

# KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Dr. Elif Özsu

31.10.2019

On üç yaş üç aylık kız olgu nörometabolik hastalık olarak sevk edilmişti.

Hasta resmi



Ne görüyorsunuz?

## Hastanın geliş fizik bakışında:

- Boy 123 cm (-6,16SDS)
- VA: 53 kg (0,16SDS)
- Vücut kitle indeksi 35 (3,63 SDS )
- Kemik yaşı 8 yaş ile uyumlu olup epifiz hatlarında düzensizlik ve osteoproz
- Femur başı epifiz kayması yok
- Orantısız kısa boy, ileri derecede büyük dil,
- Eller ve ayaklarda ciddi ödem,

- Tüm ciltte önemli derecede kuruluk,
- Oldukça kaba bir ses
- Hareketlerde belirgin yavaşlık vardı.
- Yürümeyi reddediyor,
- Sırt bölgesinde yoğun kıllanması vardı .
- Kalp tepe atımı 40/dk

# Öyküsünde:

Yenidoğan döneminde tiroid bozukluğu saptandığı (agenezi?) ve ilaç başlandığı ancak 7 yıldır ilacını kullanmadığı öğrenildi



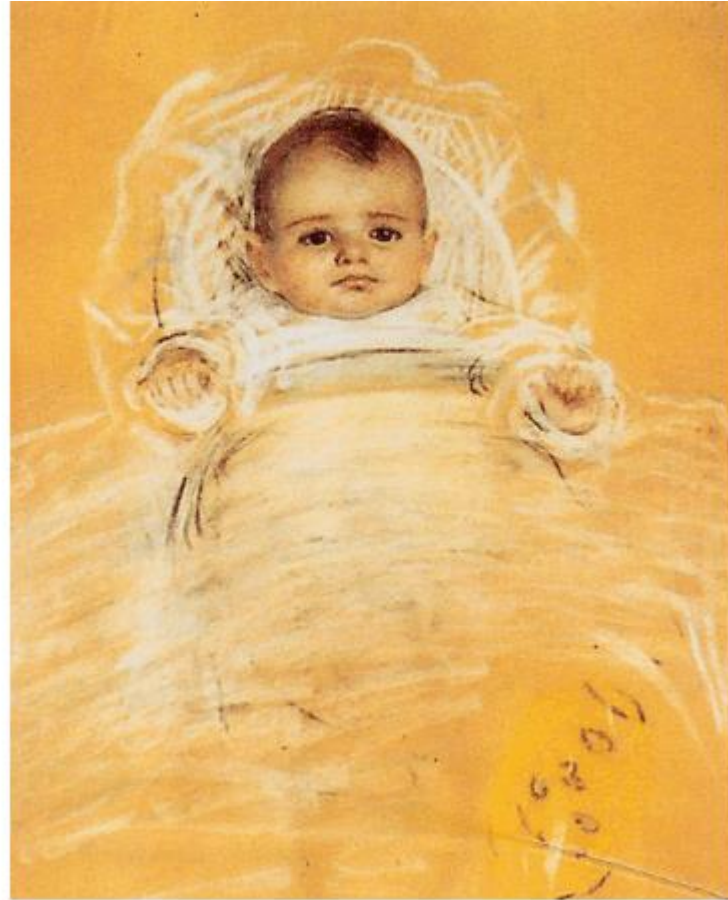
Tablo 1:Hastamızın laboratuvar değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
TSH (uIU/ml)	>100	0,3
Ft4 (ng/dl)	<0,3	1,5
Hbg (g/dl)	12	13
MVC (fl)	106	80
Ferritin (ng/ml)	70	65
B12 (pg/ml)	<150	203
Sedim (mm/saat)	50	70
Kolesterol (mg/dl)	411	147
TG (mg/dl)	644	122
AST (U/L)	100	36
ALT (U/L)	109	58
HbA1C( % )	6,7	5,41
D vitamini (ug/L)	4,34	?



Bu duruma sebep  
olan neden ???

**Mihri Müşfik (1886 – 1954) – Leyla Turgut Portresi, 1911-12**



# KH neden önemli ?

## Size sorularım

- 1. Neden taranmalı?
- 2. Ne ile taranmalı?
- 3. Hangi bebekler risk altında?
- 4. Hangi sonuç çıktığında hızla tedavi başlanmalı?
- 5. Görütüleme?
- 6. Tedavi izlemi nasıl olmalı?



CLINICAL REPORT

# Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism

Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Susan R. Rose, MD, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics

AMERICAN THYROID ASSOCIATION

Rosalind S. Brown, MD, and the Public Health Committee

LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY

***Pediatrics 2006;117;2290***

## Clinical Practice Guideline

HORMONE  
RESEARCH IN  
PÆDIATRICS

Horm Res Paediatr 2014;81:80-103

DOI: [10.1159/000358198](https://doi.org/10.1159/000358198)

***Horm Res Paediatr 2014;81:80***

## European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism

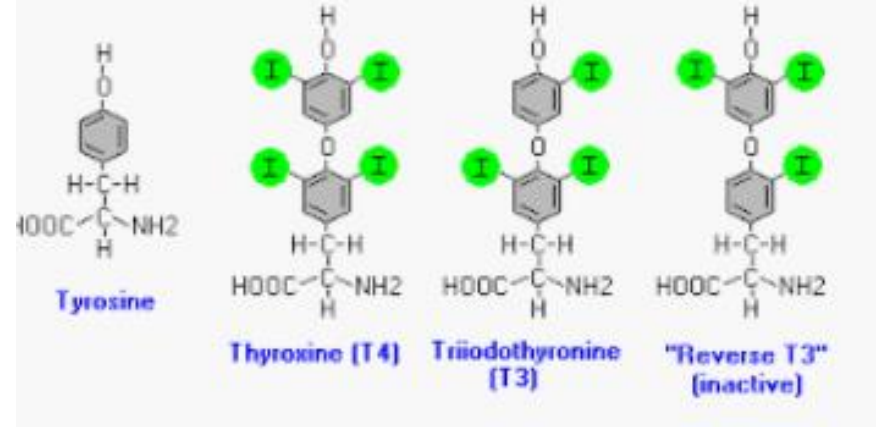
Juliane Léger<sup>a-c</sup> Antonella Olivieri<sup>d</sup> Malcolm Donaldson<sup>e</sup> Toni Torresani<sup>f</sup>  
Heiko Krude<sup>g</sup> Guy van Vliet<sup>h</sup> Michel Polak<sup>i</sup> Gary Butler<sup>j</sup> on behalf of  
ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPÆ, and the Congenital Hypothyroidism  
Consensus Conference Group



