

# Konjenital Hipotiroidi

Prof. Dr. Peyami CİNAZ\*

**K**onjenital hipotiroidi tiroid bezi gelişimsel bozukluklarından veya doğumsal tiroid hormon biyosentezinin yapılamamasından kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur.

Tiroid bezi intrauterin 16 -17. gestasyon gününde görülebilir. Dördüncü faringeal yarıktan köken alarak 7. haftada normal yerleşim yerini alır. Fetal tiroid bezi gebeliğin 8. haftasında faaliyet göstermeye, 10. haftadan itibaren de iyot yakalamaya başlamaktadır. Fetal TRH hipotalamustan 8. haftadan, TSH hipofiz bezinden 12. haftadan sonra salgılanır. Yirminci haftadan sonra hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı tam çalışmaya başlar. Tiroid folliküler hücre fonksiyonu TSH ve iyot seviyeleri ile regüle edilir. İntrauterin dönemde özellikle ilk trimesterde bebeğin ihtiyacı olan tiroid hormonu anneden plasenta yolu ile geçen tiroksin ile karşılanır.  $T_4$  (tiroksin) fetusta iodo-tironin deiyodinaz enzimi ile  $T_3$ 'e (tiroidotironin) dönüşür. Fetal hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda enzim aktivitesi yüksektir. Doğumdan hemen sonra hipotermi ve strese bağlı olarak TSH düzeyi yükselir ve sonraki birkaç günde yavaş yavaş düşer. TSH düzeylerindeki yükselmeyi  $T_4$  ve  $T_3$  düzeylerindeki artış izler ve genellikle ilk 24 saatte hormon düzeyleri normalin üzerinde çıkar. Buna fizyolojik hipertiroidi denilmektedir. Yenidoğan döneminde tiroid hormon sonuçları değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle konjenital hipotiroidi tanısı için yapılacak olan TSH ya da  $T_4$  taramaları doğum sonrası 3-5. günlerde yapılmalıdır. Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Konjenital hipotiroidi insidansı yenidoğanda 1/3500 - 1/4000 arasında değişmektedir. Ülkemizde geniş kapsamlı olarak 187.728 yenidoğanın taran-

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ması sonucu kalıcı konjenital hipotiroidi insidansı 1/3344 olarak belirlenmiştir.

Konjenital hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise en yaygın neden tiroid disgenezisidir. Erkek kız oranı 1/2'dir. Günümüzde yenidoğan dönemi konjenital hipotiroidi tarama programlarının uygulanması sonucunda erken teşhis sağlanmış ve hipotiroidizm sonucu zeka geriliği oluşan çocuk sayısı azalmıştır. Kapiller TSH kullanılarak yapılan tarama programlarında 20 mU/ml cut-off değeri olarak kabul edilmektedir. Kapiller TSH'si bu değerin üzerinde olan bebekler geri çağırılmaktadır. 20-40 mU/ml arasında değer bulunan olgularda serum T<sub>4</sub> düzeyi ölçülür. Bu olgular geçici hipotiroidi olabilir. TSH değeri 40 mU/ml üzerindeki olgular kalıcı hipotiroidi yönünden araştırılmalıdır. T<sub>4</sub> ile birlikte tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi gibi ileri incelemeler yapılmalıdır. Geçici hipotiroidizm çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düşük doğum ağırlıklı bebeklere göre 10 kat, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde term bebeklere göre 4 kat fazladır. Annede iyot eksikliği geçici hipotiroidi sıklığını artırır, bu nedenle idrar iyotu anne ve çocukta değerlendirilmelidir.

## ETİYOLOJİ

### Tiroid disgenezisi

Primer konjenital hipotiroidili bebeklerin %80'ine yakınında neden tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarıdır. Tiroid disgenezisinin %60'ını ektopi oluşturur. Ektopik bez çoğunlukla dil kökünde olur.

Tiroid disgenezisleri çoğunlukla sporadiktir ve beyaz ırkta daha siktir. Etyopatogenezi tam açık değildir. Annede otoimmün tiroidit, TSH reseptör mutasyonu, HLA-AW 24 doku grubu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Son çalışmalarda tiroid disgenezislerinde TTF-1, TTF-2 ve Pax-8 transkripsiyon faktörlerinde mutasyon gösterilmiştir. Konjenital kalp hastalığı, trizomi 18-21, spina bifida, spastik dipleji ve quadripleji ve metabolik hastalıklar eşlik edebilir.

