

FİBULA AGENEZİSİ İLE BİRLİKTE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Dr. Murat Doğan,¹ Yrd. Doç. Dr. Cahide Yılmaz,² Prof. Dr. Hüseyin Çaksen,³ Prof. Dr. Yaşar Cesur,¹
Prof. Dr. Fuat Akpınar,⁴ Dr. Ahmet Sami Güven⁵

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Van

² Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Hatay

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Van

⁴ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, İstanbul

⁵ Bayburt Devlet Hastanesi, Çocuk Kliniği, Bayburt

ÖZET

Konjenital hipotiroidi, sıklıkla izole olmakla birlikte Schinzel-Giedion sendromu, Aicardi-Goutieres-benzeri sendrom, kleidokraniyal displazi ve 18q kromozomunda delesyon gibi sendromların parçası şeklinde de görülebilmektedir. Bunların dışında konjenital kalp hastalıkları, iskelet anomalileri, santral sinir sistemi anomalileri ve göz anomalileri gibi multipl konjenital malformasyonlarla da birlikte seyredilmektedir. Bu

çalışmada tiroid bezi hipoplazisine bağlı konjenital hipotiroidi tanısı alan ve beraberinde fibula agenezisi tespit edilen 11 yaşında mental retardasyonlu bir kız çocuğu vaka olarak sunulmuştur. Saptayabildiğimiz kadarıyla konjenital hipotiroidi ve izole fibula agenezisi birlikteliği daha önce literatürde tanımlanmamıştır.

• **Anahtar Kelimeler:** Konjenital hipotiroidi, fibula agenezisi, mental retardasyon *Nobel Med 2010; 6(2): 90-92*

ABSTRACT

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM WITH ISOLATED FIBULA AGENESIS

Although congenital hypothyroidism is seen often as an isolated case, it can also be seen as a part of some syndromes like Schinzel-Giedion, Aicardi-Goutieres-like, cleidocranial dysplasia and deletion of 18q. It is also well known that congenital hypothyroidism may be associated with other

congenital malformations, especially with cardiac heart diseases, skeletal abnormalities, Central nervous system and eye malformations. In this article, 11-years-old-girl with fibula agenesis associated with congenital hypothyroidism because of thyroid gland hypoplasia is presented. In our knowledge, both congenital hypothyroidism and isolated fibula agenesis have not been published before in the literature.

• **Key Words:** Congenital hypothyroidism, isolated fibula agenesis, mental retardation *Nobel Med 2010; 6(2): 90-92*

GİRİŞ

Konjenital hipotiroidi bazen izole olabildiği gibi bazen de bir sendromun komponenti veya diğer organ ve sistemdeki anomalilere eşlik edebilir.¹⁻³ Konjenital hipotiroidi otozomal dominant kalımlı bir sendrom olan ve iskelet ossifikasyonu ve diş gelişimini etkileyen Kleidokraniyal displazi'nin bir parçası olarak, Schinzel-Giedion sendromunun, 18q delesyonunun bir komponenti olarak görülebilir. Dismorfik özellikleri, ağır

gelişme geriliği, progresif mikrosefali, tonik nöbetler, ve hipotiroidizm komponentlerinden oluşan Aicardi-Goutieres-like sendromundaki gibi sendromların komponenti olarak veya konjenital kalp hastalıkları, iskelet anomalileri, mikropenis, asimetrik ağlama yüzü, merkezi sinir sistemi anomalileri, göz anomalileri, çoklu konjenital malformasyonlarla birlikte bulunabildiği rapor edilmiştir.¹⁻¹⁵

Bu çalışmada 9 aylık iken konjenital hipotiroidi tanısı alan ve o dönemden itibaren tiroid hormon replasman →

tedavisi gören ve mental retardasyonla birlikte izole fibula agenezinin eşlik ettiği 11 yaşında bir vaka sunulmaktadır. Saptayabildiğimiz kadarıyla literatürde hipotiroidi ile birlikte izole fibula agenezisi daha önce bildirilmemiştir.