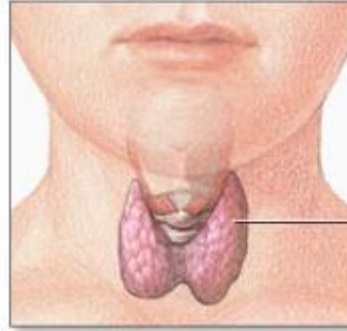
# Tiroid hormonu

✓ Tiroid hormonu erken nöro-gelişim için en önemli hormondur.

✓ KH tarama ile insidansı 1//2000-3000 taramadan önce yaklaşık 1/6700



İyot tutulumu



Thyroid gland

MIT ve DIT  
deiyodinasyonu

Thyroglobulin sentezi

Tg hidrolize olması t3-t4  
MIT ve DIT salınması

Mit ve DIT sentezi

MIT ve DIT T3 ve T4  
oluşturmak üzere  
birleşmeleri ve folliküler  
kolloid içinde  
depolanmaları

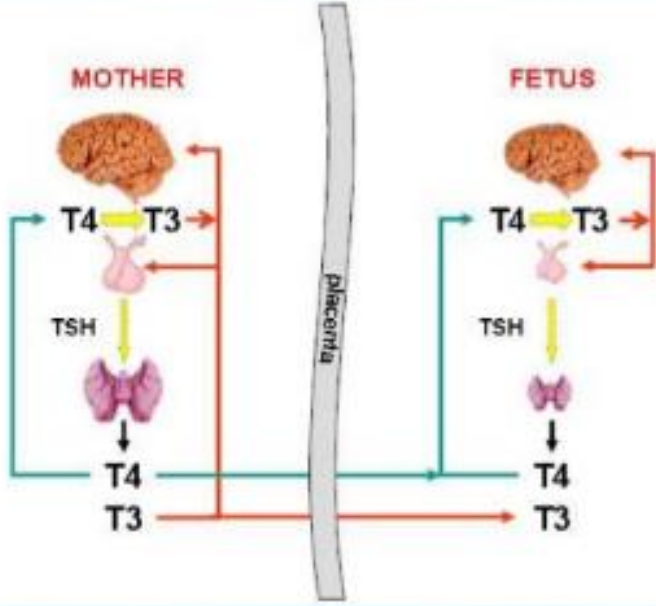


Tiroid hormon Döngüsü

# Tiroid Hormonu Etkileri

- **Merkezi sinir sisteminin gelişimi**
- **Büyüme ve gelişme üzerine etkileri**
- **Termojenik Etkileri**
- **Metabolik etkileri**

# Fetus ve Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları



✓ Doğuma yakın T3 düzeyi orta düzeyde artar, doğumdam hemen sonra ise T4-T3 konversiyonunun artmasıyla birlikte T3 düzeyinde belirgin artma olur.

✓ Doğumdan sonraki 30. dk'da TSH piki, onu izleyerek T4 ve T3 düzeylerinde ani bir artış meydana gelir.

- ✓ Fetal hipofiz-tiroid aksı annenin aksından bağımsız olarak gelişir.
- ✓ Placenta TSH geçemez, T3 ve T4 sınırlı miktarda geçer
- ✓ Fetal hipofiz ve tiroid 10-12 haftalar arasında gelişir, fakat tiroid hormon üretimini 18-20.haftalarda başlar.
- ✓ Daha sonra doğuma kadar T4 ve TSH düzeyleri giderek artar.
- ✓ Fetal T3 düzeyi gebelik boyunca düşüktür.

**Turgut Zaim (1906 – 1974) – Tosun**



# Kongenital Hipotiroidizm Tanımı

# Konjenital Hipotiroidizm Nedenleri

## Kalıcı

### Santral(sekonder)

(1/100.000)

- İzole veya panhipotitütarizm ile birlikte (pıt-1, PROP-1)

### Primer hipotiroidizm

- Ontogenez bozuklukları (%80-85)

- tiroid agenezisi
- tiroid hipoplazisi
- ektopik tiroid

- Dishormonogenez (%10)

Dishormonogenez / NIS defekti, TPO eksikliği, hidrojen peroksid jenerasyon bozukl., Tg eksikliği, Deiyodinaz eksikliği

TSH rezistansı/ TSHR defekti, G protein defekti

## Geçici

- ▶ İyot eksikliği
- ▶ İyot fazlalığı
- ▶ Maternal blokan antikor
- ▶ Maternal ilaç (PTU, metimazol, lityum, amiodaron)
- ▶ TSHR, TPO, DUOX2 heterozigot mutasyonları
- ▶ İdiopatik

# Dishormonogenesis

- ✓ Tiroid oksidaz mutasyonları:
  - ✓ Homozigot (kalıcı) veya heterozigot (geçici)
- ✓ İyot transport defekti
- ✓ Tiroid peroksidaz defekti
- ✓ Tiroglobulin sentez defekti
- ✓ Deiyodinasyon defekti



# Geçici Hipertirotropinemi

- ▶ Düşük (yetersiz) T4 → Hipotiroidi
  - ▶ Doğumda yetersiz T4 → Konjenital Hipotiroidi
  - ▶ **Birkaç ay ile yıl içinde düzelme → Geçici Hipotiroidi**
  
