

Hipertiroidizm

Bilgin Yüksel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Prof.Dr.

Hipertiroidi çocukluk çağında az görülen bir hastalık olup, dolaşımda fazla miktarda bulunan serbest tiroid hormonlarının yol açtığı dokulardaki artmış metabolizmayla karakterizedir.

Hipertiroidi; tiroid folliküler hücrelerin hiperfonksiyonu sonucu T4 ve T3 sentez ve sekresyonunun artması, tiroid folliküler hücrelerdeki harabiyet sonucu sentezlenen T3 ve T4'ün salınımının artması ve tiroid hormon veya iyot preparatlarının alımı sonucu oluşur. Çocuklarda hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır.

Çocukluk çağında görülen hipertiroidinin diğer nedenleri: Toksik nodüller, toksik multinodüler guatr, akut ve subakut tiroidit, ve tiroid hormon alımıdır. Çocukluk ve adölesan çağında hipertiroidinin etyolojisi tablo 1'de topluca gösterilmiştir.

Graves Hastalığı

Çocukluk ve adölesan çağında görülen hipertiroidilerin %95'inin nedeni Graves hastalığıdır.

Çocukların yaklaşık % 0.02'sinde (1/5000) görülür. En sık 11-15 yaş arasında görülür.

Kızlarda daha sık görülür. Kız /Erkek: 3/1-5/1 dir . Avrupa çalışmalarında, genç popülasyonda hipertiroidi insidansı 1 /100 000 / yıl olup, her yıl çocuklarda 0.1/100 000 , pubertede 3/100 000 oranında artış olmaktadır. Graves hastalığı immünogenetik bir hastalıktır ve diffüz guatr, hipertiroidi ve infiltratif oftalmopati ile karakterizedir. Hastaların %60'ında otoimmün tiroid hastalığını aile öyküsü vardır. Yapılan çalışmalarda Graves hastalığı ile ilgili olarak değişik kromozomal bölgelerde birçok şüpheli lokus tanımlanmış olup, kompleks polijenik bir kalıtım vardır. Bu bölgeler 6p21, 2q33(CTLA-4), 14q31, 18q21,Xq21 dir. Graves hastalığıyla ilişkili olarak birçok HLA haplotipi tanımlanmıştır, örneğin HLA DRB1*03, HLADRB1*08. HLADRB1*07 haplotipi ise koruyucu özelliindedir. Son zamanlarda bazı toplumlarda kromozom 1p13 üzerinde PTPN22 genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile Graves hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Monziotik ikizler arasında konkordans oranı % 20-60 dır, bu da hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin rolünü göstermektedir.

Klinik Bulgular

Hastalığın erken dönemlerinde belirti ve bulgular çok az olabilir, çünkü hastalığın tam olarak yerleşmesi aylar sonra gerçekleşir. Genellikle ilk bulgular davranış değişiklikleri ve okul performansındaki değişiklikler şeklinde başlar. Uykusuzluk, huzursuz uyku, noktüri sıklıkla görülür ve sıklıkla çabuk yorulma, gün içinde letarji ile birliktedir. Ayrıca, çarpıntı, gaita yapma sıklığında artış, terlemede artış, proksimal kaslarda zayıflık, uzun boy ve kemik yaşının ileri gitmesi, azalmış kemik mineral dansitesi, azalmış sol ventrikül rezervi, ve mitral regurjitasyon görülür. 3-4 yaştan önce Graves hastalığı gelişen çocuklarda kronik diare, geçici konuşma ve lisan gecikmesi, mental gerilik, kraniosinostozis görülebilir. Graves hastalığında hipertiroidi bulguları diğer hipertiroidi nedenlerine göre daha şiddetlidir.

Tiromegali hastaların hemen hepsinde vardır. Aslında guatrın yokluğu Graves hastalığı tanısındaki ciddi şüphelerin artmasına neden olur ve diğer hipertiroidi nedenlerini akla getirir.Tiroid bezi genellikle simetrik olarak büyür, düz, yumuşak ve ağrısızdır. Palpabl bir trill veya işitilebilir bir üfürüm mevcut olabilir, bez içinde artmış kan akımına işaret eder.

Graves hastalığı olan çocuk ve adölesanların yarısından fazlasında oftalmik anormallikler görülebilir. Hastaların çoğunda belirti ve bulgular göreceli olarak hafiftir. Bunlar: lid-lag, kapakta retraksiyon, proptozis, konjoktival injeksiyon, kemozis, periorbital ödem , daha az olarak gözde ağrı, huzursuzluk, diplopi olabilir. Şiddetli oftalmopati belirgin kemozis, şiddetli proptozis, periorbital ekimoz, korneal ülserasyon, göz kas paralizisi, ve optik atrofi çocukluk ve adölesan çağında nadirdir. Göz hastalığının klinik bulguları tiroid disfonksiyonuyla beraber veya aylar-yıllar sonra ortaya çıkabilir. Çocukluk çağında oftalmopati hafif olduğundan, genellikle kendi kendini sınırlayıcı özelliindedir ve tedavi gerektirmez. Genellikle göz bulguları hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla geriler. Bazen semptomatik tedavi gerekebilir, oral kortikosteroid, orbital radyasyon, ve cerrahi dekompresyon nadiren gerekir. Graves hastalığı ile beraber görülebilen diğer hastalıklar: Hashimoto tiroiditi, vitiligo, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Addison hastalığı, myastenia gravis, tip 1 diabetes mellitus ve pernisiyöz anemi.