OLGU SUNUMU

9 aylık iken tiroid hipogenezisine bağlı konjenital hipotiroidi tanısı konan ve o dönemden itibaren endokrinoloji polikliniğimize izlenen on bir yaşındaki kız hasta mental gelişme geriliği nedeniyle getirildi. Özgeçmişinde, normal bir gebelik dönemini takiben miyadında doğan hastanın doğum anamnezinde özellik yoktu. Annesini 6 aylık iken tanıdığı, 6 aylık iken oturmaya, 1,5 yaşında emeklemeye ve 4 yaşında yürümeye başladığı öğrenildi. Konuşmaya 1 yaşında başlamıştı. Hastamızda sol bacakta kısalık nedeni ile çekilen röntgenogramda fibula agenezisinin tespit edildiği ve bu nedenle iki kez uzatma osteotomisi operasyonu yapıldığı tespit edildi. Beş yaşında iken iki kez basit tipte febril konvülsiyonu geçirmiş, halen düzenli levotiroksin sodyum tedavisi alan hastanın gelişiminin akranlarına göre geri olduğu, okuma yazma bilmediği ve normal okula gidemediği öğrenildi. Fizik muayenesinde sol uyluk ve bacak atrofikti ve sol uyluk ve bacakta operasyon skarları mevcuttu. Kas gücü kaybı yoktu. Rutin hemogram ve biyokimyasal değerleri normal sınırlar içerisindeydi (Kalsiyum: 10,1 mg/dL (Normal sınırlar: 8,4-10,3 mg/dL), Fosfor: 5,2 mg/dL (normal sınırlar: 4,5-5,5 mg/dL), Magnezyum: 1,94 mg/dL (normal sınırlar: 1,58-2,55 mg/dL), ALP: 220 U/L (Normal sınırlar: 80-350 U/L), PTH: 24 pg/mL (Normal sınırlar 11-67 pg/mL)). Serum total T4, serbest T4 ve tiroid stimulan hormon hormon değerleri sırasıyla 12,7 µg/dL, 2,01 ng/dL ve 19,5 mIU/L idi. Tiroid antikorları negatifti (Anti tiroit peroksizomal antikor <10 IU/mL (Normal sınırlar: 10-40 IU/mL), antitiroglobulin antikor <20 IU/mL (Normal sınırlar: 20-35 IU/mL)). Hastamızın yaşına göre değerlendirildiğinde total T4 ve serbest T4'ün normal, tiroid stimulan hormonun yüksek olduğu görüldü. Tiroid ultrasonografisinde sağ lobun 9x6x14 mm, sol lobun ise 9x4x12 mm olduğu saptandı. Yapılan koagülasyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. Alt ekstremitte grafisinde solda fibulanın olmadığı saptandı (Resim). Beyin manyetik rezonans incelemesi, ekokardiyografi ve batin ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. IQ testi sonucunda hafif derecede mental retarde olduğu saptandı. Hasta halen belirli aralıklarla polikliniğimizde izlenmektedir.

TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi bazen izole olabildiği gibi bazen de bir sendromun parçası olarak diğer organ ve sis-

