



Erken başlangıçlı Graves olgusu Infantile Graves Disease

Ayça Altıncık, Pınar Gençpınar*, Korcan Demir, Gönül Çatlı, Ayhan Abacı, Ece Böber

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Graves hastalığı, otoimmün bir hastalık olup, hipertiroidi ile seyreder ve çocukluk çağında nadir görülür. İki yaşında kız hasta, bir yıldır gözlerinin dışarıya doğru çıkık olması nedeniyle başvurdu. Fizik bakışında propitoz, taşikardi ve toraks sol ön duvarında, orta klavikular hatta, 6x4 cm çapında geniş bir adet hiperpigmente lekesi vardı. Olgunun tiroid işlev testlerinden ST4: 4,00 ng/dL (N: 0,8-1,9), ST3: 7,7 pg/mL (N: 1.57-4,71), TSH: 0,004 uIU/mL (N: 0,4-5), anti-tiroglobülin: <20 IU/mL (N: 0-50), anti-tiroidperoksidaz: 45,7 IU/mL (N: 0-50) saptandı. Mc Cune Albright ve Graves hastalığı ayırıcı tanısı açısından yapılan ileri tetkiklerinde tirotropin almaç antikoru (TRAb):57 IU/L (N:0-9) saptandı ve çekilen tüm vücut iskelet grafiplerinde fibröz displaziye rastlanmadı. Hastaya Graves tanısıyla propiltiourasil tedavisi başlandı. İzlemede propiltiourasile bağlı olası hepatotoksisite riski nedeniyle metimazole geçildi. Tirotropin almaç antikoru pozitifliği ve propitozu devam eden olguya oftalmopati açısından orbita manyetik rezonans incelemesi yapıldı ve oftalmopati lehine bulgu saptanmadı. Olgu bu yaş grubunda Graves hastalığının ender görülmesi, erişkinlere oranla göz bulgularının çocuklarda çok daha nadir olması ve Mc-Cune Albright sendromu ile ayırıcı tanı yapılması nedeniyle sunuldu. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 332-5*)

Anahtar sözcükler: Graves, oftalmopati, tirotoksikoz

Summary

Graves' disease is an autoimmune disorder presenting with hyperthyroidism and the disease is rare in childhood. Two-year-old female patient was admitted to our clinic for her evident orbital puffiness. Physical examination revealed propitosis, tachycardia and a hyperpigmented spot with a diameter of 6x4 cm. on the skin of the left hemithorax. Evaluation of thyroid function tests showed the following values: fT4: 4.00 ng/dl (N: 0.8-1.9), fT3: 7.7 pg/ml (N: 1.57-4.71), TSH: 0.004 uIU/ml (N: 0.4-5), anti-thyroglobulin: <20 IU/mL (N: 0-50), anti-thyroid peroxidase: 45.7 IU/mL (N: 0-50). To distinguish Graves' disease and Mc Cune Albright syndrome, TSH receptor antibody (TRAb) level and bone survey (X-ray) were evaluated. The TRAb level was 57 IU/L (N: 0-9) and there was no finding consistent with fibrous dysplasia on bone X-rays. Propylthiouracil was started with the diagnosis of Graves' disease. In her clinical follow-up, propylthiouracil was switched to methimazole because of a potential risk of hepatotoxicity. TRAb titers remained high and propitosis persisted. There was no evidence of ophthalmopathy on orbital magnetic resonance imaging (MRI). In this report, we described a case with Graves' disease who presented with propitosis because the disease and its ocular manifestations occur rarer in children compared to adults. Mc-Cune Albright syndrome was also discussed as a differential diagnosis. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 332-5*)

Key words: Graves' disease, ophthalmopathy, thyrotoxicosis

Giriş

Hipertiroidizm çocukluk çağında oldukça nadir olup en sık görülme nedeni Graves hastalığıdır (1). Graves hastalığı, otoimmün bir hastalık olup, tirotropin (TSH) almaçlarına karşı uyarıcı otoantikolar gelişmesi sonucunda tiroid foliküler hücrelerinde büyüme, tiroid hormon sentez ve salgısında artış ile belirgindir. Çocukluk çağında görülme sıklığı 6,5/100 000, beş yaş altında ise 0,1/100 000 olarak bildirilmiştir (2,3). Tedavide ilk seçenek anti-tiroid ilaç

tedavisi olmakla birlikte küçük yaş grubunda ilaç tedavisi ile remisyon %30 civarı bildirilmiştir (4,5). Radyoaktif iyot (RAI) veya cerrahi tedavi ise diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Graves hastalığında tirotoksikoz veya tutulumla bağlı olmak üzere iki tip oftalmopati görülebilir. Oftalmopati sıklığı erişkinlere kıyasla çocukluk çağında ve özellikle beş yaş altında oldukça nadirdir. Bu yazıda, ender görülmesi nedeniyle tirotoksikoz ve ılımlı oftalmopatisi olan iki yaşında Graves tanılı bir kız olgu sunulmaktadır.

