

Malnütrisyon ve tekrarlayan nedeni bilinmeyen ateş nedeni ile getirilen iatrojenik trikotoksikoz vakası

Zeynep T. Arıkan¹, Emine Güder¹, Hakan Aykan¹, Hüseyin Demirbilek²

Alev Özön³, S. Songül Yalçın⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Arıkan ZT, Güder E, Aykan H, Demirbilek H, Özön A, Yalçın SS. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). A case of iatrogenic thyrotoxicosis presenting with malnutrition and fever of unknown origin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 91-94.

Exogenous thyroid hormone intake is one of the rare causes of the hyperthyroidism cases seen in childhood. We present a child with fever of unknown origin, severe malnutrition, hyperactivity, and eye findings diagnosed as iatrogenic thyrotoxicosis.

Key words: iatrogenic thyrotoxicosis, childhood.

ÖZET: Aşırı miktarda tiroid hormonu alımı çocukluk çağı hipertiroidi vakalarının seyrek nedenlerinden biridir. Bu yazıda kilo alamama ve tekrarlayan, nedeni belirlenemeyen ateş yakınmaları ile getirilen, ağır malnütrisyon, hiperaktivite ve göz bulguları saptanan iatrojenik bir tirotoksikoz vakası tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: iatrojenik tirotoksikoz, çocukluk.

Hipertiroidi, serumda tiroid hormonlarının artması olarak tanımlanır. Hipertiroidisi olan hastalarda, tiroid hormonlarının artışı sonucu metabolizmadaki hızlanmaya bağlı bulgular bütünü ise tirotoksikoz olarak adlandırılır. Çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan hastalıklardan en sık görüleni Graves hastalığıdır. Tiroditler ve iyot alımı diğer önemli nedenler arasındadır. Çocuklarda yanlışlıkla, ergenlerde ise intihar amaçlı ekzojen tiroid hormonu alımı hipertiroidiye neden olabilir¹.

Hipertiroidide görülen başlıca yakınmalar, iştah artışı ve fazla yemek alımına rağmen kilo kaybı, uykusuzluk, terleme, titreme, saç dökülmesi, ishal, hiperaktivite ve çarpıntıdır. Fizik muayenede ise taşikardi, artmış nabız basıncı, hipertansiyon, terli ve sıcak deri, ellerde ince tremor, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde artış saptanabilir¹.

Bu yazıda malnütrisyon, uykusuzluk, titreme ve nedeni bilinmeyen ateş ile getirilip iatrojenik tirotoksikoz tanısı alan bir vakanın sunulması

ve hipotiroidi tedavisinde uygun dozda ilaç kullanımı ile yakın takibin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Vaka Takdimi

On aylık erkek çocuk, kilo alamama, tekrarlayan, nedeni bilinmeyen ateş yakınmaları ile hastanemize getirildi. Öyküsünden aralarında birinci derece akrabalık olan sağlıklı anne ve babanın birinci çocuğu olarak doğduğu, doğumda sorunu olmadığı öğrenildi. Dört aylık iken akut gastroenterit, beşinci aydan sonra üç kez akut solunum yolu hastalığı geçirdiği öğrenilen hastanın, beş aylık iken başını tutamama nedeni ile hastaneye götürüldüğü ve bu dönemde tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği, serum T4 3.9 µg/dl (normali 10-16 µg/dl), sT4 0.82 ng/dl (normali 1.4-2.3 µg/ml), TSH 1.95 mIU/L (normali 0.4-4 mIU/L) saptanarak santral hipotiroidi düşünüldüğü ve 50 µg/gün Na-L tiroksin başlandığı öğrenildi. Sekiz aylık iken ilaç dozunun yeterli olmadığı belirtilerek

