

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ: GELİŞME GERİLİĞİ NEDENİYLE GELEN ON AYLIK BİR SÜTÇOCUĞU

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: A TEN MONTH OLD INFANT PRESENTING
WITH GROWTH RETARDATION

Hakan Yaman,¹ Altuğ Kut,¹ Tahsin Teziç²

Özet

Konjenital hipotiroidi (KH) pediatrik endokrinolojinin en sık görülen rahatsızlıklarındandır. Bu hastalığın erken tanısı ve sağaltımı, beyin hasarı ve mental retardasyonun önlenmesi bakımından önemlidir. Laboratuvar olanaklarının gelişmesine karşın, birçok pediatri kliniğine nöropsikolojik sekellere sahip hastalar başvurmaktadır.

10 aylık kız çocuğu büyüme ve gelişme geriliği yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Olgunun KH'ye ilişkin belirti ve bulgularının yanı sıra tiroid fonksiyon testleri, elbileği ve diz grafileri ile tiroid USG sonuçları doğrultusunda konjenital hipotiroidi tanısı kondu. Olgunun tanısı 10. ayda konulduğu için, mental ve motor gelişimi geriydi ve nöromotor sekeller yerleşmişti. Bazal metabolik gereksinimlerini karşılayabilmek için, uygun Na L-Tiroksin sağaltımı başlandı.

Erken yenidoğan döneminde ortaya çıkabilen belirti ve bulgular gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle en ufak bir şüphe duyulduğunda TSH+T4 testi yapılması uygun olmaktadır. Özellikle yenidoğanlarda fenilketonüri taramasının yanı sıra hipotiroidi taraması da yapılması bu tür olguların gelişimini engelleyebilir.

Anahtar sözcükler: Konjenital hipotiroidi, gelişme geriliği, konjenital hipotiroidinin tanısı

Summary

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most frequently diagnosed disorders in pediatric endocrinology. Early diagnosis and management of CH is of great importance for preventing severe brain damage and mental retardation. Despite the development of laboratory possibilities, still a lot of affected children with neuropsychological defects are encountered in pediatric clinics.

Our case, is a 10 month old girl patient, who applied to our clinic with retarded development and growth complaints. The diagnosis was set with the specific symptoms and signs of CH and further laboratory tests (i.e. thyroid function tests, hand-wrist and knee radiograms and thyroid ultrasound). Because of advanced age (10 months), mental-motor development was retarded and the neuromotoric sequelae of the disease was irreversibly progressed. Treatment with Na L-Tyroxin was initiated to cover the metabolic needs.

Specific symptoms and signs of CH can sometimes be overlooked in the early newborn period. Therefore, performance of an TSH + T4 test with every minimal suspicion is indicated. Particularly, screening of newborns for hypothyroidism parallel with phenylketonuria screening, will prevent the development of such cases.

Key words: Congenital hypothyroidism, growth retardation, diagnosis of congenital hypothyroidism

Giriş

Konjenital hipotiroidi (KH) yenidoğanlarda 1/3000-1/6900 sıklığında görülen bir sağlık sorunudur.^{1,2} KH pediatrik endokrinolojinin en sık rastlanan hastalıklarındandır ve özellikle sanayileşmiş ülkelerde önlenemez beyin hasarı ve mental retardasyonunun en önemli nedenidir.³

Tedavi edilmemiş veya sağaltımı gecikmiş KH'de nöropsikolojik gelişim ağır derecede geri kalmaktadır.⁴ Bu hastaların erken tanı ve sağaltımı için tarama prog-

ramlarının geliştirilmesi komplikasyon riskini azaltmıştır.⁵ Buna rağmen, birçok hastanenin pediatri ve pediatrik endokrinoloji bölümlerine, tanısı geç konulmuş ve sağaltımına geç başlanmış KH dolayısıyla gelişen çeşitli nöropsikolojik sekellerle başvurular olmaktadır. Bu durum, KH'ye ilişkin belirti ve bulguların belirgin olmaması ve gözden kaçmasına³ ve buna ilave olarak ülkemizde KH'ye ilişkin tarama programlarının yaygınlık kazanmamış olmasına bağlıdır. Makalemizde, tanısı ve sağaltımı gecikmiş bir KH olgusu sunulmakta ve bu durum yeni-

¹⁾ Ankara Numune Hastanesi, Aile Hekimliği Asistanı

²⁾ Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

dođan takibinde önemli bir rol üstlenen aile hekimlerinin dikkatine sunulmaktadır.

