

## TRANSLOKASYON TİPİ DOWN SENDROMLU BİR OLGUDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

*A.Kübra TEMOÇİN<sup>1</sup>, Hakan ULUCAN<sup>1</sup>, Tolga ÜNÜVAR<sup>2</sup>, Semra SOYLU<sup>2</sup>, Münevver TÜRKMEN<sup>2</sup>*

### ÖZET

Dismorfik yüz görünümü ve tiroid hormonu değerlerinde düşüklük saptanan kırk iki günlük kız bebekte; translokasyon tipi Down Sendromu ve hipotiroidi birlikteliği saptandı. Olgu; nadir görülen bir translokasyon bulunması yanısıra, hipotiroidinin, sendromun diğer bulguları arasında gözden kaçırılmaması gerektiğine dikkat çekmek için olgu sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Down sendromu, Robertsonyan translokasyon, hipotiroidi, t(15;21).

### Presentation of a Case With an Association of Hypothyroidism and Translocation Type Down Syndrome

### SUMMARY

An association between hypothyroidism and translocation type Down syndrome (DS) has been detected in a 42-day-old female baby with facial dysmorphism and low levels of blood thyroid hormones. The case is presented because of the rarity of this type of translocation, and the importance of hypothyroidism among common findings of DS is emphasized.

**Key words:** Down syndrome, Robertsonian translocation, congenital hypothyroidism, t(15;21)

Down Sendromu (DS) ilk olarak 1866 yılında Down tarafından klinik özellikleri ile, 1959 yılında ise Jejeuna ve Jakops tarafından Trizomi 21 olarak tanımlanan; zeka geriliği, dismorfik yüz özellikleri ve diğer ayırt edici fenotipik özelliklerle karakterize olan kromozomal bir sendromdur. 600-800 canlı doğumda bir görülmektedir.<sup>1</sup> Hastaların %94'ünü regüler tip trizomi 21, %3.3'ünü translokasyonlar, %2.4'ünü trizomi/normal mozaisizm oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Translokasyonlar en sık 21. ile 14. kromozomlar arasında saptanırsa da diğer tüm akrosentrik kromozomlarla oluşabilir. Gerek prenatal, gerek yenidoğan döneminde yapılan analizlerde bu translokasyonların ailevi olmaktan çok de novo olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>3</sup>

Bu sendromda hipotoni, kısa boy, dismorfik yüz bulguları, brakisefali, düz oksipital bölge tipik bulgulardır. Simian çizgisi, ayaklarda 1. ve 2. parmaklar arasındaki genişliğin artması, zeka katsayısının (IQ) 20-50 aralığında değiştiği zeka geriliği, konuşma bozukluğu, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar, erken yaşlanma, konjenital kalp hastalıkları, göbük fıtığı, diastasis rekti, iskelet, endokrin, hematolojik, dermatolojik, renal ve immün sistemde bozukluklar görülebilmektedir.<sup>2</sup> Sendromun kesin tanısı karyotip analiziyle yapılır. Postnatal tanı periferik kandan, prenatal tanı koryon villüs örnekleme, amniyosentez veya kordosentez yöntemleri ile alınan fetal hücre kromozomlarından sitogenetik ve/veya moleküler yöntemlerle yapılır. FISH (interfaz floresans in situ hibridizasyon) hızlı tanı için kullanılabilirken hem prenatal hem de postnatal tanıda yeri vardır.<sup>4,5</sup>

DS'da görülen endokrin hastalıklardan olan tiroid bozukluklarının prevalansı %3 olup normal popülasyona göre yüksektir. Bu sendromda en sık gözlenen tiroid hastalığı otoimmün subklinik hipotiroidi olup, tiroid bezinin TSH'a karşı rezistansı, konjenital hipotiroidizm, tiroid agenezi veya ektazisi, hipotalamik disfonksiyona bağlı TSH salınımındaki bozukluk, hipertiroidi, selenyum eksikliğine bağlı tiroid hormon disfonksiyonu, multipl antikor bağımlı hipertiroidi de tanımlanmıştır.<sup>6-10</sup> Konjenital hipotiroidizmin DS'daki prevalansı %1.8'dir ve bunların %25.3'ünde hipotiroidi kompansedir.<sup>11</sup> DS'lu olgular hayatları boyunca düzenli olarak tiroid disfonksiyonu açısından taranmalıdır. Çünkü tiroid disfonksiyonu konjenital olabildiği gibi geç dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir.

