



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Endokrinoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

12 Ocak 2017 Perşembe

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Irmak Dicle Sargın
Doç. Dr. Filiz Mine Çizmecioğlu Jones



KOÜTF ÇOCUK SAĞ. VE HAST. ABD
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BD VAKA SUNUMU
12.01.2017

UZM. DR. IRMAK DİCLE SARGIN

DOÇ. DR. FİLİZ MİNE ÇİZMECİOĞLU JONES

37 günlük KIZ hasta

Doğum sonrası ilk 24 saatte alınan topuk kanında bakılan TSH değerinin

84 mU/ml gelmesi üzerine 26 günlükken neonatal hipotiroidi tarama programı kapsamında sağlık ocağından geri çağırılmış.

Hasta venöz TSH bakılmak üzere devlet hastanesine yönlendirilmiş.

30 günlükken bakılan venöz TSH değeri 150 mU/ml (0,8 - 10)saptanmış ancak acil servis hekimi tarafından sonucun yanlış olabileceği söylenerek tetkikin tekrar edilmesi istenmiş.

Hasta 35 günlükken özel bir hastaneye başvurmuş.

Bakılan venöz TSH değeri 100 mU/ml

T.bil:10.1mg/dl

sT4 0.082ng/dl (0.9- 1.2)

D.bil:0.7mg/dl



ÖZGEÇMİŞ - SOYGEÇMİŞ

G1P1 anneden 39. GH'nda NSVY ile, 3.650 gr doğum

Prenatal takiplerinde özellik yok

Anne 25 y. ss

Baba 28 y. ss akraba evliliği yok, ek özellik yok.

FİZİK MUAYENE

GD iyi, hipoaktif sakin bebek
ÖF 4x6cm, arka fontanel açık
(<1 cm.)

İkterik cilt

Solunum muayenesi bilateral
eşit, doğal

Kardiyak muayene: S1S2 doğal
ritmik, KTA: 130/dk üfürüm yok

Karın muayenesi: Kurbağa
karnı+ diastasis recti +

Hepatosplenomegali yok

Nörolojik muayene: Doğal

Tartı:4.500 gr (44 p, 0,16 SD)

Boy: 57cm (80 p, 0,87 SD)

Baş çevresi: 38,5 cm. (67 p, 0,44 SD)

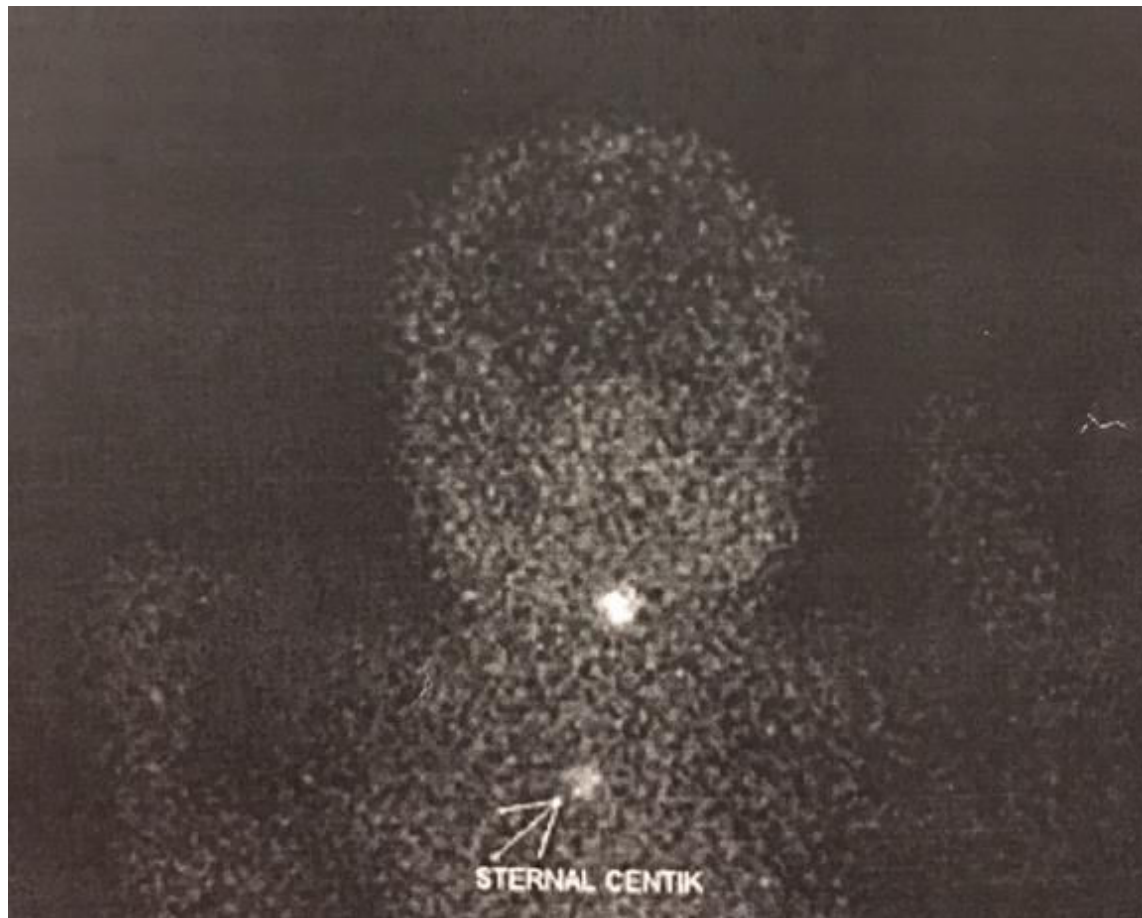
Tiroid USG: Sağ lobda belirgin tiroid dokusu izlenmedi.

