

Konjenital Hipotiroidizme Yaklaşım Approach to Congenital Hypothyroidism

Hüseyin Anıl Korkmaz

Doç.Dr., Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, Manisa, Türkiye

Özet

Moleküler genetik ve teknolojik gelişmeler, yenidoğan tiroid hormon metabolizması hastalıklarına bakış açısını değiştirmiştir. Fetal, perinatal ve postnatal tiroid fonksiyon bozuklukları ve hastalıkları, prematür ve term infantların mental ve motor gelişimini etkilemektedir. Yenidoğan döneminde tarama programları ile saptanan konjenital hipotiroidizm tedavisi, infantların büyüme, gelişme, IQ seviyeleri, mental ve motor gelişiminin normale dönmesini sağlamaktadır. Psikomotor disfonksiyon sendromları veya düşük IQ seviyelerine neden olabilen maternal ve fetal hipotiroidizm, beyin hasarına, fetal büyümede azalmaya ve rastlantısal fetal ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle, konjenital hipotiroidizmin erken tanı ve tedavisi komplikasyon gelişimini önleyecektir. Bu yazıda, fetus ve yenidoğan tiroid hastalıklarının sınıflaması ve yönetimi güncel bilimsel çalışmalar eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: konjenital hipotiroidi, tiroid, tiroid disgenezi, yenidoğan

Summary

Molecular genetic and technological developments have changed viewpoint of newborn thyroid hormone metabolism disorders. Fetal, perinatal and postnatal thyroid dysfunctions and disorders affect the mental and motor development of premature and term infants. Congenital hypothyroidism therapy after screening programs during the neonatal period provides for the normalization of infant growth, development, IQ levels, mental and motor development. Maternal and fetal hypothyroidism associated with psychomotor dysfunction syndromes or low IQ levels, can lead to neurodevelopmental delay, fetal growth restriction and accidental fetal death. However, early diagnosis and appropriate treatment for congenital hypothyroidism will prevent the development of complications. In this article, the classification and management of fetal and neonatal thyroid diseases has been reviewed with current clinical studies.

Key words: congenital hypothyroidism, thyroid, thyroid dysgenesis, newborn

Kabul tarihi: 22.02.2018

Giriş

Tiroid glandı konusunda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda, yenidoğan tiroid ontogenezi, fonksiyonları ve hastalıkları konusunda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan tarama programları birçok ülkede uygulanmaktadır. Fetal ve perinatal tiroid fonksiyonlarının anlaşılması ile prematür ve term infantların tiroid hastalıklarının yönetimi konusunda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu çalışmada, fetus ve yenidoğan tiroid hastalıklarının sınıflaması ve yönetimi güncel bilimsel çalışmalar eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Tiroid Hormonun Etkileri

Tiroid hormonları enerji metabolizması, termogenezis, büyüme, gelişme, kemik ve

santral sinir sistemi gelişimi üzerinde kritik öneme sahiptir (1,2,3,4,5,6). Tiroid hormonları santral sinir sistemi gelişiminde, nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonu, kortikal tabakanın oluşumu, dentrit ve aksonal büyüme, sinaptogenesis ve miyelinizasyonun oluşumunda rol oynar. Hipotiroidizmde, neokorteksdeki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri karakteristik olarak etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (1,2,3,4,5,6).

Prematüre İnfantlarda Tiroid Disfonksiyon Sendromları

Tiroid sisteminin kontrolü orta gestasyondan erken infant dönemine kadar devam eder ve hipotalamo-hipofizer-tiroid sisteminin maturasyonu ve tiroid hormonuna doku cevapsızlığı ile ilişkilidir (7,8,9).

Çok düşük doğum ağırlıklı infantlar (<30. gestasyon haftası) immatür hipotalamo-hipofizer-tiroid aksına sahiptir ve yüksek oranda solunum distressi, hipoksi, beslenme yetersizliği, gastrointestinal ve kardiyak disfonksiyon, sepsis ve serebral patolojiyi içeren neonatal morbiditeler görülmektedir (7,8,9). Prematür infantlarda, düşük serbest T4 (sT4) ve yüksek TSH düzeyleri hipotalamik immatüriteden kaynaklanmaktadır (7,8,9). Prematüre infantlar geçici hipotalamo-hipofizer- hipotiroidizm ve prematüritenin tiroid dışı hastalıklarından dolayı geçici primer hipotiroidizm ve prematüritenin geçici hipotiroidismisine yatkındırlar (7,8,9).