Olgu

Gelişmeme ve kabızlık yakınmasıyla hastaneye başvuran, 10 aylık kız çocuğu, dört aya kadar normal büyüme ve gelişme gösterdikten sonra, ailesi tarafından gelişmesinde duraksama fark edilmiş ve bir sağlık kurumuna başvurulmuş. Önerilen ek vitamini on aya kadar alan hasta, bir sağlık kurumuna ikinci kez başvurusu üzerine yapılan hormonal incelemeler sonucunda kliniğimize gönderilmiştir. Hasta, normal ve sorunsuz bir gebelik sonrası spontan vajinal yol ile zamanında, 3200 gram olarak bir devlet hastanesinde doğmuş, doğum sonrası uzamış sarılık gelişmemiş, göbeği 15. günde düşmüş. Takibinde, mental ve motor gelişmesi geri kalmış, gülmüsemme 1. ay, başını dik tutma 8. ayda gerçekleşmiş. Anne baba arasında 2. derecede akrabalık var ve 1. kardeşi 3 yaşında sağlıklı bir çocuk. Annede tiroid hastalığı yok. Soy geçmişinde bir özellik yok.

Fizik muayenede; vücut ağırlığı 4000 g (<%3 persantil), boy 56 cm (<%3 persantil), baş çevresi 35.5 cm (<%3 persantil), beden ısısı (koltuk altından) 36.9°C, olarak bulundu . Olgunun genel durumunun iyi, mental retarde görünümde olduğu, koopere olmadığı ve sesinin kalın olduğu görüldü. Yüz hatları kaba, burun kökü basık, saçlı deri seboreik, tüm deri kuru, ön fontanel 4x4 cm, arka fontanel 1.5x1.5 cm açıktı. Dil büyüklüğü, gözde sağa deviye niqtasmus ve konverjan strabismus vardı. Batın distandü olup, meteorizm ve fekalomlar vardı. Ekstremitelerde iki taraflı abdüksiyon kısıtlılığı, tonusta artış, tremor ve eklem hareketlerinde kısıtlılık (spastisite) vardı.

Yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde (tam idrar tahlili, hemogram, periferik yayma, biyokimya, PA akciğer grafisi) patolojik bir bulgu saptanmadı. Tiroid ultrasonografisinde sağ lob 9x8 mm, sol lob 9x8 mm bulunurken, üçüncü düzlem ölçülemeyecek kadar ince idi (<1 mm). Tiroid fonksiyon testinde ise TSH > 100 IU/ml (0.8-8.2), TT4 0.25 µg/dl (7.2-15.7), TT3 30 ng/dl (105-245), sT4 (serbest T4) 0.05 ng/dl (0.9-2.3) idi. Hastanın kemik yaşı 3 aylık olarak bulundu.

Tartışma

Bu olguda yerine koyma tedavisi, yenidoğan döneminde günlük tiroksin dozlarıyla başlanmış olsaydı, normal büyüme ve gelişme gerçekleşebilirdi.⁶ Öte yandan, erken yenidoğan döneminde hastanın kliniğiyle tanı koymak güç olabilir. Kurdoğlu ve ark. yapmış oldukları tanımlayıcı çalışmalarında, özgül olmayan bazı belirti ve bulgulardan kuşkulularak tanının 6-12. haftalardan itibaren konulabileceğini, yenidoğan döneminde olguların ancak %5'ine tanı konabildiği sıklık sırasıyla-ön fonta-

nel genişliği (%51), hipoaktivite (%22), uzamış sarılık (%20), arka fontanel açıklığı (%18), kabızlık (%15), dil büyüklüğü (%14), abdominal distansiyon (%12), kalın sesle ağlama (%10) ve kaba yüz görünümü (%9) görülebileceğini ifade etmişlerdir.⁷ Dussault ve ark. ise yapmış oldukları Quebec çalışmasında, 2-3. haftalardan itibaren en sık tipik yüz görünümünün ve daha az sıklıkla umbilikal herni, kuru deri ve açık arka fontanelin (>5 mm) tespit edilebileceğini belirtmişlerdir.⁵



