

DEĞİŞİK YAŞLARDA TANILARI KONULAN KONJENİTAL PRİMER HİPOTİROİDİLİ ÇOCUKLARIN TEDAVİ İLE BÜYÜMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat YILDIRIM, Feyza DARENDELİLER, Mine ŞÜKÜR, Şükran POYRAZOĞLU, Rüveyde BUNDAK, Nurçin SAKA, Hülya GÜNÖZ*

ÖZET

Kliniğimizde neonatal tarama programı uygulamaya başlamadan önce, farklı yaşlarda tanıları konulan konjenital primer hipotiroidili (KPH) 137 çocuğun (90K, 47E) büyüme verileri 8.7±4.4 yıllık bir izlem süresinde retrospektif değerlendirildi. Etiyoloji %43.8 aplazi, %31.4 dishormonogenez, %19.7 hipoplazi, %5.1 ektopi idi. Hastalar Grup 1: 0-3 ay (%30.6), Grup 2: 3-12 ay (%38.8), Grup 3: 1-5 yaş arası (% 30.6) tanı konular olarak 3 gruba ayrıldı. Son muayenede Grup 1'in boy standart sapma (SDS) değeri (0.6 ± 0.5), Grup 2 (-0.4 ± 0.9) ve Grup 3'den (-1.2 ± 1.0) daha yüksek idi. Boy SDS ve tedavi sırasında TSH normalleşme süresi (r:-0.51) ve kemik yaşının (KY) geriliği (r:-0.68) arasında negatif; serum tiroksin (T4) düzeyi ile ise pozitif korelasyon vardı (r:0.59)(p<0.001). Vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değeri bütün gruplarda yüksek idi. Son muayenede Grup 1 VKİ SDS değeri (- 0.4 ± 0.6), Grup 3'e göre (1.1 ± 0.6) daha düşük idi. Puberte kızlarda normal yaşta başladı (n:30) (10.9 ± 1.4 yıl) ancak hızlı seyretti. Sonuç olarak KPH'li hastalar erken ve uygun tedavi ile yeterli boya ulaşabilmektedir. Serum T4, TSH düzeyleri ve kemik yaşı tayini hipotiroidinin izlem kriterleri içinde önemlidir.

Anahtar kelimeler: Primer hipotiroidi, büyüme

SUMMARY

Growth Of Children With Primary Hypothyroidism On Treatment With Respect To Different Ages At Diagnosis. The growth data of 137 (90F,47M) children with congenital primary hypothyroidism (CPH) diagnosed prior to neonatal screening programme and followed for a mean duration of 8.7±4.4 years (2.3 -18.2) were analyzed retrospectively. CPH was due to thyroid aplasia in 43.8%, dyshormonogenesis in 31.4%, hypoplasia in 19.7% and ectopy in 5.1%. The children were divided with respect to age at diagnosis into Group 1 (30.6%) diagnosed between 0-3 months, Group 2 (38.8%) between 3-12 months and Group 3 (30.6%) between 1 and 5 years of age. Group 1 had a significant better height standard deviation score (SDS) at the latest visit (0.6 ± 0.5) than 2 (-0.4 ± 0.9) and 3 (-1.2 ± 1.0). There was an inverse correlation between height SDS and time passed for normalization of serum TSH(r:- 0.51) and bone age delay (r:-0.68) and a positive correlation with serum T4 levels (r:0.59)(p<0.001). Body mass index SDS, although higher in general in all children, was significantly lower in Group 1 (- 0.4± 0.6) than in Group 3 (1.1± 0.6). Puberty started at normal age in girls (n:30) (10.9±1.4 yrs) However, it was rather shorter. In conclusion, early and optimum treatment results in an appropriate height. T4 and TSH levels and bone age reading are useful parameters for the follow-up of growth in hypothyroidism.