### OLGU

Olgumuz, otuz iki yaşındaki annenin, üçüncü gebeliğinden yaşayan üçüncü bebeği olarak hastanede genel anestezi altında mükerrer sezeryan nedeni ile S/C ile son adet tarihine göre otuz altı haftalık olarak 2300 gram ağırlığında gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı ile doğmuş. Doğar doğmaz ağlaması olmayan olgunun taktik uyarı ile solunumu başlayıp birinci dakika APGAR'ı 9, beşinci dakika APGAR'ı 10 olarak değerlendirilmiş. Doğduktan sonraki ilk 24 saat içinde hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, konstipasyon gelişen olgu küvezde izleme alınmış. 48. saatte biberonla anne sütü almaya başlayan olgu 72. saatte annesini emmeye başlamış. Doğduktan sonraki 24-48. saatler arasında indirekt hiperbilirubinemisi

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, AYDIN

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, AYDIN

başlayan olgu on gün boyunca aralıklı olarak fototerapi almış. İndirekt hiperbilirubinemi etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde TSH değeri 75 mgU/ml saptanan olguya doğumunun onuncu gününde hipotiroidi tanısı ile 10 mcgr/kg/g'den levotiroksin başlanmış. Doğumunun 41. gününde olgu makroglossi, dismorfik yüz görünümü ve tiroid hormonlarındaki bozukluk nedeni ile hastanemize DS ve hipotiroidi tanılarını ile tetkik ve tedavi amacıyla sevk edilmiş. Anne ve baba arasında akrabalık bulunmayan hastanın dört ve sekiz yaşlarında olan kız kardeşleri sağlıklıydı. Genetik bir hastalığa ya da tiroid bozukluğuna ilişkin pozitif bir aile öyküsüne rastlanmadı.

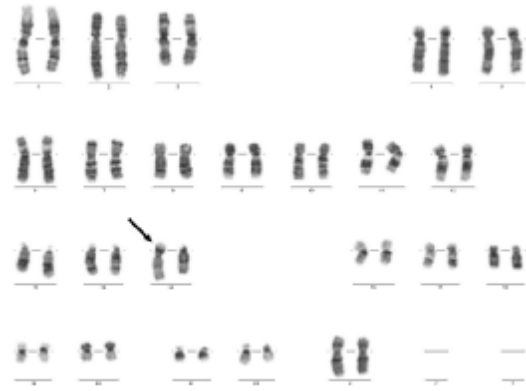
Olgunun fizik muayenesinde, boy 51 cm (50p), ağırlık 2910 gr (3-10p), baş çevresi 35 cm (25-50p) bulundu. Ön fontaneli 2x2 cm. ve genel durumu iyi olan olguda makroglossi, bilateral epikantus, burun kökü basıklığı, düşük kulak, ayak birinci ve ikinci parmakları arasında artmış açıklık, sol elde simian çizgisi ile ense saç çizgisinde hafif düşüklük mevcuttu (Resim 1). Akciğer ve kalp muayenesinde bir patoloji saptanmadı. Karın kasları gevşek, karın kurbağa görünümünde, karaciğer kosta altında 1 cm ele geliyordu. Genitoüriner sistem muayenesi normal olup haricen kız olarak değerlendirildi. Periferik kandan GTG bantlama ile yapılan karyotip analizi 46,XX,rob(15q21q) olarak bulundu (Resim 2). Hastamızın translokasyon tipi DS olması nedeniyle, anne ve babasının dengeli translokasyon taşıyıcısı olabilecekleri düşünülerek karyotip analizleri yapıldı ancak normal bulundu (46, XX ve 46, XY). Translokasyonun *de novo* oluştuğu düşünüldü.