Sol lobda 8x5x4 mm boyutta tiroid dokusu izlenmiştir.

Tiroid lobları alanında solid veya kistik nodüler lezyon izlenmedi.



Tiroid sintigrafisi:



Tiroid sintigrafisinde; Dil kökü ile uyumlu alanda homojen fokal aktivite tutulum alanı izlenmekte, tiroid lojunda tiroid dokusu ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumu izlenmemektedir.

Doğuştan (konjenital) hipotiroidi

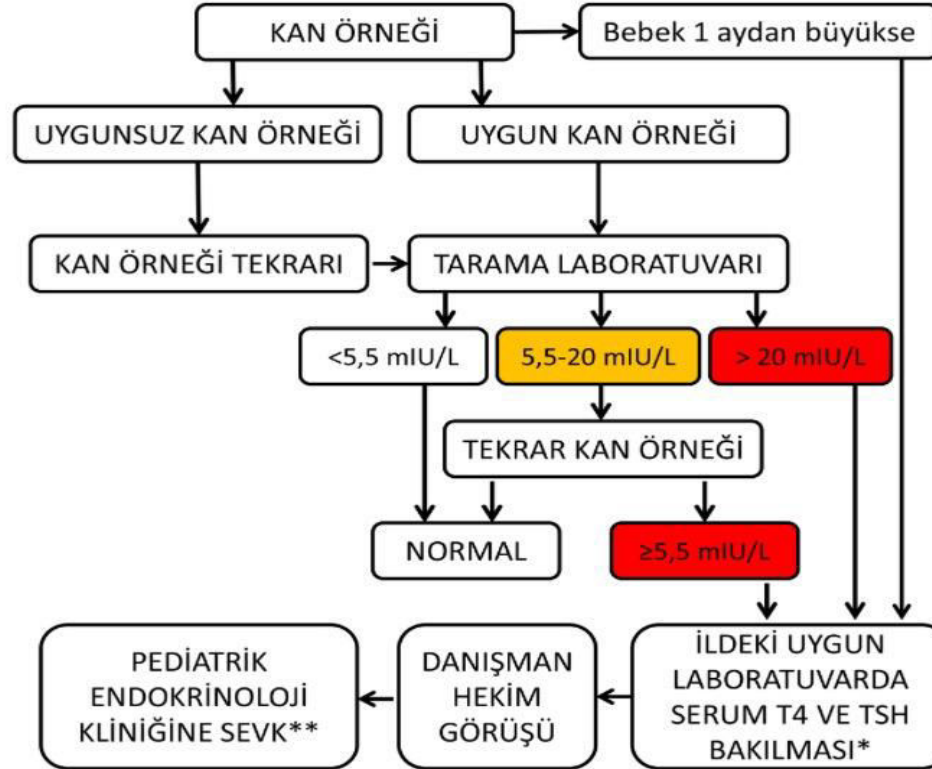
- ❑ Yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablo “konjenital hipotiroidi (KH)” olarak adlandırılır.
- ❑ 2.000-4.000 canlı doğumda bir görülür ve yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik sorundur.
- ❑ Konjenital hipotiroidi (KH) taraması için kan örneği bebek 2-5 günlükken veya sağlık merkezinden taburcu edilmeden hemen önce alınır.
- ❑ Günümüzde 131 yenidoğan KH tarama programı sadece TSH’ı kullanılırken, 75’inde T4 kullanılmakta ve düşük saptanan T4 değerini doğrulamak için TSH bakılmaktadır

