26.
BÖLÜM

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Vildan KÜÇÜKSÜMBÜL[1]

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi yenidoğanda en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur ve önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenidir (1). 2000 ile 4000 canlı doğumda bir görülen konjenital hipotiroidi, çoğunlukla doğumda bulgu vermemektedir. Tarama programları bu açıdan önemlidir (2). Ülkemizde 2006 yılı Aralık ayından itibaren yenidoğan bebeklerde topuk kanında TSH ölçümü ile konjenital hipotiroidi taraması yapılmaktadır (3).

ETİYOLOJİ

Konjenital hipotiroidi kalıcı ve geçici olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kalıcı konjenital hipotiroidi olgularının %85'ini tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarını içeren tiroid disgenezisi oluştururken, %10-15'ini hormon biyosentezindeki bozukluları kapsayan tiroid dishormogenezisi oluşturmaktadır (4). Konjenital hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri Tablo 1 de özetlenmiştir (5).

KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Primer Hipotiroidizm

Tiroid Disgenezisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişim bozukluklarını kapsar. Kızlarda görülme oranı erkeklere göre iki kat daha fazladır. Ektopik tiroid olguların 2/3'ünü, tiroid agenezisi ve tiroid hipoplazisi 1/3'ünü oluşturur. Çoğu sporadiktir. %2-5'ini ailesel olgular oluşturur. Ailesel hipotiroidi nedeni olarak tiroid bezi gelişiminde rol olan transkripsiyon faktörleri TTF-1/NKX2.1, TTF-2/FOX-E1, NKX2.5 ve PAX8 gibi genlerdeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (6).

Tiroid Dishormogenezisi

Tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar konjenital hipotiroidi nedenlerinin %10-15'ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif kalıtılırlar. Guatr genellikle bulunur ancak kompansasyon gelişen inkomplet defektlerde hipotiroidi gelişimi gecikebilir. İyot transport defekti (sodyum-i-

[1] Uzm. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, vildanbastas@hotmail.com

Tedavide ilk seçenek olarak oral levotiroksin kullanılmaktadır. Sabahları aç olarak tek doz alınması önerilmektedir. Önerilen başlangıç dozu 10-15mcg/kg/gün, toplamda ise 37,5-50 mcg/gün'dür. Tedavi başlanan hastalar belirli aralıklarla serum sT4, T4 ve TSH düzeyleri ile takip edilmelidir. Takipte serum sT4, T4 düzeylerinin yaşa göre üst sınırlarda tutulması, TSH değerlerinin <5 mU/L düzeylerinde tutulması hedeflenir. Tedavi başlangıcından 2-4 hafta sonra ilk izlem yapılmalıdır. Daha sonra ilk 6 ayda 1-2 ayda bir, 6ay–3 yaş aralığında 3-4 ayda bir, 3 yaşından itibaren büyüme tamamlanana kadar 6-12 ayda bir izlem önerilmektedir. Doz değişimi yapılması durumunda ise her değişimden 4 hafta sonra kontrol önerilir. Bu izlemlere büyüme tamamlanana kadar devam edilmelidir (32).

Yüksek doz levotiroksin tedavisi sırasında kranial süturların erken kapanması ve buna bağlı kraniosinostoz, huzursuzluk, davranış problemleri gibi komplikasyonlarla karşılaşılabileceğinden dikkatli olmak gerekmektedir (33).

SONUÇ

Konjenital hipotiroidi tarama programları ile erken saptanabilmektedir ve tedaviye erken başlanması ile nörolojik prognoz doğrudan ilişkilidir. Başlangıç T4 düzeyi, etiyoloji, kemik maturasyonu, tedavi başlangıç zamanı ve dozu, ailenin tedavi uyumu prognostik faktörler arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Razi MS, Agroiya P, Gupta K. Congenital hypothyroidism. *Indian J Endocr Metab* 2015;19:221-7.
2. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:175–187.
3. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:73–79.
4. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. Curr.Opin.Pediatr. 2001/8;13:364-72
5. Rastogi, M.V. and S.H. LaFranchi, Congenital hypothyroidism. Orphanet journal of rare diseases, 2010. 5(1): p. 17.
6. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab 2001/5;86:2009-14
7. Biebermann H, Schoneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Gruters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *JClinEndocrinolMetab.* 1997;82(10):3471–3480.
8. Lania AG, Mantovani G, Spada A. Mechanisms of disease: Mutations of G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine diseases. Nature Reviews Endocrinology. 2006;2(12):681-93.
9. Cinaz, P., et al., Çocuk Endokrinolojisi, ed. P. Cinaz. 2014, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 283-345.
10. Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. Annals of clinical biochemistry. 2006;43(6):431-40.
11. Moreno, J.C., et al., Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. New England Journal of Medicine, 2002. 347(2): p. 95-102.
12. Kopp, P., Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2000. 1(1-2): p. 109-121.
13. Clifton-Bligh, R.J., et al., Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. Nature genetics, 1998. 19(4): p. 399.
14. Pohlenz, J., et al., Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. The Journal of clinical investigation, 2002. 109(4): p. 469-473.
15. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. New England Journal of Medicine. 1999;341(8):549-55.

16. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2002;29(2):S404-S16.
17. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, Onigata K, Fugazzola L, Refetoff S, Persani L. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;**93**(2):605–610.
18. Vulsma, T., M.H. Gons, and J.J. de Vijlder, Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. New England Journal of Medicine, 1989. 321(1): p. 13-16.
19. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289:1171.
20. Law, W., et al., Congenital hypothyroidism in Wales (1982–1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. Clinical endocrinology, 1998. 48(2): p. 201-207.
21. Skordis, N., et al., High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005. 18(5): p. 453-462.
22. Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;1291-8.
23. Simpser, T. and R. Rapaport, Update on some aspects of neonatal thyroid disease. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2010. 2(3): p. 95.
24. Ovalı P . Yenidoğan Taramaları. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2019; 11(4): 193-199.
25. Léger J, Olivieri A, Donaldson MD, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):363-384.
26. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. Thyroid. 2000. 10(8): p. 693-5.
27. Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, LaFranchi SH. Detecting Congenital Central Hypothyroidism by Newborn Screening: Difficulty in Distinguishing from Congenital Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. Horm Res Paediatr. 2017;88(5):p.331-338.
28. Niu D, Hwang B, Tiu C, Tsai L, Yen J, Lee N, et al. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dyshormonogenetic congenital hypothyroidism. Acta Paediatrica. 2004;93(10):1301-6.
29. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. American journal of diseases of children. 1988;142(2):214-6.
30. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2004;114(6):e683-e8.
31. Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2004;144(5):p.643-7.
32. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on genetics, American Thyroid Association, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothroidism. Pediatrics. 2006; 117:2290.
33. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB. Cognitive development in congenital hypothyrodism: is overtreatment a greater threat than undertreatmen? J Clin Endrocrinol Metab. 2013;98(11):4499-506.