### Dishormonogenezis

Konjenital hipotiroidili bebeklerin %10'unda tiroid hormon biyosentezinde bozukluk vardır. Otozomal resesif geçiş gösterir. En sık organifikasyon defekti

**Tablo 1. Konjenital hipotiroidi nedenleri**

1. Kalıcı hipotiroidizm
a) Tiroid disgenezisi (1/4500)
Agenezi
Hipoplazi
Ektopi
b) Embriyogeneziste genetik defektler
c) TSH reseptör mutasyonu
d) Dishormonogenezis (1/30000)
(İyot transport defektleri, iyot oksidasyon defektleri, tiroglobulin sentez defektleri, iyodotirozin deiyodinaz defektleri)
e) Konjenital toksoplazmozis
f) Hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm (1/50000- 1/100000)
Multiple hipotalamik hormon eksiklikleri (idyopatik, ailesel)
. Orta hat defektleri ile birlikte
İzole TRH eksikliği
İzole TSH eksikliği
TSH b- subunit mutasyonu
g) Tiroid hormon direnci (1/100000)
2. Geçici hipotiroidizm
a) İyot eksikliği
b) İyatrojenik (maternal veya neonatal iyot alımı, maternal antitiroid ilaç kullanımı)
c) Geçici dishormonogenezis (oksidasyon defektleri)
d) Konjenital nefrozis
e) İdiyopatik yüksek TSH (hipertiropinemi)
(İzole ve Down sendromu ile birlikte)
İdyopatik primer hipotiroidizm

görülür. Konjenital hipotiroidili vakalarda I<sup>123</sup> ile tiroid sintigrafisinde normal yerleşimli tiroid bezinde radyoaktif iyot alımının hızlanmış bulunması dishormonogenezisi destekler. Perklorat discharge testi de tanıda kullanılır. Tiroid bezi normal ya da büyüktür.

### Yenidoğan geçici primer hipotiroidisi

Prematürlerde ve iyot eksikliğinde siktir. Sıklığı 1/10000'dir. Tarama programlarında düşük T<sub>4</sub> ve yüksek TSH değerleri görülür. Annenin antitiroid ilaç kullanımı, iyot eksikliği veya diyetle guatrojen alımı nedenler arasında sayılabilir. Anneden plasenta yolu ile geçen antikörlerin TSH reseptörlerini bloke etmesi geçici tiroid disfonksiyonuna neden olabilir. Geçici dishormonogenezisler idiyopatik yüksek TSH düzeyine neden olurlar. TSH reseptör

blokan antikorlar hipotiroidili annelerin çocuklarında veya Graves hastalığı geçirmiş annelerin çocuklarında görülebilir.

### Geçici hipotiroidizmi

Yenidoğanlarda  $T_4$  düzeyleri düşük ve TSH değeri normal sınırlarda saptanmış ve 2-3 hafta sonraki kontrolde  $T_4$  normal bulunmuş ise bu olgular geçici hipotiroidizmi olarak değerlendirilir. TRH'ye TSH yanıtları normaldir. Bu durum spontan olarak düzelir ve tedavi gerektirmez.

### Hipertirotropinemi (kompanse hipotiroidi)

Kompense hipotiroidi terimi  $T_4$  ve  $T_3$  düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek saptanan hastalar için kullanılır. Bu hastalar  $T_4$  düzeyleri normal olduğu sürece klinik bulgu vermeyebilir. Bu bebeklerin izleminde normal serum  $T_4$  düzeylerine karşın hipometabolik bir tablo geliştirirlerse tedavi verilmelidir. TRH testine TSH yanıtı incelenmelidir. Kompense hipotiroidili bebeklerde tiroid hormon tedavisinin gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır.

### Hipotalamo-hipofizer hipotiroidi

Hipotalamik veya hipofizer defektler söz konusudur. Nadir görülmektedir. Orta hat defekti, hipoglisemi, mikropenis, diabetes insipidus ile seyreden olgularda hipopituitarizm aranmalıdır.