		TSH (μIU/ml) Persentil değerler			TT4 (μg/dl) Persentil değerler			sT4 (ng/dl) Persentil değerler		
Yaş	n	2.5	ortanca	97.5	2.5	ortanca	97.5	2.5	ortanca	97.5
Kord	47	2.22	6.95	10.66	7.79	10.31	13.14	1.07	1.25	2.02
1. gün	29	2.69	15.74	26.50	10.07	14.18	20.89	1.20	1.82	2.61
3. gün	39	2.83	8.28	18.58	9.93	13.18	17.64	1.20	1.75	3.30
5. gün	28	2.12	8.16	13.08	9.28	13.79	19.51	1.06	1.72	2.30
7. gün	30	1.34	5.05	12.08	8.05	13.24	20.15	1.13	1.79	2.69
10. gün	82	1.19	4.95	10.72	9.21	13.27	19.26	1.18	1.75	2.49
14. gün	22	1.72	4.49	7.87	9.71	14.65	21.81	1.13	1.76	2.23
28. gün	19	2.02	3.85	4.79	8.03	11.66	16.82	1.23	1.48	1.94
Erişkin	50	1.07	2.04	3.77	7.88	9.11	13.80	0.91	1.09	1.42

TARAMA

- ❑ Doğumdan hemen sonra TSH değerindeki yükseliş nedeniyle yaşamın ilk birkaç gününde serum TSH seviyesi 39 mU/L kadar yükselebilir, bu nedenle filtre kâğıdı ile tarama testi kesim değeri yaklaşık 20 mU/L'dir .
- ❑ Doğrulayıcı serum testlerinin çoğu yaşamın bir-ikinci haftasında yapılır ki bu dönemde TSH seviyesinin üst sınırı 10 mU/L civarındadır.
- ❑ Bir ila dört günlükken tüm tiroid hormonları daha yüksek olmasına rağmen, iki-dört haftaya kadar düşer ve infantil dönem için tipik düzeylere yaklaşır

Konjenital Hipotiroidi (TSH) Akış Şeması



* İlin koşullarına göre devlet hastanesi veya merkez laboratuvarında bakılabilir. İstemi bebeğin bağlı bulunduğu aile hekimi veya müdürlüğün uygun gördüğü bir hekim yapabilir.

** Sonuçların ardından aile ile görüşülüp; bebek hasta ise aile, pediatrik endokrin kliniklerinden kendileri için uygun olanına "Yenidoğan Tarama Programı Web uygulamasında yer alan laboratuvar sonucunu içeren çıktıyla birlikte standart sevk formu" doldurularak yönlendirilir ve bebeğin takibi için bağlı bulunulan aile hekimine bilgi verilir. Aile hekimi, aile ile temasa geçerek hasta bebeğin pediatrik endokrinoloji kliniğine gidip gitmediğini, gitti ise tedavisini izlemek ve kayıt tutmak ile yükümlüdür. Bebeğin akıbeti ile ilgili bilgi aile hekiminden alınarak web uygulamasına Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından "Klinik Tanı Giriş" bölümünden kaydedilir.

Tablo 2. Konjenital Hipotiroidi Sınıflandırması ve Nedenleri (12)

I. KALICI KH

A. Primer hipotiroidi

1. Tiroid disgenezi (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları)

- * Tiroid agenezi
- * Tiroid hipoplazisi
- * Ektopik tiroid
- * Tiroid hemiazezi

İlişkili mutasyonlar: *TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-9.*

2. Dishormonogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar)

- * Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu)
- * Tiroid peroksidaz (organifikasyon) bozuklukları
 - Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (*DUOX2, DUOX2* gen mutasyonları)
 - Pendrin defekti
 - tiroglobülin sentez defekti
 - iyodotirozin deiyodinaz bozuklukları (*DEHAL1, SECISBP2* gen mutasyonları)

3. TSH bağlanmasına veya sinyal direnci

- TSH reseptör defekti
- G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidi tip 1a

B. Santral (sekonder) hipotiroidi

İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu)

TRH eksikliği

İzole TRH eksikliği, hipotalamik displazi, hipotalamik lezyon (örn; hamartom, hipofiz sapı kesisi sendromu)

TRH direnci

TRH reseptör gen mutasyonu

Pitüiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi

HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları

C. Periferik hipotiroidi

Tiroid hormon direnci

Tiroid hormon β reseptör mutasyonu

Tiroid hormon transport bozuklukları

Allan-Herndon-Dudley sendromu (monokar-koksilaz transporter 8 (MCT) gen mutasyonu)

