

Hashimoto hastalığı olan annelerin bebeklerinin incelenmesi: retrospektif çalışma

Ayşe Korkmaz¹, F. Emre Canpolat², Murat Yurdakök³, Şule Yiğit³, Gülsevin Tekinalp³
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Korkmaz A, Canpolat FE, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Thyroid function in the infants of mother's with Hashimoto's thyroiditis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 20-24.

The coexistence of Hashimoto disease in pregnancy possesses important risk factors both for the mother and the fetus and newborn infant. The clinical and endocrinological pictures of the disease in pregnant women and their offsprings can vary greatly, and mainly depend on the type and the amount of the anti-thyroid auto-antibodies which cross the placenta. Transplacental passage of the anti-thyroid auto-antibodies usually leads to transient neonatal hypothyroidism. In this study we aimed to retrospectively investigate the endocrinological status of the newborn infants with maternal Hashimoto disease in the early neonatal period who were followed in our Neonatology Unit over the last 10 years. A total of 12 newborn infants were found to have maternal Hashimoto disease. Five (41.7%) of the mothers were hypothyroid and three (25%) were hyperthyroid at the time of initial diagnosis but all were euthyroid during pregnancy. None of the newborn infants had abnormal thyroid function tests or physical examination findings. Newborn infants with maternal Hashimoto disease should be followed closely for the development of thyroid function disorders in the neonatal period.

Key words: Hashimoto disease, pregnancy, newborn.

ÖZET: Gebelik ve Hashimoto hastalığının birlikteliği hem anne hem de yenidoğan için önemli riskler taşır. Hastalığın klinik ve endokrinolojik tablosu gebe kadınlarda ve yenidoğanlarında oldukça değişken olup esas olarak plasentayı geçen antitiroid otoantikörlerin yapısına ve miktarına bağlıdır. Antitiroid otoantikörlerin transplasental geçişi sıklıkla geçici neonatal hipotiroidiye neden olur. Bu çalışmada hastanemizde son on yılda maternal Hashimoto hastalığı öyküsü olan yenidoğanların erken neonatal dönemdeki endokrinolojik durumlarının retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı. Bu bulgu vaka sayısının azlığına bağlı olabileceğinden maternal Hashimoto hastalığı öyküsü 12 yenidoğanda belirlendi. İlk tanı konulduğu dönemde annelerin beşinde (%41.7) hipotiroidi, üçünde (%25) hipertiroidi olduğu, ancak hepsinin gebelik sırasında ötiroid olduğu belirlendi. Yenidoğanların hepsinin tiroid fonksiyon testleri ve fizik muayene bulguları normal sınırlar içindeydi. Maternal Hashimoto hastalığı öyküsü olan yenidoğanların yenidoğan döneminde tiroid fonksiyon bozukluğu açısından yakın izleminin önemi vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Hashimoto hastalığı, gebelik, yenidoğan.

Hashimoto hastalığı veya otoimmün tiroidit tip 2A, dünyada diyetteki iyotun yeterli olduğu bölgelerde guatrojen hipotiroidinin en sık nedenidir. İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterlidir. Folliküler destrüksiyon sonucu

açığa çıkan tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobülin proteinlerine (Tg) karşı gelişen otoantikörler sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir¹.

Tiroid bezi ve gebelik arasındaki etkileşim birçok açıdan önemlidir. Bunlar gebelikte tiroid bezinde fonksiyonel değişikliklerin ortaya çıkması, maternal ve fetal tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki ve gebelik ile tiroid hastalıklarının karşılıklı etkileşimidir^{2,3}.