Geçici Primer Hipotiroidizm

Yenidoğanda geçici hipotiroidizm, düşük serum T4 ve yüksek serum TSH konsantrasyonu ile karakterizedir ve iyot eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Geçici hipotiroidizm iyot eksikliğinin görüldüğü Avrupa'nın bazı bölgelerinde prematüre infantlarda %15-20 oranında görülür (7,8,9,10). Prematüre infantlar normal T4 oluşumunu sağlamak için term infantlardan daha fazla iyota ihtiyaç duyarlar ve bu sebeple iyot eksikliği olan bölgelerde geçici iyot eksikliği gelişebilir (7,8,9,10). Geçici hipotiroid durum ekstrauterin hayatın ilk iki haftasında gelişir ve prematüritenin geçici hipotiroidismisini maskeler. İdrar ve tiroid iyot konsantrasyonları azalmıştır (7,8,9,10).

Prematüre infantlar iyotun yüksek doz alımına bağlı aşırı iyot yükünün inhibitör etkilerine duyarlıdır (7,8,9,10). Fetal tiroid tiroid hormon sentezi üzerine iyotun inhibitör etkilerine duyarlıdır. Maternal iyodun aşırı alımı, iyot içeren ilaçların alımı veya deri temizliği için kullanılan iyot içeren dezenfektanlara bağlı yenidoğanın iyot alımı aşırı iyot maruziyetine neden olur (7,8,9,10,11,12).

Prematüritenin Geçici Hipotiroidismisi

Doğumda term infantlara göre prematüre infantlarda serum TBG ve total T4 konsantrasyonları düşüktür ve neonatal TSH artışı yoktur (7,8,9). Prematüre infantlarda, düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyleri hipotalamik immatüriteden kaynaklanmaktadır. Doku tip 1 monoiyodinaz aktivitesi ve serum T3 seviyeleri düşüktür (7,8,9). Tiroid dokusu immatüritesi

gestasyon haftası ile ters orantılıdır (7,8,9). 30.gestasyon haftası altındaki infantlarda, TSH artışı ve erken tiroid cevabı sınırlıdır ve serum total T4 seviyesinde progresif azalmayı takip eder (7,8,9). Serum TSH seviyeleri geçici hipotiroidismiyeye cevap olarak genellikle artmamaktadır. Prematüre infantlarda görülen neonatal morbiditelerin yüksek prevalansı düşük serum T3 ve azalmış T4 konsantrasyonunu içeren nontiroidal hastalıkla ilişkilidir, fakat gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile eşleşmiş sağlıklı prematüre infantların normal referans değerleri arasındadır (7,8,9). Serum TSH konsantrasyonları normal veya düşüktür. Prematüritenin geçici hipotiroidismi sendromunda oluşan hipotalamo-hipofizer immatüriteyi tiroid dışı hastalıktan ayırt etmek zordur (7,8,9,10,11,12).

Tiroid Disgenezi

Konjenital hipotiroidizm prevalansı ırk ve etnik kökene göre değişmekle birlikte, dünya genelinde 3500-4000 canlı doğumda bir olarak görülmektedir (13,14). Son yıllarda yenidoğan tarama programlarında TSH eşik seviyelerinin daha düşük değerlere çekilmesi ile gelişmiş Avrupa ülkelerinde insidans giderek artmaktadır. Kız cinsiyette ve beyaz ırkta daha sık görülür (Kız/Erkek:2/1). Down sendromu olgularında konjenital hipotiroidizm sıklığı artmıştır (13,14). Ektopik tiroid, tiroid hipogenezi ve tiroid agenezi, tiroid disgenezi olgularını oluşturmaktadır. Ektopik tiroid en sık tiroid disgenezi nedenidir. Ektopik tiroid dokusu tiroid sintigrafisi yöntemi ile saptanır. Tiroid disgenezisinin patogenezi, Mendeliyen veya Mendeliyen olmayan mekanizmalar ile açıklanmaktadır (13,14). Hastalık genellikle sporadik olarak meydana gelirken, tiroid disgenezinin ailesel olguları TTF-1, TTF-2, PAX-8 ve TSHR gibi homeobox genleri ile ilişkilidir (13,14). GL153 transkripsiyon faktör mutasyonu, neonatal diyabet, konjenital hipotiroidizm, konjenital glokom ile ilişkili asosiyasyonlara neden olabilir (13,14) .

Tiroid Dishormonogenezi

Tiroid hormon biyosentezi için major kaynaklar iyot ve tirozindir. TSH cAMP'yi artırarak hücre membran iyot transportunu, tiroglobulin sentezini, alınan iyodun oksidasyonu ve organifikasyonunu, kolloid endositoz aktivasyonunu, tiroglobulinden iyodotirozinlerin hidrolizini, monoiyodotirozin ve

deiyodotirozinlerin deiyodonizasyonu, T4 ve T3'ün dolaşıma salınımını sağlar (11,12,13).