D. Sendromik Hipotiroidi

Pendred sendromu-(hipotiroidi, sağırılık, guatr)

Pendrin gen mutasyonu

Bamforth-Lazarus sendromu-(hipotiroidi, yank damak, dikensi saç) ***TTF-2* mutasyonu**

Ektodermal displazi-(hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskenezi)

Hipotiroidi-(dismorfizm, postaksial polidaktili, intellektüel defisit)

Kocher-Debre-Semelaigne sendromu-(musküler psödohipertrofi, hipotiroidi)

Benign korea-hipotiroidi

Koreoatetoz (hipotiroidi, neonatal respiratuar distres) ***NKX2.1/TTF-1* gen mutasyonu**

Obezite-kolit-(hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik)

II. GEÇİCİ KH

İyot eksikliği (maternal ve neonatal)

Aşırı iyota maruz kalma (iyot yüklenmesi) (maternal ve neonatal)

Annenen bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikörler

Maternal antitiroid ilaç kullanımı

Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjiendoel-yoma

***THOX2* veya *DUOX2* genlerinin heterozigot mutasyonları**

KALICI KH

- ❑ Kalıcı KH'de tiroid hormon yapım yetersizliği yaşam boyu devam eder ve sürekli tedavi gerektirir.
- ❑ Kalıcı hipotiroidi nedenleri:
 - Santral hipotiroidi
 - Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları,
 - Tiroid hormon üretimindeki bozukluklar ve
 - TSH bağlanması veya sinyal iletimindeki bozukluklardan kaynaklanır.

Kalıcı KH'nin yaklaşık %85'i sporadik (en sık tiroid disgenezileri) ve %15'i kalıtsaldır (çoğunlukla tiroid hormon sentezinin doğuştan bozuklukları).

KALICI KH TİROİD DİSGENEZİSİ

- ❑ Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi sırasındaki aksaklıkları belirtir.
- ❑ KH'li olguların %85'ini tiroid disgenezisi oluşturur. Sıklığı yaklaşık 1/4.500'dür .
- ❑ Kızlarda erkeklerden 2 kat daha sıktır.

TİROİD DİSGENEZİ

- ❑ Tiroid disgenezi 3 ana formda oluşur:
 - ❑ Ektopik tiroid
 - ❑ Tiroid agenezi
 - ❑ Tiroid hipoplazisi
- ❑ **Ektopik Tiroid:** Gelişimi sırasında tiroid dokusunun normal inişte duraklama nedeni ile olması gereken yerden başka bir lokalizasyonda bulunmasıdır.
 - Tiroid disgenezisine bağlı KH'lerin 2/3'ünü oluşturur ve kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür .
 - Büyük çoğunluğu sublingual yerleşimlidir.
 - Ayrıca lingual, supra veya infrahyoid, intratrakeal yerleşimli olabilir .

Tiroid agenezi/HİPOPLAZİ

- ❑ Tiroid bezinin tam yokluğudur.
- ❑ Tiroid hemiagenezisinde tiroidin sadece bir lobu gelişmiş, diğeri yoktur (%80'inde sol lob yok).
- ❑ Tiroid hipoplazisi tiroid bezinin olması gerekenden küçük olmasıdır.
- ❑ Tiroid agenezi ve hipoplazisi tiroid disgenezilerin geri kalan üçte birini oluşturur.

TİROİD DİSHORMONOGENEZİ (TİROİD HORMON SENTEZ VE SALINIMINDAKİ BOZUKLUKLAR)

- ❑ Kalıcı KH'lerin %10-15'ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır. Sıklığı yaklaşık 1/30.000'dir .
- ❑ Ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile daha sık görüldüğü düşünülmektedir.
- ❑ Dishormonogenezler “guatrlı hipotiroidiye” neden olur, bununla birlikte yenidoğan taramasından yakalanan bebeklerde guatr nadiren görülür.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

- ❑ Konjenital hipotiroidili bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgular yoktur veya siliktir .
- ❑ Maternal T4'ün bir kısmı plasentayı geçerek hiç tiroid hormonu yapamayan bir bebekte bile umbilikal kord serum T4 konsantrasyonunu normal bebeklerin %25 ile %50'si düzeyinde tutar.
- ❑ Bu durum özellikle fetal beyin için koruyucu bir etki sağlar.
- ❑ Ek olarak KH'li bebeklerin çoğu yetersiz de olsa çalışan bir tiroid dokusuna sahiptir.
- ❑ Bu hafifletici etkilere rağmen KH intrauterin etkilenmelere de neden olabilir.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