Maternal-fetal tiroid fonksiyonları arasındaki en karmaşık etkileşimlerden biri maternal otoimmün tiroid hastalıklarında, en belirgin olarak da Hashimoto hastalığında yaşanır. Gebelikte Hashimoto hastalığının klinik gidişi değişir. Bu değişim gebeliğin ikinci yarısında annede klinik bulguların hafiflemesi, doğum sonrasında ise şiddetlenmesi ile karakterlidir^{3,4}. Son yıllarda otoimmün mekanizmaların spektrumunun, antikor tiplerinin ve fonksiyonlarının belirlenmesi ile otoimmün tiroid hastalıklarındaki maternal-fetal tiroid fonksiyon bozuklukları daha iyi tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin yenidoğanlarında gelişen neonatal tiroid fonksiyon bozuklukları anneden geçen antitiroid antikorlarının tipi ve düzeyi ile ilişkilidir⁵. Maternal Hashimoto hastalığında yenidoğanda geçici hipotiroidi veya çok seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir. Bu nedenle Hashimoto hastalığı olan gebelerin erken gebelik döneminde tiroid fonksiyonları ve antikorları açısından, yenidoğanın da erken neonatal dönemde geçici tiroid fonksiyon bozuklukları açısından incelenmesi önem taşımaktadır⁶. Bu çalışmada hastanemizde son on yıllık dönemde maternal Hashimoto hastalığı olan yenidoğanların belirlenmesi ve bu yenidoğanların tiroid fonksiyon bozuklukları açısından retrospektif olarak incelenmeleri amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada 1 Ocak 1994 ile 31 Aralık 2003 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde doğan ve maternal Hashimoto hastalığı öyküsü olan tüm yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyaları incelenerek öyküdeki maternal klinik ve tedavi özellikleri, gebelik sırasındaki maternal tiroid fonksiyon testleri, yenidoğanların demografik (cinsiyet, gebelik yaşı, doğum şekli, beşinci dakika Apgar skoru, doğum ağırlığı) ve klinik (fizik muayene bulguları) özellikleri ile laboratuvar incelemeleri (tiroid fonksiyon testleri; total T₃, total T₄, serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri) belirlendi. Yenidoğanlarda total T₃ için 0.58-2.5 µg/ml, serbest T₃ için 2.6-

9.4 pmol/l, total T₄ için 6.0-15.9 µg/dl, serbest T₄ için 9.0-22.5 pmol/l ve TSH (thyroid stimulating hormone) için 0.35-18 µIU/ml normal değerler olarak alındı⁷.

Bulgular

Çalışmada on yıllık dönemde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde maternal Hashimoto hastalığı olan 12 yenidoğan doğdu, beşinin (%41.6) erkek, yedisinin (%58.3) kız, dördünün (%33.3) matür, sekizinin (%66.7) prematüre olduğu, altısının (%50.0) vajinal yolla, altısının (%50.0) sezaryen ile doğduğu belirlendi (Tablo I).

Tablo I. Maternal Hashimoto öyküsü olan yenidoğanların demografik özellikleri

	n
Cinsiyet: Erkek/Kız	5/7
Gebelik yaşı (hafta)*	35.3 ± 3.2
Prematüre/Matür	8/4
Doğum Şekli: Normal/Sezaryen	6/6
Apgar skoru (5. dk)*	8.5 ± 1.2
Doğum ağırlığı*	2479 ± 815

* Ortalama ± standart sapma

Yenidoğanların maternal öyküleri, klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde tüm annelerde gebelik öncesi dönemde Hashimoto hastalığı tanısı konduğu, tümünde guatr olduğu, tümünde gebelik sırasında bir veya daha fazla tiroid otoantikorunun (anti-tiroglobülin [anti-Tg] ve anti-tiroid peroksidaz [anti-TPO]) pozitif olduğu; üç annede (%25) gebelik öncesinde biyokimyasal olarak hipertiroidi olduğu, antitiroid tedavi (propilthiourasil) verildiği ve bu vakaların gebelik sırasında ötiroid olduğu ve ilaç tedavisi almadığı; sekizinde (%66.7) gebelik öncesinde hipotiroidi belirlendiği ve beşinin (%41.7) tüm gebelik boyunca tiroid hormon replasman tedavisi aldığı, üçünün (%25) ise gebeliğin yalnızca bir döneminde tiroid hormon replasman tedavisi aldığı ve hepsinin gebelik boyunca ötiroid olduğu; bir annenin (%8.3) ise gebelik öncesinde ve sırasında ötiroid olduğu ve hiç tedavi verilmediği belirlendi.