Konjenital hipotiroidizmin üçte biri ortotopik glandın fonksiyonel hastalığı olan tiroid bezinin dishormonogenez bozukluklarından oluşur (11,12,13). Dishormonogenez bozuklukları olan olgularda akraba evlilikleri sıktır ve ailede çok sayıda olgu etkilenmiştir (11,12,13). Dishormonogenez anormallikleri azalmış iyot alımı, alınan iyotun organifikasyon defekti, tiroglobulin anormallikleri, iyodotirozin deiyodinaz ve geri dönüşüm eksikliği içerir (11,12,13). Etkilenen olgularda guatr gelişimi dışında konjenital hipotiroidizmin klinik bulguları ile benzerdir (11,12,13). Birleşik Arap Emirliklerin'de yapılan 65 konjenital hipotiroidizm olgusunun değerlendirildiği çalışmada, olguların üçte ikisinde dishormonogenezis saptanmıştır (14). Akraba evlilikleri olan toplumlarda dishormonogenezis daha sık görüldüğü için, bu çalışmada dishormonogenezisin insidansı yüksek saptanmıştır (14).

TSH Direnci

TSH reseptörü G protein kenetli reseptör ailesinden biridir. TSH reseptör geni 14. kromozomda lokalizedir ve hücre dışı hormon bağlayıcı bölgesi 9 ekzon tarafından kodlanmaktadır (15,16). 10. ekzon reseptörün 7 transmembran ve intraselüler bölgelerini kodlar. Tirotropin reseptör genin germinal hücre mutasyonları son zamanlarda konjenital veya kazanılmış tiroid hastalığı ile ilişkilidir (15,16). Bu gendeki defektler asemptomatik hipertropinemiye neden olur. Konjenital hipotiroidizm olgularının bazılarında iyot alımı olmadığı ve tiroid hipoplazisi rapor edilmiştir. TSH direnci tiroid bezinde TSH'a azalmış cevap, artmış TSH düzeyi, normal sT4 oranı ve tiroid glandının hipoplazisi veya normal olması ile karakterizedir (15,16). Olgular subklinik hipotiroidizm veya konjenital hipotiroidizm ile prezente olabilir (15,16). Arap ülkelerinde, anne ve baba arasında akrabalık insidansının yüksek olması nedeniyle TSH direnci mutasyonları sık olarak görülmektedir (15).

Sodyum/İyot Simporter defektleri

Plazmadan sitozole tiroid follikül hücre membranı boyunca iyot taşınması tiroid hormon sentezinde ilk basamaktır (17,18).

Olgular konjenital hipotiroidizm ile başvurabilir ve ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi gerekir (17). Guatr mevcudiyetinde, radyoaktif iyot alımının olmaması ve artmış serum TSH ile tanı konur. Diğer iyot konsantre eden tükrük bezleri ve gastrik mukoza gibi dokular dolaşımdaki iyotu konsantre etmekte başarısız kalırlar. Lugol solüsyonu serum iyodu artırarak hipotiroidizmi iyileştirir (17,18). Literatürde Japon 2 olguda missense ve fonksiyon kaybettirici sodyum/İyot simporter geninde T354P [Thr354-->Pro (ACA-->CCA)] homozigot mutasyon saptanmıştır (18).

Peroksidaz sistem defektleri

Tiroid bezi tarafından alınan iyot okside edilmektedir ve monoiyodotirozin ve diiyodotirozini oluşturmak üzere tiroglobulin bağlı tirozil rezidüleri iyodonize edilmektedir (19). Bir monoiyodotirozin ve diiyodotirozin T3'ü ve iki diiyodotirozinT4'ü oluşturmaktadır. Tirozil iyodinizasyonu ve birleşme işlemi tiroid NADPH oksidaz ile ilişkili tiroid peroksidaz enzim sistemi tarafından katalizlenmektedir (19,20). Tiroid peroksidaz enzim sistemi defektleri tiroid peroksidazın kalitatif eksikliğini, anormal ve defektif tiroid peroksidazı veya hidrojen peroksit oluşum eksikliğini içerir (19,20). Komplet defekt perklorat kovma testi ile anlaşılır. Bu teste radyoaktif iyot uygulandıktan sonra perklorat uygulanır. Eğer organifikasyon bozuk ise, tiroidal radyoaktif iyot hızlı şekilde boşalır. Çin'de yapılan 192 konjenital hipotiroidi olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, tiroid peroksidaz enzim sistemi gen defekti prevalansı %1 olarak saptanmıştır (19). Çin'de yapılan başka bir çalışmada, yeni bir mutasyon olan tiroid peroksidaz varyasyonu (c.1682C>T/p.T561M) ilk olarak saptanmıştır (19). DUOX₂ proteini tiroid bezi apikal membranında bulunur ve tiroid peroksidaz enzimi için gerekli H₂O₂ oluşumuna neden olur (20). 45 konjenital hipotiroidi olgusunun değerlendirildiği bir klinik çalışmada, DUOX₂ patojenik varyantları %29 oranında saptanmıştır (20).

