

11 Down sendromlu vakada tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesi

Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

- ✓ Klinik ve laboratuvar olarak Down sendromu tanısını alan yaş ortalaması 3.50 ± 2.75 (1/365-9) yıl olan 11 olguda tiroid fonksiyonları araştırıldı. İki olguda konjenital hipotiroidi saptandı (%18.2). Ayrıca tiroid fonksiyon testleri normal olan bir olguda antitiroid antikoları pozitif idi (%9.1). Down sendromu ile konjenital hipotiroidinin klinik bulgularının birbirine benzer olması ve Down sendromunda tiroid fonksiyon bozukluğu insidansının yüksek bulunması nedeni ile Down sendromlu olgularda doğumda, 6'ncı, 12'nci ve yılda bir kez olmak üzere tiroid fonksiyon testlerinin yapılması çok yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, tiroid fonksiyon testleri

Thyroid function tests in eleven cases of Down syndrome

- ✓ Thyroid functions were investigated in 11 cases of Down syndrome confirmed both by clinical and laboratory findings. Mean age of the patients were 3.50 ± 2.75 (1/365-9.0) years. Congenital hypothyroidism was detected in two the patients (18.2%); anti-thyroid antibodies were detected in another patient with normal thyroid functions (9.1%). Since both Down syndrome and congenital hypothyroidism can present with similar clinical signs and since a higher incidence of abnormal thyroid functions is found in Down syndrome. In patients with Down syndrome, it would be useful to perform thyroid function tests immediately after birth, on the sixth and twelfth postnatal months and once a year thereafter.

Key words: Down syndrome, thyroid function tests.

Yıllardır Down sendromlu çocuklarda olgu sunumları şeklinde hipotiroidi ve hipertiroidi saptandığına ait raporlar bulunmaktadır. Fakat son 11 yıl içinde insidans ta beklenmedik bir artış gözlemlendiği dikkate çekmektedir (1). Normal populasyonda hipotiroidi insidansı 4000 canlı doğumda 1 iken, Down sendromlu yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi yaklaşık olarak 28 misli daha yüksek olup 141'de 1 oranında görülür (2). Down sendromlu beş erişkinin 1'inde ve çocukların yarısında kazanılmış hipotiroidi geliştiği dikkate alındığında Down sendromda konjenital veya erişkin hipotiroidi sıklığına bağlı olarak insidans % 13-54 oranında değişir (3).

Konjenital hipotiroidinin bulguları doğumda nadiren belirgindir. Birkaç ay sonra belirtiler ortaya çıkmaya başladığında

Down sendromunun bazı özelliklerine oldukça benzeyen bulgular ön plana çıktığı için konjenital hipotiroidi gözden kaçabilir. Bu dönemde hipotiroidinin belirtileri arasında; konstipasyon, kaba sesli ağlama, emmeme ve uyuklama hali sayılabilir. Kas tonusu azalır ve gelişme gerilği vardır (3-4). Bir yaşındaki çocuklar dahil Down sendromlu tüm bireylerde kazanılmış hipotiroidi gelişebilir. Ayrıca çok enderde olsa Down sendromlu çocuklarda hipertiroidi saptanabilir (5).

Bu çalışma Down sendromu tanısı ile izlenen çocukluk yaş grubundaki olgularda, tiroid fonksiyon bozukluğunun olup olmadığını saptamak ve varsa ilgili fonksiyon bozukluğunu tedavi etmek amacı ile planlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı'nda Down sendromu tanısı ile izlenen 30 olguda tiroid fonksiyonları çalışılmak istendi. Ailelerine konunun önemini belirten mektup yazıldı. 9 aile kontrol çağrısını kabul etti. Ayrıca yenidoğan döneminde tanı alan iki Down sendromlu bebekte çalışmaya dahil edilerek toplam 11 olguda tiroid fonksiyonları test edildi. Yaş ortalaması 3.5 ± 2.75 (1/365-9 yaş) yıl olan 11 olgunun 6'sı erkek, 5'i kız idi.

Çocukların ebeveynlerine çocukların doğumu, gelişimi, geçirdikleri hastalıklar, tiroid fonksiyon bozukluğu semptomları ve aile öyküsü ile ilgili detaylar soruldu. Boy ve ağırlık ölçümleri alındı. Guatr ve tiroid hastalığı yönünden fizik inceleme yapıldı. Triiodotironin, tiroksin ve tiroidi stimüle eden hormon analizleri için kan alındı ve IMX cihazında (Abboth laboratories) mikropartikül enzim immünoassay yöntemi (Abboth laboratories) ölçüldü. Antitiroid oto antikor titreleri Wellcome Laboratuvarı Thymune T hemaglutinasyon kiti kullanılarak ölçüldü.