Yenidoğanların klinik ve laboratuvar özellikleri incelendiğinde hepsinin fizik muayenelerinin normal olduğu, tüm vakalarda yaşamın ilk bir haftası içinde incelenen tiroid fonksiyon testlerinin (serum serbest T₃, serbest T₄, total

T₃, total T₄ ve TSH düzeyleri) normal olduğu belirlendi. Vakaların maternal ve neonatal klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Maternal Hashimoto hastalığı olan yenidoğan bebeklerin maternal ve neonatal tiroid fonksiyon testleri

	n (%)
Maternal yaş (yıl)*	33.3 ± 4.2
Maternal tiroid fonksiyonları	
Ötiroidi	1 (8.3)
Hipotiroidi	8 (66.7)
Hipertiroidi	3 (25)
Maternal tedavi	
Tiroid hormon replasmanı	5 (41.7)
Antitiroid (Propiltiourasil)	3 (25)
Neonatal fizik muayenede patolojik bulgu	-
Neonatal tiroid fonksiyon testleri*	
Serbest T ₃ (pmol/l)	4.6 ± 1.4
Total T ₃ (µg/ml)	1.3 ± 0.5
Serbest T ₄ (pmol/l)	16.9 ± 3.6
Total T ₄ (µg/dl)	10.9 ± 2.7
TSH (µIU/ml)	3.1 ± 1.5

* Ortalama ± standart sapma

Tartışma

Gelişmiş ülkelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluğunun en yaygın görülen nedeni kronik otoimmün tiroidit, diğer adıyla Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditinde klinik ve biyokimyasal tablo çoğunlukla yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir¹. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir. Çalışmamızdaki annelerin %66.7'sinde hipotiroidi ve %25'inde hipertiroidi gelişmiş olması bu bilgi ile uyumludur.

Maternal-fetal tiroid fonksiyonları arasındaki en karmaşık etkileşimlerden biri maternal Hashimoto hastalığında yaşanır. Son yıllarda otoimmün mekanizmaların, antikor tiplerinin ve fonksiyonlarının belirlenmesi ile otoimmün tiroid hastalıklarındaki maternal-fetal tiroid fonksiyon bozuklukları daha iyi tanımlanmıştır. Maternal tiroid fonksiyonunda bozukluğa neden olan otoantikorlar plasentayı geçerek fetal ve neonatal tiroid fonksiyonunu da bozabilirler. Bu

durum anneden fetusa geçen antitiroid otoantikorlarının tipi ve düzeyi ile ilişkilidir^{5,8,9}.

Antitiroid otoantikorların transplasental geçişinin gebeliğin hangi haftalarında gerçekleştiğini inceleyen bir çalışmada, önceden Graves hastalığı olup daha sonra Hashimoto tiroiditi gelişen ve gebeliğin üçüncü trimesterinde hipertiroidi gelişen bir gebede 21, 27 ve 32. gebelik haftasında kordosentez yapılarak TSH reseptör antikorları (TRAb) belirlenmiş, ancak bu geçişin en erken hangi gebelik haftasında gerçekleştiği açıklık kazanmamıştır⁸.

Maternal kronik otoimmün tiroidit varlığında yenidoğanda geçici hipotiroidi veya çok seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir⁶. Kuzey Amerika'da maternal otoimmün tiroid hastalığı (TRAb pozitif ise) varlığında yenidoğanda geçici konjenital hipotiroidi insidansı 1:180.000 olarak bulunmuş ve bu vakaların konjenital hipotiroidi vakalarının yaklaşık %2'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Bu amaçla neonatal TSH taramasında kullanılan topuk kanı örnekleri kullanılmış ve hipotiroidi şüphesi olan vakalarda aynı örneklerde TRAb düzeyleri çalışılmış, pozitif vakalarda maternal serum örnekleri de alınarak bulgu doğrulanmıştır¹⁰. Bir başka çalışmada ise bu insidans 1:310.000 olarak bulunmuştur¹¹. Çalışmamızda ise tüm yenidoğanların tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bu sonucun vaka sayısının çok az olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Literatürde konjenital hipotiroidi olan yenidoğanların %20'sinde maternal otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid disfonksiyonu belirlenen; bu nedenle bu yenidoğanların annelerinin tiroid fonksiyonları ve antikorları açısından incelenmesi gerektiğini bildiren yayınlar vardır¹².