Na-L tiroksin dozunun günde 75 µg'a (15 µg/kg) çıkarıldığı, hastanın beş aylıktan sonra kilo alamadığı, altı aylıktan sonra ise haftada bir tekrarlayan ve bir-iki gün süren, antipiretik tedaviye yanıt veren ateş yakınmalarının olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut ısısı 38°C, nabız 176/dk ritmik, kan basıncı 85/50 mmHg, vücut ağırlığı 5200 gr (<üçüncü persentil), boy 68 cm (10-25. persentil), vücut yüzey alanı ise 0.3 m² idi. Huzursuz ve gergin görünmekte idi. Titriyor, başını tutamıyor, oturamıyordu. Göz kapaklarında retraksiyonu vardı. Diğer fizik muayene bulguları normal sınırlarda idi. Hasta Gomez sınıflaması ile ağır malnütrisyonlu, Wellcome sınıflaması ile marasmus olarak tanımlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Uygunsuz tedaviye bağlı tirotoksikoz vakası: göz kapaklarında retraksiyon ve malnütrisyon dikkati çekmektedir.

Laboratuvar incelemelerinde, hemogloblin 9.7 gr/dl, hematokrit %28, ortalama eritrosit hacmi 85 fl, lökosit sayısı 23600/mm³, trombosit sayısı 706000/mm³, periferik kan yaymasında %40 polimorfonükleer lökosit, %60 lenfosit vardı, eritrosit sedimentasyon hızı 27 mm/saat idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar incelemesi normal sınırlarda bulundu. Beyin-omurilik sıvısında protein ve şeker düzeyleri normal sınırlarda ve mikroskopisinde hücre yoktu. Hastadan ateşli dönemde alınan boğaz, idrar, kan, dışkı ve beyin-omurilik sıvısı kültürlerinde patojen mikroorganizma üremedi.

Öyküden öğrenilen tiroid hormon dozundaki yükseklik ve klinik bulgular, özellikle de malnütrisyon ve tekrarlayan ateşler göz önünde bulundurularak hastada tirotoksikoz olabileceği düşünüldü ve serum tiroid hormon düzeyleri ölçüldü; T4 9.09 µg/dl (normali 4.6-12 mg/dl), sT4 33.8 pmol/L (normali 12-22 nmol/L),

TSH <0.005 mIU/L (normali 0.27-4.2 mIU/L) bulundu. Hipertiroidi ve tirotoksikoz tanısı doğrulandı ve Na-L tiroksin tedavisi kesildi.

Hastanın izleminde huzursuzluk ve titremesinin azaldığı, uyku düzeninin normale döndüğü gözlemlendi. Lökosit sayısı Na-L tiroksin kesildikten beş gün sonra 13300/mm³'e düştü. Vücut ısısı 12. günde normale döndü ve vücut ağırlığı 18. günde taburcu olurken 6015 gr'a yükseldi. İlacın kesilmesinden bir hafta sonra serum tiroid hormon düzeyleri yeniden ölçüldü T4 3.35 µg/dl, sT4 8.79 pmol/L, sT3 3.67 pmol/L, TSH 0.021 mIU/L bulundu. Ayrıca santral hipotiroidiye eşlik edebilecek hormon eksiklikleri açısından diğer hipofiz hormonları da incelendi. Prolaktin 27.61 ng/mL, kortizol 5.93 µg/dl, ACTH <5 pg/mL bulundu. Bu sonuçlar doğrultusunda düşük doz ACTH testi yapıldı. Kortizol düzeyleri 20. dakika 20.3 µg/dl, 30.dakikada 20.8 µg/dl, 40. dakikada 23.3 µg/dl bulundu ve santral kaynaklı adrenal yetmezlik ayırt edildi. Na- L tiroksin, ilacın kesimini izleyen 14. günde 25 µg (4 µg/kg) dozunda yeniden başlandı.

Vakanın üç ay sonraki kontrolünde, ateşin gözlenmediği, huzursuzluğun ve uykusuzluğun ortadan kalktığı, kilo almaya başladığı öğrenildi. Fizik muayenede baş kontrolünün olduğu ve destekle oturabildiği görüldü. Vücut ağırlığı 7150 gr ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde serum T4 6.78 µg/dl, sT4 21.3 pmol/L, TSH 0.034 mIU/L bulundu ve Na-L tiroksinin 25 µg/gün dozunda devam edilmesi planlandı.