**Resim 1.** Hastanın yüz görünümü. Makroglossi, bilateral epikantus, burun kökü basıklığı, düşük kulak mevcut.

Olgunun rutin biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar tetkikleri normaldi. Kulak burun boğaz konsültasyonunda akut seröz otit dışında patoloji görülmedi. Göz konsültasyonu da normal olarak değerlendirildi. Levotiroksini 10 mcgr/kg/g'den alan olgunun kan tiroid hormon düzeyleri normal olması üzerine almakta olduğu tedaviye devam edildi. Batın ultrasonografisi normaldi. Tiroid aplazisi veya

ektazisi olasılığına yönelik yapılan tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisinin normal olarak değerlendirilmesi üzerine bu tanılardan uzaklaşıldı. Maternal veya fetal tiroidit açısından incelenen anne ve bebekteki kan anti-tiroglobulin ve anti-TPO düzeyleri normal saptanması üzerine otoimmün hipotiroididen uzaklaşıldı. Olgu DS ve hipotiroidi tanılarını ile takip ve tedaviye alındı. İzlemede katarakt ve işitme yönünden değerlendirilen olgunun göz muayenesi ve odyometrik ölçümünde patoloji saptanmadı. En son yedi aylıkken bakılan olgunun, gelişiminin ve tiroid fonksiyon testlerinin normal bulunması üzerine tedaviye aynı dozlarda devam edilmesi planlandı.



**Resim 2.** Hastanın karyotipi. 15 ve 21. kromozomlar arasında Robertsonyan translokasyon okla işaretlenmiştir.

## TARTIŞMA

Hipotoni, dismorfik yüz özellikleri, zeka geriliği ve diğer ayırt edici fenotipik özelliklerle karakterize kromozomal bir sendrom olan DS'unda tiroid hastalıkları görülme sıklığı %3 olup, normal popülasyonla kıyaslandığında daha fazladır.<sup>1</sup> DS'da görülen tiroid bezi hastalıklarının içinde tiroid bezinin TSH'a karşı rezistansı, konjenital hipotiroidi (tiroid agenezi ve ektazisi vb.), hipotalamik disfonksiyona bağlı TSH salınımındaki bozukluk, hipertiroidi, selenyum eksikliğine bağlı tiroid hormon disfonksiyonu, multiple antikor bağımlı hipertiroidi gibi durumlar olsa da en sık görüleni otoimmün subklinik hipotiroididir.<sup>1</sup> Doğumsal defektli yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, (1979-1992) DS'lu infantlarda konjenital hipotiroidi riskinin genel popülasyona oranla 35 kat fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> DS'lu olgularda hipotiroidi veya tiroid disfonksiyonu konjenital olabildiği gibi sonradan da gelişebilmektedir. Bu nedenle DS'lu olgular doğduklarından itibaren düzenli aralıklarla tiroid fonksiyonları açısından takip edilmelidirler. DS'lu olgularda hipotiroidinin neden daha sık görüldüğünü açıklamak amacıyla bir çok çalışma yapılmış ve değişik görüşler öne sürülmüştür. Tonacchera ve

arkadaşları bu hastalarda görülen hipotiroidinin TSH molekülünün biyoaktivitesindeki defektler veya TSH molekülüne karşı tiroid rezistansı nedeniyle olabileceğini düşünerek TSHr ve Gs(alfa) genlerini incelemişler, ancak sonuçta DS'lu olgulardaki non-otoimmün subklinik hipotiroidi ile gen mutasyonlarını ilişkilendirememişlerdir.<sup>6</sup> Klasik veya otoimmün hipotiroidisi olmayan DS olgularında TSH düzeylerini belirlemek amacıyla 14 DS'lu çocuğu ve 16 kontrol grubunu içeren bir çalışmada DS'ui çocuklarda basal tiroid hormon düzeyleri normal olup tiroid antikorları negatif olmasına rağmen basal TSH sekresyonunda daha fazla artış saptanmış ve bunların çoğunda (%65) TRH uyarısına karşı erken yoğun cevap alınmıştır.<sup>7</sup> DS'li 58 olguda tiroid antikorları ve tiroid hormon düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, olguların %45'i ötiroidik bulunurken, %55'inde tiroid disfonksiyonu saptanmış olup, bunların da %52' sinde antitiroid antikorlar pozitif bulunmuştur.<sup>13</sup> DS'li hastaların hipotiroidiye yatkınlıklarının tiroksin biyosentezini etkileyen oksidatif stres nedeniyle olduğu, normalde tiroid dokusunda varolan selenyum içeren ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi oksijen radikallerini detoksifiye eden proteinlerin DS'lu olgularda yetersiz üretildiği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Subklinik hipotiroidi bulunan DS'lu olgularda TSH yüksekliğinin, bu hormonun azalmış biyoaktivitesi nedeniyle olabileceği düşüncesiyle yapılan bir çalışmada, olgularda TSH biyoaktivitesinin normal bulunduğu, ancak hipotiroidinin primer yani tiroid bezine bağlı bir nedenle olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>14</sup> Tiroid disfonksiyonunun görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı, en fazla da 28.3 ve 33.8. yaşlar arasında görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>15</sup> Başka bir çalışmada; tiroid disfonksiyonu olan DS'li çocukların büyük bir kısmında tiroid disfonksiyonunun geçici olup otoimmün tiroiditten ziyade TSH'nin uygunsuz salınımı ya da TSH insensitivitesine bağlı olduğu rapor edilmiştir.<sup>16</sup>