Maternal otoimmün tiroid hastalıklarında maternal-fetal etkileşim ile ilgili en ilginç özellik bir annenin aynı ve farklı gebeliklerinde farklı antikorların etkisi ile fetusta ve yenidoğanda farklı klinik tabloların ortaya çıkabilmesidir. Literatürde otoimmün tiroiditi olan bir annenin ilk gebeliğinde yenidoğanın klinik olarak normal olduğu, ikinci gebeliğinde yenidoğanda geçici neonatal hipertiroidi olduğu, üçüncü gebeliğinde ise yenidoğanda hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir. Annenin ikinci bebeğin doğumundan sonra klinik olarak hipotiroid olduğu; serumunda "long-acting thyroid stimulating" ve antitiroid mikrozomal antikorların belirlendiği ve tiroid hormon replasman tedavisine

başlandığı, üçüncü bebeğin doğumundan sonra ise annenin serumunda “thyroid stimulating immunoglobulins” ve “TSH-binding inhibitory immunoglobulins (TBII)” belirlendiği bildirilmiştir¹³. Benzer şekilde otoimmün tiroiditi olan bir başka annenin fetusunda transplasental olarak geçen “thyroid-stimulating antikor (TSAb)”, “TSAb ve TSH binding inhibitor” ve “TSH binding enhancer” gibi çok sayıda antikorun etkisine bağlı olarak ikinci trimesterde fetal hipertiroidi gelişmiş, üçüncü trimesterde ve doğumda ise hipertiroidi belirlenmemiştir¹⁴. Başka bir bildiri ise Hashimoto tiroiditi olan bir annede “stimulating TSH receptor autoantibodies” (TSHRAB) ve üç farklı tipte TBII antikorları saptandığı ve bu annenin üç gebeliğinde fetal/neonatal hipertiroidi geliştiği bildirilmiştir¹⁵. Çalışmamızda ise fetal veya neonatal dönemde bu otoantikörlere bakılmamıştır.

Maternal otoimmün tiroidit öyküsü olan yenidoğanlarda transplasental olarak geçen antikorların plazmadaki kalış süreleri ile ilgili değişik rakamlar bildirilmiştir. Bu antikorların yarı ömürlerinin yaklaşık 1-2 ay olduğu, 4-12 ay arasında plazmadan tamamen temizlendikleri ve bununla uyumlu olarak bebeklerde klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidi bulgularının ortadan kaybolduğu bildirilmiştir¹⁶.

Maternal otoimmün tiroid hastalığı varlığında yenidoğanda gelişen geçici hipotroidinin klinik şiddeti ve ileride nörogelişimsel gerilik riski, annenin gebelikteki tiroid fonksiyonları ile yakın ilişkilidir. Maternal hipotiroide, yenidoğanda geçici neonatal hipotroidi ve nörolojik zedelenme riski yüksektir^{17,18}. Literatürde maternal kronik otoimmün tiroidit öyküsü olan ve neonatal dönemde serumda TBII ve “thyroid-stimulation blocking antibody (TSBAB)” düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri arasında fark olmayan ve geçici neonatal hipotiroidi tanısı ile izlenen yenidoğanlarda en önemli psikomotor ve mental gelişimsel gerilik, anneleri gebelik döneminde hipotroidik olan ve ilaç tedavisi almayanlarda belirlenmiştir¹⁹. Bu sonuç anneden fetusa geçen yeterli düzeydeki T₄'ün fetal beyin gelişimi üzerine koruyucu etki gösterdiğini ve maternal tiroid fonksiyonları ile yenidoğanın nörogelişimsel prognozu arasında önemli ilişki olduğunu göstermektedir²⁰. Bu nedenle Hashimoto hastalığı olan gebelerin erken gebelik döneminde tiroid fonksiyonları ve antikorları açısından, yenidoğanın da erken

neonatal dönemde geçici tiroid fonksiyon bozuklukları açısından incelenmesi önem taşımaktadır.

Yenidoğanda konjenital hipotiroidi taraması kalıcı ve geçici hipotiroidiyi belirleyebilir. Yenidoğanda geçici hipotiroidi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir, ancak özellikle Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığını içeren maternal otoimmün tiroid hastalığı, replasman tedavisi altında maternal hipotiroidi ve diğer kardeşlerde geçici konjenital hipotiroidi öyküsüne dikkat edilmelidir. Bu yenidoğanlarda tiroid disfonksiyonu sıklıkla geçici olmasına rağmen uzun-sürelili nörogelişimsel izlem önem taşır⁶.