Çinko (Zn) Philips- PU 9300 atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS)'nde ölçüldü (normal değerleri 70-150 µg/dl). Bakır (Cu) Perkin elmer 305-B AAS'nda ölçüldü (yaşa göre normal değerler: 0-5 gün 9-46 µg/dl, 1-9 yaş 80-150 µg/dl, 10-14 yaş 80-121 µg/dl, 15-19 yaş 64-160 µg/dl). Kemik yaşı tayini için 3 ayın altında olanlar için diz grafisi, daha büyükler için el bilek grafisi çekildi.

Serum örnekleri analiz yapılınca kadar -20°C de donduruldu; tek hastadan alınan tüm örnekler çift olarak test edildi. İstatistiksel değerlendirmede Student's testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Kromozom analiz sonuçlarına göre hastaların tümü regüler trizomi-21 idi. 11 olgunun 9'una tiroid sintigrafisi yapıldı. Buna göre sırası ile; beşinde normal tiroid sintigrafisi, ikisinde minimal diffüz hiperplazi gösteren normoaktif tiroid sintigrafisi, birinde sağ lobu daha belirgin minimal diffüz hiperplazi gösteren normoaktif tiroid sintigrafisi, birinde ise normal büyüklükte tiroid bezinde suprese görünüm (sodyum-L-tiroksin alıyor) vardı. Bir olguda antitiroid antikorları pozitif idi.

T_3 , T_4 ve TSH sonuçlarına göre yenidoğan döneminde 2 olguda konjenital hipotiroidi saptandı (%18.2). Diğer 9 olgudaki T_3 , T_4 ve TSH sonuçları normal sınırlarda idi (Tablo I). Test edilen 10 olgunun tümünde serum çinko ve bakır düzeyleri normal bulundu. Down sendromu olguları ile konjenital hipotiroidili Down sendromlu olgularda ortalama tiroid fonksiyon testleri ile serum Zn ve Cu düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo II'de özetlendi. Konjenital hipotiroidili iki olgunun kemik yaşı 37 gebelik haftasının altına iken, diğer 9 olguda kemik yaşı yaşa göre normal sınırlarda idi.

TARTIŞMA

Down sendromu ile takip edilmekte

Tablo II: Down Sendromlu ve ilave konjenital hipotiroidisi olan olgularda ortalama tiroid fonksiyon testleri ile serum çinko ve bakır düzeylerinin karşılaştırılması

Tiroid fonksiyon testleri, serum Zn ve Cu düzeyleri	Down Olguları (n=9) x±Se	Down+kong.hipotirodi (n=2) x±Se	P değeri
T_3 (ng/ml).....	1.83±0.14.....	0.91±0.05.....	p<0.05
T_4 (ng/ml).....	8.52±0.73.....	4.18±2.37.....	p>0.05
TSH (µU/ml).....	3.46±0.63.....	121.84±34.43.....	p<0.05
Serum Zn (µg/ml).....	177.10±31.94.....	122.20±0.....	p>0.05
Serum Cu (µg/ml).....	88.92±6.71.....	50.40±0.....	p<0.05

Tablo I: 11 Down Sendromlu olguda tiroid fonksiyon test sonuçları ile serum çinko ve bakır düzeyleri

Olgu No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	T ₃ ^a (ng/ml)	T ₄ ^b (ng/ml)	TSH ^c (µIU/ml)	Tiroid sintigrafisi	Zn ^d (µg/ml)	Cu ^e (µg/ml)	Anti-tiroid antikolları
1	4/12	K	1.73	10.48	3.08	Normal	109.8	82.4	—
2	5	K	2.45	8.3	2.03	Normal	178.4	85.9	—
3	2	E	1.98	9.71	2.15	Normal	90.2	86.9	—
4	6	K	1.57	7.22	1.39	Genişlemiş gland	220	71.8	—
5	9	E	1.45	4.71	3.28	Y	195.6	117.1	1/80(+)
6	4	K	1.08	7.04	6.77	Sağ lobda belirgin genişlemiş gland	122.1	57.4	—
7	4	E	2.3	11.48	2.63	Normal	163.7	77.1	—
8	7/365	E	0.95	1.81	156.27	Genişlemiş gland	Y	Y	—
9	4	K	2.01	10.5	6.4	Y	403.9	109.9	—
10	4	E	1.86	7.2	3.4	Normal	109.8	111.8	—
11	5/365	E	0.86	6.54	87.4	Normal	122.2	50.4	—

Normal değerler ve kısaltmalar:

T₃^a : Triiodotironin: 0.8-2.2ng/ml.