  - ▶ **Hayatın ilk 6-8 haftasında**
  - ▶ **ST4 N iken ↑ TSH (>10 mIU/L)**
  - ▶ **> 6-8 hafta → TSH < 6 mIU/L**
- } **Geçici TSH yüksekliği**
- ▶ **ST4 N, TSH ↑ → Subklinik hipotiroidi (erişkin terminoloji)**
  - ▶ **> 6-8 hafta / TSH > 6 mIU/L → Geçici? Kalıcı? Tedavi?**



# KH Sınıflaması

## 1. primer KH

Tiroid Disgenesiz

- Agaenezi
- Ektopi
- Hipoplazi

Tiroid

Dishormonogenesiz

## 2.Sekonder KH

İzole TSH eksikliği

Diğer hipofiz hormonlarla birlikte TSH eksikliği (TSH-Beta, TRH reseptör, IGSF1)

**1.Kompanse:** ft4 yaşa göre normal ya da alt sınırdadır

**2.Dekompanse :** ft4 yaşa göre düşük

**1.Kalıcı**

**2. Geçici olabilir**

(Hipertirotropine mi TSH 6-20 MIU/ML FT4:N )

**FT4 değerine göre**

Ağır <5 pmol/

Orta 5-10 pmol/l

Hafif >10-15 pmol/l

## YD döneminde > % 90 semptomsuzdur

Tanı Yaşı	Yüzde (%)
Birinci ay	10
<3 ay	35
< 1y	70
3-4 yaş	100

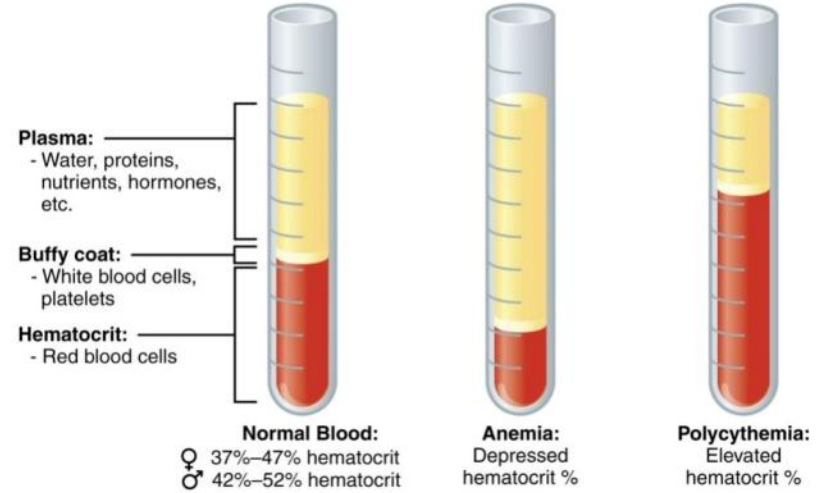
Doğumda KH bulguları belirsizdir.

Bulgular genellikle ilk haftalardan sonra ortaya çıkar.

# Yenidoğan Tarama neden önemli

- ✓ Erken tarama ile saptanan vakaların tedavisi zeka geriliđini önler.
- ✓ Taramada primer hipotiroidinin tüm tipleri belirlenmek istense de primer ağır hipotiroidiye bağlı morbidite daha fazla olduğu için TSH ile tarama yapılmaktadır.
- ✓ Örnek 48-72 saat sonra alınmalıdır.
- ✓ 2.kez örnek alınması gereken durumlar: ilk örneği 24.saatte alınanlar: (LBW) ve VLBW pretermiler YB ünitesinde yatan bebekler, aynı cinsiyetteki ikizler

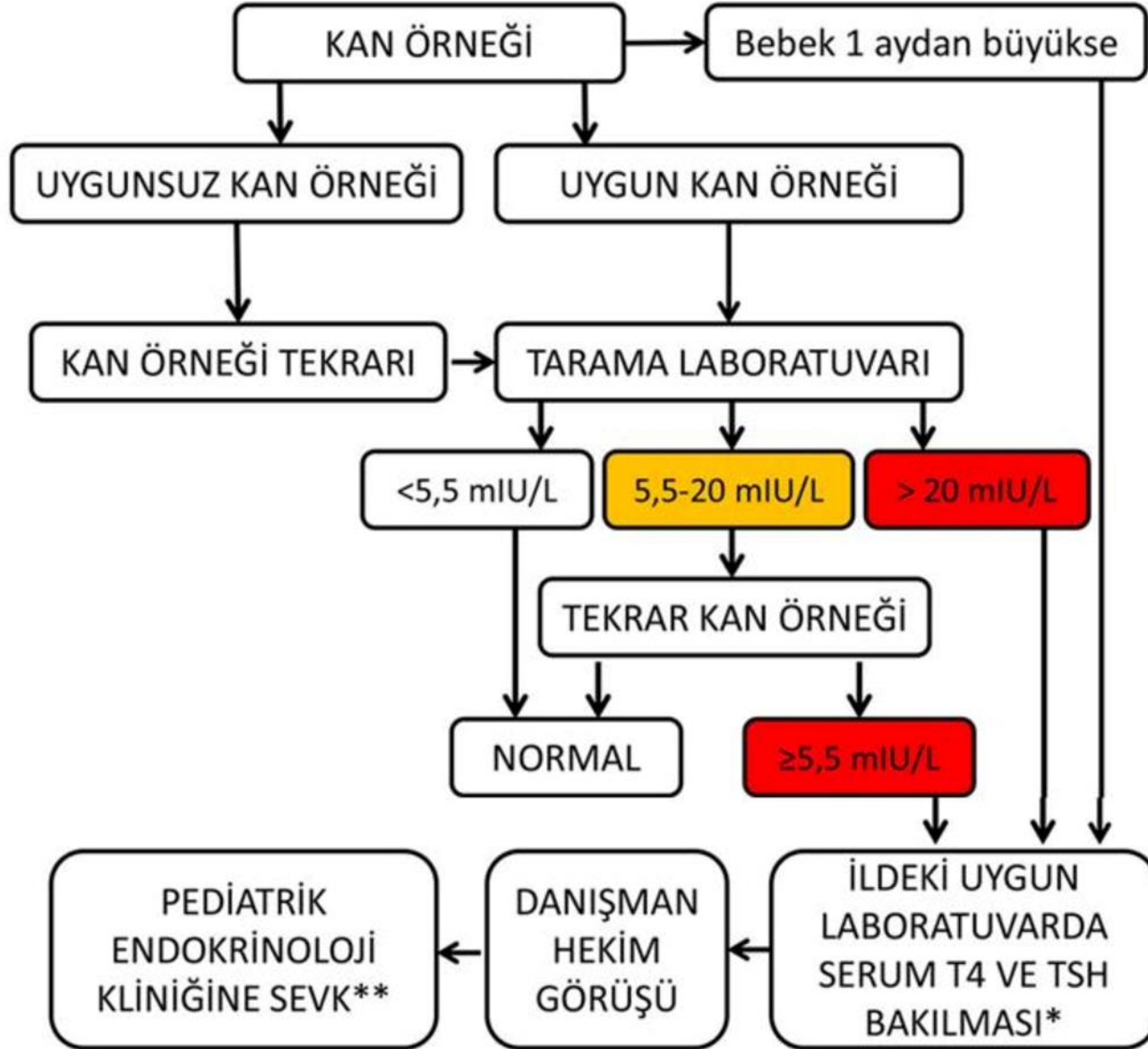
# Topuk kanı (tam kan) / Venöz kan (serum)