Laboratuvar İnceleme

TSH'nin neden olduğu hipertiroidi hariç tüm hipertiroidi nedenlerinde serum TSH düzeyi çok düşüktür veya ölçülemez düzeydedir. Yumuşak, diffüz guatr, proptozis ve ciddi bulgular olan çocuk ve adölesanlarda tanı için sadece birkaç laboratuvar testine gerek

Tablo 1. Çocukluk ve adölesan çağında hipertiroidinin etyolojisi

Graves hastalığı
Otonom fonksiyonel nodüller
Toksik adenom
Hiperfonksiyone folliküler veya papiller karsinom
Mc Cune-Albright sendromu
Familyal nonadenomatöz hipertiroidi
TSH'nin indüklediği hipertiroidi
TSH üreten hipofizer adenom
Tiroid hormona hipofizer direnç
Tiroidit
Subakut tiroidit
Hashimoto hastalığının toksik tiroiditi
Eksojen tiroid hormon alımı
İyod'un indüklediği hipertiroidi (Jod-Basedow)
hCG'nin indüklediği hipertiroidi
Gestasyonel hipertiroidi
Hidatiform Mole
Koriokarsinoma

duyulur. Saptanamayacak düzeyde TSH ve artmış FT4 ve TSHrAb pozitifliği tanı koydurur. Serum T3 düzeyi Gravesli hastaların hemen hepsinde artmıştır. Total ve serbest T3 düzey ölçümü , TSH ölçülemeyecek düzeyde olan ve serbest T4 düzeyi normal olan erken dönem Gravesli hastaların tanısında faydalı olabilir.

Hipertiroidi semptomları olan, duyarlı ve asimetrik guatrılı hastalar RAI uptake'i Graves hastalığının toksik tiroidit veya Hashimoto hastalığı veya subakut tiroiditli hastalardan ayrılmasında yararlı olur.

TSHrAb ve tiroglobulin ve/veya tiroid peroksidaza karşı gelişen antikorlar Gravesli hastaların çoğunda mevcuttur. Ancak bu antikorlar Graves için spesifik değildirler.

Sodyum iyot simporteri(NIS) Graves hastalığında önemli otoantijen olarak tanımlanmıştır. Önceleri Gravesli hastaların % 60-80'inde pozitif olduğu belirtilirken son çalışmalarda bu oranın %10-20 olduğu belirtilmektedir.

Tedavi

Graves hastalığının klinik seyri değişkendir, ancak, tedavi edilmemiş Gravesli hastalarda hipertiroidi genellikle dirençli ve ilerleyicidir. Bu yüzden aktif gravesli tüm hastalara tedavi yapılmalıdır. Uzun dönemde Graves hastalığında spontan remisyon çocukların % 30'undan azında görülür. Bu nedenle Graves hastalığı olan çocukların büyük çoğunluğunda kesin, küratif bir tedaviye ihtiyaç vardır. Çocuk ve adolesanlarda Graves hastalığının tedavisi hala tartışmalıdır. Çocuk ve adolesan çağı hipertiroidisinin tedavisinde üç yaklaşım vardır. Medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi. Üç seçenek de Graves hastalığındaki hipertiroidinin tedavisinde etkilidir. Her birinin spesifik avantajları ve dezavantajları vardır. Bu nedenle tedavi planlanırken kişiye özgü davranılmalıdır.

Anti-tiroid ilaç tedavisi

Çocukların uzun süreli anti-tiroid tedavisinde kullanılan ilaçlar propil tiourasil (PTU), Metimazole (MMI) ve MMI derivativesi olan Karbimazole'dür. Bu ilaçlar tiroid peroksidaz için substrat hazırlayarak okside iyodun tiroglobulin üzerindeki tirozin residülerine dahil olmasını bloke ederler. Bu ilaçlar iyodineze olurlar ve tiroid bezi içinde yıkılırlar, böylece okside iyodun yolu tiroglobulinden başka yere saptırılır. Ayrıca tiroglobulindeki iyodotrozil residülerinin birleşerek T4 ve T3 oluşmasını bloke ederler. Sentezlenen, depolanan tiroid hormonların salınımını bloke etmezler. PTU ayrıca periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eder. Bu etki MMI ve Karbimazolede görülmez. Bu nedenle birçok kilinisyen daha ağır hipertiroidilerde başlangıçta PTU'yu kullanma eğilimindedirler.