Olgu

İki yaşında kız hasta, bir yıldır gözlerinin dışarıya doğru çıkık olması nedeniyle başvurduğu sağlık merkezinde bakılan TSH değerinin baskılı saptanması üzerine ileri tetkik amacıyla tarafımıza yönlendirildi. Öyküsü sorgulanınca kilo alamama, aralıklı ishal, huzursuzluk ve uykuya dalmakta güçlük yakınmaları da belirten olgunun özgeçmişinde bir özelliği yoktu. Soygeçmişinde, babaannesinde guatr vardı, benzer hastalığı olan birey yoktu. Fizik incelemesinde; vücut ağırlığı: 10 kg (-1,65 SDS), boyu: 88 cm (1,03 SDS) olarak saptandı. Genel durumu iyi, huzursuzdu. Ilımlı propitozu vardı (Resim 1). Toraksın sol tarafında orta klavikular hatta 6x4 cm çapında da bir adet hiperpigmente cilt lekesi (café-au-lait) vardı (Resim 2). Tiroid bezi palpe



Resim 1. Olgunun başvuru anında göz kapak ödemi



Resim 2. Göğüs ön-yan duvarında sütlü-kahve deri döküntüsü

edilemedi ve üzerinde tril alınmadı. Kalp tepe atımı 180 atım/dak saptandı, ancak ağılıyordu. Diğer sistem bakıları olağandı. Tam kan sayımı, transaminazları ve böbrek işlev testleri normaldi. Tiroid işlev testlerinden serbest tiroksin (ST4) 4,00 ng/dL (N:0,8-1,9 ng/dL), serbest triiyodotronin (ST3) 7,7 pg/mL (N:1,57-4,71 pg/mL), TSH: 0,004 IU/mL (N: 0,4-5 IU/mL), anti-tiroglobülin:<20 IU/mL (N:0-50 IU/mL), anti-tiroidperoksidaz: 45,7 IU/mL (N:0-50 IU/mL), kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre iki yaş altı ay ile uyumluydu. Tiroid ultrasonografisinde sağ lob 10x11x23, sol lob 6x11x20 mm, toplam tiroid hacmi 2 mL (-0,27 SDS) olarak hesaplandı. Bezin ekosu normal ve homojendi. Café-au-lait lekesi olması nedeniyle McCune Albright sendromunda görülen fibroz displaziyi araştırmak ve hipertirodiye bağlı kraniyosinostoz açısından istenen kemik grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Olguya propranolol (2 mg/kg/g) ve propiltiyourasil (PTU) 6 mg/kg/g dozunda başlandı. İzlemede taşikardisi geriledi ve propranolol kesildi. İlk başvuru esnasında gönderilen TSH almaç antikoruna 57 IU/L (N:0-9 IU/mL) saptandı. Graves hastalığı tanısıyla izleme alınan olgunun PTU dozu azaltılmasına rağmen ST4 değerleri düşük seyrettiği için tedaviye Na L-tiroksin (2,5 mcg/kg/gün) eklendi. Propiltiyourasil tedavisinin dokuzuncu ayında ilacın olası karaciğer toksisitesi göz önüne alınarak PTU kesildi, metimazol 0,25 mg/kg/g tedavisine geçildi. Tirotropin almaç antikoruna düzeyleri halen yüksek seyreden hastanın tirotoksikozu tedavi altında kayboldu ancak propitozu devam etti. Bu nedenle çekilen orbita manyetik rezonans incelemesinde ciddi oftalmopati lehine bulgu saptanmadı, göz çevresi kas hacimleri normaldi ve göz bulgularına yönelik tedavi planlanmadı.