T₄^b : Tiroksin: 4.5-12ng/ml.

TSH : Tiroidi stimule eden hormon. 0.32-5 µIU/ml.

Zn^d : Çinko: 70-150µl/dl.

Cu^e : Bakır: 0-5 gün 9-4µg/dl, 1-9 yaş 80-150 µg/dl, 10-14 yaş 80-121 µg/dl 15-19 yaş 64-160µg/dl.

K : Kız

E : Erkek

Y : Yapılmadı.

olan hastalarda hipotiroidi insidansının oldukça yüksek bulunduğu ve en önemli sebebinde otoimmün tiroid hastalığı olduğu bildirilmektedir (6-9). Bahis konusu otoimmün hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, bir teoriye göre otoimmün hastalıkların sık görüldüğü ailelerde Turner, Kleinfelter ve Down sendromu gibi "nondisjunctional" kromozom hastalıklarına yatkınlık vardır (10). İkinci bir teoriye göre otoimmünite X kromozomu ile bağlantılıdır. Üçüncü teoriye göre ise, maternal otoimmünite hem koromozomal aneuploidi hem de hipotiroidizme neden olmaktadır (11,12). Antitiroid antikoru Down sendromlu konjenital hipotiroidili çocuklara göre, kazanılmış hipotiroidilerde daha sık saptanmaktadır (13,14). Bir çalışmada Down sendromlu çocukların %29'unda tiroid antikoru saptandığı rapor edilmiştir (1). Bu çalışmada ise, 1 olguda düşük titreli de olsa tiroglobulin antikoru bulundu (% 9.1). ancak bu olguda tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilgili bir bulguya rastlanamadı. Down sendromunda görülen hipotiroidizmin diğer sebepleri (displazi, dishormonogenez, iyot eksikliği v.s) "coincidental" durumlardır (2,15). Diğer taraftan Down sendromu çocuklarda hipotalamik pituiter tiroid aks matürasyonunda geçikme olabileceği de ileri sürülmektedir (16).

Bu araştırmada hipotiroidi olarak değerlendirilen iki yenidoğan bebekte (5 ve 7 günlük) TSH'nın yüksek, sintigrafide birinde normal tiroid bezi, ikincisinde minimal hiperplazi görülmesi, hipotalamik pituiter tiroid aks matürasyonundaki gecikmeyi (yani yenidoğanın geçici hipotiroidisini) ve tiroid agenezisini ekarte eder. Bebeklerin yaşlarının çok küçük olması klasik otoimmün tiroid hastalığını da düşündürmektedir. Bu iki hastadaki hipotiroidizmin sebebi olarak: (1) Dishormonogenez olabilir. Buna karşılık her iki olguda da anne-baba akrabalığı yoktu. (2) Maternal otoimmün tiroid hastalığı olabilir. Bunun aksine her iki olgunun annesinde tiroid antikoru bakılmamakla beraber, annelerinde guatr yoktu. (3) İyot eksikliğine bağlı hipotiroidi düşünülebilirdi; (a) Hipotiroidi yapması için çok ağır iyot eksikliği gerekmektedir.

Bununla beraber Samsun bölgesinde belirgin iyot eksikliği gözlenmemektedir (b) Her iki annede guatr yoktu ve tiroid fonksiyonlarına bakılan bir annenin tiroid fonksiyon testleri normal idi.

