

## Bölüm 5

# ÇOCUK VE ADOLESANLARDA HASHİMOTO TİROİDİTİ

Özlem KORKMAZ<sup>1</sup>

Hashimoto tiroiditi (HT), çocuk ve adolesanlarda en yaygın görülen otoimmün endokrin hastalıklardan biridir (Radetti, 2014). İlk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tiroid bezinde büyüme olan 4 kadında tanımlanmıştır (Hashimoto & ark., 1912). Tiroid bezinin T ve B hücreleri aracılı lenfositik infiltrasyonuna bağlı tiroid foliküllerinin otoimmün harabiyeti ile karakterizedir. Etiyopatogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak sıklıkla aynı aile üyelerini etkilemesi ve monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle genetik bir yatkınlık zemininde çeşitli çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Cinsiyet, viral enfeksiyonlar, travma, ilaçlar, iyot alımı, ve stresin tiroide karşı gelişen otoimmüniteyi tetiklediği belirtilmektedir (Effraimidis & Wiersinga, 2014; Teng & ark., 2011). Etiyolojiye dayalı olarak HT, Primer ve sekonder olmak üzere 2 formda sınıflandırılmaktadır (Caturegli, De Remigis & Rose, 2014).

### Primer Form

Primer HT, en sık görülen tiroidit formudur ve nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Klinik olarak, en sık görülen bulgu tiroid bezinin genişlemesidir (guatr). Patogenezden tiroid bezinin belirgin lenfositik infiltrasyonu sorumlu tutulmaktadır. Primer formun, Tip 1 diabetes mellitus, sjögren sendromu, otoimmün poliglanduler sendromlar, diğer tiroid hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Konturek & ark., 2013).

### Sekonder Form

Sekonder HT, tiroidite neden olan etiyolojik ajanın net olarak tanımlandığı formudur. Hepatit C enfeksiyonlarında kullanılan interferon –alfa ile son yıllarda kullanımı artan kanser immunoterapisi ve lityum kullanımı gibi otoimmüniteyi tetikleyen iatrojenik nedenler sorumlu tutulmaktadır (Mandac & ark., 2006). Diyetle alınan iyot miktarının fazla olmasının immunomodülatör etkisi nedeniyle HT görülme riskini arttırdığı belirtilmektedir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi, Dr.Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, ozlem-korkmazz@hotmail.com

## TEDAVİ

Sadece tiroid otoantikör pozitifliği olan ancak tiroid fonksiyonları normal olan olguların tedavisiz 6-12 ay arayla izlemi önerilmektedir. HT tanılı olgularda aşırı hipotiroidizm gelişmişse tiroid hormon replasman tedavisi başlanılmamıştır. Tedavide levotiroksin sodyum, 1-3 yaş arası 4-6 µg/kg, 3-10 yaş arası 3-5 µg/kg, 10-16 yaş arası 2-4 µg/kg başlangıç dozu olarak verilmelidir. Yarılanma ömrü yedi gündür ve günlük tek doz olarak sabahları kahvaltıda yarım saat önce alınması önerilmektedir. Subklinik hipotiroidizmde ise tedavi tartışmalıdır. TSH düzeyi 10 µU/ml üzeri olan olgularda tedavi başlanması önerilmektedir. 3 yaşından büyük olgularda 5-10 µU/ml arasında olan TSH düzeylerinin, normal FT4 varlığında izlem önerilmektedir. 3 yaşına kadar olan olgularda ise nöron gelişimi halen devam ettiği için TSH 5-10 µU/ml arasında devam eden olgularda tedavi başlanabileceği yönünde yaklaşımlar bulunmaktadır. Sınırdaki TSH yüksekliği olan olgularda kesin tanımlamadan önce TSH'nin pulsatil salınımı olduğu ve stres, soğuk, örneklem alınmadan önceki geceki uyku durumu gibi ekzojen faktörlerden etkilenebileceğinin göz önüne alınması ve ek bir örnekle tekrar değerlendirme yapılması önerilmektedir (Lafranchi, 1992; Radetti, 2014).

Ötiroidizmi ve büyük guatrı olan olgularda tedavi verilmesi tartışmalıdır. 6 ay süreyle levotiroksin sodyum tedavisi (3 µg / kg / gün veya 120 µg / m<sup>2</sup>/g) verilmesi denenebilir. Ancak tedavi sonuçlarının çelişkili olduğu bildirilmektedir.