Tiroid hormon sentezi üzerindeki direk etkileri yanı sıra tiyonamidler immünoşüpresif etkiye de sahiptirler. Bir çok araştırmacı anti-tiroid tedavi sırasında TSHrAb' larda önemli oranda azalma olduğunu göstermiştir. MMI'nin yarı ömrü uzundur (12-16 saat) ve PTU dan 10 misli daha potentdir. Hipertiroidiyi kontrol altına almak için önce PTU her 6-8 saatte bir verilirken, MMI 8-12 saatte bir verilebilir. Tedaviden 3-4 hafta sonra MMI dozu genellikle günde bir veya iki defada verilebilir. Orta-ağır hipertiroidli hastalarda önerilen başlangıç dozu PTU için 5-10 mg/kg/gün, MMI için 0.5-1 mg/kg/gündür. Hafif hipertiroidilerde daha düşük dozlardaki anti-tiroid ilaçlar da etkili olabilir. Anti-tiroid ilaçlar başlandıktan sonra tiroid hormon düzeyleri her 4-6 haftada bir kontrol edilmelidir. Tiroid hormonlarının düzeyi normale gelse bile, TSH süpresyonu haftalar-aylar boyu devam edebilir. Bu yüzden erken dönem kontrollerde yalnızca serum TSH ölçümü yeterli değildir. Ayrıca, bazı hastalarda normal veya düşük serum T4 / FT4 düzeylerine rağmen yüksek serum T3 düzeyleri devam edebilir, ilaç dozlarında değişiklik yapmaya gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal ötiroidi elde edilince, idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinde iki yöntem vardır; ya tiroid hormon düzeyini normal sınırlarda tutmak için doz 1/3-1/2 azaltılır ya da başlangıç dozunda devam edilir, hipotiroidi gelişimini önlemek için levotiroksin tedavisi başlanır. Çocuklarda ikinci yöntem daha çok tercih edilmektedir. Ancak ilk yöntemde daha az yan etki görülür. 1-3 yıllık tedaviden sonra ilaçlar ya yavaş yavaş kesilir veya eksojen T3 kullanılarak (1.5 µkg/gün, üçe bölünmüş dozda) serum T4'ün T3 süpresyonu sağlanır. Üç hafta süreyle Eksojen T3 alımı normal çocuklarda veya remisyondaki Gravesli hastalarda serum T4 düzeyinde azalmaya neden olacaktır. Test aşağıdaki gibi yapılır:

1-Hasta hala anti-tiroid ilaç alırken, T3 başlanır. Bu hastalarda levotiroksin tedavisi devam etmemeli, kesilmelidir.

2-3 hafta sonra serum T4 ve FT4 düzeyleri ölçülür. Eğer sonuçlar normal veya artmış ise anti-tiroid tedaviye edilir. Eğer sonuçlar normalin altındaysa anti-tiroid tedavi ve eksojen T3 tedavisine devam edilmez.

3-Bir-iki hafta sonra serum T4 düzeyleri tekrar ölçülür. Eğer normal veya artmışsa anti-tiroid tedaviye tekrar başlanır. Eğer serum T4 düzeyi düşük ise T3 tedavisine devam edilmez ve bir yıl süreyle üçer aylık dönemlerde serum T3 ve T4 düzeyleri kontrol edilir, sonra yıllık kontroller yapılır. Eğer relaps olursa, anti-tiroid tedavi beki tekrar başlanabilir veya hastada cerrahi yada RAI seçenekleri değerlendirilir. Tedavi sırasında TSHrAb negatif hastaların tedavi kesildikten sonra remisyonda kaldıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak heriki testin de hastalığın klinik seyri hakkındaki öngörüsü kısıtlı olup, hastaların belirli periyotlarla izlemi ve laboratuvar incelemelerinin yapılmasına devam edilmesi gerekir.

Anti-tiroid tedavinin en önemli dezavantajı uzun süreli remisyon elde etmek için uzun süreli tedavinin gerekli olması, tedavi kesildikten sonra relaps oranının yüksek olması ve toksik yan etki riskidir. Çocuklarda uzun süreli remisyon oranı en iyimser olarak yıllar süren tedaviden sonra %50-60 dır ki bu oran genellikle %20-40 dır.

Tablo 2. Radyoaktif iyot uptake'ine göre hipertiroidinin sınıflaması:

RAI-U genellikle artar
Graves hastalığı
Toksik adenom
Toksik multinoduler guatr
Famlyal nonotoimmün hipertiroidi
Thyropin-induced hipertiroidi
Trofoblastik hastalık
RAI-U tipik olarak düşük
Subakut tiroidit
Hashimoto hastalığının toksik tiroiditi
Iyot-induced hipertiroidi
Metastatik tiroid karsinomu

Ayrıca remisyon oranı prepubertal çocuklarda daha azdır. Anti-tiroid tedavi alan çocuklarda yan etki oranı %20-30 dur. Bu yan etkilerin spektrumunu hafiften ölümcül durumlara kadar değişkenlik gösterir. Bu yan etkiler idiosinkratik veya doza bağımlıdır. MMI da görülen yan etkiler daha çok doza bağımlı olma eğiliminde, PTU da doz ile olan ilişki daha az belirgindir. Yan etkiler Tablo 3'de topluca gösterilmiştir. Ciddi yan etkiler daha az görülür. Ciddi bir yan etki görülünce tedavi hemen durdurulmalı ve hasta araştırılmalıdır. Agranülostitosis (mutlak granülosit sayısı <500/mm³), genellikle tedavinin ilk 90 günü içinde görülmektedir. Granülosit sayısı 1000-1500 arasında ise hastaların yakından izlemi gerekir, granülosit sayısı <1000 ise anti-tiroid tedavi sonlandırılmalıdır. Agranülostitozisli hastalar hastaneye yatırılarak G-CSF verilebilir.