- ▶ Yenidoğan bebekte hematokrit: ~ %50
- ▶ Tam kan TSH konsantrasyonu x 2 = Serum TSH kons.
- ▶ Eşik değer: 5,5 mIU/L tam kan = 11 mIU/L serum
- ▶ Eşik değer: 20 mIU/L tam kan = 40 mIU/L serum



## Konjenital Hipotiroidi (TSH) Akış Şeması



# TSH ve Ft4 göre yaklaşım

▶ Tarama programından sevk edilen < 21 günlük bebek ile klinikte karşılaşma → Serum TSH ve ST4 ölçümü

▶ Serum ST4 → Düşük (!) → Tedavi

↓  
Normal

▶ Serum TSH < 10 → Normal (Takip Ø)

▶ Serum TSH = 10-20 → 1-2 hafta sonra kontrol

▶ Serum TSH = 20-40 → İzlem veya Tedavi \*\*

▶ Serum TSH > 40 → Tedavi

▶ Tarama programından sevk edilen > 21 günlük bebek ile klinikte karşılaşma → Serum TSH ve ST4 ölçümü

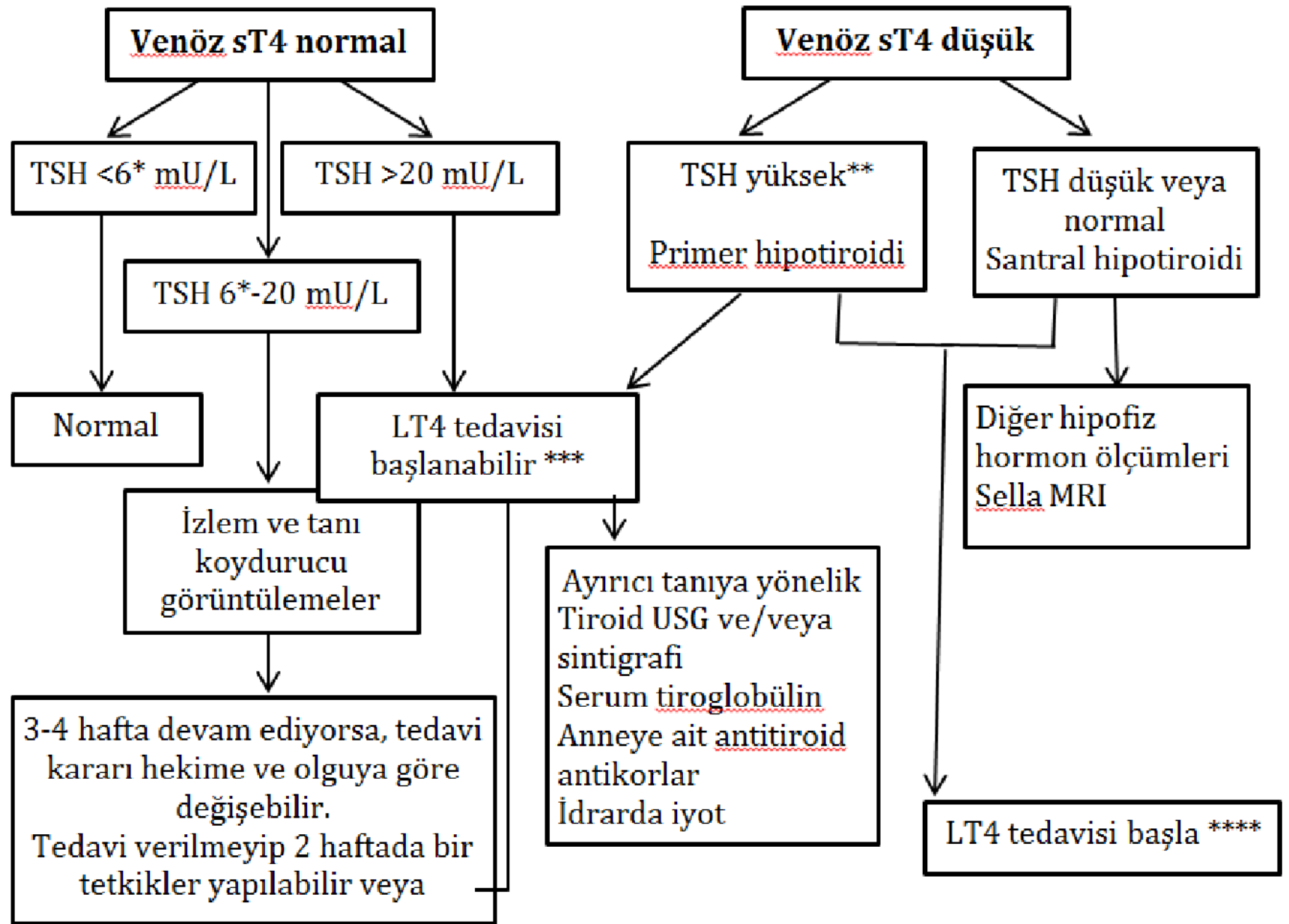
▶ Serum ST4 → Düşük (!) → Tedavi

↓  
Normal

▶ Serum TSH < 6 → Normal (Takip Ø)

