

## Graves hastalığı nedeniyle tiroidektomi olan annenin yenidoğan bebeğinde Graves hastalığı: Bir vaka takdimi

Semih Bolu<sup>1</sup>, Özlem Karakaşlı<sup>2</sup>, Oğuzhan Ay<sup>2,\*</sup>, Zeyneb Soysal<sup>2</sup>, Dursun Ali Şenses<sup>3</sup>, İlknur Arslanoğlu<sup>3</sup>

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Çocuk Endokrin Hastalıkları Araştırma Görevlisi, <sup>2</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

\*İletişim: oguzhanay1@gmail.com

**SUMMARY:** Bolu S, Karakaşlı Ö, Ay O, Soysal Z, Şenses DA, Arslanoğlu İ. (Department of Pediatrics, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey). Neonatal Graves' disease occurring in an infant whose mother had a thyroidectomy due to Graves' disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 106-109.

Neonatal Graves' disease caused by fetal thyroid gland stimulation is the result of transplacental passage of maternal thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in the second trimester of pregnancy. A mother with Graves-Basedow disease had a total thyroidectomy operation three months before a pregnancy; maternal TSH receptor antibody (TRAb) were detected at the sixth month of pregnancy. Antithyroid drug therapy was started to the 34 weeks' gestational age infant, who was diagnosed with neonatal hyperthyroidism. The condition improved after five weeks of antithyroid therapy. The pathogenesis was believed to be due to transplacental passage of maternal TRAb. This case is presented to highlight the fact that even mothers who have a total thyroidectomy for Graves' disease may have infants with rarely seen neonatal Graves' disease due to the presence of maternal TRAb in the circulation.

*Key words:* Graves' disease, newborn, mother, total thyroidectomy, TSH receptor antibody, hyperthyroidism.

**ÖZET:** Neonatal Graves hastalığı maternal tiroid stimulan antikorlarının transplasental geçişi ile gebeliğin ikinci trimesterinde fetusun tiroid bezlerinin uyarılması sonucu oluşur. Sunulan vakada Basedow Graves tanılı anne, gebelikten üç ay önce total tiroidektomi ameliyatı olmuş ve gebeliğinin altıncı ayında maternal TSH reseptör antikor (TRAb) pozitifliği saptanmıştı. Neonatal hipertiroidi gelişen 34 haftalık prematüre doğan bebeğe antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Tedavi ile hipertiroidi beş hafta içinde düzeldi. Bu hastalık tablosu plasental yolla anneden geçen TSH reseptör antikorlarına bağlandı. Olgu ile Graves nedeniyle total tiroidektomi geçiren annelerde bile dolaşımda bulunan TRAb'lerinin, bebeklerinde seyrek görülen neonatal Graves hastalığına yol açabileceği hatırlatılması istendi.

*Anahtar kelimeler:* Graves hastalığı, yenidoğan, anne, total tiroidektomi, TSH reseptör antikor, hipertiroidizm.

Neonatal Graves hastalığı tahminen 50000 yenidoğanda bir görülür. Maternal TSH reseptör stimulan antikorların (TSAb) plasental geçişi ile tiroid hormon üretiminin başladığı gebeliğin ikinci trimesterinde fetusta tiroid hormon yapımı uyarılır. Bu antikorlar maternal dolaşımda, anne daha önce Graves hastalığı nedeniyle tedavi

olmuş olsa bile bulunabilir ve plasental geçiş ile yenidoğanın dolaşımında 8-20 hafta kadar bulunabilir.<sup>1-4</sup> Bu yazıda doğumdan bir yıl önce Graves hastalığı nedeniyle tiroidektomi yapılan annenin 34 haftalık prematüre olarak doğan bebeğinde gelişen neonatal Graves hastalığı vakası sunuldu.