Hepatotoksisite diğer önemli bir yan etkidir. PTU'ya bağlı olarak sitotoksik hepatit görülürken, MMI kullanımına bağlı olarak daha çok kolestatik hepatit görülür. Her iki durumda da anti-tiroid ilaçlar hemen kesilmelidir. Genellikle PTU kullanımından üç ay sonra hepatit görülebilir. Sistemik vaskulit önemli bir yan etkidir, daha nadir görülür. Daha çok PTU ile ortaya çıkar.

Beta-blokör ajanlar ve diğer adjuvanlar

Anti-tiroid ilaçlarla ve RA

İyot tedavisiyle beraber uzun süre kullanıldığı gibi, elektif tiroid cerrahisi öncesi 10-15 gün gibi kısa süreyle de kullanılabilir. Bu amaçla propranolol veya atenolol adrenerek semptomları kontrol altına almak amacıyla kullanılır. Bu ilaçlar çocuklarda, uzun süreli hipertiroidi yönetiminde tek başına kullanılmamalıdır. Ancak, propranolol 10-20 mg/6-8 saatte bir ve atenolol 25-50 mg/ günde 1-2 kez verilince huzursuzluk, çarpıntı, taşikardi, tremor, hiperhidrozis gibi bulguların kontrol altına alınmasını sağlar. Ayrıca, propranolol 5-deiyodinasyon yolunu inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. Astım, hipoglisemi, tip 1 DM, kalp bloğu veya kalp yetmezliği olan hastalarda beta blokörler kullanılmamalı veya çok dikkatli uygulanmalı.

Lugol solüsyonunun bir damlasında 8 mg iyot vardır. Potasyum iyodid solüsyonunda bir damlada 35-50 mg potasyum iyodid vardır. Akut olarak verildiğinde, fazla iyot tiroid bezinden T3 ve T4 salınımını hızla bloke eder ve tiroid peroksidaz aktivitesini baskılar, böylece iyodid oksidasyonu ve organifikasyonu azalır (Wolff-Chaikoff etkisi) ve yeni tiroid hormon sentezi azalmış olur. İyot preparatları tiroid bezinin vaskularitesini de azaltır. Ancak bu etki kısa sürelidir, bu nedenle 10-14 günden daha uzun süreyle iyotlu preparatların verilmesi Gravesli hastalarda hipertiroidin alevlenmesine yol açabilir. Şiddetli hipertiroidi veta tiroid fırtınasında kullanılacak iyot preparatlarının dozu 4-8 damla / 6-8 saatte olacak şekildedir. Cerrahi öncesi ise Lugol solüsyonu 3-5 damla günde üç kez 10-14 gün süreyle, anti-tiroid ilaçlara ilave olarak verilir. İyot tedavisinin tiroidal RAI uptake' ini bozduğu ve RAI tedavisinin uygulanmasının haftalar-aylar boyunca olanaksızlaşacağı unutulmamalı.

Lopanoik asit oral bir kolesistografik ajandır, tiroid hormon sentezi üzerinde birçok etkisi vardır. Tip I ve II deiyodinazın potent bir inhibitörüdür ve T4'ün T3'e dönüşümünü önler. Ayrıca iopanoik asitin metabolize olmasıyla büyük miktarlarda inorganik iyotun dolaşıma salınır ve bu durum tiroid hormon sentezini ve salınımını hızla süprese eder. Hipertiroidide kullanıldığında tiroid hormon düzeyleri hızla azalır. Iopanoik asit Gravesli erişkinlerde, çocuklarda, yenidoğanlarda, tiroidektomi için preoperatif rejimin bir parçası olarak, subakut tiroiditte ve aşırı doz levotiroksin alındığı durumlarda etkili bir şekilde kullanılır. Ağır hipertiroidi/tiroid fırtınasında başlangıç dozu ilk 24 saatte oral olarak 1 gr / 8 saatte, sonra 500 mg/günde iki kez verilir. Diğer durumlarda 500-1000mg/gün genellikle yeterlidir. Neonatal Gravesli 250-500 mg dozunda verildiğinde 3.-4. gün etkili olmaktadır. Potansiyel yan etkileri: rash, trombositopeni, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, disüri, ürikozüri, renal yetmezlik. İyot preparatları iyot allerjisi öyküsü olanlarda verilmemelidir. Graves hastalığında iopanoik asitin uzun süreli tek başına verilmesi etkisizdir.

Lityum da muhtemelen iyota benzer şekilde etki yapmaktadır ve tiroid bezinde tiroid hormon salınımını inhibe etmektedir. Etkisinin geçiciliği, yan etkileri nedeniyle Graves tedavisinde önerilmez, ancak tiroid fırtınasında, preoperatif dönemde iyota karşı allerjisi olanlarda kısa süreli kullanılabilir.

Farmakolojik dozlarda glukokortikoidler periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. Ayrıca Graves hastalığında T4 sekresyonunu azaltarak veya serum T4 düzeyini azaltır. Glukokortikoidler ağır hipertiroidlerde/tiroid fırtınasında ve kötü kontrollü Gravesli hastalarda ve tiroidektomi öncesi dönemde kısa süreli olarak kullanılabilir. Glukokortikoidler tip 2 amidoran-induced hipertiroidi yönetiminde de yararlı olabilir. Ağır hipertiroidide deksametazon 0.5- 1 mg/6-12 saat intravenöz olarak uygulanabilir. Daha az akut durumlarda prednizon oral olarak 20-40 mg/gün başlanabilir. Tedavi süresi 10-14 günden az olmalıdır.