Pendred Sendromu

Otozomal resesif geçişlidir. Ailesel guatra ve sekizinci sinir hasarına bağlı sağırılığa neden olabilir (21). Hastalık klor-iyot transport proteini olarak adlandırılan Pendrin geni defekti sonucu oluşur (21). Pendred sendromu pendrin genini kodlayan SLC26A4 gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır. Çin'de yapılan 192 konjenital hipotiroidi olgusunun değerlendirildiği bir

çalışmada, SLC26A4 geninin patolojik varyantları %4 oranında saptanmıştır (21).

Tiroglobulin Sentez Defektleri

Genetik defektler tiroglobulin eksikliğine ve bu proteinin yapısal anormalliklerine yol açar (22). İnsidansı 1/80000 oranındadır. Guatr ve hipotiroidizm doğumda saptanan bulgulardır (22). Hafif defektler daha geç bulgu verir (22). Tiroid peroksidaz enzimi ve tiroglobulin geni defektleri, dishormonogenezis olgularının en sık iki nedenini oluşturur (22).

İyodotirozin Deiyodinaz Defekti

İyodotirozin deiyodinaz iyot dengesinde önemli enzimlerden biridir ve iyot geri dönüşümünde rol oynar (23). Otozomal resesif geçişlidir. İyodotirozin Deiyodinaz eksikliği, konjenital hipotiroidizm ve daha hafif ailesel guatra neden olur (23). Erken hızlı radyoaktif iyot alımına ve hızlı spontan boşalmaya neden olur (23). Tiroidal radyoaktif iyotun çoğu 48 saatte boşalır. Bu hastaların serumunda yüksek oranda iyodotirozin bulunur.

Tiroid Hormon Direnci

Tiroid hormon direnci sendromu, genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır (24,25). Tiroid hormon direnci olan hastalar genellikle ötiroid olurlar fakat nadir de olsa tirotoksikoz veya hipotiroidizm belirti ve bulguları ile seyredilebilir (24,25). Tiroid hormon direnci olan olgularda yüksek sT4 ve sT3 seviyelerine normal veya yüksek TSH değerleri eşlik eder (24,25). Yaygın direnç, periferik direnç ve kısmi hipofizer direnç şeklinde tanımlanmış 3 hastalık grubundan oluşur. Tiroid hormonlarına kısmi hipofizer direnç çok nadir görülen bir hipertiroidizm nedenidir. Kısmi hipofizer direnç periferik dokularda direnç olmaksızın, tiroid hormonlarının hipofizde direnciyle karakterizedir. Tiroid hormon direnci, hipertiroidizm veya hipotiroidizm klinik bulgularına neden olur (24,25). Tiroid hormon direnci sendromu, yeterli konu hakkında bilgi olmadığından ve klinik bulguları spesifik olmadığından, gözden kaçabilmektedir. Hastaların %85'inde TR β genini kodlayan tiroid hormon reseptör geninde mutasyon saptanır. Tiroid hormon reseptör proteinleri iki gen tarafından kodlanmaktadır. Her bir genin iki transkripti bulunmaktadır. TR α 1, TR α 2, TR β 1 ve TR β 2 (24,25). TR α reseptör mutasyonları, büyüme geriliği, hafif veya orta

derecede mental retardasyon, iskelet displazisi ve konstipasyon ile başvurabilir (25). Laboratuvar incelemelerinde anemi, kreatin kinaz enzimi yüksekliği ve hiperkolesterolemi saptanırken, tiroid hormon profilinde normal TSH, düşük sT4 ve yüksek sT3 saptanır (25).

Tiroid Hormon Membran Transporter Defektleri

Tiroid hormonlarının taşınmasına sodyum bağımlı taşıyıcı polipeptid, sodyum bağımsız organik anyon taşıyıcısı, L tipi aminoasid taşıyıcıları ve monokarboksilat transporter 8 aracılık etmektedir (26). Monokarboksilat 8 gen mutasyonları, tiroid ve nörolojik disfonksiyona neden olur (26). Bu hastalar infant ve çocukluk döneminde hipotoni, zayıf baş kontrolü, atetoid ve distonik hareketler, hiperrefleksi, nistagmus ve ciddi mental retardasyon ile başvurur. Serum T3 seviyeleri yüksek, serum T4 ve sT4 düşük, serum TSH değerleri normal veya artmıştır (26). Allan-Herndon-Dudley Sendromu, MCT-8 geninde mutasyon sonucu oluşan X geçişli mental retardasyon sendromudur.