temdeki anomalilere eşlik edebilir.¹⁻³ Balestrazzi ve arkadaşları 1987 ile 1992 tarihleri arasında yaptıkları yenidoğan taramasında tespit ettikleri 811 konjenital hipotiroidi vakasından 35'inde doğumsal defektler tespit etmişlerdir. Genel populasyona göre doğumsal defektler özellikle de konjenital kalp defektlerinin konjenital hipotiroidilerde daha sık görüldüğü bulunmuştur. Konjenital hipotiroidi ile birlikte doğumsal defektlerin niçin bu kadar sık görüldüğü bilinmemektedir.¹ Al-Jurayyan ve arkadaşları tarafından Suudi Arabistan'da 1988'den 1995 tarihleri arasında 279482 yenidoğan taranmıştır. Taranan yenidoğanların 81'inde konjenital hipotiroidi tespit edilmiştir. Bu da Suudi Arabistan insidansının 3450'de 1 olduğunu göstermektedir. Tiroid bezi ile birlikte çeşitli konjenital anomalilerin sıklığı %19,8 olarak bulunmuştur. Bunlardan konjenital kalp hastalıkları en sık görülür. Yine hastalarda sınıflandırılmamış multipl anomalilere de rastlanmıştır.² Oliveri ve arkadaşları 1991 ile 1998 tarihleri arasında konjenital hipotiroidili kişilerde konjenital anomalilerin insidansını araştırmışlardır. Bu çalışmada %8,4 ile en sık kardiyak malformasyonlar görülmüştür. Merkezi sinir sistemi malformasyonları ile konjenital hipotiroidi arasında da önemli ilişki bulunmuştur. Konjenital hipotiroidili kişilerde konjenital ekstratiroidal malformasyonların sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olduğu belirlenmiştir.³ DiGeorge sendromu timusun ve paratroidlerin konjenital yokluğu, fasiyal dismorfizm ve konjenital kalp defektlerinden oluşan bir sendromdur. Sendrom ile birlikte özellikle tiroid bezi anomalileri gibi diğer konjenital anomaliler de görülür. Konjenital hipotiroidi ile DiGeorge sendromu birlikteliği Scuccimarri ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.⁴ Satomura ve arkadaşları glomerulokistik hastalık ile konjenital hipotiroidi birlikteliği olan bir vaka sunmuşlardır. Bu vakada doğumda büyük bir abdominal kitle mevcuttu. Olgunun aile hikayesi negatifti. Hastada glomerulokistik hastalık ve hipotiroidi dışında başka malformasyon bulunamadı.⁵ Scarcella ve arkadaşları tarafından fasiyal anomalili, protein kaybettiren enteropati ve intestinal lenfanjektazisi olan iki kız kardeşe Hannekam sendromu tanısı konmuş olup, bu hastalarda daha önceden bildirilmemiş olan primer hipotiroidi, hipertrofik pilor stenozu ve erken ölüm tespit edilmiştir.⁶ Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asimetric ağlama yüzü ile konjenital hipotiroidi birlikteliği gösterilmiştir. Asimetric ağlama yüzü sıklıkla kardiyovasküler malformasyonlarla birliktedir fakat aynı zamanda daha az sıklıkla genitouriner, kas-iskelet sistemi, servikofasiyal solunum sistemi ve nadiren de endokrin sistem malformasyonları ile birlikte olabilir.⁷ Schwarz ve arkadaşları, ciddi gelişme geriliği, progresif mikrosefali, tonik nöbetler, hipotiroidizm, dismorfik özellikler ile karakterize Aicardi-Goutieres-like sendromunu bildirmişlerdir.⁸ Tiroid fonksiyonları hemostaz ile de ilgilidir. Hipertirodi ile→

birlikte hiperkoagülabilité ve hipotiroidi ile birlikte hipokoagülabilité görülebilmektedir.⁹ Kromozom 18 delesyonu 40000 doğumda bir görülür ve bu kromozomal bozuklukta da tiroid disfonksiyonları görülmektedir. Bu kromozomal bozuklukla ilişkili hipotiroidizm 18q delesyonunda %12 oranında görülmektedir.¹⁰ POEMS sendromu plazma hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır ve polinöropati, organomegali, monoklonal gammopati, endokrinopati ve cilt anomalilerinden oluşmaktadır. Hastada endokrinopati ile ilişkili olarak hipotiroidi görülebilmektedir.¹¹

Hipotiroidi ile konjenital sağırılık ile ilişkili birkaç sendrom daha önceden tespit edilmiştir. Doel fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada tiroid hormonlarının spiral sulkusun gelişiminde rol oynadığını göstermiştir.¹² Hipotiroidi, Alstrom sendromu ile birlikte de görülebilir.¹³ Schinzel-Giedion sendromu otozomal resesif geçen, hipertrikoz, multipl iskelet anomalileri, kardiyak ve renal malformasyonlar ve mental retardasyon komponentlerinden oluşmaktadır. Bu bozukluk ile birlikte hipotiroidizm, diabetes inspidus, ve hipernatremik dehidratasyon görülebilir.¹⁴