Resim 1

Konjenital hipotiroidiye ilişkin tipik yüz görünümü



Resim 2

0-3 aya uygun diz grafisi (10 aylık olguda): Femurun distal epifizi küçük



Resim 3

0-3 aya uygun el bilek grafisi (10 aylık olguda): Osifikasyon merkezi yok

Olgumuzda, büyüme gelişme geriliği, kabızlık, mental motor gelişim geriliği, beden ağırlığı ve boy 3. persantilin altında olması ön fontanelin geniş, arka fontanelin açık olması, tipik yüz görünümünün bulunması, sesin kalın olması, seboreik saçlı deri, kuru deri, büyük dil, burun kökünün basıklığı, karnın şişkin olması KH tanısı ile uyumludur.

Klasik primer hipotiroidi sendromunda TSH yüksekliği, düşük T4 düzeyleri ve normal/düşük T3 düzeyleri görmek mümkündür. Normal/düşük TSH ve düşük T4 düzeylerin varlığında, daha ender görülen ikincil (pituitar) hipotiroidi, izole TSH eksikliği ve üçüncü (hipotalamik) hipotiroididen şüphelenilmelidir.⁵ Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğunun KH'nin yenidoğan tarama programı yönergesinde;⁸ TSH, T4 ve sT4 değerlerinin bakılmasının kesin tanıya götürebileceği bildirilmiştir. Olgumuzda, TSH>100 IU (>40IU primer hipotiroidi tanısını koydurur),⁵ TT4 µg/dl (7.2-15.7) ve sT4 0.05 ng/dl (0.9-2.3) oluşu olgumuzun bir primer hipotiroidi olgusu olduğunu kanıtlamaktadır.

KH'nin erken tanısının, mental ve motor gelişimin yanısıra iskelet büyümesine de olumlu katkıları olacaktır. İntrauterin yaşamda, anneden fetusa geçen tiroid hormonları, normal bir iskelet gelişimi için yetersiz gibi görünse de doğumda ağır hipotiroidiyi gizlemeye kadar yeterli olabilecekleri düşünülmektedir. Ancak yüksek TSH düzeyi bulunan yenidoğanların %75'inde radyolojik olarak distal femur epifizinin yokluğu ya da küçüklüğü söz konusudur. Hatta diz epifizinin büyüklüğü ile hipotiroidi ve dolayısıyla tiroid hormon düzeyleri ile korelasyon kurulmuştur.¹ Benzeri biçimde elbise grafisinde de osifikasyon merkezlerinin yokluğu göze çarpar.² Doğumda boy normal düzeylerde bulunurken, ilk haftadan itibaren büyüme hızında yavaşlama göze çarpar ve uzun vadede bu durum büyüme geriliği ile kendini gösterir.^{1,2} Hastamızın 10 aylık olmasına karşın kemik yaşının üç aydan küçük olarak değerlendirilmesi de buna koşuttur.

Özgün belirti ve bulguların azlığı veya yokluğu nedeniyle tanı gecikebilmektedir. İlk ayda KH olgularının ancak %10'u, ilk üç ayda %35'i, 1 yaşına kadar %70'i tespit edilebilirken %100'ü ancak 3-4 yaşına kadar tespit edilebilmektedir.³ Bu nedenle KH'nin, geç tanı ve tedaviye bağlı nöroentellektüel prognozu kötü olmaktadır. Mental gelişim kadar, motor gelişim de erken evrelerde geri kalır. KH olguları, serebral işlevlerinde farklı kayıplara uğradıkları gibi, ender olarak spastisite, tremor ve nistagmus da gözlenmiştir.⁹ Hulse ve ark.'nın² inceledikleri 141 KH olgusunun %3.5'inde serebral palsy, %1.4'ünde ağır ambliopi ve %2.13'ünde nistagmus bulunmuştur. Kirkland ve ark.'nın⁹ yapmış oldukları başka bir çalışmada, düzenli tedavi almalarına rağmen %35 olguda strabismus (%70'i konverjan tipte), %8 olguda strabismus ve nistagmus ve %1.6 olguda sadece nistagmus bulunmuştur. Özellikle, nistagmusun varlığının, kötü bir