Geçici Konjenital Hipotiroidizm

Yenidoğan tarama programında taranan infantların %5-10'unda görülür (27,28,29,30). Kuzey Amerika'da en sık nedenler guatrojenik ajanlar ve maternal TSH reseptör bloke edici antikorlardır (14,27,28,29,30). Antikor aracılı konjenital hipotiroidizm %1-2 oranında görülür. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde geçici konjenital hipotiroidizm daha sıktır ve yenidoğan döneminde artmış tiroid hormon gereksinimleri ile ilişkili iyot eksikliğinden kaynaklanır (28,29,30). Maternal iyot veya antitiroid ilaç alımı tüm konjenital hipotiroidizm vakalarında göz önünde bulundurulmalıdır (2,13,14,27,28,29,30). İnfantta guatr mevcudiyeti, ilaç veya guatrojenlerin indüklediği geçici hipotiroidizmin destekleyici bulgularıdır (2,13,14,27,28,29,30).

Ötiroid Hipertirotropinemi

Asemptomatik hipertirotropinemi oldukça yaygın bir hastalıktır ve geçici veya kalıcı olabilir (2,13,14,27,28,30). Geçici hipertirotropinemi Avrupa'da 1:8000 oranında görülür ve %50'si perinatal iyot maruziyetine bağlıdır (13,14,27,28,30). Diğer nedenler TSH ve TSH reseptör defektleri, hafif intratiroidal sentetik defekt, hemitiroidi, TSH geribildirim sistemindeki ayar bozukluğudur (13,14,27,28,30). Tirotropin

reseptör genindeki germinal mutasyonlar asemptomatik hipertirotropinemi ile ilişkilidir. Olguların çoğu birleşik gen mutasyonundan kaynaklanır (13,14,27,28,30).

Klinik Bulgular ve Tanı

Tarama testinde pozitif saptanan olgular öykü, fizik muayene ve labaratuvar bulgularına göre değerlendirilir. Hipotiroidizmin klinik bulguları emme güçlüğü, geniş posterior fontanel (>1cm), uzamış sarılık (>7 gün), makroglosi, boğuk sesli ağlama, karın distansiyonu, umbilikal herni, hipotoni, epifiz disgenezi veya guatrdir (27,28,29,30). Direkt grafilerde saptanan femoral ve tibia epifizlerinin yokluğu intrauterin hipotiroidizmin ciddiyetini gösterir (30). Konjenital hipotiroidizm olguları sintigrafi, ultrason ve perklorat kovma testi ile değerlendirilebilirler (30).

Serum T4 ve sT4 seviyeleri düşükken, serum TSH düzeyinin yüksek olması ile konjenital hipotiroidizm tanısı konulmaktadır. Yenidoğan döneminde 2-6 haftalık iken serum T4<6,5 µg/dl, sT4<0,8 ng/dl ve TSH>10 µU/ml olduğunda konjenital hipotiroidizm düşünülmelidir (38,39,40,41). Konjenital hipotiroidizm tanısı almış olguların %90'ında serum TSH 50 µU/ml üzerinde saptanmıştır, %75'inde serum T4 6,5 µg/dl ve sT4 0,8 ng/dl altında saptanmıştır. Serum T3 ve rT3 seviyeleri konjenital hipotiroidizm tanısında kullanılmamaktadır (27,28,29,30).

Tedavi şeması aşağıdaki tablolarda verilmiştir (tablo 1, tablo 2). Yenidoğan tarama testinde anormallik saptanan olgulardan sT3, sT4 ve TSH istenmelidir (Şekil 1). Labaratuvar ve klinik bulguları hipotiroidi olan olgulardan tiroid sintigrafisi istenmelidir (Şekil 1) (31). Yenidoğanlarda iyot-123 (I-123) veya sodyum perteknetat 99m (Tc99m) tiroid sintigrafisi tercih edilir. İyot 131 (I-131) tiroid glandına ve vücuda yüksek dozda radyoaktivite yaydığı için genellikle tercih edilmez. Tiroid sintigrafisi tiroid bezinde ektopi veya agenezi olduğunu gösterir. Tiroid sintigrafisinde agenezi saptandığında, TSH reseptör inaktive mutasyonları, TSHb (tiroid stimulan hormon beta) gen mutasyonları, iyot tutulum defektleri ve maternal tirotropin reseptör blokan antikolar göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroid sintigrafisinde saptanan tiroid