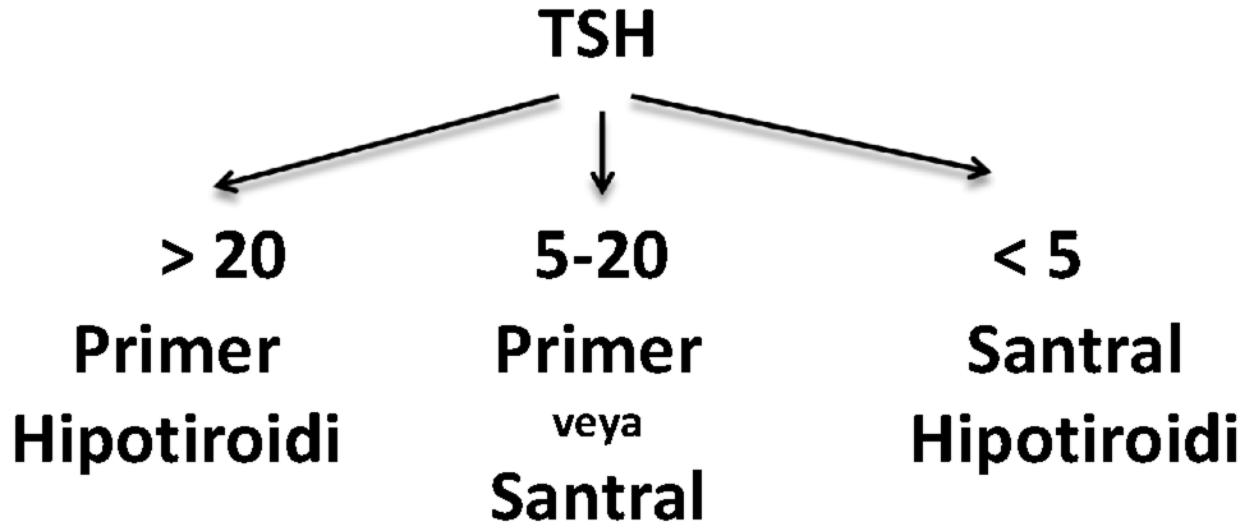
▶ Serum TSH = 6-20 → İzlem veya Tedavi \*\*

▶ Serum TSH > 20 → Tedavi





## Düşük serbest T4



- \* Diğer ön hipofiz hormonları?
- \* Santral adrenal yetmezlik!!!

**Nuri Abaç (1926 – 2008) – Kuğu**



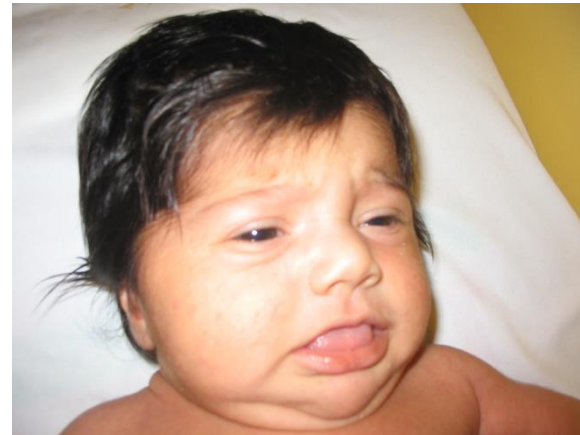
# Semptomatoloji

# Hipotiroidizm için “APGAR” skoru (Skorun>5 olması hipotiroidizmi düşündürmelidir)

- ✓ Umlikal herni 2
- ✓ Solukluk, hipotermi 1
- ✓ Kız bebek 1
- ✓ Tipik ödematöz yüz 2
- ✓ Dil Büyüklüğü 1
- ✓ Hipotoni 1
- ✓ Sarılık (>7 gün) 1
- ✓ Kaba, kuru deri 1
- ✓ Arka fontanel>1 cm 1
- ✓ İnaktif defakasyon 2
- ✓ Gestasyon süresi>40hf 1
- ✓ Doğum Ağırlığı>3.5 kg 1

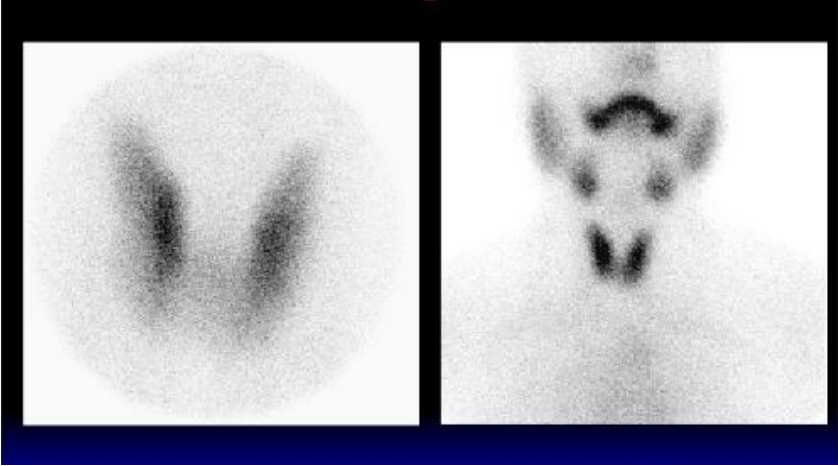


FIG 9-12 A child with cretinism. (Courtesy Dr. T.D. Foley, Jr., Pittsburgh.)