Key words: Primary hypothyroidism, growth

GİRİŞ

KPH, erken tanı ve tedavi ile önlenemeyen mental retardasyon ve büyüme geriliği sebepleri arasında önemli bir yer tutar (3). Çalışmamızda, neonatal KPH tarama programından önce değişik yaşlarda tanı konulan

ve tedavi başlanan hastaların tedavi ile büyüme verileri retrospektif değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya KPH'li 137 çocuk (90K, 47E) alındı. Tanı yaşları 13 gün ile 5 yaş arasında,

Mecmuaya geldiği tarih: 11.12.2000

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

izlem ve tedavi süresi ise 2.3 yıl ile 18.2 yıl arasında değişmekteydi. Hastalar tanı yaşlarına göre 3 gruba ayrıldılar. (Grup 1: 0-3 ay, Grup 2:3-12 ay arası, Grup 3:>12 ay sonra tanısı konanlar). Antropometrik ölçümler ilk 2 yaşta 6 ayda bir, 2 yaştan sonra yılda bir kere yapılmıştı. Her kontroldeki tartı ve boy ölçümlerinin SDS'leri ve VKİ SDS'leri hesaplandı (14,16). Yılda bir kere kemik yaşları (KY) Greulich Pyle yöntemi ile değerlendirildi. Her yaş için kronolojik yaş KY'ı farkı ve KY'a göre boy SDS'leri hesaplandı. Serum triiodotironin (T3), tiroksin (T4), serbest T₄, ST4 ve TSH düzeyleri kaydedildi.

Hastaların etyolojisine karar verirken; sintigrafi ve ultrasonografide tiroid dokusu görülmeyen olgularda aplazi, sintigrafide olağan dışı yerleşim saptanan olgularda ektopi; sintigrafide yetersiz tutulum ve ultrasonografide küçük tiroid dokusu saptanan olgularda hipoplazi tanısı kondu. Sintigrafide tiroid bezi normal yada hiperplazik bulunan olgularda (klinik olarak guatr ile birlikte yada değil) dishormonogenez düşünüldü. Bu olgularda radyoaktif iyot yakalama ve perklorat testi yapıldı. Radyoaktif iyot yakalaması yüksek ve perklorat testi pozitif olgularda organifikasyon kusuru düşünüldü. Sintigrafide tiroid bezi görülemeyen fakat ultrasonda tiroid bezi normal boyutlarda saptanan ve radyoaktif iyot tutulumu düşük olan olgularda iyot yakalama kusuru düşünüldü; ancak bu olgularda dishormonogenez ayırıcı tanısını kesinleştirmek için ileri tetkikler yapılmadı.

Gruplar arası karşılaştırmalarda tanı sırasındaki yaş, 2, 6, 10 ve en son kontrol yaşları; grup içi karşılaştırmalarda ise tanı ve en son muayene yaşları arasında t-testi uygulandı. Korelasyonlar için Pearson lineer korelasyon yöntemi kullanıldı.

SONUÇLAR

Konjenital Primer Hipotiroidi etyolojisi açısından olgularımızda 60(%43.8) aplazi

(45K,15E), 27 hipoplazi (%19.7) (19K,8E), 7 ektopik gland (%5.1) (4K,3E), 43 hormon sentez kusuru bulundu (%31.4) (22K, 21E).

Grup 1'de 42 (%30.6), Grup 2'de 53 (%38.8) ve Grup 3'de 42 çocuk (%30.6) vardı. Ortalama tanı yaşı Grup 1'de 0.1±0.3 yıl, Grup 2'de 0.5±0.6 yıl ve Grup 3'de 1.5±3.9 yıl idi. Hipoplazik-ektopik tiroid dokusuna en sık 3.aydan sonra tanı konması dışında etyolojik açıdan gruplar arasında fark yoktu.