- ❑ %20 olguda gebelik süresi 42 haftadan uzundur .
- ❑ Maternal otoimmün tiroid hastalığı veya iyot içeriği yetersiz bir diyet öyküsü olabilir.
- ❑ **Bebekler eve geldiklerinde sessiz, gece boyu uyuyabilen ve ailenin memnun olduğu bebeklerdir.**
- ❑ **Kaba/kalın sesle ağlama ve kabızlık ek belirtilerdir.**
- ❑ **Üç haftadan uzun süren yenidoğan sarılığı sıktır.**

Tablo 4. Konjenital hipotiroidi tanısı anındaki semptomların sıklığı (69)

	1. Grup (n=215) Tanı anında T4≤30 nmol/L Görülme oranı %	2. Grup (n=232) Tanı anında T4>30 nmol/L Görülme oranı %
Uzamış sarılık	59	33**
Beslenme güçlüğü	35	16**
Letarji	34	14**
Umbilikal herni	32	18*
Makroglossi (dil büyüklüğü)	25	12*
Kabızlık	18	10
Soğuk veya alacalı cilt (livedo retikularis)	18	10
Hipotermi	3	3
Semptom yok	16	33**
Rapor edilen diğer klinik özellikler:		
Anormal ağlama	7	6
Ödem	5	3
Hipotiroid görünüm	6	2
Hipotoni	3	3
**p<0.001, *p<0.01.		

Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K: Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J (ClinResEd) 1984, 89(6453):1171-1175.

Tiroid radyonüklid tutulum ve görüntüleme (TİROID SİNTİGRAFİSİ)

- ☐ Tiroid bezinin fonksiyon ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir .
- ☐ Yenidoğanlarda radyoaktiviteye maruz kalmayı en aza indirmek için I-123 veya Tc99m kullanılır.
- ☐ Tiroid agenezi, ektopik tiroid ve tiroid hipoplazi şeklindeki tiroid disgenezileri belirlemede en geçerli testlerdir.

radyonüklid çalışmalar

- ❑ Normal yerleşim + artmış tutulumun olduğu genişlemiş tiroid bezi varsa dishormonogenezler
- ❑ Radyonüklid tutulum yok ancak ultrasonografi ile tiroid bezinin varlığı
 - TSHR gen mutasyonları,
 - TSH reseptör inaktive edici mutasyonlar,
 - İyot tutulum bozuklukları
 - Maternal TRB-Ab varlığı

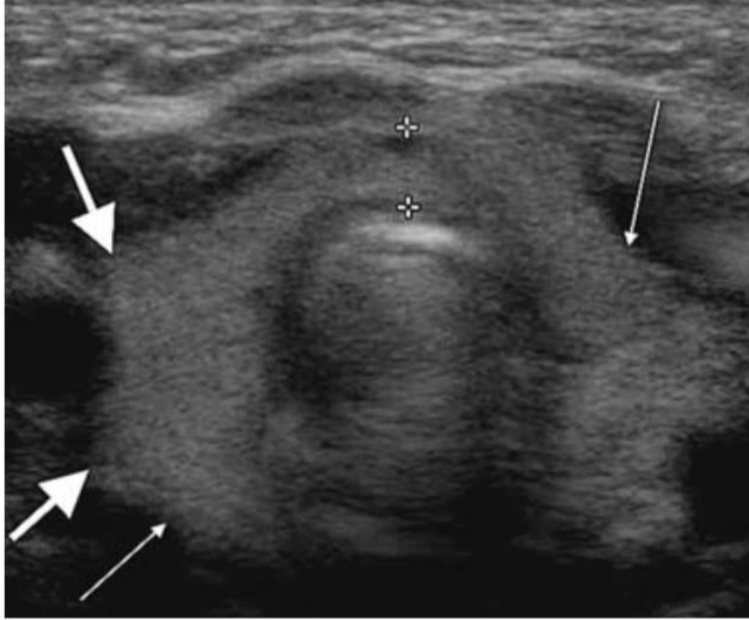
TİROGLOBULİN

- ❑ Serum tiroglobulin (TG) düzeyleri tiroid dokusunun miktarını yansıtır ve genellikle TSH yükseldiğinde oluşan artmış tiroid aktivitesi ile yükselir.
- ❑ Sadece tiroglobulin düşüklüğü ile tiroid hipoplazisi/agenezisi tanısı konulması doğru değildir.
- ❑ Erken dönemde örtüşen değerler nedeniyle TG yaşamın ilk haftalarından sonra bakılmalıdır.
- ❑ Eğer Tg düzeyi artmışsa, tiroid bezinin olduğunu düşündürür ve etiyoloji tiroid agenezisinden ziyade bir TSH reseptör inaktive edici mutasyon, bir tutulum defekti veya maternal TRB-Ab olabilir

MORAG FENOMENİ: HİPOPLAZİK? AGENEZİK?

