ilaçlara, TSH veya TSH reseptör defektine de bağlı olabilir. Çok düşük serum tiroglobülin seviyesi, radyoizotop tutmayan bir çocukta tiroid agenezisini gösterir ve normal sintigrafik görüntüsü olan çocuklarda tiroglobülin sentezinde bir defekt düşündürür (1,6). Tiroid disgenezisi olan çocuklarda, serum tiroglobülin seviyeleri rezidüel tiroid dokusunun kitlesine ve stimülasyonun derecesine bağlı olarak yükselmiştir. Çok yüksek değerler, tiroglobülin oluşum kapasitesini etkilemeyen tiroksin sentez defektine bağlı çocuklarda görülür (6).

TEDAVİ

Tedaviye, teşhis konur konmaz derhal başlanır. Yeni doğanda KH araştırılmasının gayesi, en erken T4 yerine koyma tedavisinin tesisidir. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki, beyin hücrelerinin büyük çoğunluğu tiroid hormonunu, lokal olarak T4'ün T3'e değişimi vasıtasıyla sağlar. Perinatal ratların serebral korteksindeki T3'ün yaklaşık %70'i T4'ün lokal monodeiyodinasyonu yoluyla sağlanır (1). Bu nedenle, KH çocukların tedavisi için tercih edilen tiroid hormon preparatı L-tiroxin'dir.

Araştırmanın esas gayesi en erken ve yeterli tedavi olduğu için, T4 dozu serum T4 konsantrasyonunun mümkün olduğu kadar normal seviyeye gelebileceği miktarda olmalıdır. Free T4 ölçümü kullanılabilir ve normal miktarın (0,9-2,2 ng/dl) yarısının üzerinde olacak şekilde idame ettirilir. Zeka geriliğinden sakınmak için, ilk yılın tümünde T4 konsantrasyonunun 8micg/dl'nin üzerinde idamesinin önemi büyüktür (7)

KH'li çocukta serum T4 konsantrasyonunun çabucak normalleşmesi için L-tiroksinin başlangıç dozu 10-15micg/kg/gün önerilmektedir (8,9) Bir çocuk ortalama 3-4,5 kg arasında olabileceği için, başlangıçta 50micg/gün L-tiroksine verilebilir. Bu doz, 1-2 hafta içinde total serum T4 konsantrasyonunu, normal seviyenin yarısının üzerine yükseltir (9). KH'li çocukların çoğunda tedaviye ve T4 seviyesinin normale yükselmesine rağmen nisbeten yüksek kalır (1,8,10). Bu nisbi yükseklik, tedavinin ilk aylarında daha belirgindir, fakat 10 yaşın üzerine kadar devam edebilir (10). Tedavinin ilk 1-2 yılında total serum T4 seviyesi 10-16micg/dl seviyesine yükselirken, KH'li çocukların %80-90'ında 20mU/l altına düşer.

Serum TSH yükselmelerinden veya tirotoksik bulgu ve belirtilerinden sakınılmalıdır. KH'li çocuklarda T4 konsantrasyonuna göre serum TSH seviyesinin yüksek olması, KH'li çocuklarda TSH salınımının T4 tarafından süpresyonu için geri tepme eşiğinin yeniden tesis edilmesi nedeniyledir. Bu eşik ayarı in utero olur, fakat mekanizması bilinmemektedir.

T4 dozları ilk 6 ay süresince 4-6 haftalık aralarla, 6-18 ay süresince 2 aylık aralarla ayarlanarak serum T4 seviyesi 10-16micg/dl değerinde tutulur.

KH'li çocuğun fiziksel büyümesi ve gelişmesi, erken yeterli tedavi ile normal olur, ve teşhis esnasında kemik teşekkülündeki gecikme normale döner; 1-2 yaşında kemik yaşı normalleşir (1). IQ seviyesi, mental ve motor gelişme, KH'li çocukların büyük çoğunluğunda normalleşir mamafih, normalin altında veya nadiren düşük IQ değerleri doğumda çok düşük T4 serum değerleri ve gecikmiş kemik oluşumu olan KH'li çocukların küçük bir kısmında görülebilir (1,8). Böyle çocuklarda tedavinin yeteri kadar erken veya yeterli olup olmadığı hususu aydınlatılamamıştır, fakat çoğu nisbeten düşük doz T4 almışlardır. Keza tedavinin başlamasında 4 haftalık bir gecikme olan ve teşhis sırasında kemik yaşında gecikme ve yüksek serum TSH seviyesi ile oldukça ciddi hipotiroidi belirtileri gösteren KH'li çocuklarda IQ seviyesinin 5-10 puan daha düşük olduğunu tesbit etmişlerdir. O halde, önemli derecede hormon eksikliği olan çocuklarda, şayet tedavi edilmezlerse, hayatın ilk 6-12 ayı içinde, her ay IQ'larının 3-5 puanını kaybedeceklerdir (1,11). Bu nedenle merkezi sinir sisteminin tiroide bağımlı en