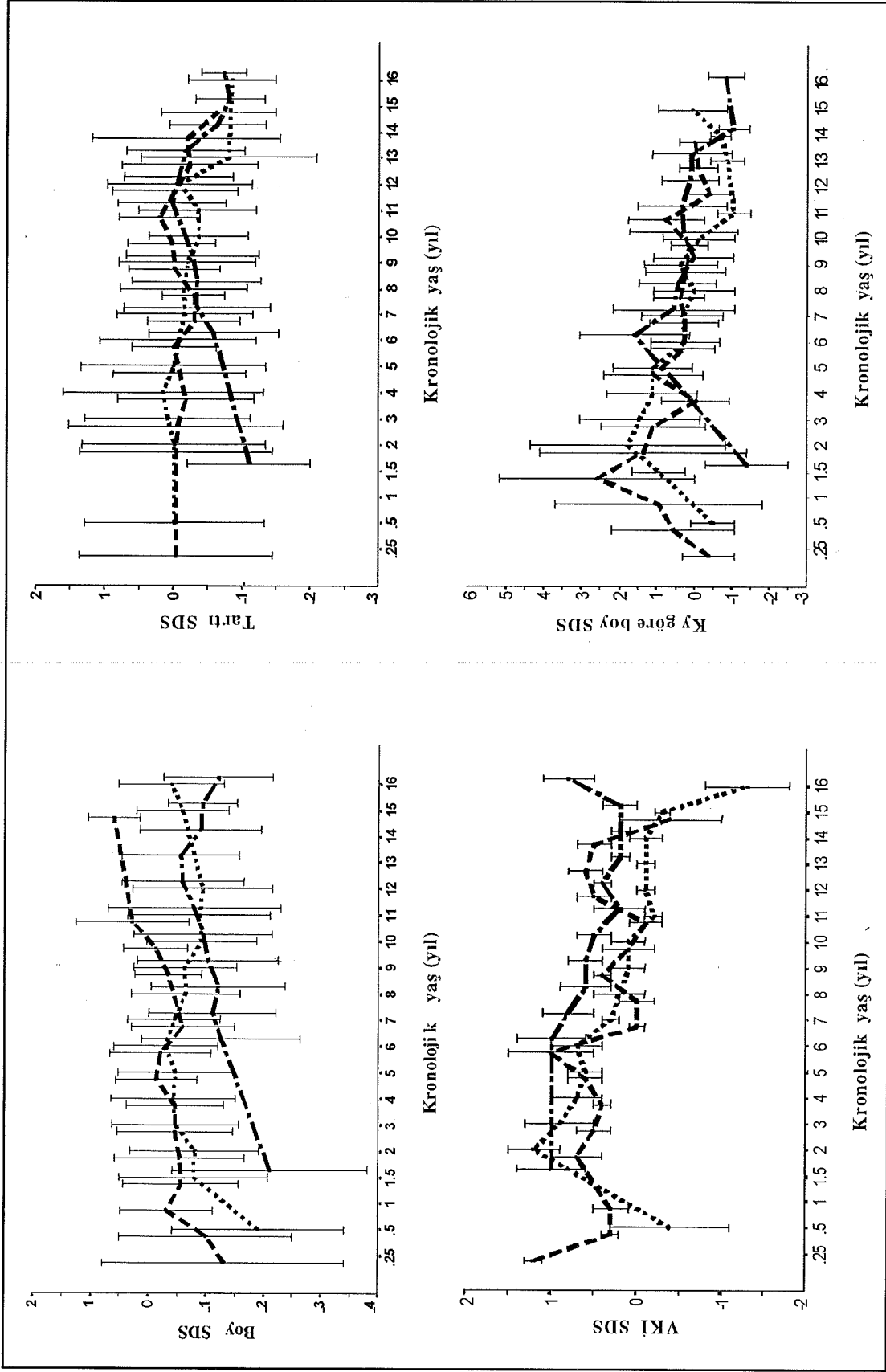
Başvuruda ortalama serum T4 düzeyi 21.9 ± 59.3 nmol/L (normal: 57.9-160.9), ST4 4.4±4.3 pmol/L (normal : 10-25), T3 0.5±0.3 nmol/L (normal: 1.2-1.8) ve TSH 97.9±42.1 mU/L (normal: 0.06-4.6) idi. Gruplar içinde etyolojik açıdan TSH ve tiroid hormon seviyelerinde fark yoktu. Ancak Grup 1'de T4 ve T3, Grup 2 ve 3'e göre önemli derecede yüksekti. TSH düzeyleri 20 mU/L'nin altına ortalama 7.3±7.8 ayda indi. Hipoplazide bu süre (5.8±4.2ay) aplazi (9.2±7.5ay) ve dishormonogeneze (7.7±7.8ay) göre daha kısa idi. Uygun tedaviye rağmen hastaların %6.7'sinde TSH yüksekliği devam etti.

0-6 ay arası kullanılan L-tiroksin dozu 7.2±1.8 µg/kg/gün, 6-12 ay arasında 6.9±1.8 µg/kg/gün, 6-10 yaş arasında 4.2±0.9 µg/kg/gün ve 10-12 yaş arasında 3.3±0.7 µg/kg/gün idi. Boy, tartı, VKİ ve KY göre boy SDS'leri şekil 1'de gösterilmiştir.