Kolesteramin tiroid hormonlarını bağlamada ve barsaktan emilimini önlemede etkilidir. Akut levotiroksin zehirlenmelerinde ve bazen Gravesli adjuvan olarak kullanılabilir. Dozu 4 gr/ günde 2-3 kez oral olarak uygulanır.

Karnitin, T4 ve T3 ün hücre içine girişini önleyerek etki yapar. Subakut tiroidit, postpartum tiroidit, Hashimoto tiroiditinde anti tiroid ilaçlarla kombine kullanılabilir. Önerilen doz 50-100 mg/kg/gün

Radyoaktif iyot tedavisi (RAI) en kolay tedavi şeklini temsil eder ve hastaların çoğunda tek bir oral doz ile başarılı bir tedavi sağlar. Ancak RAI hamilelik ve anne sütü verirken kesinlikle kontrendikedir. RAI ile hipertiroidin kontrol altına alınması yavaştır, genellikle 6-18 haftayı alır. Bazı hastalarda çoğul dozlara gerek duyulabilir. Genellikle iyi tolere edilse de radyasyon tiroiditi oluşabilir. Bu geçici olarak tiroid hormonlarda artışla karakterize bir durumdur, nadiren hipertiroidi semptomları ve tiroid dokusunda hassasiyet olabilir. Ablatif dozda verilirse tiroid bezi küçülür ve hipotiroidi oluşur. Nadiren RAI den sonra paratiroid disfonksiyonu gelişebilir. Radyoaktif iyot tedavisi 150 Gy veya daha yüksek dozda (>150 µCi 131I/g tiroid dokusu) uygulandığında küratif bir yöntemdir. 300 µCi 131I/gram tiroid dokusu dozu tiroid ablasyonu için önerilen bir dozdur. Bazı hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir. Tekrar dozlar gerekirse ilk dozdan 2-6 ay sonra uygulanabilir. Çocuklarda RAI tedavisinin amacı tiroid bezin ablasyonu ve hipotiroidi oluşturulması olmalıdır. Eğer tiroid doku kalıntısı olmazsa tiroid kanser riski çok az olur. Uzun dönemde potansiyel yan etkiler tiroid kanseri, genetik hasar henüz 131I ile tedavi edilen çocuk ve adölesanlarda gözlenmemiştir. Geleneksel olarak RAI'nin ilk seçenek olarak seçilmesinde kilisyoner gönülsüz davranmaları tiroidal veya nontiroidal tümör riskinin teorik olarak artmış olmasından kaynaklanmaktadır. RA tedavisi alan 1000 çocuk ve adölesanın uzun yılları bulan takibi sonuçlarına göre tiroid malignansi riskinin artmadığı belirtilmektedir. Düşük dozlarda tiroid adenom riski artmakla birlikte yüksek dozlarda bunun görülmediği belirtiliyor. RA sonrası lösemi riskinin arttığına dair bulgu yoktur. RAI alan erişkinlerde mide kanser riskinde küçük bir artış olabileceği belirtilmekle beraber, Çocukluk çağında RA uygulanması sonucu nontiroidal malignansi riskinin artıp, artmadığı konusunda uzun süre izlemli çalışma henüz yoktur.

Tablo 3. Anti-tiroid ilaçların yan etkileri

Karaciger enzimlerinde artış	Bulantı, abdominal rahatsızlık
Granülositopeni	Ödem
Dermatit, ürtiker	Konjonktivit
Artralji, artrit	Trombositopeni
Lupus-like sendrom	Hipoprotrombinemi
Lenfadenopati	Toksik psikoz
Periferik nöritis	Sensörinöral işitme kaybı
Ateş	DİC
Hepatit	Kaşıntı

Cerrahi tedavi

En hızlı etki gösteren tedavi şeklidir. Cerrahi öncesi en az 10-14 gün iyot preparatları kullanımı sonrası subtotal veya total tiroidektomi gerçekleştirilir. Klinik duruma göre hızlı preoperatif kontrol gerekli ise iopanoik asit, deksametazon, beta-blokör den oluşan bir rejim uygulanabilir, buna thionamidler de eklenebilir, böylece hastalar cerrahi öncesi hızla ötiroid hale getirilirler. Tiroidektomi komplike bir prosedürdür. Uzun süreli kür oranı ve komplikasyonlar uygulanan cerrahiye bağlıdır. Anti-tiroid ilaçlara bağlanma ümidin devam etmesi ve RAI'nin giderek primer tedavi seçeneği olarak kabul görmeye başlaması nedeniyle kilinisyenler Gravesli çocuklarda cerrahiye daha az önermektedirler. Ancak cerrahi tedavi için klinik endikasyon hala mevcuttur. Bu endikasyonlar: çok büyük guatr, medikal tedavinin başarısız olduğu durumlar, RAI tedavisini kabul etmeyen olgular ve 5 yaş altındaki hastalar, solid "soğuk" nodül gelişen Gravesli hastalar. Subtotal tiroidektomi olan çocukların % 60'ında, total tiroidektomi olan çocukların %100'ünde hipotiroidi gelişir. Subtotal tiroidektomi olan hastaların % 10-15'inde yeniden hipertiroidi gelişir. Total tiroidektomden sonra hipertiroidi gelişme oranı %3'den azdır. Potansiyel cerrahi komplikasyonlar: ağrı, kanama, hematoma, geçici hipokalsemi, geçici ses kısıklığı, geçici trakeostomi, kalıcı hipoparatiroidi, vokal kord paralizisi. Komplikasyon oranlarının birbirine yakın olması, relapsların subtotal tiroidektomi de daha sık olması ve hipotiroidi gelişme oranının yüksek olması nedeniyle Gravesli hastalarda daha çok total/totale yakın tiroidektomi tercih edilmektedir.