Down sendromlu hastalarda sıklıkla serum çinko düzeylerinde düşüklük bildirilmektedir (17). Çinko metabolizması değişikliği hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda da gösterilmiştir (18). Düşük çinko düzeyli Down sendromlu hastalara çinko ilavesinin tiroid fonksiyonlarını düzelttiği, dolayısı ile subklinik hipotiroidizm insidansını azalttığını göstermiştir (19). Bu çalışmada 11 olgunun tümünde serum çinko ve bakır düzeyleri normal sınırlar içinde idi. Bu sonuçlar Down sendromlu çocuklarda hipotiroidinin primer olarak çinko eksikliğine bağlanamayacağını göstermektedir. Literatürde Down sendromlu hastalarda serum bakır düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmada Down sendromlu olgulara göre konjenital hipotiroidi+Down sendromlu olgularda ortalama serum bakır düzeyleri daha düşük bulundu ($p<0.05$). Ancak Down sendromlu olgularda konjenital hipotiroidinin serum bakır eksikliği ile ilişkili olduğunu kanıtlamak için, daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Down sendromu ile konjenital hipotiroidinin klinik bulgularının birbirine benzer olması nedeniyle Down sendromlu bir çocukta tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidinin bulunması tek başına Down sendromu ile oluşacak olan zihinsel geriliğin deresini daha da artıracaktır. Konjenital hipotiroidizmlili bebeklerin bazılarında tiroid hormon düzeyi doğumda normal sınırlar içinde olabilir, fakat tiroid bezi rezervlerini tükettikçe ilerleyen aylarda hormon düzeyleri düşer. Bu nedenle:Down sendromunda tek başına hipotiroidinin klinik bulgularıyla yetinilmeyip kazanılmış hipotiroidinin gelişme riskinin yüksek olmasının da dikkate alarak doğumda, 6'ncı 12'nci ayda ve yılda bir kez olmak üzere tiroid fonksiyon testlerinin yapılması çok yararlı olacaktır.

Gelişme Tarihi: 8.3.1993

Yayına Kabul Tarihi: 10.11.1993

KAYNAKLAR

1. Loudon MM, Day RE, Duke EMC. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 60: 1149-1151, 1985.

2. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome *J Pediatr* 104: 545-549, 1985.

3. Selikowitz M. Down Syndrome (the facts). Oxford: Oxford Üni. Press. 1990; pp.83-85.

4. Dinani S, Carpenter S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Mental Defic Research*. 34: 187-193, 1991.

5. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JD. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dew Disabl*. 12: 287-296, 1991.

6. Hollingworth DR, Mc Kean HE, Roessel I. Goiter immunological observation and thyroid function tests in Down syndrome. *Am J Dis Child* 127: 744-747, 1974.

7. Sare, Z, Ruvalcaba RHA, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet* 14: 154-158, 1978.

8. Colombo ML, Bona G, Quaglia P, Zaffaroni M, Maina D, Luotti D. Thyroid function in children with Down's syndrome. *Minerva Pediatr* 44: 11-16, 1992.

9. Aarskog D. Autoimmune thyroid disease in children with mongolism. *Arch Dis Child* 44: 454-460, 1969.

10. Fialkow PJ. Autoimmunity and chromosomal aberrations. *Am J Hum Genet* 18: 93-108, 1966.

11. Doniach D, Roitt IM. Autoimmune thyroid disease. Miescher PA. In Müller-Eberhard HJ (ed). *Textbook of immunopat-*

hology (2nd ed). New York: Grone and Stratton, 1976; 715-735.

12. Pozzan GB, Rigon F, Girrelli ME, Rubello D, Busnardo B, Baccichetti C. *Am J Med Gen Suppl* 7p 57-58, 1990.

13. Murdoch JC, Ratcliffe DVA, McLarty DG, Rodger Jc, Ratcliffe JC. Thyroid function in adults with Down Syndrome. *J Clin Endocrinol* 44: 453-458, 1977.

14. Vladutiu AO, Chun TC, Victor A, Gienau L, Bannerman RD. Down syndrome and hypothyroidism: a role for thyroid autoimmunity? *Lancet* 323: 1416 (letter), 1984.

15. King SL, Ladda RL, Kulin HE. Hypothyroidism in an infant with Down' syndrome. *Am J Dis Child* 132: 96-97., 1978.

16. Sharav T, Landau H, Zadik Z, Einarson R. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormon response to thyrotropin-releasing hormon stimulation in Down syndrome. *Am J Dis Child* 145: 172-175, 1991.

17. Franceschi C, Cihiricolo M, Licastro F, Zannotti M, Masi M, Mocchegiani E, Fabris N. Oral zinc supplementation in Down syndrome: restoration of thymic endocrine activity and some immune defects. *J Ment Def Res* 32: 168-181, 1988.

18. Doley E, Deuster PA, Solomon B, Trostman UH, Wartopsky L, Burman KD. Alteration in zinc and magnesium metabolism in thyroid disease. *Metabolism* 37: 61-67, 1988.

19. Napolitano G, Palka G, Lio S, Bucci I, De Remigs P, Struppidl L, Monaco F. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? *Ann Genet* 33: 9-15, 1990.

