

Turner Sendromlu Çocuklarda Otoimmün Tiroidit Sıklığı

Frequency of Autoimmune Thyroiditis in Children With Turner Syndrome

Atilla GÜRAY¹, Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU², Rüveyde BUNDAK¹¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; Özel Doruk Sağlık Grubu Nilüfer Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE²Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği; Özel Doruk Sağlık Grubu Nilüfer Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE³Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Büyüme –Gelişme ve Çocuk Endokrinoloji Kliniği; Girne Üniversitesi, Girne, KIBRIS

Öz

Amaç: Turner sendromlu (TS) hastalarda tiroid fonksiyonları, tiroid ultrasonografi (USG) bulgularını değerlendirmek ve otoimmün tiroidit [Hashimoto tiroiditi (HT)] sıklığını saptamak.

Materyal ve metod: Turner sendromu tanısı konulan 25 hasta (yaş ortalaması 16.3±4.44 yıl) ve 25 sağlıklı kız çocuğu (yaş ortalaması 16.3±3.66-yıl) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki grup klinik, sitogenetik özellikleri yönünden değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklarda tiroid fonksiyon testleri (TFT), otoimmün tiroidite yönelik antitiroglobulin (anti TG) ve tiroid peroksidaz antikörleri (anti TPO) ve tiroid USG incelemeleri yapıldı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde Ki-kare, Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum ve lineer korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Yapılan çalışma sonucunda TS tanısı alan 25 hastanın sitogenetik analizinde 13 olguda (% 52) 45,X0; 9'unda (%36) olguda X kromozomunda mosaisizm, 3'ünde (%12) X kromozomunda yapısal anomali saptandı. TS'lu hastaların 7'sinde (%28) TFT bozukluğu, otoantikör pozitifliği veya anormal USG bulgularını içeren tiroid patolojisi mevcuttu. Tiroid otoantikör varlığı TS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.03). Anti TG ve anti TPO pozitifliği 5 hastada (% 20) saptandı. Antikör saptanmayan TS'lu hastalardan sadece 1'inde hipotiroidi mevcuttu. Kontrol grubunda TFT normal sınırlarda idi. TS hastalarında hipotiroidi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla idi (p<0.05). Tiroid antikörleri pozitif olan 5 hastanın 3'ünde tiroid USG'de lenfositik tiroidit bulguları bulunmaktaydı. Lineer korelasyon ile tiroid antikör pozitifliği ve patolojik USG bulguları değerlendirildiğinde iki parametre arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,05). HT tiroidit ile karyotip arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen %20 oranında antitiroid antikör pozitifliği TS'da otoimmün tiroidit sıklığının yüksek olduğunu desteklemektedir. Tiroid antikör pozitifliği ve patolojik USG bulguları koreledir.

Anahtar Kelimeler: Turner sendromu, Otoimmün tiroidit, Ultrasonografi

Abstract

Background: To evaluate thyroid functions, thyroid ultrasonography (USG) findings and to determine the frequency of autoimmune thyroiditis (Hashimoto thyroiditis) in patients with Turner syndrome (TS).

Materials and Methods: 25 patients diagnosed with Turner syndrome (mean age 16.3±4.44 years) and 25 healthy girls (mean age 16.3±3.66 years) were included in the study as a control group. Both groups were evaluated in terms of clinical and cytogenetic features. Thyroid function tests (TFT), antithyroglobulin (anti TG) and thyroid peroxidase antibodies (anti TPO) for autoimmune thyroiditis, and thyroid USG examinations were performed in all children included in the study. Chi-square, Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum and linear correlation tests were used to evaluate the test results.

Results: As a result of the study, cytogenetic analysis of 25 patients diagnosed with TS revealed 45,X0 in 13 cases (52%); mosaicism was detected in the X chromosome in 9 (36%) cases, and structural anomaly in the X chromosome was detected in 3 (12%) cases. Seven (28%) of the patients with TS had thyroid pathology including TFT abnormality, autoantibody positivity, or abnormal USG findings. The presence of thyroid autoantibodies was significantly higher in the TS group (p = 0.03). Anti-TG and anti-TPO positivity was detected in 5 patients (20%). Only 1 of the TS patients in whom no antibodies were detected had hypothyroidism. In the control group, TFT was within normal limits. Hypothyroidism was statistically significantly higher in TS patients than in the control group (p<0.05). Three of the 5 patients with positive thyroid antibodies had lymphocytic thyroiditis findings on thyroid USG. The thyroid antibody positivity and pathological USG findings were evaluated with linear correlation, a significant relationship was detected between the two parameters (p <0.05). There was no significant statistical relationship between HT thyroiditis and karyotype (p>0.05).