## Vaka Takdimi

Basedow Graves hastalığı tanısı ile total tiroidektomi yapılan, ameliyat sonrası tiroid hormon tedavisi alan ve üç ay sonra da gebeliği başlayan 33 yaşındaki annenin, oligohidroamnios ve intrauterin büyüme geriliği nedeniyle sezaryen ile doğan 34 haftalık 2340 gr ağırlığındaki bebeği idi. Herhangi bir sorunu olmayan bebek anne sütü ve mama ile beslendi. Yaşamın 18. saatinde hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi tedavisi başlandı. Annenin boynunda geçirilmiş olan total tiroidektomiye bağlı skarı ve her iki gözde belirgin egzozalmusu vardı. Ek olarak gebeliğin 24. haftasında yapılan TSH reseptör antikoru (TRAb) düzeyi 33.51 IU/L (normali 0-1.75 IU/L) idi. Bu nedenle bebek hipertiroidinin klinik bulguları açısından izlendi. Yaşamın ikinci gününde bebekte aşırı derecede huzursuzluk gelişti. Taşikardisi olmayan bebeğin gövdesinde peteşiyal döküntüler vardı. Bunun üzerine bakılan TSH 0.005  $\mu$ IU/ml (normali 0.72-11  $\mu$ IU/ml), sT3 8.27 pg/ml (normali 2.5-3.9 pg/ml), sT4 7.77 ng/dl (normali 0.93-1.70 ng/ml) bulundu. Bebeğe 1mg/kg/gün dozunda metimazol, tiroid hormon salınımını azaltmak için de %1'lik iyot (lugol) solüsyonu birinci gün 3x1, ikinci gün 2x1 damla ve sonra günde 1x1 damla olacak şekilde başlandı. Tedavinin ikinci gününde bebeğin huzursuzluğu azaldı. Sekiz gün yenidoğan servisinde izlendi. Yaşamın sekizinci gününde bakılan TRAb 16.08 IU/L (normali 0-1.75 IU/L) olarak ölçüldü. Tedavinin birinci haftasında genel durumu iyi olan ve yüksek olan sT3 ve sT4 değerlerinde gerileme görülen (sT3 3.30 pg/ml, sT4 1.90 ng/dl, TSH 0.007  $\mu$ IU/ml bebeğin %1'lik lugol tedavisi kesildi. Metimazol dozu tedavinin yedinci gününde günde 0.74 mg/kg'ye düşürüldü. Tedavinin 14. günü bebek kontrole geldiğinde genel durumu iyi, anne sütü ve mama ile beslenme devam ediyordu. Bir haftada 360 gr kadar ağırlık kazanmıştı. sT3 değeri normale, sT4 ise normal sınırın altına indiğinden (sT3 2.61pg/ml, sT4 0.92 ng/dl, TSH 0.847  $\mu$ IU/ml) metimazol dozunda %35'lik azaltma yapıldı. Tedavi süresince yapılan hemogram ve biyokimya testlerinde metimazol tedavisine bağlı kan tablosunda anormallik saptanmadı. Yaşamın beşinci haftasında yapılan kontrolde TRAb 1.06 IU/L'e geriledi. Eş zamanlı sT3 2.67 pg/ml, sT4 0.488 ng/dl, TSH 31.51  $\mu$ IU/ml idi.

Hipotiroidisi gelişen bebeğin metimazol tedavisi kesildi ve tiroid hormon tedavisine başlandı. Tiroid hormon tedavisi tiroid fonksiyon testleri ile kontrol edilerek bir ay içinde sonlandırıldı.