Olgumuzda radyolojik incelemede tiroid bezinin yerinde ve normal boyutlarda olması ve sintigrafide de aktif olduğunun görülmesi bizi tiroid aplazisi veya ektazisi gibi nedenlerden uzaklaştırmaktadır. Yukarıda söz edilen diğer hipotiroidi nedenlerinden olan otoimmün hipotiroidi açısından, olguda ve annesinde bakılan tiroid antikorlarının negatif olması nedeniyle otoimmün hipotiroididen de uzaklaşmıştır. Olgudaki hipotiroidizm geçici bir tiroid disfonksiyonu nedeniyle olabileceği gibi TSH rezistansı veya TSH molekülü biyoaktivitesindeki bozukluklar nedeniyle de oluşmuş olabilir. Bunların tanısı için daha ileri inceleme gerekmektedir, ki hala bu konuda araştırmalar yapılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hall GJ. Chromosomal clinical abnormalities. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson Textbook of Pediatrics 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders

- Company, 2000; 328.
2. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1988; 10-12.
3. Berend SA, Page SL, Atkinson W, McCaskill C, Lamb NE, Sherman SL, Shaffer LG. Obligate short arm exchange in de novo Robertsonian translocation formation influences placement of crossovers in chromosome 21 nondisjunction. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 488-95.
4. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A. Antenatal screening for Down's syndrome [published erratum appears in J Med Screen 1998;5: 110 and 1998;5(3): 166]. J Med Screen 1997; 4: 181-246
5. Pangalos C, Avramopoulos D, Blouin JL. Understanding the mechanism(s) of mosaic trisomy 21 by using DNA polymorphism analysis [published erratum appears in Am J Hum Genet 1994 Jul;55(1):217]. Am J Hum Genet 1994; 54: 473-81.
6. Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco, Corrias A, Bellone J, Tosi MT, Vitti P, Martino E, Pinchera A, Chiovato L. TSH receptor and Gs (alpha) genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. J Endocrinol Invest. 2003; 26: 997-1000.
7. Oliveira AT, Longui CA, Calliari EP, Ferone Ede A, Kawaguti FS, Monte O. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome. J Pediatr 2002; 78: 259-60.
8. Sanz J. Down syndrome and hyperthyroidism. Report of 3 cases. Rev Med Chil. 1999; 127: 967-9.
9. Kanavin OJ, Aaseth J, Birkevedt GS. Thyroid hypofunction in Down's syndrome: is it related to oxidative stress? Biol Trace Elem Res. 2000; 78: 35-42.
10. Bhowmick SK, Grubb PH. Management of multiple-antibody-mediated hyperthyroidism in children with Down's syndrome. South Med J. 1997; 90: 312-5.
11. Tuysuz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. Acta Paediatr. 2001; 90: 1389-93.
12. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Am. J. Med. Genet. 1997; 71: 29-32.
13. Ali FE, Bayoumy HA, Mohammad AS, Al-Busairi WA, Al-Othman AN. Thyroid function in Kuwaiti subjects with Down's syndrome. Med Princ Pract. 2002; 11: 206-9.
14. Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2001; 144:1-4
15. Rooney S, Walsh E. Prevalence of abnormal thyroid function tests in a Down's syndrome population. Ir J Med Sci. 1997; 166:80-2.
16. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol. 1993; 35: 396-401.

**YAZIŖMAADRESİ**

*Yrd.Doç.Dr. A.Kübra TEMOÇİN  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Genetik AD, 09100 AYDIN*

*Tel : 0256 2253166  
Fax : 0256 2123169  
E-Posta : [kubratemocin@hotmail.com](mailto:kubratemocin@hotmail.com)*

*Geliş Tarihi : 07.06.2005  
Kabul Tarihi : 13.07.2005*