Kleidokraniyal displazi otozomal dominant geçen, iskelet ossifikasyonu ve diş gelişimini etkileyen bir bozukluktur. Bu bozukluğa nadiren kan, intestinal ve vasküler anomaliler eşlik edebilir. Bu hastalık da yine nadir olarak konjenital hipotiroidizm ve ciddi neonatal hiperbilirubinemi ile birlikte görülebilir.¹⁵ Hastamızda tiroid replasman tedavisine geç başlandığından dolayı



Resim. Hastamızda alt ekstremité grafisinde solda fibula agenezisi görülmektedir.

hafif derecede mental retardasyon mevcuttu. Literatür bilgilerine göre tiroid replasman tedavisine ilk 6 ay içinde başlandığı takdirde mental retardasyon önlenmektedir. Bizim hastamızda ise tanı 9 aylık iken konmuştu. Yine hastamızda yapılan tetkikler sonucu fibula agenezine eşlik eden herhangi bir patoloji yoktu. Hipotiroidi ile birlikte en sık konjenital kap defektleri olmak üzere birçok sistemi ilgilendiren anomaliler bildirilmiştir. Hipotiroidi ile birlikte iskelet sistemi defektleri bildirilmiş olmakla beraber bizim bilgimize göre izole fibula agenezisi ile birliktelik bildirilmemiştir.

i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Murat Doğan Araştırma hastanesi arkası Uğur sitesi D-Blok Kat 4 No: 9 Van doganmurat.md@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 20 / 08 / 2008 • KABUL TARİHİ: 14 / 05 / 2009

KAYNAKLAR

- Balestrazzi P, Sorcini M, Grandolfo ME, Lorenzetti ME, Giovannelli G. The association between hypothyroidism and other congenital defects. *Ann Ist Super Sanita* 1994; 30: 289-293.
- Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, et al. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered* 1997; 47: 33-37.
- Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 557-562.
- Scuccimarri R, Rodd C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 273-276.
- Satomura K, Michigami T, Yamamoto K, Hosokawa S. A case report of glomerulocystic kidney disease with hypothyroidism in a new born infant. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40: 602-606.
- Scarcella A, De Lucia A, Pasquariello MB, Gambardella P. Early death in two sisters with Hennekam syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 93: 181-183.
- Kurtoglu S, Caksen H, Per H, Narin N, Uzum K. Asymmetric crying facies and congenital hypothyroidism: report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1177-1181.
- Schwarz KB, Ferrie CD, Woods CG. Two siblings with a new Aicardi-Goutieres-like syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 422-425.
- Franchini M. Hemostasis and thyroid diseases revisited. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 886-892.
- Schaub RL, Hale DE, Rose SR, Leach RJ, Cody JD. The Spectrum of Thyroid Abnormalities in Individuals with 18q Deletions. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2259-2263.
- De Roma I, Filotico R, Cea M, Procaccio P, Perosa F. Calciphylaxis in a patient with POEMS syndrome without renal failure and/or hyperparathyroidism. A case report. *Ann Ital Med Int* 2004; 19: 283-287.
- Deol MS. The role of thyroxine in the differentiation of the organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 1976; 81: 429-435.
- Maffei P, Munno V, Marshall JD, Scandellari C, Siculo N. The Alstrom syndrome: is it a rare or unknown disease? *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 221-228.
- Santos H, Cordeiro I, Medeira A, et al. Schinzel-Giedion syndrome. A patient with hypothyroidism and diabetes insipidus. *Genet Couns* 1994; 5: 187-189.
- Chen BH, Chen LY, Jaw TH, Chao MC. Cleidocranial dysplasia: a rare case associated with congenital hypothyroidism and severe neonatal hyperbilirubinemia. *Kaohsiung J Med Sci* 1998; 14: 53-57.