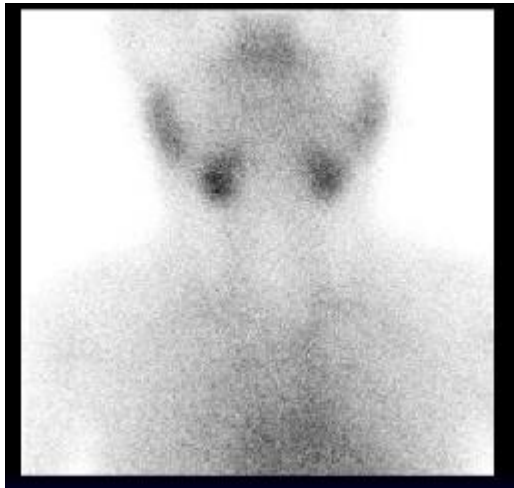


# Görüntüleme-1

- ✓ Etyolojiyi aydınlatmak için görüntüleme önerilmektedir.
- ✓ USG ya da sintigrafi yapılabilir.
- ✓ Tedavi kesinlikle görüntülme için geciktirilmemelir.
- ✓ Tedaviden 7 gün sonraya kadar sintigrafi çekilebilir.
- ✓ Yaygın kullanılan sc Tc 99m
- ✓ Agenezi hipoplazi, ektopi
- ✓ TSH reseptör inaktive mutasyonu, iyot- Na simporter inaktive mutasyonları, iyotla baskılama, anneden geçen blokan ab ile sc ile görüntü elde edilmeyebilir.