Beş yaşından küçük çocuklarda anti-tiroid tedavi yöntemi ilk seçenektir. Bu yaş grubunda RAI ile iyi sonuç alınsa da uzun sürede gelişebilecek olası kanser riski nedeniyle tercih edilmemektedir. İlaç tedavisiyle küçük çocuklarda remisyon sağlanması büyük çocuklara göre daha az oranda olduğundan, uzun süreli tedaviye gereksinim duyulur. Toksik etki görülüyorsa anti-tiroid tedaviye devam edilir, RAI için yaşı uygun görüldüğünde hala remisyon sağlanmamışsa RAI tedavisi veya tiroidektomi yöntemlerinden biri seçilir. Eğer medikal tedaviye reaksiyon gelişirse uzun süre anti-tiroid tedavi için beklenilmeden tiroidektomi veya ablatif RA tedavisi uygulanır.

Gravesli çocukların %15'i 6-10 yaş arasındadır. Bu yaş için ilaç tedavisi ilk seçenek olarak uygundur.

Gravesli çocuk olguların % 80'i 10 yaş ve üstü çocuklardan oluşur. Bu grupta RAI ve anti-tiroid ilaçlar ilk seçenek olarak düşünülebilir. İlaç tedavisinin etkili olup olmayacağını tahmin etmede TSHrAb düzeyi ve tiroid dokusunun büyüklüğü belirleyici olabilir. TSHrAb'nin düşük düzeyde olması ve küçük tiroid bezi medikal tedaviyle remisyon şansının olduğunu telkin eder. TSHrAb düzeyi yüksek ve tiroid bezi büyükse spontan remisyon oranı düşüktür. Ancak TSHrAb ve tiroid bezin büyüklüğü remisyon için her zaman bir gösterge değildir.

Avrupa ülkelerinin hemen hepsinde ilk tercih edilen yöntem hala anti-tiroid ilaçlardır. Cerrahi seçenek genellikle anti-tiroid tedavinin yeterliliğinde başvuru bir yöntemdir. RAI küçük bir hasta grubunda tercih edilmektedir. ABD 'de ise RAI daha çok uygulanan bir yöntemdir.

Graves hastalığında seçilen tedavi modeli ne olursa olsun, tüm hastaların çok yakından dikkatlice izlenmesi gerekir. Uzun süreli izlemlerde tiroid bezi düzenli olarak muayene edilmeli, tiroid hormon düzeyleri ölçülmeli, gelişen yeni nodüller yapıdan hemen biopsi almalı veya eksize edilmeli.

Konjenital Hipertiroidi

Neonatal Graves hastalığı TRSAb'nin plesantadan geçmesiyle oluşur, ama klinik başlangıç, şiddeti ve seyri TRBAb'nin varlığıyla ve annenin aldığı anti-tiroid ilaçların plesental geçişi ile değişebilir. TRSAb'nin çok yüksek düzeylerde olması genellikle klasik neonatal hipertiroidi ile sonuçlanır, ama infant anti-tiroid ilaçlarla karşılaşmışsa semptomların başlaması 3-4 gün gecikebilir. Eğer TRBAb de varsa hipertiroid semptomların başlaması haftalar boyu gecikebilir. Bu infantların anneleri aktif Graves hastası, remisyonunda Graves veya nadiren hipotiroidizm ve lenfositik tiroiditis öyküsü olabilir. Neonatal hipertiroidi, Graves hastalığı öyküsü olan annelerden doğan infantların %2 'sinde görülür. Bu annelerde yüksek TRSAb düzeyinin bulguları genellikle infantın etkileneceğini gösterir. Fetal taşikardi ve guatr prenatal olarak tanınabilir. Bu infantların çoğu prematür veya intruterin gelişme geriliği ile doğarlar. Çoğunda guatr vardır. Aşırı huzursuzluk, hiperaktivite, iritabilite vardır. Mikrosefali ve ventriküler genişleme olabilir. Gözler geniş olarak açılır ve eksoftalmiktir. Taşikardi, takipne, vücut ısısında artış görülür. Ağır olgularda, semptomlar ilerleyicidir, kilo kaybı olur, hepatosplenomegali artar, sarılık belirginleşir. Şiddetli hipertansiyon ve kardiyak dekompanseasyon oluşabilir. Tedavi hemen başlanmazsa hastalar kaybedilebilir. Serum T4 belirgin olarak artmıştır, TSH baskılanmıştır. Kemik yaşı ileri gitmiştir, frontal bossing ve üçgenimsi yüz görünümü ve kranial sinostozis yaygın olarak görülür. Tedavide propranolol 1-2 mg/kg/gün 3 dozda oral olarak verilir. PTU 5-10 mg/kg/gün üçe bölünmüş dozlar halinde verilir. Lugol solusyonu sekiz saatte bir bir damla ilave edilir. Eğer hipertiroidi durumu ağır ise intravenöz sıvı ve kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Kalp yetmezliği gelişmişse dijitalize edilmelidir. Ötiroidi sağlanınca, sadece anti-tiroid tedavi gereklidir. Çoğu vaka da 3-4 aya kadar tablo hafifler. Nadiren çocukluk çağına kadar devam eden olgular da vardır. Tedavi gecikirse kemik yaşında ilerleme, mikrosefali, mental retardasyon oluşabilir. Tedavi edilen olguların büyük çoğunluğunda entelektüel fonksiyonlar normaldir.