- ❑ Ultrasonda tiroid fossada saptanan tiroid dokusunun hacmi küçük, hiperekojenik, heterojen görünümlü, kistik yapıda, vaskülarizasyondan fakir ve büyük servikal damarların arasında/arkasında uzanıyorsa doku non-tiroidal dokudur. İstmus pek az seçilebilir veya seçilemez.
- ❑ Doku yağ, timus veya ultimobrankiyal kaynaklı olabilir.
- ❑ Bu olgulara radyonüklid sintigrafi yapıldığında ektopik tiroid dokusu saptanabilir.
- ❑ Radyologlar tarafından daha dikkatli olunmalıdır.

Jones, J.H., Attaie, M., Maroo, S. et al. Pediatr Radiol (2010) 40: 725. doi:10.1007/s00247-009-1492-2



Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan—a diagnostic trap

Jones, J.H., Attaie, M., Maroo, S. et al. *Pediatr Radiol* (2010) 40: 725. doi:10.1007/s00247-009-1492-2

Fig. 3 Normal US appearance of neonatal thyroid taken on day 31 of life. Tissue does not extend between or around the great vessels of neck (*broad arrows*) and has a well-defined capsule with concave margins and isthmus (*narrow arrows*)

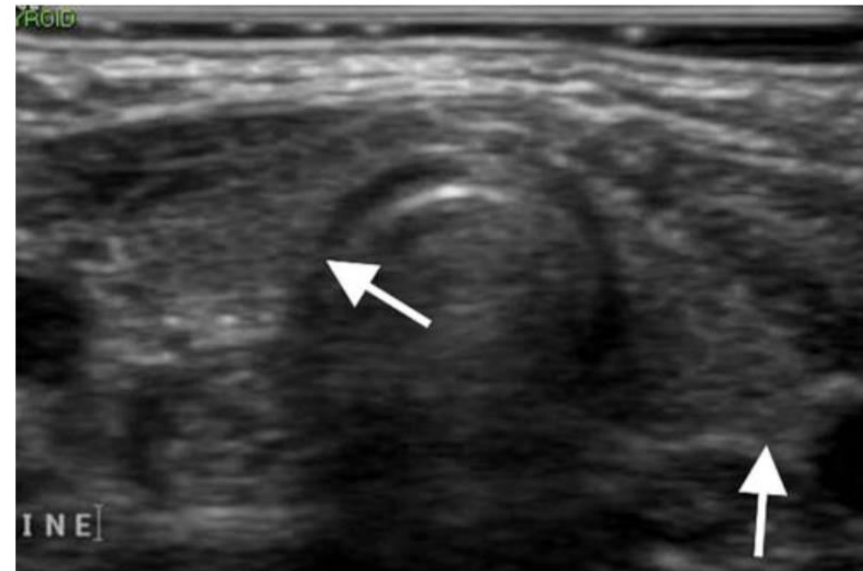


Fig. 4 US image taken on day 17 of life shows the appearance of hypoplastic neonatal thyroid due to compound heterozygous TSH receptor mutation. The gland has a well-defined perimeter that does not extend between or behind the great vessels (*broad arrows*)

