

Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri

Ediz Yeşilkaya (*), Burcu Belen (*), Aysun Bideci (*), Orhun Çamurdan (*), Mehmet Boyraz (*), Peyami Cinaz (*)

ÖZET

Kronik otoimmün tiroidit, çocuk ve ergen yaş grubunda en sık görülen tiroidit nedenidir. Bu çalışma kliniğimizde takip edilmekte olan kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergen hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek üzere planlandı. Çalışmaya 2001 ile 2007 yılları arasında kliniğimizde kronik otoimmün tiroidit nedeniyle takip edilen 5-18 yaş arası 97 olgu alındı. Olgularımızın %89.7'si kız (n=87) ve %10.3'ü erkek (n=10) olup, yaş ortalamaları 12.40 ± 2.97 yıl olarak tespit edildi. Olguların %88.7'si ergenlik yaş grubunda (n=86) ve %11.3'ünün ise çocukluk yaş grubunda (n=11) tanı aldıkları gözlemlendi. Olgularımızın yaklaşık yarısının başvuru esnasında hipotiroidizmi olduğu ve L-tiroksin başlanıldığı öğrenildi. Otoantikorlar açısından incelediğimizde olgularımızın %73.2'sinde anti-T antikor ve %79.4'ünde ise anti-TPO antikor pozitif olarak saptandı. Hastalarımızın ortalama 3.41 ± 1.24 yıllık izlemi esnasında ortalama L-tiroksin dozunun $25 \mu\text{gr/gün}$ ($25-125 \mu\text{gr/gün}$) olduğu tespit edildi. Kronik otoimmün tiroiditli hastalarımızın aileleri incelendiğinde 20 anne ve 5 babanın kronik otoimmün tiroiditli olduğu öğrenildi. Sonuç olarak; kronik otoimmün tiroidit, detaylı fizik muayene ve laboratuvar incelemesi ile çocukluk yaş grubunda da tanıklığının artabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Çocuk, ergen, kronik otoimmün tiroidit

SUMMARY

Clinical features of children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis

Chronic autoimmune thyroiditis is the most common cause of thyroiditis among children and adolescents. This study was planned in order to determine the epidemiologic, clinical and laboratory characteristics of children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. Ninety-seven subjects aged 5-18 years and who were followed up at our clinic from 2001 to 2007 were included in the study. Eighty-seven (89.75%) were girls and 10 (10.3%) were boys. Median age of the subjects was 12.40 ± 2.97 years. It was seen that 86 (88.7%) subjects were diagnosed at puberty and 11 (11.3%) at childhood. Nearly half of the patients had hypothyroidism at the time of diagnosis and they were given L-thyroxine. When the subjects were tested for autoantibodies, 73.2% were anti-thyroglobulin antibody positive, 79.4% were anti-thyroperoxidase autoantibody positive. Our subjects were followed for a period of 3.41 ± 1.24 years. At this period, the median L-thyroxine dose was $25 \mu\text{gr/day}$ ($25-125 \mu\text{gr/day}$). When the families of the subjects were tested, 20 mothers and five fathers had chronic autoimmune thyroiditis. Overall, the diagnosis of autoimmune thyroiditis can be more easily detected by detailed physical examination and laboratory studies.

Key words: Child, adolescent, chronic autoimmune thyroiditis

Giriş

Kronik otoimmün tiroidit (KOT), çocuk ve ergen yaş grubunda en sık görülen guatr ve akkiz hipotiroidizm nedenidir. Hücrel ve humoral immünitinin birlikte KOT patogeneğinde rol oynadıkları bildirilmektedir. Özellikle kızlarda ve genetik olarak yatkın bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Hastaların çoğu asemptomatik guatr ile hekime başvurmaktadır (1-4). Hastalarda başvuru anında ötiroidizm, hipotiroidizm veya hipertiroidizm klinik tabloları görülebilmektedir (3-5). Tiroid lenfoması prevalansı KOT'li hastalarda normal popülasyona göre 80 kat daha fazla bulunmuştur (6).

Bu çalışma, kliniğimizde takip edilmekte olan KOT'li çocuk ve ergen hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2001 ile 2007 yılları arasında takip edilen, yaşları 5 ile 18 yıl arasında değişen 97 KOT'li hasta değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, aile hikayesi, klinik ve laboratuvar özellikleri incelendi. Tiroid fonksiyon testleri, antitiroid antikörleri (anti-tiroid peroksidaz antikoru [anti-TPO], antitiroglobulin antikoru [anti-T]) ve idrar iyod düzeyleri ölçüldü. Tiroid ultrasonografisi yapıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS-10.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve yüzdeler hesaplandı. İstatistiksel karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Hastaların %89.7'i kız (n=87) ve %10.3'ü erkek (n=10) cinsiyette olup, bu hastaların %88.7'sinin pubertede (n=86) ve %11.3'ünün ise prepubertal (n=11) yaşlarda tanı aldıkları tespit edildi. Kız ve erkek olgular puberte açısından karşılaştırıldıklarında, arala-

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
Aynı basım isteği: Dr. Ediz Yeşilkaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
E-mail: eyesilkaya@yahoo.co.uk

rında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tanı esnasında yaş ortalamaları 12.40 ± 2.97 yıl (5-18 yıl) idi (Tablo I).