dokusunda artmış iyot aktivite tutulumu ile tiroid boyutunda artma olması iyot tutulum defektleri dışındaki dishormonogenezis nedenlerinden biri olabileceğini işaret eder. Tiroid sintigrafisi sonucuna göre ultrason ve serum tiroglobulin ölçümü yapılmalıdır (Şekil 1). Tiroid sintigrafisi ile tiroid ultrasonun birlikte kullanılması konjenital hipotiroidi etiyolojisinin aydınlatılmasına neden olur. Ultrason ve serum tiroglobulin ölçümüne göre geçici konjenital hipotiroidizm, TSH reseptör defekti veya iyot blokajı tanısı konmaktadır (Şekil 1) (31).

Yenidoğan tarama programlarının çoğunda TSH değerlendirildiğinden, hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm tanısı koymak zordur (27,28,29,30). Türkiye'de yapılan yenidoğan tarama programları ile T4 değerlendirilmediğinden sekonder ve tersiyer hipotiroidi olguları gözden kaçabilir. Manyetik rezonans inceleme ile tanımlanan ektopik posterior nörohipofiz, anormal hipofiz sapı veya küçük bir ön hipofiz bezi varlığı, hipofiz disfonksiyonun göstergesi olabilir ve bu anomaliler kombine olabilir (32). Panhipopituitarizm hastaların prezentasyonu çok değişken olabilir ve sekonder hipotiroidiye neden olabilir.

Tedavi

Konjenital hipotiroidizm tanısı konulduğunda tedavi hemen başlanmalıdır. Santral sinir sisteminin tiroid hormon ihtiyacı lokal T4-T3 konversiyonundan sağlanmaktadır. Serebral korteksteki T3'ün %70'i lokal T4'ün monoiyodinizasyonu aracılığı ile olmaktadır (27,28,29,30). İnfantlarda tiroid hormon tedavisinin yeterliliğini sağlamak için, serum T4 ve serbest T4 değerleri normal aralığın üst yarısında tutulması amaçlanır (27,28,29,30). Konjenital hipotiroidi tanısı konduğunda, 10-15 µg/kg/gün dozunda Na-L-T4 oral olarak verilmelidir (30). Tiroid agenezisi için verilen tiroid hormon dozu, tiroid ektopisi ve hipoplazisi için gerekli dozdan daha yüksektir. Eğer intravenöz levotiroksin tedavisi gerekirse, tedavi dozu oral dozun %80'inden fazla olmamalıdır (30). Levotiroksinin sıvı formu üretilmiştir, fakat ülkemizde bulunmamaktadır. Levotiroksin tabletleri anne sütü veya su ile karıştırılarak küçük kaşıklarda verilebilir. Tedavinin ilk haftalarında, serum sT4 ve TSH tedavi yönetimi için en önemli belirteçler (27,28,29,30). Tiroid hormon tedavisi başladıktan sonra ilk ay iki hafta ara ile, bir ile 6 ay arasında ayda bir, 6 ay ile 3 yaş arasında 3

ayda bir klinik vizit yapılmalıdır. Bu vizitlerde, klinik değerlendirme laboratuvar değerlendirmeden daha sık ve ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Olguların tedaviye uyumu iyi değilse veya anormal tiroid fonksiyon test sonuçları elde ediniyorsa, olgular sık klinik vizite çağırılmalıdır. Tiroid görüntülemesi nedeniyle konjenital hipotiroidizm tedavisi geciktirilmemelidir. Tedavinin amacı genetik potansiyelini yakalamasını sağlayan büyüme, mental ve motor gelişimi sağlamaktır.

Konjenital hipotiroidizm olan infantlarda büyüme ve gelişme erken ve yeterli tedavi ile normale gelmektedir ve tanı anında saptanan kemik matürasyonundaki gecikme 1-2 yaşta normale gelebilmektedir (27,28,29,30). Konjenital hipotiroidizm vakalarının çoğunda tedavi ile IQ seviyeleri ve mental ve motor gelişim akranlarına göre normaldir (27,28,29,30). Ciddi konjenital hipotiroidizm vakalarında düşük IQ seviyeleri ve motor bozukluklar rapor edilmiştir (27,28,29,30).

Bununla birlikte, konjenital hipotiroidizm olgularının eşlik edebilecek özellikle kardiyak anomaliler ve dismorfik bulgular açısından ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır.