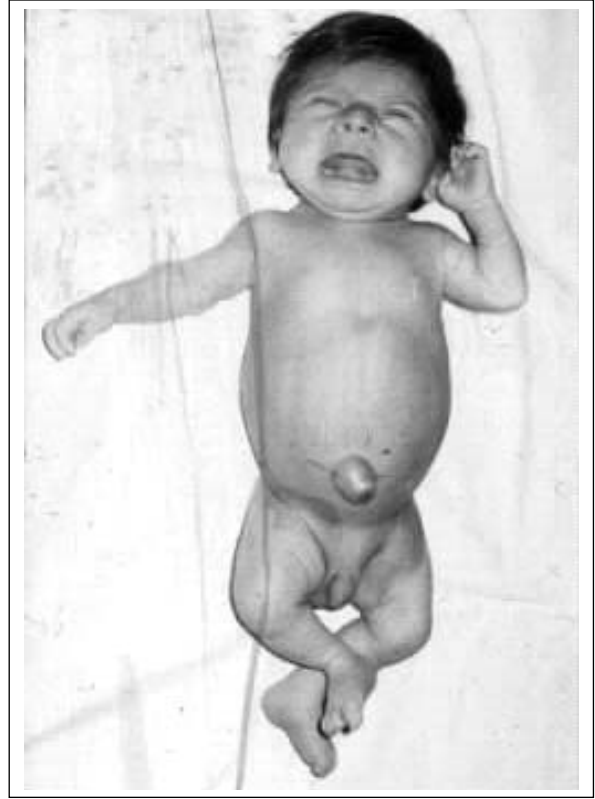
### KLİNİK BULGULAR

Yenidoğanda konjenital hipotiroidinin karakteristik bulguları olguların ancak %10 ile 15'inde görülmektedir. Klinik bulgular skorlanmakta ve 5'in üzerinde skor alan olgular hipotiroidi olarak yorumlanmaktadır (Resim 1, 2). Klinik bulguların skorlanması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bulguların derecesi yaş ve hipotiroidizmin derecesi ile artmaktadır. Bulguların görülme sıklığı;

### Erken neonatal dönemde

a) Uzamış sarılık (>3gün). Primer hipotiroidide konjuge olmayan hiperbilirubinemi, hipotalamo-hipofizer hipotiroidide ise konjuge olmayan ve konjuge hiperbilirubinemi görülmektedir.



Resim 1. Konjenital hipotiroidili bir olgu.



Resim 2. İyot eksikliğine bağlı guatrli konjenital hipotiroidi olgusu.

**Tablo 2. Konjenital hipotiroidinin klinik bulgularının skorlanması**

Semptomlar	Skor
Umbilikal herni	2
Kız	1
Hipotermi	1
Miksödem	2
Makroglossi	1
Hipotoni	1
Uzamış sarılık	1
Kuru, kaba cilt	1
Arka fontanel açıklığı	1
Kabızlık	2
Gestasyon yaşı (> 40 hafta)	1
Doğum kilosu (>3.5 kg)	1

- b) Ödem
- c) Gestasyon yaşı > 40 hafta
- d) Doğum ağırlığı > 3.5 kg
- e) Zayıf beslenme
- f) Hipotermi
- g) Abdominal distansiyon
- h) Büyük arka fontanel (>5 mm)

### İlk ay görülen bulgular

- a) Periferik siyanoz ve kutis marmoratus
- b) Solunum güçlüğü
- c) Zayıf emme, ağırlık kazanamama
- d) Gayta sıklığında azalma
- e) Aktivitesinde azalma ve letarji

### İlk 3 ayda görülen bulgular

- a) Göbek fıtığı
- b) Kabızlık
- c) Kuru, kaba cilt
- d) Büyük dil
- e) Yaygın miksödem
- f) Seste kalınlaşma

Çocuk büyüyünce ortaya çıkan klasik yüz görünümü derialtı dokusunda ve dilde biriken miksödem sonucu oluşur. Kaba sesle ağlama görülür. Tedavi edilmemiş hipotiroidi olgusunda belirgin kas

**Tablo 3. Tedavide kullanılan tiroksin dozu**

Yaş	L-tiroksin dozu (µg/kg/gün)
Başlangıç dozu	10-15
0-3 ay	8-12
3-6 ay	7-10
6-12 ay	6 - 8
1-3 yaş	4 - 6
3-10 yaş	3 - 5

hipotonisi, zeka geriliği, göbek fıtığı, lomber kifoz, kabızlık, nabız basıncında azalma, EKG'de voltaj düşüklüğü, iletim zamanında uzama ortaya çıkar. Hipotiroidik bebeklerde çeşitli metabolik bozukluklarda bildirilmiştir. Glomerul filtrasyon hızında azalma, uygunsuz ADH salınımı, bilirubin konjugasyonunda ve atılımında bozukluk sonucu yenidoğan sarılığı görülür. Demir tedavisine yanıt vermeyen anemi, büyüme geriliği oluşur. Tedavi doğumdan hemen sonra başlatılmazsa sinir hücrelerinin miyelinizasyonu gecikir ve düzelmeyen zeka geriliği oluşur.