Tartışma

Konjenital hipotiroidi, sık görülen, yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde erken tanı almadığı takdirde kalıcı zeka geriliğine yol açan bir hastalıktır. Dünya genelinde kalıcı primer hipotiroidi sıklığı 3500-4000 canlı doğumda birdir¹. Kalıcı primer hipotiroidi, sık görülmesi, erken tanı almadığında zeka geriliğine yol açması ve yenidoğan bebeklerin %90'ından fazlasında klinik bulguların tanınamaması nedeniyle gelişmiş ülkelerde ulusal yenidoğan programları ile yakalanmaya çalışılan bir durumdur. Hastamızda saptanan santral hipotiroidi ise konjenital hipotiroidi vakalarının seyrek görülen bir biçimidir, 100.000'de bir görülür². İster primer ister santral (sekonder veya tersiyer) hipotiroidi olsun konjenital hipotiroidinin erken tanısı ve uygun dozda

tiroid hormon tedavisi uygulanması önemlidir. Konjenital hipotiroidinin tedavisi ucuz, etkin ve kolay uygulanabilir olmakla birlikte tedavi ile ilgili bazı ilkelerin bilinmesinde yarar vardır. Tedavide tercih edilen ilaç Na-L tiroksindir. Nedeni ise yarılanma ömrünün uzun olması, serumda öngörülebilir ve kalıcı hormon düzeylerinin sağlanabilmesidir³. T3, aktif tiroid hormonu olmakla birlikte, yarılanma ömrünün kısa olması nedeni ile T3 ile tedavide serum hormon düzeylerinin kalıcılığını sağlamak güçtür.

Yenidoğan ve süt çocukluğu çağında tiroid hormonlarının beyin gelişiminde, dendrit ve sinaps oluşumu ile miyelinizasyondaki işlevleri göz önünde bulundurulduğunda, kalıcı zeka geriliğinin önlenmesi bakımından serum tiroid hormon düzeylerinin yeterli ve kalıcı olması son derece önemlidir⁴. Taramadan ya da klinik olarak tanı alan vakalarda zaman yitirilmeden yeterli dozda tedaviye başlanması gerekmektedir. Yenidoğan taramalarında tanı alan bebeklerde tedavinin erken ve yüksek dozlarda (10-15 µg/kg/gün) başlanmasının özellikle ağır hipotiroidisi olan vakalarda (sT4 <4 pmol/L) zeka katsayısı üzerine olumlu etkileri ortaya konmuştur^{5,6}. Ancak tiroid hormonlarını bir an önce normal düzeylere çıkarmayı amaçlayan yüksek doz

Tedaviye gereğinden yüksek dozda başlanması: Daha önce de belirtildiği gibi ağır hipotiroidili vakalarda hormon düzeyinin bir an önce normale getirilmesi bakımından yüksek dozla tedaviye başlanması önemlidir, ancak hafif ve orta şiddette vakalarda yüksek dozlarda IQ yönünden bir fark oluşturduğunu gösteren bulgu yoktur^{5,6}. Özellikle ülkemizdeki gibi iyot eksikliği bulunan bölgelerde, konjenital hipotiroidi vakalarının bir kısmının geçici ve hafif derecede olduğu düşüncesiyle tedaviye başlanırken dozların hastanın tiroid hormon düzeylerine göre seçilmesi daha uygundur. Bunun için seçilebilecek dozlar Tablo I'de görülmektedir.

Tedavi yeterliliğinin TSH düzeylerine göre değerlendirilmesi: Primer kalıcı konjenital hipotiroidi vakalarında, özellikle de agenezi gibi ağır hipotiroidi gözlenen vakalarda, fetal dönemde hipotalamo-hipofiz-tiroid ekseninin gelişiminde bozukluk olduğu ve tiroid hormonlarının hipofiz ve hipotalamus üzerindeki geri beslemesinin bozulduğu gösterilmiştir. Hipofizden salgılanan TSH'nın organizmada tiroid hormon yeterliliğinin göstergesi olarak kullanılabilmesi için bir ön koşul vardır. Hipotalamo-hipofiz-tiroid eksenini sağlam olmalıdır⁷. Ağır primer konjenital hipotiroidi vakalarında, özellikle agenezide eksen normal gelişmez. Tiroid hormonlarının hipofizdeki negatif geri beslemesinin

Tablo I. Konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda tedaviye başlarken kullanılacak tiroid hormon dozları

sT4	Hastalığın şiddeti	Na-L tiroksin dozu önerisi
<4 pmol/L	Ağır hipotiroidi	10-15 µg/kg/gün*
4-8 pmol/L	Orta derecede hipotiroidi	8-10 µg/kg/gün**
8-12 pmol/L	Hafif hipotiroidi	5-8 µg/kg/gün**

* Tiroid hormon düzeyleri en geç bir hafta sonra tekrarlanmalıdır.