Sonuç

Fetal ve yenidoğan tiroid hastalıklarını değerlendirme endikasyonları, hipotalamus ve hipofiz fonksiyon veya tiroid hormon metabolizmasının kalıtsal bozukluklarını içeren aile öyküsünü, fetal tiroid fonksiyonlarını etkileyen maternal ilaç tedavisini veya maternal otoimmün tiroid hastalığını içerir. Psikomotor disfonksiyon sendromları veya düşük IQ seviyelerine neden olabilen maternal ve fetal hipotiroidizm beyin hasarı, fetal büyümede azalma ve rastlantısal fetal ölüm ile ilişkilidir. Bu nedenle maternal ve fetal hipotiroidizmin erken tanı ve tedavisi, morbidite ve mortalite oranını önemli oranda azaltacaktır.

Tablo 1. Term <2 haftalık infantlarda algoritm

fT4 (ng/dl)	Ultrason	Tedavi/Plan
<0,8	Normal	L-tiroksin
<0,8	Patolojik	L-tiroksin

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPESISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81:80-103.

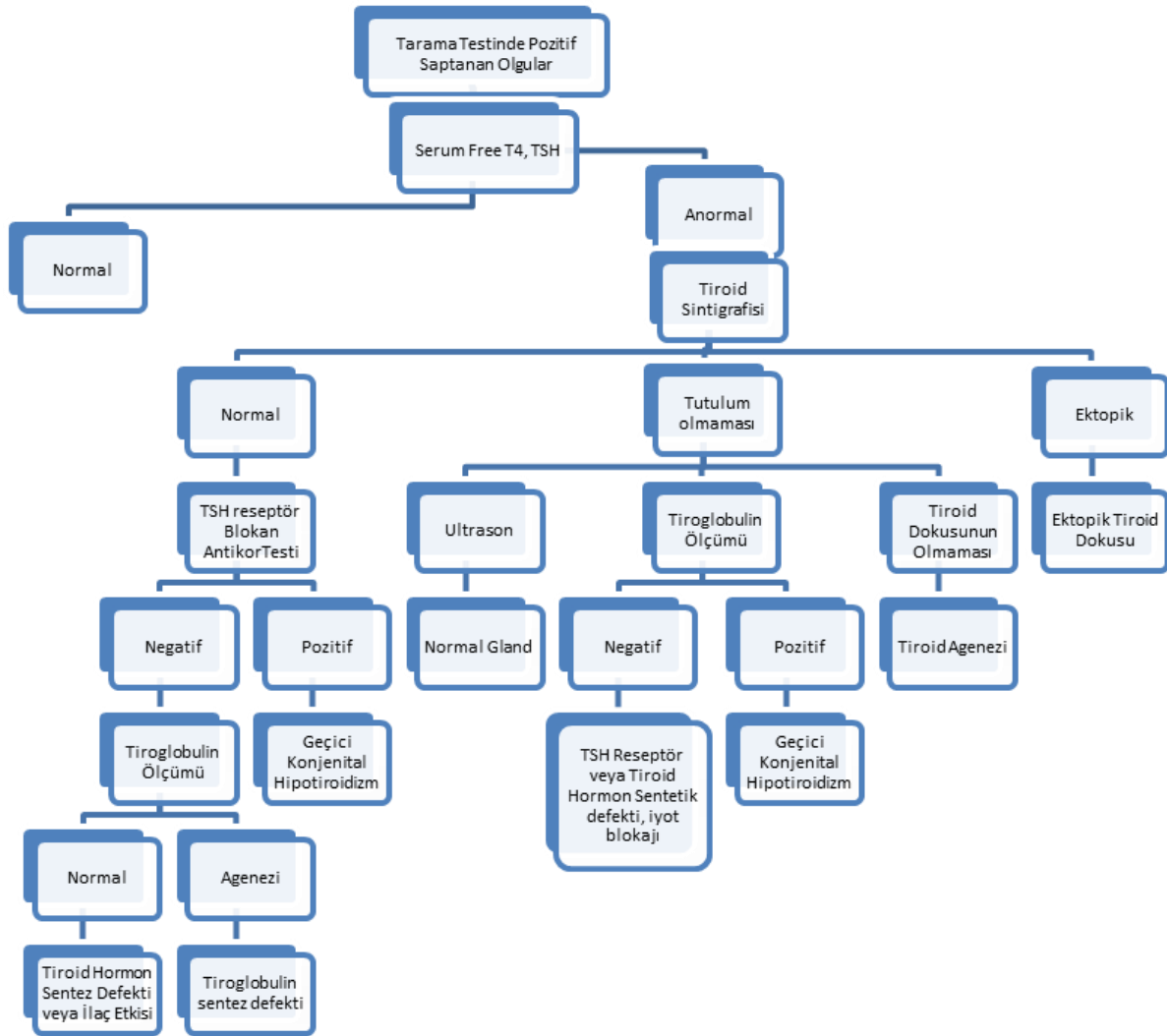
Tablo 2. Term 2-6 haftalık infantlarda algoritm

fT4 (ng/dl)	TSH (μU/ml)	USG	Tedavi/Plan
<0,8	>10	N/P	L-tiroksin
>0,8	10-20	N	2 hafta sonra kontrol
>0,8	10-20	P	L-tiroksin
>0,8	>20	N/P	L-tiroksin

N:Normal, P:Patolojik, USG: Ultrason

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPESISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81:80-103.