Normal Tiroid Sc

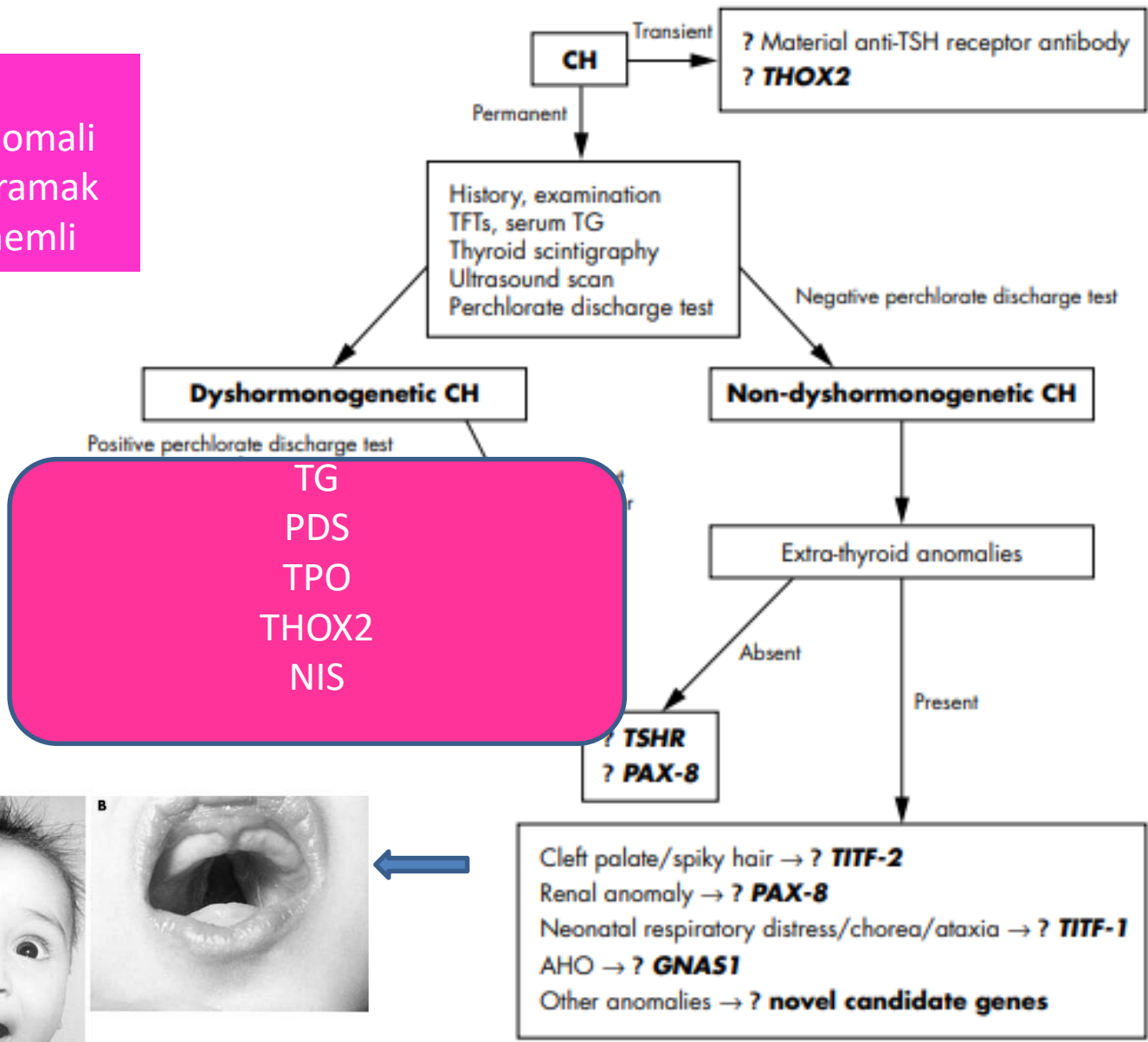


Agenezi Tiroid Sc



Ektopi Tiroid Sc

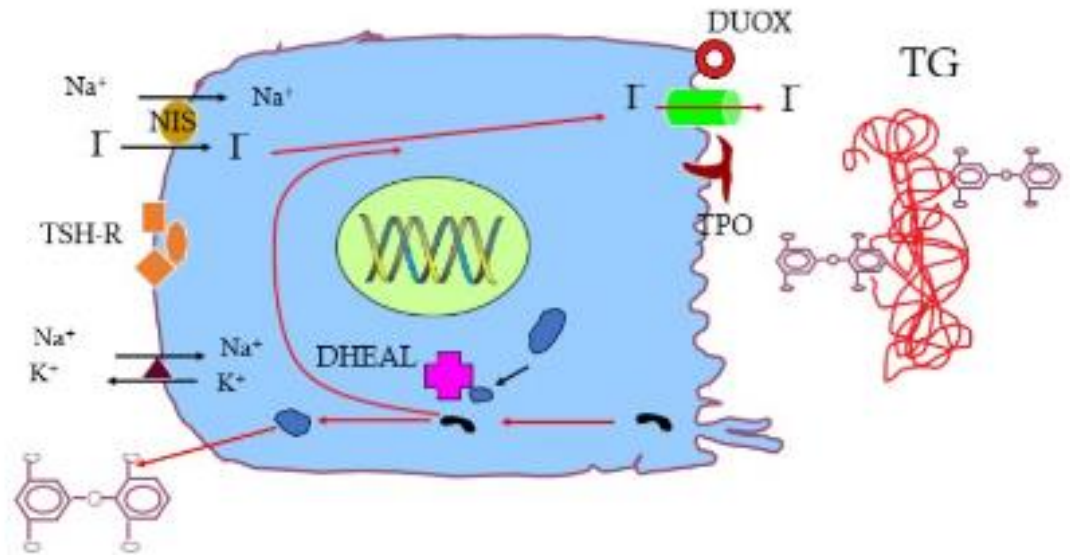
Ek  
anomali  
taramak  
önemli



Cleft palate/spiky hair → ? **TITF-2**  
 Renal anomaly → ? **PAX-8**  
 Neonatal respiratory distress/chorea/ataxia → ? **TITF-1**  
 AHO → ? **GNAS1**  
 Other anomalies → ? **novel candidate genes**

# Dishormonogenesis

- ✓ TG
- ✓ PDS
- ✓ TPO
- ✓ THOX2
- ✓ NIS





## Görüntüleme-2

- ✓ USG ile boyut eko ve yapısal durum değerlendirilir.
- ✓ Lingual ve sublingual tiroid saptanmayabilir.
- ✓ Görüntüleme ile birlikte serum TG ölçümü yapılabilir TG<15 pmol/l altında ise ageneziyi destekler.

# KH'de kemik matürasyonu

- ✓ KH'ili hastaların %60'ında kemik matürasyonunda gecikme vardır ve bu intrauterin etkilenmenin bir göstergesidir.
- ✓ Kemik matürasyonundaki gecikme diz grafilerinde femur alt ucu ve tibia üst ucu epifizlerine göre değerlendirilir.
- ✓ Bu epifizlerden birisinin olmaması kemik yaşının 36-38 hafta, ikisinin birden olmaması 36 haftadan küçük olduğunu gösterir.



- ✓ Bazı yazarlar her iki epifizin toplam çapının  $< 7\text{mm}$  olmasını intrauterin etkilenmenin bir kanıtı olarak kabul etmektedir

# Tedavi

- ✓ Hemen başlanmalı
- ✓ 2 haftayı geçmemeli
- ✓ Oral 10-15 mcg/kg
- ✓ Oral verilemeyen olgularda iv (oral formun %80 'i)
- ✓ 2 hafta içinde ilaç başlananlarda entellektuel kapasite de fark yok.
- ✓ Preparat alındıktan sonra 4.saatte kan düzeyi bakılmalı
- ✓ İlk kontrol 2 hafta sonra

<b>sT4</b>	<b>KH Şiddeti</b>	<b>Öneri: Na-L tiroksin</b>
< 4 pmol /L	Ağır	10-15 mcg/kg/gün*
4-8 pmol/l	Orta	8-10 mcg/kg/gün
8-12 pmol/L	Hafif	5-8 mcg/kg/gün

## **Geçici Tirotropinemi → Subklinik Hipotiroidi**

---

- ▶ **Tedavi tartışmalı, başlanırsa doz 2-3  $\mu\text{g}/\text{kg}$**
- ▶ **> 1 ay: TSH > 10 → Subklinik hipotiroidi → Tedavi**
- ▶ **> 2 ay: TSH 6 - 10 → Tedavi?? (TRH testi??)**
- ▶ **Tedavi verilenlerde kesme denemesi mutlaka yapılmalı**



# KH izlemi

1. Tedavi başladıktan sonraki 2. ve 4. hafta
2. İlk yılda her 2 ayda bir
3. 1-3 yaş arasında her 3 ayda bir
4. Daha sonra her 6 ayda bir hastaların izlenmesi gereklidir

**Başlangıçta kalıcı KH olduğundan emin olunamayan vakalarda tedavi MSS gelişimin tamamlandığı 3 yaşında kesilir ve 4 hafta sonra hastalar tiroid fonksiyonlarına bakılarak değerlendirilir**

# Yeniden değerlendirme

- ✓ Kalıcı mı geçici mi?
- ✓ Tedaviye ara ver
- ✓ ESPE 'ye göre 3 yaşta tedavi kesimi denenebilir ancak bazı olgularda daha erken
  - ✓ Çok düşük doz ilaç kullananlar
  - ✓ Geçici olma riski yüksek olan vakalar