** Tiroid hormon düzeyleri iki hafta sonra tekrarlanmalıdır.

tedavilerde, hastanın tiroid hormon düzeylerinin kısa aralıklarla (3-4 günde ya da haftada bir) izlenerek, normal düzeylere ulaşıldığında Na-L tiroksin dozunun azaltılması ve hipertiroidinin önlenmesi önemlidir³.

Erken süt çocukluğu döneminde dışarıdan verilen tiroid hormonu tedavisi daha büyük çocuklar ve erişkinlerden farklı olarak, hastanın tiroid bezinde baskılanmaya yol açmadığından tiroid bezinden hormon üretimi sürer. Dışarıdan verilen hormon, hastanın kendi hormon salgılamasının üstüne eklenerek kolaylıkla hipertiroidi gelişmesine yol açabilir. Tiroid hormon tedavisinde yapılan başlıca hatalar aşağıda belirtilmektedir.

'ayar noktası' kararlı olmalı, değişken olmamalıdır. Primer konjenital hipotiroidide ilk aylarda ayar noktası kararsızdır⁷. Bakker ve arkadaşları⁷ konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda tiroid hormon tedavisinin etkilerini inceleyerek, yaşamın ilk üç ayında TSH'yı normal düzeylere baskılayacak serum T4 düzeylerinin ciddi derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle yaşamın ilk aylarında tedavi yönlendirilmesinde ve ilaç dozlarının belirlenmesinde serum T4 ya da sT4 düzeyleri temel alınmalıdır.

Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormon düzeylerinin yakın kontrol edilmemesi: Tedaviye başlandıktan sonra serum tiroid hormon düzeylerinin ilk

iki haftada mutlaka kontrol edilmesi, yüksek doz başlanan hastalarda kontrolün daha erken (3-4. günler ya da birinci hafta) yapılması gerekir. Tedavi serum T4 ya da sT4 düzeylerini normal aralığın üst üçte birinde tutacak biçimde düzenlenmelidir. Erken dönemde tiroid hormon düzeyleri hızla normale getirildikten sonra, önerilen düzeylerde tutulacak biçimde Na-L tiroksin dozunu azaltmak gerekir. Normal düzeyleri sağlayan Na-L tiroksin düzeyleri hipotiroidinin şiddetine göre 5-8 µg/kg/gün arasında değişmektedir. İzlemede Na-L tiroksin dozunun 100 µg/m²/gün üzerine çıkarılması gerekiyorsa öncelikle tedaviye uyum gözden geçirilmelidir. Yaşamın ilk altı ayında tiroid hormon düzeylerinin 1-2 ayda bir, altı aydan üç yaşa dek 3-4 ayda bir, üç yaşından sonra altı ayda bir izlenmesi gerekir³.

Santral kaynaklı hipotiroidi vakalarında tiroid hormon tedavisi T4 düzeylerine göre yönlendirilir. Yukarıda sunulan vakada Na-L tiroksin dozu 75 µg/gün'e yükseltilmiştir. Bu doz hastanın vücut ağırlığına ve vücut yüzey alanına göre çok yüksek bir dozdur (yaklaşık 250 µg/m²).

Sonuç olarak, hipotiroidi vakalarında izlem ve uygun ilaç dozu seçimi ile erken dönemde uygun tiroid hormon düzeylerinin sağlanması ve komplikasyonların önüne geçilmesi en az erken tanı kadar önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-705.
2. Fisher DA. Clinical review 19: management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 523-529.
3. American Academy of Pediatrics Section of Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203-1209.
4. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991; 118: 850-857.
5. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Dear JL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Metab* 1996; 81: 222-227.
6. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-297.
7. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 529-537.