prognozla ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Olgumuzun dışsal uyarılara cevapsız kalması, kooperasyon kuramaması, motor gelişiminin geri kalmış olması, strabismus ve nistagmusun buna eşlik etmesi, ekstremitelerde tremorun bulunması ve spastik olması mental motor geriliğin oldukça ilerlediğine ve prognozun kötü olduğuna işaret etmektedir.

KH'yi, kalıcı ve geçici KH olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür.^{3,5} Kalıcı KH'yi; disgenetik, dishormonogenetik ve iyot eksikliğine bağlı olmak üzere alt tiplere ayırmak olasıdır.⁵ KH'de tiroid disgenезisi %80-85 olguda görülmekte ve ektopik yerleşmiş olanı %30-45, hipoplazik olanı %5 oranında bulunmaktadır.¹⁰ Kızlarda daha sık görülmektedir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemesine karşın, genetik bir bileşenin olduğu düşünülmektedir.^{5,10} Kalıcı KH'nin diğer tipi olan dishormonogenезis, tarama programında tespit edilen olguların %5'ini oluşturur. Guatr, yüksek TSH, düşük/normal T4 değerleri vardır.³ Ayrıca otoimmünitenin, KH'de rol oynadığı ileri sürülmektedir. Geçici KH, iyatrojenik, iyot eksikliğine bağlı ve idiyopatik olabilir. İyatrojenik tipte, blokör antikorlara bağlı gelişen tip ise yanısıra, gebelikte antitiroid ilaç alımı ve girişimsel radyolojik süreçler (amniyofotografi) sırasında iyotlu kontrast madde alınmasına bağlı olarak da hipotiroidi gelişebilir. Yenidoğanda guatr gelişir ve nedeni ortadan kalkarsa, hipotiroidi ortadan kaybolur. İdiyopatik tip ise ender olmakla birlikte, Avrupa'da 1/8260 sıklıkla görülür. Bu tipte, tiroid fonksiyon testleri bozuktur ve iki hafta içinde kendiliğinden düzelir. Özellikle akut hastalıklı prematür olgularda sık görülür.⁵ İyot eksikliğine bağlı geçici hipotiroidi ve hipotalamik düzeyde salgılanan THRH'unun fazladığı görülebilir. Şiddetli iyot eksikliğinde, kalıcı sporadik KH'ye benzer özellikler taşıyan ve yenidoğan popülasyonunun %10'unu kapsayan bir tablo ortaya çıkabilir ve kalıcı zihinsel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Eksiklik sürecektir olursa, mikşödematöz veya nörojenik tip kretenezim gelişebilir.³ İyot eksikliğine bağlı bozukluklarda, guatr ile idrarda iyot eksikliği ve yüksek serum tiroglobulin düzeyleri önemli bulgulardır.³

Olgumuzun yakınma ve belirtilerinin yanısıra, tiroide ilişkin hormon değerleri, birincil bir konjenital hipotiroidi olgusu olduğunu ve sintigrafik incelemeler yapılmış olsa bile ultrasonografik incelemede tiroidin üçüncü boyutunun ölçülemeyecek kadar (1<mm) ince olması, ender görülen hipoplastik tipte bir disgenetik KH olabileceğini düşündürmektedir.