Tiroid Fırtınası ve Tirotoksik periodik paralizisi (TPP)

Oldukça nadir olsa da tiroid fırtınası ve tirotoksik periyodik paralizisi hipertiroidili çocuk ve adolesanlarda görülen iki endokrin acil durumdur. Tiroid fırtınası hayatı tehdit eden bir durum olup, ateş, taşikardi, yüksek akımlı kardiyak yetmezlik, kusma, ishal, ve sarılık, konfüzyon, konvulziyon, koma gibi nörolojik değişiklikler görülür. Bu durum kötü kontrollü hipertiroidililerde ve tanı almamış hastalarda oluşabilir. Eğer tedavi edilmezse mortalite oranı yüksektir. Tiroid fırtınasının gelişiminin altında yatan mekanizma nedir tam olarak bilinmiyor, ancak infeksiyon, travma, cerrahi, semptomimetik ilaçların alımı, anti-tiroid ilaçların kesilmesi ve radyoaktif iyot tedavisi tetikleyici faktörler olarak kabul edilmektedir .

Tedavi

Acil ve destekleyici tedavi, presibite edici faktörleri kontrol etmek, propisilthiourasil, iyot, beta-blokör ve glukokortikoid kullanarak periferik dokulardaki gerekli tiroid hormon miktarını kısıtlamak gibi yöntemler uygulanır.

TPP ani başlayan kuvvet kaybının geri dönüşebilen bir nedendir ki en sık Asya kökenli hipertiroid hastaları etkiler. Ancak başka etnik gruplarda da görülebilir. Erkeklerde daha sık görülür, aile öyküsü yoktur. Hastaların çoğu 20-40 yaş arasındadır. Hipertiroidinin belirtisi ve bulguları sıklıkla hafiftir veya gözden kaçabilir. Kas tutulumu hafiften, paralizye kadar değişebilir. Kas tutulumu proksimalde daha belirgindir. Mental fonksiyonlar, duyu fonksiyonları, solunum, oküler etkilenmesi kardiyak ritim bozuklukları görülebilir. Genellikle sabahın erken saatlerinde, fazla karbohidrat alımı, travma, infeksiyon, mensler, alkol alımı, emosyonel stres sonrası görülebilir. Atak sırasında laboratuvar bulguları tirotoksikozu gösterir, hipokalsemi olabilir. Tedavide akut paralizisi için hospitalizasyon, kardiyak monitizasyon, anti-tiroid tedavi, potasyum replasmanı gerekebilir.

Otonom tiroid nodülü

Normal hipofizer kontrolden bağımsız olarak fonksiyon gören nodüllerdir. G-proteinin --subünitindeki veya TSH reseptöründeki somatik mutasyonlar sonucu oluşabileceği düşünülüyor. Bu hastalık daha çok erişkinlerde görülür, çocuklarda nadirdir. Otonom nodüllü hastaların çoğu klinik olarak ötiroiddir. Klinik olarak hipertiroidi çocukluk çağında çok nadir görülür. Hipertiroidiye neden olan otonom nodüllerin hemen tamamı benin adenomdur (Toksik adenom). Nadiren hiperfonksiyone papiller veya folliküler karsinomunun hipertiroidiye neden olabileceği rapor edilmiştir. McCune Albright sendromuna (MAS) bağlı görülen hipertiroidi tek veya multiple hiperfonksiyone adenomatöz nodül ile birlikte de olabilir. MAS'da hipertiroidi 3-9 yaş arasında ortaya çıkabilir. Tek toksik nodüllerde cerrahi tedavi tercih edilir, genellikle parsiyel tiroidektomi uygulanır. Hipertiroidik olgularda preoperatif dönemde anti-tiroid ilaçlar ve bazen beta-blokörler verilebilir. Otonom nodüllerde preoperatif dönemde iyot alınması gerekli değildir. Perkütanöz intratiroidal etanol enjeksiyonu ile tiroid nodülünün ablasyonu özellikle erişkinlerde tercih edilirken, çocuklarda da cerrahiye alternatif olabilir. Multiple adenomatöz nodüllere bağlı hipertiroidili çocuklarda RAI veya cerrahi ile total tiroid ablasyonu endikedir.