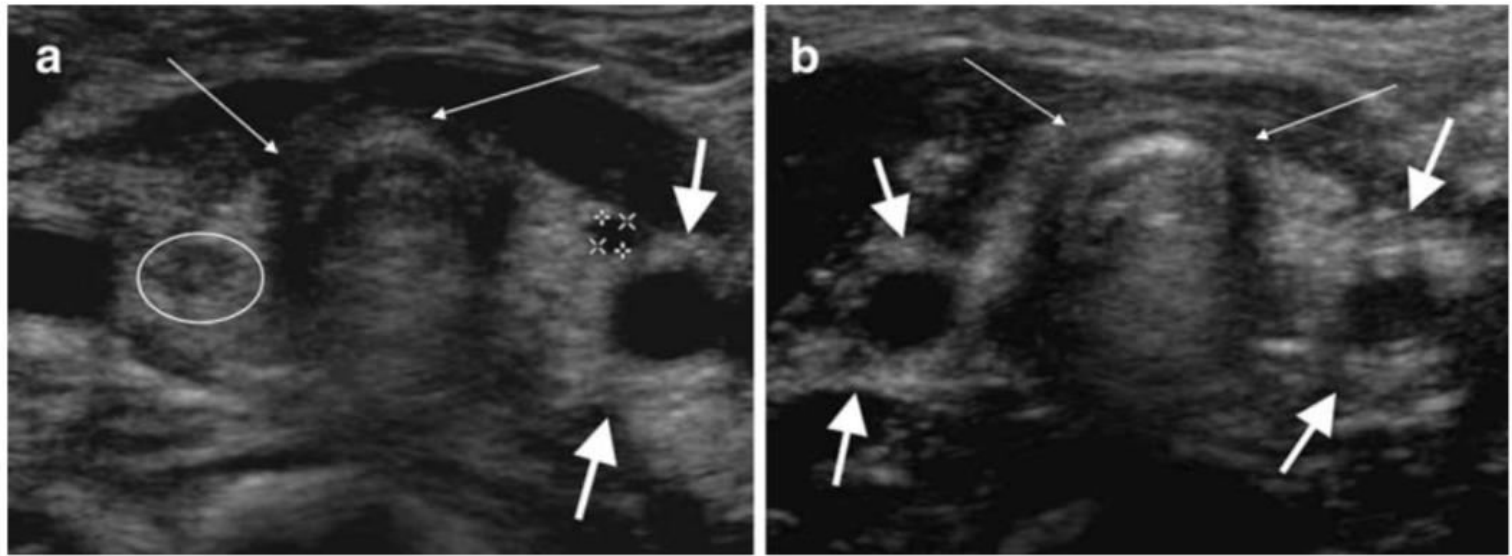


Fig. 2 US images on **a** day 16 of life and **b** day 15 of life. These images show typical findings of non-thyroidal tissue present in the thyroid fossa of neonates with proven thyroid ectopia. This tissue can be seen extending around and behind the great vessels of the neck

(*broad arrows*); there is a poorly defined or absent isthmus (*thin arrows*). An anechoic cyst is seen on the *right* of (**a**) (*highlighted by delineators*) while a hypoechoic area is *circled* on the *left*