Hastaların en sık (%49.4) boyunda şişlik şikayeti ile polikliniğe başvurdukları gözlemlendi. Bununla birlikte 27 hasta, başka bir şikayet ile hastaneye başvurması esnasında yapılan fizik inceleme sonucu tanı almıştı. Ayrıca hastalarımızın sırasıyla boy kısalığı (%8.2), sinirlilik (%7.2), obesite (%5.2), kabızlık (%2) ve çarpıntı (%2) şikayeti ile hastaneye başvurdukları öğrenildi.

Başvuruda olguların biyokimyasal olarak %55.6 ($n=54$) hipotiroidizm [subklinik hipotiroidizmi 23 olgu (%23.7) ve aşikar hipotiroidizmi 31 olgu (%32)] ve %44.3 ($n=43$) ötiroidizm olduğu tespit edildi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kızların %59.8 ($n=52$) ve erkeklerin ise %20'sinin ($n=2$) hipotiroidizm olduğu ve kızlarda hipotiroidizmin anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($p<0.05$).

Olgularımızın %73.2'sinin anti-T antikor (42-6503) ve %79.4'ünün anti-TPO antikor (58.4-4340) pozitif olduğu gözlemlendi. Hipotiroidizmi ve ötiroidizmi hastalar arasında antikor pozitifliği açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p<0.05$). Ayrıca subklinik hipotiroidizmi ve aşikar hipotiroidizmi olgular arasında antikor pozitifliği açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p<0.05$).

İdrar iyod atılımı olguların %89.6'sında ($n=86$) normal olarak değerlendirilirken, sadece 1 olguda şiddetli iyod eksikliği saptandı. İyod eksikliği olan ve olmayan olgular, hem cinsiyet hem de tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Hipotiroidizm olan olguların %98.1'inde ($n=53$) tiromegali mevcut iken, ötiroidi olan olguların ise ancak %58.1'inde ($n=25$) tiromegali olduğu görüldü ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.001$).

Başvuru esnasında tiroidin ultrasonografik incelemesinde hastaların %80.4'ünde ($n=78$) yaş ve cinsiyete göre tiromegali tespit edildi. Hipotiroidizm ve ötiroidizmi hastalar tiromegali açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ayrıca tiromegalisi olan olgularda, cinsiyet açısından farklılık tespit edilmedi. Tiroid parankimi hastaların %92.8'inde

hipoekoik alanlar ve fibrozise bağlı heterojen olmakla birlikte 7 olguda homojendi.

Tiroid ultrasonografisinde olguların %27.8'inde ($n=27$) tiroid nodülü tespit edildi. Tiroid nodül varlığı ile tiroid fonksiyon testleri ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Aynı şekilde çocuk ve ergen olgular, nodül açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Olguları diğer otoimmün hastalıklar açısından incelediğimizde 6 olguda tip 1 diyabetes mellitus ve 4 olguda Çölyak hastalığı saptandı.

Olguların 20'sinin annesinde ve 5'inin babasında KOT olduğu tespit edildi. Anne ve baba dışındaki yakın akrabalar incelendiğinde 15 olguda (%15.6) KOT ve 27 olguda (%27.8) tip 1 diyabetes mellituslu birey olduğu öğrenildi.

Olguların 3.41 ± 1.24 (0.5-6) yıllık izlemi esnasında kullanılan levotiroksin dozunun ortanca değerinin $25 \mu\text{gr/gün}$ ($25-125 \mu\text{gr/gün}$) olduğu saptandı.

Tartışma

Çocuklarda KOT, en sık görülen tiroidittir. Aşırı iyod alımı, viral enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi birçok faktörün KOT'e yatınlığa neden olduğu ileri sürülmektedir. Patogenezinde tiroid foliküllerinin lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltrasyonu bulunmaktadır (5-9).

Çocuk ve ergen yaş grubunda KOT'in en sık 12-14 yaşları arasında görüldüğü ifade edilmektedir (2,9,10). Bizim çalışmamızdaki olguların ortalama yaşının 12.40 ± 2.97 yıl olması literatürle uyumlu bulundu. Ergenlere oranla çocukluk yaş grubunda KOT daha az görülmekle birlikte, 5 yaş altında nadiren görülmektedir (9,10). Çocukluk yaş grubunda on bir olgumuz olmakla birlikte sadece bir olgumuz 5 yaşında idi.

Kronik otoimmün tiroidit özellikle kızlarda görülmektedir. Değişik çalışmalarda kız/erkek oranı 2.1-9.7 gibi farklı oranlarda bildirilmektedir (2-10). Demirbilek ve ark.nın çalışmasında kız/erkek oranı 6.4 olarak bulunmuştur (10). Biz çalışmamızda ise bu oranı 8.7 olarak tespit ettik.