## Tartışma

Yenidoğan bebeklerde gelişen hipertiroidi durumunda ilk planda geçirilmiş veya geçirilmekte olan Graves hastalığı ya da Hashimoto tanısı ile izlenen anne bebekleri akla gelir. Neonatal Graves hastalığı, Gravesli anneden TSAb'nın transplasental geçişi sonucu oluşur.<sup>1</sup> Bu klinik tablonun ağırlığı ve başlama zamanı annenin gebelik süresince aldığı antitiroid ilaçlara ve TSAb'lerle birlikte olan TSH reseptör blokaj antikorumlarının (TBAb) varlığına göre değişir.<sup>4</sup> Çok yüksek TSAb düzeyleri genellikle neonatal hipertiroidi ile sonuçlanır, fakat bu klinik tablonun başlangıcı annenin antitiroid ilaç almasına bağlı olarak 3-4 gün kadar, hatta başlangıçta TBAb varlığına bağlı olarak hipertiroidi semptomları birkaç hafta kadar gecikebilir. Bu yenidoğanların annelerinde aktif Graves hastalığı olduğu gibi, Graves hastalığı remisyonda olabilir, öyküsünde Graves hastalığı nedeniyle radyoaktif veya cerrahi ablasyon tedavisi almış olabilir.<sup>5</sup> Seyrek olarak annelerin öyküsünde lenfositik tiroidit ve hipotiroidizm de olabilir.<sup>1</sup> Neonatal Graves hastalığı riski Gravesli annenin radyoaktif iyot tedavisinden beş yıl sonra azalır. Fakat bazı annelerde TRAb düzeyi hâlâ yüksek olup bebeği etkileyebilir.<sup>6</sup> Hastamızın annesi de Graves hastalığı nedeniyle gebelikten üç ay önce total tiroidektomi ameliyatı geçirmiş ve gebelik süresince antitiroid ilaç almamıştı. Tiroidektomiye bağlı gelişen hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon tedavisi almaktaydı. Gebeliğin altıncı ayında bakılan TRAb'si pozitif. Bu nedenle bebekte gelişebilecek neonatal Graves hastalığı yönünden yenidoğan bebeği doğum sonrası klinik ve laboratuvar bulguları bakımından serviste izlendi. Bebeğe de hipertiroidinin gelişmesi ve yaşamın sekizinci gününde bakılan TRAb pozitifliğinin saptanması nedeniyle neonatal Graves tanısı kondu.

Graves hipertiroidisi kadınların yaklaşık %0.2'ini, bu annelerden doğan bebeklerin de %1-5'ini etkiler.<sup>7,8</sup> Prenatal tanı için fetal taşikardi ve guatr yol göstericidir. Diğer yaş gruplarındaki Graves hastalıklarından farklı olarak neonatal hipertiroidizm erkek ve kızlarda eşit sıklıkta

görülür. Neonatal hipertiroidizm tablosu genellikle 6-12 hafta içinde düzelir, fakat bazen TRAb düzeyine bağlı olarak süreç uzayabilir, hafif bir asemptomatik hipertiroksinemi de oluşabilir.<sup>9</sup> Bizim hastamızda da hipertiroidin laboratuvar bulguları, eş zamanlı bakılan TRAb düzeyinin de normal aralığa gerilemesi ile beş hafta içinde düzeldi.

Bebeklerin çoğu prematüre ve intrauterin gelişim geriliği ile doğarlar, çoğunda guatr vardır. Genellikle huzursuzluk ve hiperaktivite gibi semptomları eşlik eder. Mikrosefali ve ventriküler genişleme bulunabilir. Gözler açık ve egzoftalmik görünür. Taşikardi ve taşipne, vücut ısısında artış, nemli deri olabilir. Aşırı derecede etkilenmiş bebeklerde iştah artışı rağmen vücut ağırlığında yetersiz artış, hepatosplenomegali ve sarılık oluşabilir.<sup>3</sup> Ağır hipertansiyon ve kardiyak dekompanasyon eklenebilir. Tedavi hızlı bir şekilde başlanmazsa bebek ölebilir. İlerlemiş kemik yaşı, frontal 'bossing', triangular yüz ve kranial sinostozis yaygındır.<sup>9</sup> Hastamızda ise hipertiroidin klinik bulgusu olarak huzursuzluk ve hiperaktivite dışında diğer bulgular yoktu.