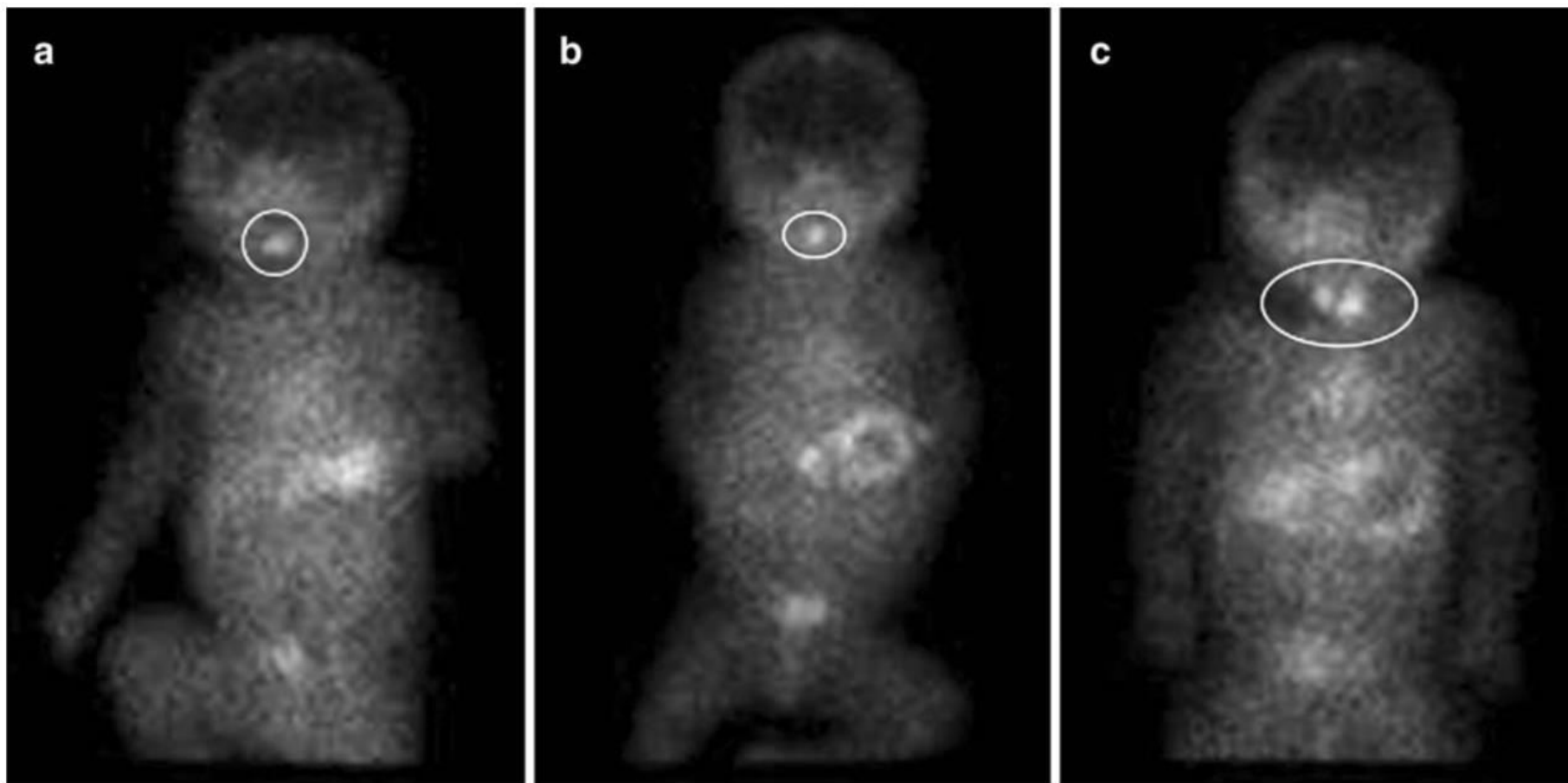


Fig. 1 Scintigraphy images. **a** Infant 15 and **b** infant 10 clearly demonstrate focal ectopic uptake. **c** Infant shown in Fig. 3 shows bilobular uptake in the normal thyroid location (cf Figs. 2a, b and 3)

TEDAVİ

- ❑ **Konjenital hipotiroidi önlenabilir zeka geriliğinin en sık nedenini oluşturur ve bu nedenle büyük önem taşır.**
- ❑ **Erken agresif tedavi özellikle tiroid agenezili bebeklerde önem taşır.**
- ❑ Tedavisi kolay, ucuz ve etkilidir.
- ❑ Zeka puanı ile tanı yaşı arasında ters bir ilişki vardır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.
- ❑ Ayrıca hasta bebeklerin %95'inden fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması konjenital hipotiroidi tarama programını önemli hale getirmektedir.

TEDAVİ

- ❑ Yüksek veya düşük doz L-T4 ile, erken veya geç tedavi başlanan (<13 veya ≥ 13 günlük) bebeklerde
- **ağır hipotiroidili bebeklerden sadece erken ve yüksek doz L-T4 ile tedavi edilenler 10 ile 30. aylarında normal psikomotor gelişimlerini kazanmıştır.**
- Hafif hipotiroidili bebeklerin geç ve düşük doz tedavi başlananlar haricindekiler normal psikomotor gelişimlerini sağlamıştır.

Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 136:292.

- ❑ 6 yaşında iken global IQ'ları kontrol grubuyla aynı bulunmuştur.
- ❑ Bunun yanında görsel ve verbal test skorları KH'li hastalarda kontrollere göre daha düşük bulunmuştur.
- ❑ Geç ve düşük başlangıç dozla tedavi edilenlerde diğer KH'li hastalara göre çok daha düşük verbal skorlar almışlardır.

Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2005; 147:768.

TEDAVİ

- ❑ Konjenital hipotiroidili bebeklerin aşırı dozlardaki L-T4 ile tedavi edilmesi de komplikasyonlara neden olabilir.
- ❑ Sürekli yüksek serum T4 konsantrasyonu, beyin gelişim temposunu negatif olarak etkileyebilir, kişilik ve dikkat bozukluklarına ve kranial sütürlerin erken kapanmasına neden olur.

Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. J Pediatr 1989; 114:63.

- ❑ Konjenital hipotiroidi için yenidoğan taraması önemlidir fakat önemli olan izlem, tanı ve tedavi, gözlem ve değerlendirmeyi de içeren kapsamlı bir tarama programıdır.
- ❑ Tarama yapılandırmasında bebeğe ulaşmada hızlı hareket etmek kaçınılmazdır.
- ❑ Ancak kolay ulaşılabilir bir sağlık sistemi ve organizasyon ile, iyi eğitilmiş sağlık personelleri ve tedaviye bağlılığın önemi konusunda bilinçlendirilmiş aileler ile beraber taramanın faydaları tam olarak hayata geçirilebilir.