Asemptomatik guatr, KOT hastalarının en sık hekim başvuru nedenidir. Asemptomatik guatr değişik çalışmalarda %50-90 arasında bildirilmekte iken (3,10), bizim hastalarımız arasında asemptomatik guatr oranı

Tablo I. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların özellikleri

<i>n=97</i>	<i>Prepubertal</i>	<i>Pubertal</i>	<i>Guatr (+)</i>	<i>Hipotiroidizm</i>	<i>Nodül</i>	<i>İyod eksikliği</i>
Kız	10 (%10.3)	77 (%79.4)	70 (%72.2)	52 (%53.6)	26 (%26.8)	10 (%10.3)
Erkek	1 (%1)	9 (%9.3)	8 (%8.2)	2 (%2.1)	1 (%1)	1 (%1)
Toplam	11 (%11.3)	86 (%88.7)	78 (%80.4)	54 (%55.7)	27 (%27.8)	10 (%10.3)

%49.5 olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada KOT'li hastaların %11'inin rutin fizik inceleme esnasında tanındığı ifade edilmesine karşılık (10), bizim çalışmamızda bu oran %27.8 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, bize fizik incelemenin önemini bir kez daha göstermektedir.

Akkiz hipotiroidizmin en sık nedeninin KOT olduğu bilinmektedir (2,11-15). Başvuru esnasında KOT'li hastalarımızın yaklaşık yarısının biyokimyasal olarak hipotiroidizmi olduğunu tespit ettik. Biyokimyasal olarak hipotiroidizmi olan hastaların ancak %16'sında hipotiroidizm semptom ve bulgusu saptandı.

Literatürde tiroid otoantikörleri ile KOT kliniği arasında herhangi bir ilişki halen tanımlanmamıştır (9,10,16). Çalışmamızda otoantikör düzeyleri ile cinsiyet, guatr varlığı, puberte ve levotiroksin dozu arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

KOT, otoimmün bir hastalık olup diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Birliktelik gösteren başlıca otoimmün hastalıklar arasında Çölyak hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni, sarkoidoz, tip 1 diyabetes mellitus ve alopesi sayılabilir (1-4,16). Biz de 6 olgumuzda tip 1 diyabetes mellitus ve 4 olgumuzda Çölyak hastalığı tespit ettik. Ayrıca 20 anne ile 5 babada KOT ve 15 olgumuzun yakın akrabasında KOT ve 27 olgumuzun yakın akrabasında ise tip 1 diyabetes mellituslu birey olduğu öğrenildi. Bu bulgular da KOT'li hastaların ailelerinde de KOT ya da diğer otoimmün hastalıkların sık görüldüğünü ve bu açıdan dikkatli olunmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Günümüzde çeşitli faktörler sonucunda otoimmün olayların sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir. Bu faktörler arasında endokrin bozucular da yer almaktadır. Endokrin bozucular, hipotalamo-hipofizier-tiroid aksını etkileyerek tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Özellikle pestisidler ve dioksin gibi endokrin bozuculara maruz kalınması halinde otoimmün hastalıkların ve KOT sıklığının arttığı belirtilmektedir (17-19) Bunların dışında önemli çevresel faktörlerden birisi de sigara dumanıdır. Sigara dumanının KOT kliniğinde kötü prognoz faktörü olduğu ileri sürülmektedir. KOT'li olgularda patogenezin aydınlanmasında bu çevresel etkenlerin de araştırılması gerektiği unutulmamalıdır (17-20).

Sonuç olarak KOT bugün için özellikle ergenlik çağında görülebilen ancak daha küçük yaş gruplarına da yansıyan bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca rutin muayene sırasında tiroid muayenesinin dikkatli bir biçimde yapılması ile çocuk ve ergenlerdeki KOT tanısı alan hastaların sayısının artacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
2. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86: 675-682.
3. Greenberg AH, Czernichow P, Hung W, Shelley W, Winship T, Blizzard RM. Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 293-301.
4. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediyatrik Endokrinoloji*. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003: 261-360.
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-2655.
6. Kato I, Tajima K, Suchi T, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76: 1085-1090.
7. Marwaha RK, Garg MK, Nijhavan VS, et al. Prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in adolescent girls. *J Assoc Physicians India* 1998; 46: 606-608.
8. Lipman TH, Rezvani I, DiGeorge AM. The natural history of thyroid autoimmunity and thyroid function in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 10-12.
9. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens)* 2005; 4: 45-48.
10. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1199-1205.
11. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1: 205-211.
12. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1271-1275.
13. LaFranchi S. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in children. *Compr Ther* 1987; 13: 20-30.
14. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; 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* 2006; 149: 827-832.
15. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 481-483.

16. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 44-48.
17. Friedlander J, Bauman E. Hashimoto's autoimmune thyroiditis: eating for health applications for recovery. <http://www.baumancollege.org/newsite/articles/hashimotos-article.html> (2007).
18. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 2: 205-211.
19. Yamauchi K, Ishihara A. Thyroid system-disrupting chemicals: interference with thyroid hormone binding to plasma proteins and the cellular thyroid hormone signaling pathway. *Rev Environ Health* 2006; 21: 229-251.
20. Crofton KM, Craft ES, Hedge JM, et al. Thyroid-hormone-disrupting chemicals: evidence for dose-dependent additivity or synergism. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1549-1554.