### TANI

Belirtilen klinik bulguları olsun ya da olmasın konjenital hipotiroidi şüphesinde mutlaka tiroid fonksiyon testleri ve tiroid görüntüleme testleri en hızlı şekilde yapılmalıdır. Tarama testinde TSH değeri yüksek olanlar çağırılarak serum T<sub>4</sub> (total ve serbest), TSH ve tiroglobulin düzeyleri ölçülmelidir. İdrarda iyot düzeyi annede ve bebekte ölçülerek iyot eksikliği araştırılmalıdır. T<sub>4</sub> düşük ve TSH yüksek ise primer hipotiroidi düşünülmelidir. Tiroglobulin düzeyi normal ise tiroid agenezisi ekarte edilir. Annede hipotiroidi öyküsü varsa TSH reseptör blokaj antikorları araştırılmalıdır. Eğer T<sub>4</sub> düşük TSH normal ise serbest T<sub>4</sub> ve tiroksin bağlayan globulin ölçülmeli ve hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm araştırılmalıdır.

Tiroid sintigrafisinde tiroid dokusu belirlenemezse vakaların %95'inden çoğu tiroid agenezisidir. Ektopik tiroid bezi sintigrafi ile tesbit edilebilir. Tiroid dokusu ultrasonografide normal lokalizasyonda görülürken sintigrafide görülmez ise TSH blokaj antikorlarının varlığı ya da iyot yakalama defekti düşünülmelidir. Kemik yaşı geriliği tanıda destekleyici bulgudur.

## TEDAVİ

Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlamak önemlidir. Doğumdan sonra ilk üç ay içinde tiroid hormon tedavisine başlamak zeka geriliği olasılığını önemli ölçüde azaltır. Laboratuvar yöntemleri ile kesin tanı konulamayan bebeklerde konjenital hipotiroidiye ait şüphe varsa 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmeli, 3 yaşından sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir. Tedavi oral tiroksin ile yapılır. İlaç sabah aç karna tek doz olarak verilir. Bugün için yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tedavisinde tavsiye edilen tiroksin dozu 10-15 µg/kg/gün'dür. Yaş ilerledikçe günlük doz miktarı azaltılarak düzenlen-

melidir, kalıcı hipotiroidide tedavi ömür boyu verilir (Tablo 3). Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormon testleri düzenli aralıklarla tekrarlanarak hasta yakından izlenmelidir. Tedavinin başlanmasından 2-4. hafta sonra kontrole çağrılır. Bir yaşına dek 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir, 3 yaşından sonra daha uzun aralıklarla kontrol edilmesi tavsiye edilir. Genellikle serum tiroksin düzeyinin 10.1 - 16.0 µg/dl'de tutulması önerilmektedir.

Tiroksin dozunun fazla gelmesi durumunda taşikardi, sinirlilik, uyku düzeninde bozulma, aşırı terleme gibi hipertiroidi bulguları ortaya çıkabilir. İzlemlerde büyüme ve kemik matürasyonu, psikomotor-entellektüel gelişme değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Brown RS, Bellasario RL, Botero D. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81:1147.
2. Brown RS. The thyroid gland. *Clinical Pediatric Endocrinology*, CGD Brook, Hindmarsh PC (eds), 4th ed, Blackwell Science, 2001, s.288.
3. Burrow G, Richer D, Larsen R. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*, 1994;331:1072.
4. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med*, 1981;304:702.
5. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991;72:523.
6. Fort PF, Brown RS. Thyroid disorders in infancy. *Pediatric Endocrinology*, F Lifshitz (ed), 3rd ed, Marcel Dekker Inc., New York, 1996, s.369.
7. Grant DB, Smith I, Fuggle PW. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*, 1992;67:87.
8. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*, 1972;81:912.
9. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid*, 1999;7:735.
10. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics*, 1993;91:1203.
11. Yordam N, Alikışıfoğlu A, Özön A ve ark. Yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongre Kitabı (Özet), Kayseri, 2001, s.302