Boy SDS'leri her 3 grupta son kontrolde başlangıca göre anlamlı olarak arttı. Başlangıç ve son değerler sırayla Grup 1'de -1.3 ± 2.1 ve 0.6 ± 0.5, Grup 2'de -1.9±1.5 ve -0.4±0.9 ve Grup 3'de -2.1±1.7 ve -1.2± 0.9 idi.

Grupların başlangıç boy SDS'leri arasında fark yoktu. Grup 1'in boy SDS'si 10 yaşında grup 2'nin (p<0.02), 6 ve 10 yaşında ise grup 3'ün boy SDS'lerinden (p<0.001 ve p<0.005) daha iyi idi. Grup 1'in son kontroldeki boy SDS'si Grup 2 (p< 0.05) ve Grup 3'den anlamlı yüksek idi. Grup 2 ve 3 arasında boy SDS açısından fark yoktu.

Şekil 1. Grupların boy, tartı, VKİ ve kemik yaşına göre SDS değerleri [grup 1(---), grup 2(....), grup 3 (-.-.)



Vakaların tartı SDS'lerinde fark yoktu. Grup 3'ün tartı SDS'si Grup 1 ve 2'den başlangıçta ve 6 yaşında daha düşük idi (hepsi $p < 0.0001$). Bu fark son kontrolde saptanmadı. Grup 1 ve 2'nin VKİ'leri izlem sırasında önemli derecede azaldı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.05$) ancak Grup 3'de azalma olmadı. Grup 3'ün son kontroldeki VKİ değerleri grup 2'den fazla idi ($p < 0.05$).

Boy, tartı ve VKİ SDS'ler etyolojiye göre farklılık göstermedi.

İki ($r: -0.65$), 6 ($r: -0.53$) ve 10 yaşındaki ($r: -0.68$) KY ve kronolojik yaş farkları ve boy SDS arasında negatif korelasyon vardı (hepsi $p < 0.001$). Boy SDS'leri ve başlangıç tedavi dozu arasında önemli korelasyon yoktu. İki yaşındaki boy SDS'leri ve o zamana dek ölçülen serum T4 düzeyleri arasında pozitif ($r: 0.59$ $p < 0.001$), 10 yaşındaki boy SDS'si ve TSH supresyon süresi arasında negatif korelasyon vardı ($r: -0.51$, $p < 0.001$). KY'na göre boy SDS'leri bütün gruplarda artış gösterdi ancak grup 3'de anlamlı değerlere ulaştı ($p < 0.05$). Tedavi başlangıcında KY'a göre boy SDS değerleri grup 3'de, 1 ve 2'ye göre daha düşüktü ($p < 0.001$). Son kontrolde ise, grup 1'de 3'e göre daha yüksek idi ($p < 0.05$).

Ortalama puberte başlama yaşı 30 kızda 10.9 ± 0.9 yıl, 9 erkekte 11.5 ± 0.89 yıl idi.

TARTIŞMA

Neonatal konjenital hipotiroidi tarama programları ile geç tanıya bağlı mental retardasyon ve büyüme geriliği önlenabilir (7,17). Bu nedenle erken tanı ve tedavi şarttır. Çocukların boyları tedavi ile anlamlı olarak arttı. Grup 1'in boy SDS'si Grup 2 ve özellikle 3'e göre daha yüksek idi. Bu da geç tedavinin uzun dönemde büyüme üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir (2). Boy SDS ve serum T4 seviyeleri arasında pozitif ve boy SDS ve TSH supresyon süresi arasında negatif korelasyon olması büyümenin hipot-

roksineminin derece ve süresinden ters yönde etkilendiğini göstermektedir (1,6).

Tartı SDS bütün gruplarda normal idi. Gruplar arasında erken yaşlardaki fark uzun dönemde önemini kaybetti. VKİ bütün gruplarda normal sınırlar üzerinde idi. Bu fark, VKİ SDS değerlerinin toplumlar arası farklarına bağlı olabilir (10). İki cins arasında boy SDS'de fark yoktu fakat VKİ erkeklerde daha yüksek idi. Onbir yaşında bu fark anlamlı idi ($p < 0.02$). VKİ'nin Grup 3'de, Grup 1'den yüksek olması geç tanının tartı üzerine olumsuz etkisini göstermektedir. Tedavi ile grup 1 ve 2'de VKİ'nin azalması Grup 3'de ise fark bulunmaması bunu desteklemektedir.

