

Çocukluk çağının gizli tehlikesi; subklinik hipotiroidi

Insidious danger in childhood era's; subclinical hypothyroidism

Ayşegül Alpcan¹, Ayça Törel Ergür², Serkan Tursun³

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinoloji BD, Kırıkkale

³Özel Ankara Çankaya Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

Geliş Tarihi : 21.03.2016

Kabul Tarihi: 30.03.2016

DOI: 10.21601/ortadogutipdergisi.293272

Öz

Tiroid hormonları; santral sinir sistemi gelişimi, büyüme, gelişme, vücut ısısı regülasyonu, lipit, karbonhidrat ve enerji metabolizması, iskelet sistemi üzerinde önemli role sahiptir. Diğer yünden çocukluk çağında santral sinir sistemi myelinizasyonunda görevli olduğu için önemi farklıdır. Subklinik hipotiroidi, serum tiroid stimulan hormon seviyesinin orta düzeyde artması ile birlikte serum tiroid hormon seviyelerinin normal referans laboratuvar aralığında olmasıdır. Çocuklarda %2 oranında görülmektedir. Etiyolojisinin büyük bir kısmını otoimmün tiroidit ve iyot eksikliği oluşturmaktadır. Asemptomatik olguların zamanında tanımlanması ve tedavisi önemlidir. Olgularda guatr, büyüme-gelişme geriliği veya duraksaması, ders başarısında azalma, negativizm, depresyon, obezite, demir eksikliği anemisi, dislipidemi, kemik yaşı geriliğinde levotiroksin tedavisi başlanması uygundur.

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı, subklinik hipotiroidizm

Abstract

Thyroid hormones have an important role on the central nervous system, growth, development, body temperature regulation, metabolism of lipid, carbohydrate and energy, musculoskeletal system. The other hand, it has a different importance for its role in the myelinization of the central nervous system during the childhood period. Subclinical hypothyroidism (SH), is diagnosed when peripheral thyroid hormone levels are within normal reference laboratory range but serum thyroid-stimulating hormone levels are mildly elevated. Prevalance of subclinical hypothyroidism in chilhood is seen about %2. The majority of its etiology is due to the autoimmune thyroiditis and iodine deficiency. It is important to diagnose and treat the asymptomatic cases in a timely manner. Thyroxin treatment should be started if goiter, growth velocity is slowed down, decline in school success, negativism, depression, obesity, refractory iron deficiency anemia dyslipidemia, bone age retardation.

Keywords: Childhood, subclinical hypothyroidism

Giriş

Tiroid hormonları ve metabolik etkileri: Tiroid hormonları, santral sinir sistemi gelişimi, büyüme- gelişme, vücut ısısı regülasyonu, lipit, karbonhidrat, enerji metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde önemli rol sahibidir. Çocukluk çağında santral sinir sistemi myelinizasyonunda görevli olduğu için önemi farklıdır. [1]. Yapılan bir çalışma tiroid hormon eksikliğinin tedavi edilmediğinde günlük IQ'da 6 puanlık bir kayıp olduğu göstermiştir [2].

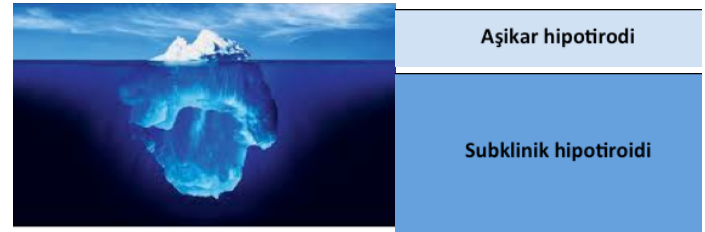
Serum T3 (triyodotironin) ve T4 (tiroksin) düzeyleri hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından kontrol edilmektedir. Tiroid bezinden salınan T4 ve T3, hipofizden salgılanan tirotropin (TSH) kontrolü altında sekrete olmaktadır. Serum T4 ve T3 düzeyinin azalmasıyla beraber hipotalamustan tirotropin salıverici hormon (TRH) salgılanır. TRH hipofiz bezini tiroid uyarıcı hormonu (TSH) salgılanması için uyarmaktadır [3]. TSH da, tiroid bezinin T4, T3 sentezlemesi ve depo dolaşımına salınmasından sorumludur. TSH salınımı serum tiroksin düzeyine bağlıdır. Artan tiroksin feedback ile TSH'nın hipofizden salgılanmasını baskılamaktadır. TSH pulsatil salınan ve diurnal varyasyon gösteren bir hormondur. TSH'nın düzeyleri yaşa, cinsiyete ve eşlik eden otoantikörlara göre değişiklik göstermektedir [4]. Birçok çalışmada TSH'nın üst sınırı 4,2m UI/L alınmaktadır (Tablo1) [5-8].