Çocuk yaş grubunda medikal tedavi süresinin uzun tutulmasının tekrarlama riskini azalttığı bilinmesi üzerine, hastanın anti-tiroid tedavisine en az 24 ay süreyle devam edilmesi planlandı. İzleminde, tekrarlama veya anti-tiroid ilaçlara duyarsızlık gelişmesi durumunda, yaşı uygun olursa RAİ, değilse cerrahi tedaviye verilmesi düşünüldü.

Tartışma

Graves hastalığı çocukluk çağında nadir olup, özellikle beş yaş altındaki sıklığı bilinmemektedir. Literatürde verilen 0,1/100 000 oranı tüm tirotoksikoz nedenlerini kapsamaktadır (3). Hastalık çocuklarda özellikle ergenlik döneminde en fazla görülür (6) ve kız erkek oranı 9,7/1 olarak bildirilmiştir (2). En az bir yıldır propitozu tarif edilen olgumuz, iki yaşında başvurmuş olup, hastalık başlama yaşının bir yaş civarında olduğu düşünülmektedir.

McCune Albright sendromu, G protein α alt biriminde somatik mutasyon sonucu gelişen, çok sayıda sistemi tutan, ciltte geniş café-au-lait lekeleri, kemikte poliyostotik

veya monostatik fibröz displazi ile seyreden bir hastalıktır. Özellikle overleri, adrenal bezleri, tiroid bezini tutan otonom aşırı çalışma ve buna bağlı Cushing sendromu, büyüme hormonu fazlalığı, hiperprolaktinemi, periferik puberte prekoks ve hipertroidi görülebilir (7,8). Hipertroidi görülme sıklığı %38 civarında olup, tiroid bezi ultrasonografisinde heterojen bir görünüm vardır. Hastamızın fizik incelemesinde, geniş çaplı, toraks duvarında yerleşim gösteren café-au-lait lekelerinin saptanması üzerine McCune Albright sendromu açısından tetkik edildi. Ancak fibröz displazi açısından istenen kemik incelemesi normaldi. McCune Albright sendromunda görülen otonom aktivasyon gösteren over kistleri açısından istenen pelvik ultrasonografisi ve serum östradiyol düzeyleri yaşı ile uyumluydu. Graves hastalığı için özgül olan tiroid almaç antikoları yüksek saptandı. Klinik izleminde, diğer endokrin bezlerde otonom aşırı çalışmayı destekleyen bir bulgu gelişmeyen olguda McCune Albright tanısından uzaklaşıldı.

Graves hastalığına bağlı oftalmopatinin sıklığı değişik çalışmalarda %37-67 arasında bildirilmiştir (9,10). Çocuklarda görülen oftalmopati erişkinlere oranla genellikle daha hafiftir ve beş yaş altında oldukça nadir görülür. Literatürde bildirilen en küçük olgu dört aylıktır (11). Oftalmopati; göz kapaklarında retraksiyon, ödem, propitoz, kemozis, periorbital ödem şeklinde görülebilir. Şiddetli oftalmopati belirgin kemozis, şiddetli propitoz, periorbital ekimoz, korneal ülserasyon, göz kas paralizisi ve optik atrofi çocukluk ve ergenlik çağında nadirdir. Göz hastalığının klinik bulguları tiroid işlev bozukluğuyla beraber veya aylar-yıllar sonra ortaya çıkabilir. Çocukluk çağında oftalmopati daha hafif olduğundan, genellikle kendi kendini sınırlayıcı özelliktedir. Genellikle göz bulguları hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla geriler (12,13). Puberte oftalmopatiyi ağırlaştırabilir ve pubertede oftalmopati tanısı alan olguların gerileme şansı daha düşüktür (14). Tirotropin almaç antikoru düzeyleri ile oftalmopati ciddiyeti arasında ilişki saptanmıştır (15). Tedavide oral kortikosteroid, orbital radyasyon ve cerrahi dekompresyon nadiren gerekebilir. Olgumuzda propitozun gerilememesi nedeni ile çekilen orbita manyetik rezonans incelemesinde oftalmopati ile uyumlu tutulum saptanmaması ve çocukluk çağı oftalmopatisinin tipik bulgusu olan göz çevresi kaslarda hacim artışı olmayışı sonucu göz bulgularının izlemine karar verildi ve buna yönelik ek tedavi planlanmadı.