İlacı 4 hafta kes



Tsh ft4, TG otoab bak



Tsh>15 tedavi başla



Tsh 5-15 arasında takip et

**Tsh>10 ise tedavi başla**



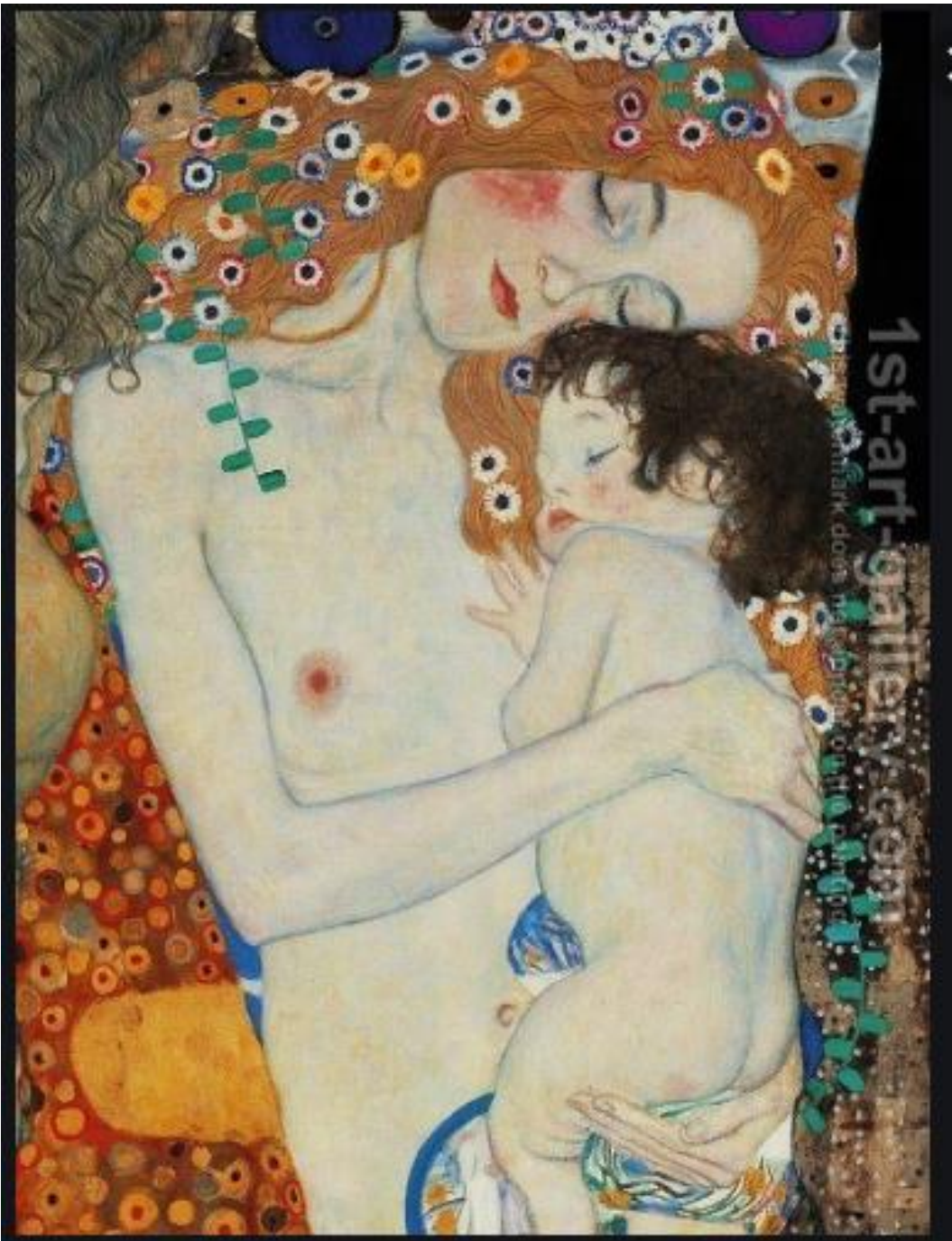
**Tsh<5 (1yıl) ise tedavisiz**

**Tsh>5-10 ise persistan hipertirotiropinemi**



# Son söz

- Ülkemizde KH insidansı yüksektir,
- Olguların yarısından fazlası geçici
- Hafif TSH yüksekliği olan vakalara ilaç başlarken dikkat et..
- Tanı anında görüntüleme izlem açısından önemli
- Tedavi uyumsuzluğu.... En önemli izlem sorunu
- Uygun olanlarda ilaç kesme işi 3. yaşta yapılabilir
- FT4 tedavi ile üst yarıda tutmak amaçlanmalıdır.



1st-art-galerie.com

**Table 3.** Genetic Diagnosis to Detect the Individual Molecular Basis of CH

	Thyroid Morphology, as Assessed by Ultrasonography and/or Scintigraphy	Family History	
		Consanguinity or Siblings/Cousins With CH	Parents With CH
Isolated CH	Normally located thyroid with normal perchlorate discharge test	<i>TSH-R</i> (if hypoplasia), <i>TG</i> (if goiter, low <i>TG</i> level) <i>TPO</i> , <i>DUOX2/DUOXA2</i> +/- <i>TG</i>	<i>PAX8</i>
	Normally located thyroid with abnormal perchlorate discharge test (ie, iodide organification defects)		
	Normally located thyroid on ultrasonography, with no iodide uptake on scintigraphy	<i>SCL5A5/NIS</i> , <i>TSH-R</i> (if hypoplasia)	
Syndromic CH	Deafness	<i>SCL26A4/PDS</i>	
	Short stature, obesity, hypocalcemia Cleft palate, "spiky" hair	Normally located thyroid Athyreosis (hypoplasia)	<i>GNAS</i>
Kidney agenesis or any malformation of the genitourinary tract	Athyreosis, ectopic thyroid gland, normally located thyroid +/- hypoplasia	<i>PAX8</i>	<i>PAX8</i>
	Choreoathetosis or neurological disease	Normally located thyroid, hypoplasia (athyreosis)	<i>NKX2-1</i> (no mutations described in ectopic cases so far)
Lung disorders (surfactant deficiency syndrome at term, interstitial lung disease)	Normally located thyroid, hypoplasia (athyreosis)	<i>NKX2-1</i> (no mutations described in ectopic cases so far)	<i>NKX2-1</i>
Cardiac defects	Ectopy (athyreosis)	<i>NKX2-5</i>	<i>NKX2-5</i>