Familiyal nonotoimmün hipertiroidi

Nadir görülen bu durum klinik olarak Graves hastalığı ile karışabilir. Bu hastalık TSH reseptör geninde fonksiyon kazandıran mutasyon sonucu görülür. Otozomal dominant geçiş gösterir, kız ve erkekler eşit olarak etkilenir. Tanımlanan ailelerde hipertiroidi 3-4 jenerasyona yayılır. Hipertiroidin başlangıcı 1 yaşına kadar gidebilir. Ancak klinik olarak asemptomatik olgular yıllarca süpese TSH ile seyredebilir. Etkilenen olgularda yıllar içinde tiroid bezi büyür ve yapısı değişir. Diffüz veya multinodüler guatr görülebilir. Tirotoksikozun göz bulguları görülebilir ancak, infiltratif oftalmopati tanımlanmamıştır. TSH reseptör antikoları yoktur, tiroid otoantikoları genellikle görülmez. Anti-tiroid tedavi hipertiroidiyi kontrol edebilir ancak, TSH reseptör mutasyonuna bağlı persistan etkiler de düzelme olmaz. Bu olgularda RA veya cerrahi ile total tiroid ablasyonu sağlanabilir.

TSH'ya bağlı olarak oluşan hipertiroidi

Artmış TSH sekresyonundan kaynaklanan hipertiroidi ya TSH salgılayan hipofizer adenom yada tiroid hormona selektif hipofizer direnç sonucu oluşabilir. Bu tabloda periferik metabolizma artar, diffüz tiromegali vardır, serbest tiroksin düzeyi ve TSH düzeyi artar. Adenom tedavisinde selektif adenektomi veya radyoterapi yada ikisi bir arada uygulanabilir. Tiroid hormona direnç durumunda tedavi zordur.

Subakut ve Hashimato tiroiditi

Subakut veya granülamöz tiroiditis kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tiroid bezinin viral inflamasyonu vardır. Bu antite çocukluk çağında nadiren görülür, hipertiroidi bulguları hafif seyirlidir. Halsizlik, ateş, tiroid bezinde duyarlılık sıklıkla bulunur. Eritrosit sedimentasyon hızı belirgin olarak artmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde tiroid antikoları genellikle negatiftir. Hashimato hastalığının toksik tiroiditi genellikle kronik lenfositik tiroiditin erken fazında görülür ve muhtemelern tiroid folliküler hücrelerin aşırı otoimmün destürüksiyonu sonucu oluşur. Çocuklarda hafif hipertiroidi bulguları ve hafif büyük, duyarlı bir tiroid bezi vardır. Tiroid antikoları genellikle pozitifdir. Heriki hastalıkta da FT4, FT3, T4, TRH'ya TSH yanıtı çok baskılanmıştır. RA uptake düşük veya yoktur. Tedavi semptomatiktir. Anti-tiroid tedavi indike değildir. Beta-blokörler kullanılabilir. Tiroid bezindeki ağrı için salisilat kullanılır. Belki glukokortikoid gerekebilir.

Eksojen Tiroid Hormon

Tiroid hormon preparatlarının kronik olarak, aşırı miktarda alınması sonucu hipertiroidi görülebilir. Aşırı miktarda tiroid hormonun akut olarak veya kazayla alınması sonucu da hipertiroidi bulguları hafif olarak görülebilir, hCG'ye bağlı olarak oluşan hipertiroidi.

TSH ile hCG arasındaki ve aynı şekilde resöptörleri arasındaki benzerlikler ve hCG'nin zayıf tirootropik aktivasyonu nedeniyle belirli durumlarda hCG'nin artmasıyla beraber hipertiroidi oluşabilir. Çocuklarda nadir görülen bir durumdur. En sık görüldüğü durum hipe-rememis gravidardır.

Ötiroid Hipertiroksinemi

Serum T4 veya FT4 düzeylerinde artış olmasına karşın hipertiroidi bulgularının olmaması halidir. Nedenleri dört grupta toplanabilir:

- Serum proteinleri tarafından T4 bağlanması artması
- Tiroid hormonuna karşı generalize bir direnç hali
- T4'ün T3'e dönüşümünün periferik bozukluğu
- Psikiyatrik hastalıklarla beraber tiroid hormon uyarımında değişiklikler.

T3 ve T4 toksikozisi

Hipertiroidili çocukların büyük bir çoğunluğunda T3 ve T4 ün her ikisi de artar. Ancak bazı hipertiroidli çocuklarda serum T3 düzeyi artar, ama T4 düzeyi normal veya nadiren düşük olurken (T3 toksikozis), bazılarında serum T4 düzeyi artmış, T3 düzeyi normal veya hafif azalmış olur (T4 toksikozis). Heriki durumda da TSH düzeyi süpresedir.

T3 toksikozis en sık hipertiroidiye neden olan herhangi bir hastalığın seyrinde oluşabilir. En sık Graves hastalığının başlangıcında veya relapslarında veya otonom nodüllerde görülür.

T4 toksikozis iyota bağlı hipertiroidide ve şiddetli hastalıkla beraber olan hipertiroidide oluşur.

Kaynaklar

- Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism. In Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology Fifth edition, Newyork, Marcel Dekker Inc, 2007: 415-442.
- Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. JPEM 2006; 19:1095-1111.
- Read CH, Tansey MJ, Menda Y. 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4229-4233.
- Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, et al. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. J Endocrinol Invest 2007; 30: 388-392.
- Krassas GE. Treatment of Juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 2 European way'. European J Endocrinology 2004; 150: 07-414.
- LaFranchi S. Disorders of the Thyroid Glands. In: Kliegman RM, Behram RE, Jensen HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics . Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:2332-2337.