kritik dönemi postnatal dönemin ilk yılıdır (endok.patofiz.). Muhtemeldir ki bu çok kritik dönem prenatal dönemin bir kaç haftasını da kapsayabilir, fakat IQ değerleri hatta atiroid olan çocukların bile çoğunda erken ve yeterli postnatal tedavi ile normalleşir. Bu, anneden çocuğa geçen T4'e ve hipotiroid olan çocuğun beyinde 5-'iodothyronine deiodinase aktivitesindeki artışla ilgili olabilir. Bu transfer KH'li atiroid çocukların büyük çoğunluğunda beyni koruyabilir.

KH'li çocuklarda L-tiroxine ile tedaviye başlandıktan sonra serum T4 seviyesinin normale yükselmesi için gerekli zaman, 7-9micg/kg- gün T4 dozu ile başlanarlarda ortalama 74 gün, 8-10micg/kg-gün doz ile 31 gün, 10-15micg/kg-gün ile başlanarlarda 3 haftadan daha az bulunmuştur (7,9).

Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidizm

Çocuklarda organik TSH eksikliği nisbeten nadir, 1/50.000 veya daha az görülür (1,2). Bu çocuklarda serum T4 ve TSH değerleri düşüktür ve çoğunluğu prematüre doğarlar. Organik hipotalamo-hipofizer hipotiroidi, hipotalamus anomalisinden veya hipofizin gelişim bozukluğundan ileri gelir. Hipofizer hipotiroidide panhipopitüitarizm veya izole TSH eksikliği görülür.

Şayet TSH eksikliğinden şüpheleniliyorsa, serum kortizol ve GH tayinleri de yapılmalıdır. Böylece panhipopitüitarizm teşhisi konulabilir. Neonatal dönemde hipoglisemi ACTH ve/veya GH eksikliğini düşündürür. CAT scan veya NMR hipotalamus-hipofizer anomalilerin tesbitinde faydalıdır. 7micg/kg TRH enfüzyonuna TSH cevapsızlığı hipofizer hipotiroidi teşhisini koydurur. Tedavisi, yerine koyma prensiplerine uygun olarak yapılır.

KAYNAKLAR

1. Ingbar S.H, Baverman L.E: The Thyroid. 1986. P:1396-1403 2- LaFranchi SH, Hanna CE, Krantz PL, Skeels MD, Miyahara
2. Sesser DE. Screening for congenital hypothyroidism with specin collection at two time periods: results of the Northwest Regio Screening Program. Pediatrics. 76: 734-40, 1985.
3. Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins J, Letarts Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental developm in children with hypothyroidism detected by Quebec screen program. J Pediatr. 107:913-15, 1986.
4. New England Congenital Hypothyroid Collaborative, Neona hypothyroid screening: status of patients at 6 years of age Pediatr. 1986;107:915-9.
5. Kaplan SA. Hipotiroidi. Pediatrik Endokrinoloji 1982. S:37-58
6. Vulsma T, Gons MIT, De Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organittion defect or thyroid agenesis. N Engl J Med. 321:13-16, 1989.

7. **The New England Congenital Hypothyroidism Collaborative.** approach to the therapy of infantile hypothyroidism. In: Naruse H, Irie M, eds. Neonatal screening. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983;154-6.
8. **Fisher DA, Foley BL.** *Early treatment of congenital hypothyroidism.* Pediatrics. 83:785-9, 1989.
9. **Germak JA, Foley Jr TP.** *Longitudinal assessment of Lthyroxine therapy for congenital hypothyroidism.* J Pediatr. 117:211-19, 1990.
10. **McCrossin RB, Sheffield LJ, Robertson EF.** Persisting abnormality in the pituitary-thyroid axis in congenital hypothyroidism. In: Stockgit JR, Nagataki S, eds. Thyroid Research VIII. Canberra: Aust Acad Sci. 1980, 37-40.