Tedavi geciktiği takdirde mikrosefali, ilerlemiş kemik matürasyonu ve mental retardasyon gelişebilir.<sup>9</sup> Entelektüel gelişim neonatal Graves hastalığı nedeniyle hızla tedavi edilmiş bebeklerin çoğunda normaldir. Buna rağmen fetal veya neonatal hipertiroidizm sinir sistemi gelişimini etkileyerek erken dönemde tedaviye rağmen bazı çocuklarda mental retardasyona yol açabilir.<sup>10</sup>

Yapılan çalışmalarda Gravesli annelerin TRAb düzeyi ile yenidoğan bebeklerinde tirotoksikoz gelişimi arasında ilişki saptanmıştır.<sup>11,12</sup> Maternal serum TRAb'sinin gebeliğin üçüncü trimesterinde ölçümü fetal ve neonatal hipertiroidi gelişimi için yüksek riski olan bebekleri saptamada yardımcıdır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde bakılan maternal serum TRAb değerinin yüksek saptanması neonatal hipertiroidi gelişebileceğinin bir göstergesi olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Bizim olgumuzda da neonatal tirotoksikoz bulguları ile yüksek maternal TRAb düzeyi uyumluydu.

Neonatal hipertiroidizm klinik ve biyokimyasal olarak doğrulandığında tedavi hemen başlanmalıdır. Antitiroid ilaç tedavisi olarak metimazol 0.25 ile 1 mg/kg/gün, her sekiz saatte bir oral olarak verilmelidir. Propiltiourasil de

tedavide etkili olmakla birlikte hepatotoksisiteyi de içeren daha sık ve ağır yan etkileri vardır. Propranolol (2 mg/kg/gün) gibi beta-adrenarjik blokörlerle, nöromusküler ve kardiyovasküler hiperaktiviteyi kontrol etmek mümkündür. Lugol solüsyonu her sekiz saatte bir birer damla tiroid hormon salınımı engellemek için verilebilir. Hipertiroidizm genellikle antitiroid ilaç ve beta blokerlerle birkaç hafta içinde kontrol altına alınır. İyot tedavisi eklenmişse genellikle sadece bir ile iki hafta kullanılabilir. Glukokortikoidler çok ağır hasta bebeklerde verilebilir. Antienflamatuar etkilerinin yanı sıra tiroid hormon sekresyonunu inhibe ederler ve periferik T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar. Digoksin ise ağır kalp yetersizliği varsa yararlı olabilir. İyileşme belirdikçe tedavi kademeli olarak azaltılıp kesilir.<sup>9</sup> Antitiroid ilaç dozlarını ayarlama normal serum T4 ve T3 düzeyleri elde edilinceye kadar tiroid fonksiyon testleri sık izlenmelidir.

Graves hastalığını gebelikten önce geçirmiş veya gebelik sırasında geçirmekte olan annelerin, hastalıkları nedeniyle cerrahi veya radyoaktif ablasyon tedavisi almış olsalar bile, dolaşımında bulunan TRAb aracılığı ile bebeklerinde neonatal hipertiroidi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Serum serbest T4 ve TSH değerlerinin yaşamın ilk birkaç günü ve haftası büyük çocuk ve erişkinlerden daha yüksek olduğu hatırlanmalıdır. Bu yenidoğan bebeklere erken dönemde tanının konulup tedaviye başlanması neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006; 65: 235-242.
2. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1171-1177.
3. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-733.
4. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-159.
5. Volpé R, Ehrlich R, Steiner G, Row VV. Graves' disease in pregnancy years after hypothyroidism with recurrent passive-transfer neonatal Graves' disease in offspring. Therapeutic considerations. *Am J Med* 1984; 77: 572-578.
6. Hamada N, Momotani N, Ishikawa N, et al. Persistent

- high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. *Endocr J* 2011; 58: 55-58.
7. Ramsay I, Kaur S, Krassas G. Thyrotoxicosis in pregnancy: results of treatment by antithyroid drugs combined with T4. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 73-85.
  8. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1-S47.
  9. La Franchi S. Hyperthyroidism. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders 2011: 1909 -1914.
  10. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr* 1980; 97: 257-259.
  11. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040-1043.
  12. Wilson R, Fraser WD, Gray CE, Alroomi LG, Thomson JA. Thyrotropin receptor antibodies associated with post-operative relapse of thyrotoxicosis in a pregnancy complicated by neonatal thyrotoxicosis. *Scott Med J* 1990; 35: 21-22.
  13. Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1036-1040.