Graves hastalığının tedavisinde çocuk yaş gurubunda ilk seçenek antitiroid ilaç tedavisi olup RAI tedavisi ve cerrahi diğer seçenekler yer arasındadır (6,16). Antitiroid ilaçlar, tiroid hormon sentezini oksidayon ve iyot bağlama basamaklarında engelleyerek etki ederler (6). Metimazol, PTU'dan daha güçlü ve daha uzun etkilidir. Propiltiourasile bağlı ölümcül karaciğer yetersizlik olgu sunumlarının

bildirilmesinden sonra özellikle çocuk yaş grubunda metimazol ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır (17). Antitiroid ilaçlar ile iyileşme oranı düşüktür, 10 yıllık tedavi sonrası iyileşme oranı %33 bildirilmiştir (16). Bir diğer tedavi yöntemi RAI tedavisidir ve iyileşme oranı yüksektir (18). Radyoaktif iyot tedavisine bağlı tiroid kanseri riski yaşla ters orantılı olup, beş yaş altında RAI önerilmemektedir. Önerilen dozu, tiroid bezinin ağırlığına göre hesaplanır ve 150µ Ci/g doku üzerinde doz önerilir. Düşük dozlar tiroid kanser riskini artırır (6,16,19). Çocukluk çağında RAI tedavisi alan 116 olgunun 36 yıllık izleminde, RAI tedavisine bağlı tiroid dışı kanser riskinin artmadığı gösterilmiştir. Bez ağırlığı 80 g'ı geçen olgularda cerrahi tedavi daha başarılıdır (6,16). Cerrahi işlemin tecrübeli kişilerce yapılması ve çocuğun yaşının büyük olması komplikasyon oranını azaltır. Olgumuza ilk seçenek olarak 6 mg/kg/gün dozunda PTU tedavisi başlandı ve yedinci ayında L-tiroksin eklendi. Dokuz ay PTU aldıktan sonra olası yan etkiler nedeniyle metimazol tedavisine geçildi ve 0,25 mg/kg/gün dozunda düzelme sağlandı.

Çocukluk çağında tanı alan Graves hastalığının tekrarlama riski erişkinlerden daha yüksek olup, tekrarlama ilaç kesiminden sonraki ilk altı ayda daha sık görülmektedir (6). Hastalığın tekrarlama riskini arttıran etmenler; siyah ırk, genç yaş, tanı anında hastalığın ciddiyeti, tanı anında yüksek TRAb ve ST4 düzeylerine sahip olma ve başlanan anti-tiroid ilacın kullanım süresi olarak belirlenmiştir (20). Olgu, tanı yaşının beş yaş altında olması, tanı anındaki TRAb değerinin normalin üst sınırından dört kattan daha yüksek olması ve ST4 yüksekliği nedeniyle yüksek tekrarlama riskine sahiptir. Bu nedenle hastanın antitiroid tedavisine en az 24 ay süreyle devam edilmesi planlanmıştır.

Kaynaklar

1. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F, (ed). Pediatric endocrinology. Fifth edition. Newyork: Marcel Dekker Inc, 2007: 415-42.
2. Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. Clinical Endocrinol(Oxf) 2001; 54: 547-50.
3. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. Eur J Endocrinology 1994; 130: 565-8.
4. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 1019-24.
5. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3678-82.
6. Kagueidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. Horm Res 2009; 71: 310-7.
7. Dattani M, Tziaferi V, Hindmarsh PC. Evaluation of disordered puberty. In: Brook C, Klayton P, Brown R, (eds). Brook clinical pediatric endocrinology textbook. 6th ed. Hong Kong: 2009; 227.

8. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:12.
9. Uretsky SH, Kennerdell JS, Gutai JP. Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1963-4.
10. Grüters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Suppl 5): 172-4.
11. Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review. *Thyroid* 2008; 18: 997-9.
12. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 740-2.
13. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 515-21.
14. Antoniazzi F, Zamboni G, Cerini R, Lauriola S, Dall'Agnola A, Tatò L. Graves' ophthalmopathy evolution studied by MRI during childhood and adolescence. *J Pediatr* 2004; 144: 527-31.
15. Acuna OM, Athanassaki I, Paysse EA. Association between thyroid-stimulating immunoglobulin levels and ocular findings in pediatric patients with Graves disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 146-51.
16. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 305-11.
17. Panamonta O, Sumethkul V, Radin Ahmed P, Laopaiboon M, Kirdpon W. Propylthiouracil associated antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with childhood onset Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 539-43.
18. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-33.
19. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Auvinen A, Oksala H, Salmi J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2190-6.
20. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817-26.