Tablo1. Yaşa göre tiroid hormon düzeyleri

Term yenidoğan 4. gün	1,3-16mU/L
Süt çocuğu 1-12 ay	0,9-7,7 mU/L
Prepuberte	0,6-5,5 mU/L
Puberte	0,5-4,8 mU/L
Serbest T3	
Çocuk ve erişkinlerde...	200-400pg/dl
Serbest T4	
Term yenidoğan 3. gün	2,0-4,0 ng/ml
Süt çocuğu .1-12 ay	0,9-2,6 ng/ml
Prepuberte	0,8-2,2 ng/ml
Puberte	0,8-2,3 ng/ml

Tanım

Tiroid hormonlarının yaş ve cinsiyete göre olması gereken değerden düşük olması hipotiroidi, yüksek olması hipertiroidi olarak tanımlanır (Tablo1). Akılda tutulması gereken, sıklıkla gözden kaçan başka bir konu ise subklinik hipotiroidizmdir (SH) [9]. Çocukluk çağında oluşturabileceği sonuçlar nedeniyle erişkinden çok farklı bir öneme sahip olan bu durum iceberg altındaki kısım olduğu için daha tehlikelidir. Gizli seyretmesi nedeniyle çocuklarda ciddi olumsuz etkilere yol açmaktadır (Şekil1) [7-9]. Subklinik hipotiroidizm serum TSH seviyesinin orta-hafif düzeyde (genelde 5-10 mIU/L) artması ile birlikte serum tiroid hormon seviyelerinin normal olması ile karakterizedir [7-10].



Şekil 1. Çocuklarda hipotiroidizmin durumu

Marwaha ve arkadaşlarının Hindistan'da yapılmış iki çalışmada beş ile onaltı yaş arası çocuklarda TSH'nın ortalama değeri 3,17 mIU/L, 97 persentil değeri 7,5 mIU/L ölçüldüğü belirtilmiştir [11-12].

Amerikan Endokrinoloji Derneği ve Amerikan Tiroid Derneği tarafından 2005 yılında TSH seviyelerinin 4,5-5 mIU/L arasında tutulması gerektiği açıklanmıştır [10].

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın (NHANES III; National Health and Nutrition Examination Survey) 1327 adolesan ile yaptığı çalışmada %1,7 SH tespit etmiştir [13]. Genel olarak yayınlarda ise çocuklarda %2 erişkinlerde ise %1-10 arasında tespit edilmiştir [4,13,16]. Hindistan'da Marwaha'nın 39961 çocuk ile yaptığı çalışmada %6,1 SH tespit edilmiştir [12]. Lazar ve ark. retrospektif analizlerinde 6 ay ve 6 yaş arasında TSH değeri 5,5-10 mIU/L olan çocukların oranı %2,9 olarak bulunmuştur [16].

Etiyoloji

Subklinik hipotiroidinin etiyolojisinin büyük bir kısmını (%50-80) otoimmün tiroidit oluşturmaktadır. Bu olgularda tiroid otoantikörleri yüksektir. Nadiren TSH reseptör antiko-ru varlığı da olabilir. Önemli nedenlerden biri de iyot metabolizması ile ilgili olandır. İyotun hem eksikliği hem de fazla alımı ile tiroid sentezi bozulmakta ve SH'ye yol açmaktadır [17,18]. Aşırı iyot maruziyetine en tipik örneklerden biri yenidoğanların göbek temizliğinde iyot içeren solüsyonların kullanılması sonucunda oluşan subklinik hipotiroididir [19]. Diğer risk faktörleri olarak sigara kullanımı, siyah ırk, çevresel faktörlerden soğuk yerde yaşam da sayılabilir [20-21]. Diğer nedenler Tablo 2'de verilmiştir [3,22,23].