KH tanısı alan çocuklarda yerine koyma tedavisi, pediatrik bir acil durumdur. Yaşamın erken evrelerinde, tiroid hormonu eksikliğine bağlı gelişebilecek beyin hasarının önlenmesi, ana hedeftir. Tedavide, uygun dozda sodyum levotiroksin kullanılır. Tüm yaş gruplarına 100 mg/m²/gün'lük dozun uygulanması önerilebilir. Tam doza cevap değişken olabileceği için, ilk ay, her hafta T4, T3,

sT4, sT3 ve TSH değerleri takip edilip, T4'ün üst sınırlara ulaşması (10-16 µg/dl) ve TSH'nın <5 IU/ml olması beklenir.¹³ T4 ve T3 normal olmasına karşın, TSH düşmeyecek olursa ve kemik yaşında gerilik varsa dozun yeterliliği ya da tedaviye uyum eksikliği akla gelmelidir.³

Olgumuz için mental motor hasar kalıcı görünmektedir. Ancak hastaya metabolik gereksinimlerini karşılamak için aynı tedavi planı uygulanmıştır ve rutin muayenelerine çağırılmıştır. Hasta bebeğin takibinin her ay yapılması uygundur.

Sonuç

Erken yenidoğan döneminde KH'ye ilişkin özgün belirti ve bulgular gözden kaçmaktadır. Bu nedenle eşlik eden bazı predispozan özelliklerin ve risk faktörlerinin dikkatlice sorgulanması, tanının mümkün olduğunca erken konulmasını sağlayabilir. Ek olarak, şüphe durumunda TSH + T4'e bakılması, tiroide ilişkin patolojileri değerlendirmede yardımcı olacaktır. Endemik bölgelerde iyota bağlı bozuklukların dikkatle izlenmesi ve iyotlu tuz kullanımının önerilmesi kolay tedavi edilebilir bir sorunu ortadan kaldırabilir.¹¹ Yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşmasıyla, önlenemez zeka geriliği yapan nedenlerden en önemlisi olan hipotiroidinin kötü etkisi tamamıyla ortadan kaldırılabilir.

Teşekkür

Bu olgunun hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Sayın Dr. İsmail Kasım'a teşekkür ederiz.

Geliş tarihi: 28.03.1998

Kabul tarihi: 31.06.1998

İletişim adresi:

Dr. Hakan Yaman
Akat Sok. No: 26/5
Cebeci 06590 ANKARA
Tel: (0532) 267 00 91
Faks: (0312) 363 72 18
e-posta: hyaman@eti.ato.org.tr

Kaynaklar

1. **Kann P, Jocham J.** Hypothyreose, Hyperthyreose und Therapie mit Schilddrüsenhormonen: Einflüsse auf das Sklettsystem. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 1392-7.
2. **Hulse JA.** Outcome for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1984; 59: 23-30.
3. **Delange F.** Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48: 51-61.
4. **Mendorla G, Sava L, Calaciura F, Lisi E, Castorina S, Vigneri R.** Personality traits and mental prognosis in patients with congenital hypothyroidism not treated from early life. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 289-95.
5. **Dussault JH.** Screening for congenital hypothyroidism. *Clin Obst Gyn* 1997; 40(1): 117-23.
6. **Rivkees SA, Hardin DS.** Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 125: 147-9.
7. **Kurdoğlu S, Per H, Çetin N ve ark.** Konjenital Hipotiroidili 100 Hastanın Belirti ve Bulguları. XLII. Milli Pediatri Kongresi; 25-28 Haziran 1998; Kongre Kitapçığı, Kayseri.
8. **ESPE working group on congenital hypothyroidism.** Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1994; 41: 1-2.
9. **Kirkland RT, Kirkland JL, Roberson MC, Librik L, Clayton GW.** Strabismus and congenital hypothyroidism. *J Pediatrics* 1972; 80(4): 648-50.
10. **Macchia PE, Lapi P, Krude H ve ark.** PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genetic* 1998; 9(1): 83-9.
11. **Teziç T.** İyot Yetersizliği Hastalıklarının Önemi ve Önlenmesi. İyot Yetersizliği ve Hastalıkları ve Tuzun İyotlanması Semineri; 20-21.11.1997; Ürgüp-Nevşehir. T.C. Sağlık Bakanlığı, 1998.
12. **Grant DB.** Congenital hypothyroidism: Optimal management in the light of 15 years' experience of screening. *Arch Dis Child* 1995; 72: 85-89.
13. **Fisher DA.** Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 523-9.