Kızlarda literatüre uygun olarak pubertenin normal kız çocuklara göre relatif olarak daha geç başladığı ve daha kısa sürede tamamlandığı görüldü (15). Erkeklerin sayısı değerlendirmek için yetersizdir.

Bütün yaşlarda kronolojik yaş KY arası fark ve boy SDS'leri arasında negatif korelasyon bulunması hipotiroidinin boy ve KY üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir (1). KY'na göre boy SDS değerleri tedavi başlangıcından sonraki ilk yıl içinde arttı. Daha sonra progresif olarak azaldı. Bu bulgu ilk yıllarda boyun KY'a göre hızlı artışı ancak daha sonra KY'nın da ilerlediğini göstermektedir. KY'na göre boy SDS'nin azalması öngörülen boyun olumsuz etkilendiğini gösterebilir. Ancak en son kontroldeki değerlerin başlangıç değerlerinden daha yüksek olması daha iyi bir boy prognozunu göstermektedir. Tedavi ile KY'nda ilerleme diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (9). Bu durum çocukların zaman zaman hipertiroidi seviyelerine maruz kalmalarına bağlı olabilir. Bizim kullandığımız doz önerilenin alt sınırlarındadır (18). Serum T4 düzeyleri 123.5 ± 39.9 ve 157 ± 37.3 nmol/L, ST4 18.9 ± 5.3 ve 29 ± 12.8 pmol/L ve T3 1.9 ± 0.4 - 2.1 ± 0.6 arasında tutuldu. Standart sapmalar

rın yüksek olması hormon değerlerinin geniş bir değişkenlik gösterdiğini, alt seviyede hormon düzeyleri olan hastalar olduğunu ve bu nedenle de TSH'nında daha uzun sürede normalleştğini düşündürmektedir. Bazı vakalarda uygun tedaviye rağmen TSH düzeylerinin sürekli yüksek kalması, TSH üzerindeki geribildirim etkisinin ortadan kalkması ile açıklanabilir ⁽¹¹⁾. Hipofizer rezistansında bu duruma sebep olabileceği düşünüldü. Ancak, T4'ün düşük oluşu bizi bu olasılıktan uzaklaştırdı.

Sonuç olarak KPH'de optimum ve erken tedavi daha iyi boy ve VKİ prognozu için gerekmektedir. KPH etiolojisinin boy prognozuna etkisi yoktur. Erken hipotiroidinin final boya erişme üzerinde önemli etkisi vardır.

KAYNAKLAR

1. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rove JF: Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 116 : 33 (1990).
2. Boersma B, Otten BJ, Stoelenga GB: Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 155: 362 (1996).
3. Delange F, Fisher DA, Glinoe D: Research in congenital hypothyroidism. Plenum Press, New York, pp 1 (1989).
4. Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res*: 48: 51 (1997).
5. Delange F: Neonatal hypothyroidism: Recent developments. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2 : 637 (1988).
6. Dickerman Z, DeVries L: Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH-a longitudinal study. *Clin Endocrinol (O x f)* 47: 649 (1997).
7. Dussault JH, Farriaux JP: Early treatment for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 85 : 237 (1990).
8. Grant DB, Hulse JA, Jackson DB, Leung SP, Ng WK: Ectopic thyroid: residual function after withdrawal of treatment in infancy and later childhood. *Acta Pediatr Scand* 78: 889 (1989).
9. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 67: 87 (1992).
10. Grant DB: Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 70: 464 (1994).
11. Heyerdahl S, Kase BF: Significance of elevated serum thyrotropin during treatment of congenital hypothyroidism. *Acta Pediatr* 84: 634 (1995).
12. LaFranchi S: Congenital hypothyroidism : etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 9: 735 (1999).
13. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984: 104: 539
14. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H: Türk çocuklarında büyüme standartları. *Boy ve tartılar*. *Courier*. 29: 553 (1979).
15. Pantiotou S, Stanhope R, Uruena M, Preece MA, Grant DB: Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Arch Dis Child* 66: 838 (1991).
16. Rolland - Cachera MF, Cole T, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A: Body mass index variations : centiles from birth to 7 years. *Eur J Clin Nutr* 45: 13 (1991).
17. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I: Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 62: 944 (1994).
18. Toublanc JE: Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Working group for neonatal screening in pediatric endocrinology of the European society for Pediatric Endocrinology. *Acta Pediatr Suppl* 88:13 (1999).