Tablo 2. Subklinik hipotiroidi nedenleri

- İyot eksikliği
- Otoimmünite (Hashimoto, Çölyak hastalığı..)
- Obezite
- Genetik nedenler (TSH reseptör mutasyonu,..)
- Sendromlar (Down sendromu, Williams Sendromu,..)
- İlaçlar (amiodaron, lityum, sülfonamidler, antitiroid ilaçlar)
- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, hemakromatozis, tümör,..)
- Laboratuvar hatası

Dual oksidaz 2 (DUOX2) geninde missense mutasyon, fosfodiesteraz 8B gen mutasyonu, tiroid peroksidaz mutasyonları, TSH yükselmesine neden olarak SH kliniği oluşturabilirler [24-26]. Doğumsal hastalıklarla da birliktelik gösterilmiştir [14]. Down sendromlu hastaların %32'sinde, Williams sendromlu hastaların üçte birinde SH tanımlanmıştır [16,17]. Tip 1 diyabet de tiroid disfonksiyonları için predispozan bir faktördür. Soliman ve ark. Tip 1 diyabetli hastalarda (ortalama yaş 10) %11,2 oranında subklinik hipotiroidi tespit edildiğini belirtmiştir [18].

Klinik ve semptomatoloji

Olgularda çoğu zaman klinik ve semptom tespit edilmese de bazı olgularda guatr, okul başarısında düşüklük, gelişme geriliği, boy ve kilo persentil kaybı, refrakter demir eksikliği anemisi, kolesterol metabolizmasında bozukluk gibi ciddi bulgular gözlenebilmektedir [1-4]. Çocuklarda negativizm, panik atak, depresyon, dikkat dağınıklığı subklinik hipotiroidinin habercisi olabilir [6,27].

Wu ve ark.'nın yaptığı çalışmada SH'li adölesanlarda kog-

nitif fonksiyonların, subklinik hipertiroidili adölesanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir [13]. Subklinik hipotiroidili hastalarda panik atak, depresyon, dikkat dağınıklığı, hafıza bozukluğu gibi nörolojik problemler de tanımlanmıştır. Törel Ergür ve arkadaşlarının yaşları 7 ile 17 yaş arasında değişen 20 SH'li hastada uyguladığı WISC-R testinde, stroop testi skorlarının belirgin düşük olduğu gösterilmiştir ki bu da dikkat eksikliğini destekler niteliktedir [27]. Aijaz ve ark. yaptıkları çalışmada SH'li hastalarda dikkat dağınıklığının, sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğunu saptamışlardır [4]. İlginç olarak aynı çalışmada levotiroksin (LT4) tedavisinin nöro-kognitif performans üzerinde belirgin etki yapmadığı savunulmuştur.

İzlem ve Tedavisi

Çocukluk çağı SH'li olguların tedavisinde halen ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tarama testlerinin son zamanlarda yaygınlaşması sonucunda saptanan SH'li olgu sayısı, özellikle genç yaş grubunda belirgin artış göstermiştir [28]. Fakat hastalığın tedavisi için çocuk endokrinologları arasında halen uzlaşma yoktur. Çocukluk çağı SH'nin tedavi edilmediği takdirde aşikar hipotiroidiye gidebilme olasılığı oldukça yüksektir. Özellikle yaşamın ilk yılında tedavi edilmeyen olgularda aşikar hipotiroidi ve bunun sonucunda da büyüme-gelişme geriliği ve nörokognitif disfonksiyon oluşma olasılığı akılda tutulmalıdır. Bu nedenle serbest T4 seviyesinin düşük olup TSH seviyesi 10-20mIU/L arasında olan olguların tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüşler yoğunlaşmaktadır [10,29].