Şekil 1. Tiroid Tarama Testinde Pozitif Saptanan Olgularda Algoritm (31).



Kaynaklar

1. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J Endocrinol 2014;221:87-103.
2. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. Vitam Horm 2005;71:95-122.
3. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. J Endocrinol 2011;209:1-8.
4. Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. Mol Cell Endocrinol 2006;246:121-7.
5. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:193-208.

6. Tata JR. A hormone for all seasons. Perspect Biol Med 2007;50:89-103.
7. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002;109:222-7.
8. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002;109:222-7.
9. Sekhri T, Juhi JA, Wilfred R, et al. Trimester specific reference intervals for thyroid function tests in normal Indian pregnant women. Indian J Endocrinol Metab 2016;20:101-7.
10. Pharoah P, Buttfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine

- deficiency during pregnancy. *Int J Epidemiol* 2012;41:589-92.
11. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:421-8.
 12. Cangul H, Aycan Z, Olivera NA, et al. Thyroid dysshormonogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clin Endocrinol* 2013;79:275-81.
 13. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
 14. Deeb A, Elkadry I, Attia S, Al Suwaidi H, Obaid L, Schoenmakers NA. Biochemical, radiological, and genetic characterization of congenital hypothyroidism in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:801-6.
 15. Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamasiri S, et al. Loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1706-12.
 16. Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2015;25:292-9.
 17. Miranzadeh-Mahabadi H, Emadi-Baygi M, Nikpour P, Mostofizade N, Hovsepian S, Hashemipour M. Analysis of the T354P mutation of the sodium/iodide cotransporter gene in children with congenital hypothyroidism due to dysshormonogenesis. *Adv Biomed Res* 2016;19;5:73.
 18. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, et al. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transport defect who have heterogeneous clinical pictures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4123-9.
 19. Fu C, Xie B, Zhang S, et al. Mutation screening of the TPO gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *BMJ Open* 2016;6:e010719.
 20. Fu C, Zhang S, Su J, et al. Mutation screening of DUOX2 in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1219-24.
 21. Fu C, Zheng H, Zhang S, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:323-7.
 22. Mittal K, Rafiq MA, Rafiullah R, et al. Mutations in the genes for thyroglobulin and thyroid peroxidase cause thyroid dysshormonogenesis and autosomal-recessive intellectual disability. *J Hum Genet* 2016;61:867-72.
 23. Renko K, Hoefig CS, Dupuy C, et al. A non-radioactive DEHAL assay for testing substrates, inhibitors and monitoring endogenous activity. *Endocrinology* 2016;en20161549.
 24. Visser TJ. Thyroid hormone transporters and resistance. *Endocr Dev* 2013;24:1-10.
 25. Tylki-Szymańska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M, et al. Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor α gene (THRA). *Med Genet* 2015;52:312-6.
 26. van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 2010;44:1-11.
 27. Uyttendaele M, Lambert S, Tenoutasse S, et al. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Experience with Early and High Levothyroxine Dosage. *Horm Res Paediatr* 2016;85:188-97.
 28. Agrawal P, Philip R, Saran S, et al. Congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:221-7.
 29. Pemberton HN, Franklyn JA, Kilby MD. Thyroid hormones and fetal brain development. *Minerva Ginecol* 2005;57:367-78.
 30. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPESISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81:80-103.
 31. Fisher DA, Grueters A. Evaluation of infants with presumptive positive screening results. In: Sperling MA. *Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant*. Third Edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2008;215.
 32. Netchine, I., Leger, J. & Rappaport, R. Magnetic resonance imaging of the hypothalamo-pituitary region in non tumoral hypopituitarism. In: R. Rappaport, S. Amselem, eds. *Hypothalamo-Pituitary Development: Genetic and Clinical Aspects*. Basel, Switzerland:Karger. 2001;94-108.

İletişim:

Doç.Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz
Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi,
Pediyatrik Endokrinoloji Bölümü, Manisa, Türkiye
Tel: +90.266.4604308
E-mail: hanilkorkmaz@gmail.com