Selenyum tedavisinin, immunmodülatör ve antioksidan etkisi ile tiroid bezini otoimmün hasardan korumak için kullanılabilirliği belirtilmektedir, Ancak literatürde randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Selenyum tedavisi gibi alternatif tedavi yöntemleri ile ilgili çocukluk çağında daha fazla veriye ihtiyaç vardır (Duntas 2010; Stranges & ark., 2007).

Cerrahi tedavi, bası semptomları olan büyük guatr varlığında, malign nodüllerde ve lenfoma gelişmişse önerilmektedir (Caturegli & ark., 2013).

## KAYNAKLAR

1. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 13 (4-5):391-397. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
2. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. (2013). Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*, 23 (2), 142-50. Doi: 10.1089/thy.2012.0554.
3. Chaudhuri A, Behan PO. (2003). The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem*, 10(19):1945-1953.
4. Comotis R, Faucher L, Lafleche L.(1995). Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med*, 155:1404- 1408.

5. Corrias A, Cassio A, Weber G, et al.(2008). Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162:526-531. Doi: 10.1001/archpedi.162.6.526.
6. De Vries L, Bulvik S, & Phillip M. (2009). Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of Disease in Childhood*, 94(1), 33–37. Doi:10.1136/adc.2007.134841.
7. Duntas LH: Selenium and the thyroid: a close-knit connection.(2010). *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 5180–5188. Doi: 10.1210/jc.2010-0191.
8. Effraimidis G, Wiersinga WM. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*, 170 (6), 241-252. Doi: 10.1530/EJE-14-0047.
9. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, Sanchez-Madrid F, Gonzalez-Amaro R, Marazuela M. (2010). Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 953–962. Doi: 10.1210/jc.2009-1719.
10. Fisfalen ME, Palmer EM, van Seventer GA et al.(1997). Thyrotropin receptor and thyroid peroxidase specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 3655.
11. Fiore E, Latrofa F, Vitti P.(2015). Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J*, 4:26–35.
12. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB.(1994). Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med*, 330:466.
13. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. (2015). Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 172 (1), 9-21. Doi: 10.1530/EJE-14-0295.
14. Giorgio Radetti.(2014). Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Paediatric Thyroidology*. Endocr Dev. Szinnai G (ed), vol 26 (pp 158–170). Basel, Karger.
15. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. (2009). Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 1853–1878. Doi: 10.1210/jc.2008-2291.
16. Grubeck –Loebenstein B, Buchan G, et al.(1989). Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin- 6. *Clin Exp Immunol*, 77:324.
17. Hahsimoto H.(1912). Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir*,219–48.
18. Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al.(2000). Severe hypothyroidism caused by type 3iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*, 343(3):185-189.
19. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O.(2009). Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*, 265: 514–529. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x.
20. Kato I, Tajima K, Suchi T et al.(1985). Chronic thyroiditis as a risk factor for B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res*, 76:1085-1090.
21. Keskin M, Savas-Erdeve S, Aycan Z.(2016). Co-Existence of Thyroid Nodule and Thyroid Cancer in Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study. *Horm Res Paediatr*, 85:181-187. Doi: 10.1159/000443143.

22. Konturek A, Barczynski M, Wierzbowski W, Stopa M, Nowak W.(2013). Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*, 398:389–394. Doi: 10.1007/s00423-012-1021-x.
23. Lafranchi S. (1992). Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann*, 29:32-39.
24. Lee JH, Anzai Y.(2013). Imaging of thyroid and parathyroid glands. *Semin Roentgenol*, 48: 87–104. Doi: 10.1053/j.ro.2012.09.003.
25. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al.(2009). Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int*, 59: 636–641. Doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x.
26. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y.(2006). The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, 43: 661–672.
27. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, et al. (2006). Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest*, 116 (10), 2622-2632.
28. Mincer DL, Jialal L. Hashimoto thyroiditis. (2018). StatPearls Publishing 2018 Oct 27. [Internet]. Treasure Island (FL).
29. Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE. (2003). Thyroiditis. *N Engl J Med*, 348:2646-2655.
30. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S.(2006). Study group for thyroid diseases of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetes (SIEDP/ISPED): the natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*, 149:827–832.
31. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. (1975). Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*, 86: 675–682.
32. Rottem M. (2003). Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev*, 2 (2), 69-72.
33. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. (2007). Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann intern Med*, 147: 217–223.
34. Teng X, Shan Z, Chen Y, et al. (2011). More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*, 164 (6), 943-950. Doi: 10.1530/EJE-10-1041.
35. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43: 55–68.
36. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al.(2012). Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr*, 77: 36–40. Doi: 10.1159/000334640.
37. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. (2013). Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*, 12 (1), 39-45.