Prematürelde gözlenen geçici hipotiroidiseminin tedavisi tartışmalıdır. Ancak düşük T4 düzeyleri ile gelişme geriliği ve serebral palsi arasında bir ilişki de gösterilmiştir [30]. Bir çalışmada 27 haftadan küçük olan prematürelere LT4 verilmesi Bayley zihinsel gelişim skorunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına yol açmıştır [31].

İtalya'da bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan (guatrı olmayan ve tiroid antikörleri negatif olan) 5 ile 15 yaş arası 92 çocuk tedavi verilmeden takip edilmiş. Bu çocuklardan 6 tanesinde ilk 6 ay içinde, 16 tanesinde 6-12 ay içinde, 22 tanesinde 12-24 ay içinde TSH düzeyleri normal seviyeye ulaşmış. Hastalardan 54'ünde TSH seviyesi 5-10 mIU/L arasında kalmış, 11 hastada ise TSH 10mIU/L'nin üstüne çıkış göstermiştir. İzlem esnasından bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi semptomları ortaya çıkmamıştır [6].

Moore çalışmasında yaşları 10 ile 18 arası olan 18 hafif-or-

ta derece TSH yüksekliği olan, otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği (tiroid antikorları pozitif) normal T4'lü, guatrı olmayan çocuğu takip ettiğini belirtmiş. Bu çocuklardan 11 tanesi tedavisiz takip edilmiş. Çocuklardan 7 tanesine ise 5-10 yıl boyunca tedavi verilmiş ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra test yapılmış. Bu 7 hastanın TSH'sı normal bulunmuş. Tedavi almayan hastalardan 10'unda hafif TSH yüksekliği devam etmiş, yalnız 1 hastada TSH yüksek, T4 düşük seyretmiştir. Tedavi alan 3 hastada (TSH değerleri 50mIU/L iken) izlemde TSH değeri (3-10mIU/L arası) gerilediğini belirtmiştir [32].

İtalya'da otoimmün tiroid hastalığıyla birlikte subklinik hipotiroidisi olan fakat klinik şikayeti olmayan çocuklarda yapılan çalışmada TSH değeri üst limitin 2 katı ve üstü kadar artmış 55 hastaya tedavi verilmiş. Bu hastaların %29'unda hafif yükseklik devam etmiş, %29 hastada normal sınıra dönmüş, %42 hasta ise normal sınırın 2 katının üstünde devam etmiş. Tedavi ile artan TSH değerinin, aşikar hipotiroidi ile bağlantısı açıklanamamış. Artan tiroid volümü ve antiroid antikorların tiroid fonksiyonlarını bozduğu düşünülmüştür [33].

Başka bir çalışmada subklinik hipotiroidili 30 çocuğa tiroksin tedavisi başlanılmış. Tedavi esnasında tiroksin dozu giderek azaltılmış ve izlenen hastaların 14'ünde TSH 5 mIU/L altına düşmüş, 12 hastada TSH 5-9.9 mIU/L arasında seyretmiş, 4 hastada 10-15mIU/L arasında seyretmiş. Bu 30 hastanın hiçbirinde tedavinin kesiminden sonra TSH yüksekliği başlangıç TSH değerinden daha yüksek olmamış ve hiçbirinde hipotiroidi semptomu gelişmediği belirtilmiş [34].

Sonuç olarak; laboratuvar tetkikleri SH ile uyumlu bir çocuk olguda guatr, büyümede yavaşlama, negativizm, depresyon, ders başarısında düşme, obezite semptomlarının yanı sıra demir tedavisine dirençli anemi, dislipidemi, kemik yaşı geriliği mevcutsa LT4 tedavisi başlanmalıdır [22]. Subklinik hipotiroidi saptanan çocuk olgular 3-6 ay aralarla düzenli izlenmelidir. Tiroksin tedavisi esnasında, özellikle infant ve küçük çocuklar daha sık izlenmeli, izlem sırasında büyüme-gelişme ve kemik yaşı değerlendirilmeli, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri takibi yapılmalıdır [10].