Literatürde annelerinde Hashimoto tiroiditi olan bebeklerinin 10-15 günlük iken TSH ve T₄ düzeylerine bakılarak izlenmesi gerektiğini bildiren yayınların yanında bu yaklaşımın insidansı normal yenidoğanlarda 1:180.000, konjenital hipotiroidi olan yenidoğanlarda ise %2 olan bir bozukluk için ailelere ve hastanelere gereksiz yük getireceği, rutin yenidoğan hipotiroidi taramasının bu bebekleri belirlemede yeterli olacağını bildiren çalışmalar vardır^{6,21}.

Sonuç olarak başta Hashimoto hastalığı olmak üzere maternal otoimmün tiroid hastalığı varlığında, gebelerin erken gebelik döneminde tiroid fonksiyonları ve antikorları açısından, yenidoğanın da erken neonatal dönemde geçici tiroid fonksiyon bozuklukları açısından incelenmesinin ve geçici neonatal hipotiroidi veya hipertiroidi belirlenen vakaların uzun süreli nörogelişimsel izlemlerinin uygun olacağını hatırlatmak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Larsen PR, Davies TE. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology (10th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2002: 432-449.
2. Gary F, Norman F. Medical and surgical complications in pregnancy. In: Cunningham FG (ed). Williams Obstetrics (21st ed). New York: Mc Graw Hill Co, 2001: 1340-1348.
3. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. Clin Chem 1999; 45: 2250-2258.
4. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. Med Clin North Am 1991; 75: 121-150.
5. Fisher DA, Pandian MR, Carlton E. Autoimmune thyroid disease: an expanding spectrum. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 907-918.
6. Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 87: F165-F171.

7. Nicholson JF, Pesce MA. Laboratory medicine and reference tables. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (15th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1996: 2031-2084.
8. Radetti G, Persani L, Moroder W, Cortelazzi D, Gentili L, Beck-Peccoz P. Transplacental passage of anti-thyroid auto-antibodies in a pregnant woman with autoimmune thyroid disease. *Prenat Diagn* 1999; 19: 468-471.
9. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
10. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1147-1151.
11. Pasquier S, Torresani T, Werder E, Gnehm HE. Transitory neonatal hypothyroidism caused by transplacental transfer of anti-receptor antibodies of hypophyseal thyroid stimulation: case report and estimated incidence. *Schweiz Med Wochensh* 1997; 127: 1824-1828.
12. Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 15-20.
13. Fort P, Lifshitz E, Pugliese M, Klein I. Neonatal thyroid disease: differential expression in three successive offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 645-647.
14. Zakarija M, McKenzie JM, Hoffman WH. Prediction and therapy of intrauterine and late-onset neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 368-371.
15. Kohn LD, Suzuki K, Hoffman WH, et al. Characterization of monoclonal thyroid-stimulating and thyrotropin binding-inhibiting autoantibodies from a Hashimoto's patient whose children had intrauterine and neonatal thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3998-4009.
16. Rakover Y, Sadeh O, Sobel E, Shneyour A, Kraiem Z. A case of transient hypothyroidism: sequential serum measurements of autoantibodies inhibiting thyrotropin-stimulated thyroid cAMP production in a neonate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 118-122.
17. Wada K, Kazukawa I, Someya T, et al. Maternal hypothyroidism in autoimmune thyroiditis and prognosis of infants. *Endocr J* 2000; 47 (Suppl): S133-135.
18. Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr* 2002; 54: 383-400.
19. Matsuura N, Konishi J. Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis- a nationwide study of twenty-three cases: The Transient Hypothyroidism Study Group. *Endocrinol Jpn* 1990; 37: 369-379.
20. Pacaud D, Huot C, Gattereau A, et al. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 127: 275-277.
21. Habeb AM, Zubier M, Paireudeau P, Mathew V. Do we need to assess the thyroid function in the infants of mothers with Hashimoto's thyroiditis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F258.