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13:1005-1012
2. Murphy NC, Diviney MM, Donnelly JC et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism on IQ in 7- to 8-year-old children: A case-control review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:459-463
3. D. S. Cooper and B. Biondi. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*, 2002;379:1142-1154
4. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord.* 2006;6:2
5. M. Cerbone, C. Bravaccio, D. Capalbo et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2011; 164:591-597
6. Wasniewska M, Salerno M, A. Cassio et al., Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *European Journal of Endocrinology*, 2009; 160:417-421
7. M. W. Kuiper and E. J. van der Gaag. Subclinical hypothyroidism in children can normalize after changes in dietary intake. *Food and Nutrition Sciences*, 2012;3:411-416
8. A. Rapa, A. Monzani, S. Moia et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 2009;94:2414-2420
9. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL. Congenital hypothyroidism. *Current Paediatrics* 2004;14:422-429.
10. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* Epub 2010 Jun 13
11. Marwaha RK, Tandon N, Desai AK, Kanwar R, Aggarwal R, Sastry A, et al. Reference range of thyroid hormones in healthy school-age children: Country-wide data from India. *Clin Biochem.* 2010;43:51-56.
12. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Grewal K, Aggarwal R, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2008;68:369-374.
13. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006; 19;6:12.

14. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278.
15. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-2599.
16. L. Lazar, R. B. D. Frumkin, E. Battat, Y. Lebenthal, M. Phillip, and J. Meyerovitch, Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009;94:1678-1682
17. Kim YA, Park YJ. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;20-29.
18. Azam HD, Hayat Z, Fida Z, Khan I. Subclinical hypothyroidism in patients with non specific symptoms. *J Med Sci*. 2010;18:191-193
19. Chee YY, Wong KY, Low L. Review of primary hypothyroidism in very low birthweight infants in a perinatal centre in Hong Kong. *J Paediatr Child Health*. 2011;824-831
20. Cho NH, Choi HS, Kim KW, Kim HL, Lee SY, Choi SH, Lim S, Park YJ, Park do J, Jang HC, Cho BY. Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function. *Clin Endocrinol* 2010;73:264-70.
21. Choi HS, Park YJ, Kim HK, Choi SH, Lim S, Park DJ, Jang HC, Cho NH, Cho BY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in two population based-cohort: Ansung and KLoSHA cohort in Korea. *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3:32-40.
22. Shriram M, Sridhar M. Subclinical hypothyroidism in children. *Indian Pediatr*. 2014;51:889-895.
23. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, Roti E. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:197-208
24. De Marco G, Agretti P, Montanelli, Dicosmo C, Bagattini B, De Servi M, et al. Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1335-1339.
25. Grandone A, Perrone L, Cirillo G, Di Sessa A, Corona AM, Amato A, et al. Impact of phosphodiesterase 8B gene rs4704397 variation on thyroid homeostasis in childhood obesity. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:255-260.
26. Turkkahraman D, Alper OM, Aydin F, Yildiz A, Pehlivanoglu S, Luleci G, et al. Final diagnosis in children with subclinical hypothyroidism and mutation analysis of the thyroid peroxidase gene (TPO). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:845-851.
27. Ergür A.T, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar E.E, Sancak T. Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012; 4: 21-24
28. Gawlik A, Such K, Dejner A, Zachurzok A, Antosz A, Malecka-Tendera E. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant? *Int J Endocrinol*. 2015 e pub.
29. Papi G, Uberti ED, Betterle C: Subclinical hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2007;14: 197-208.
30. Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, Watabe Y, Kuribayashi R, Arisaka O. Thyroxine for transient hypothyroxinemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatr Int*. 2011;53:463-467
31. Dilli D, Eras Z, Andiran N, Dilmen U, Sakrucu ED. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18-24 months. *Indian Pediatr*. 2012;49:711-715
32. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 1996;150:293-297
33. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Journal of Pediatrics*. 2006;149:827-832.
34. Kaplowitz PB, Mehra R. Outcome of children with presumed hypothyroidism when selectively taken off thyroid hormone. In: *Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Endocrine Society*; June 2009; Washington, DC, USA.

Sorumlu Yazar: Ayşegül ALPCAN

Yeşilvadi mah. 391. Sk Güventürk Sitesi, A blok 79/26, Yahşihan, Kırıkkale

İletişim: E-mail: ozcalk@yahoo.com