Conclusions: The 20% antithyroid antibody positivity rate obtained in our study supports the high frequency of autoimmune thyroiditis in TS. Thyroid antibody positivity and pathological USG findings are correlated.

Key Words: Turner syndrome, Autoimmune thyroiditis, Ultrasonography

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU
Çocuk İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları
Kliniği; Özel Doruk Sağlık Grubu Nilüfer
Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE

E-mail: ssashuseyinoglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 18.03.2024

Kabul tarihi / Accepted: 13.06.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1454143

Çalışma İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda 1997 yılında 59576 numaralı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir

Giriş

Turner sendromu (TS) kızlarda X kromozomlarından birinin tamamen veya kısmen eksikliği ile karakterize, yaklaşık olarak 2500 canlı doğumda bir görülme sıklığına sahip nadir bir hastalıktır (1). Sitogenetik teknikler sayesinde X kromozomu monozomisi haricinde mosaizizm, delesyon, izokromozom gibi bozuklukların da TS'da rolü olduğu gösterilmiştir. İnsan genomunda immünite ile ilgili en fazla sayıda gen, X kromozomunda bulunmaktadır(2). TS'lu hastalarda otoimmün hastalıkların sıklığı artmaktadır. TS'da en sık gözlenen otoimmün hastalık Hashimoto tiroiditidir (HT) (3,4). İlk 3 dekatta HT normal popülasyona göre 3 kat daha fazla görülmektedir (3). Genel olarak pediatrik yaş grubunda HT görülme sıklığı %3 olmakla beraber puberte döneminde pik yapar (1). Serumda tiroglobulin (anti TG) ve tiroid peroksidaz antikorlarının (anti TPO) pozitif olması Hashimoto tiroiditi tanısını koydurmaktadır (5). Ultrasonografik görüntüleme (USG) tiroid parankiminde heterojen görünüm, diffüz veya düzensiz hipoekojenite ve hipervaskülarite varlığı HT tanısını destekler. Bu çalışmada TS tanısı ile takip edilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin(TFT) değerlendirilmesi ve HT sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde 1987-1997 yılları arasında TS tanısı konulan 25 hasta (yaş ortalaması 16.3±4.4 yıl) ile hasta yaş grubu ile uyumlu (yaş ortalaması 16.3±3.66 yıl) 25 sağlıklı kız çocuğu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki grupta, TS tanısı klinik bulgular ve karyotip incelemesi ile ko-

nuldu. Olguların hipertiroidi- hipotiroidi semptom ve bulgularını kapsayan anamnez ve fizik muayene bulguları değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklarda serumda total T4 (TT4), total T3 (TT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti TG ve anti TPO değerleri düzeyleri; sitogenetik analiz ve tiroid USG incelemeleri yapıldı. Tetkik için kan örnekleri ailelerin bilgisi dahilinde saat 08:00-09:00 arasında antekübital venden alındı. TSH düzeyi yüksekliğine sT4 düşüklüğü eşlik ediyorsa hipotiroidi; sT4 düzeyleri normalin alt sınırında ya da normal ise subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Karyotip değerlendirmesi üniversitemizin genetik anabilim dalı tarafından yapıldı. Tiroid USG tüm hastalara hasta sırtüstü yatar pozisyonda ve boyun hiperekstansiyonda iken tiroid hastalıkları konusunda deneyimli radyolog tarafından incelendi. Verilerin istatistiksel analizleri için Windows için SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) programında Ki-kare, Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum ve lineer korelasyon testleri kullanıldı. Çalışmada Türkiye Yüksek Öğretim Kurumu Tez Merkezi'nde kayıtlı 59576 numaralı tez bulguları değerlendirildi.

Bulgular

TS hasta grubunda ortanca yaş 16.5 yıl (yaş ortalaması 16.3±4.4 yıl), kontrol grubunda ise 16 yıl (yaş ortalaması 16.3±3.66 yıl) idi. TS'lu hastaların karyotip analizinde 13 hastada 45,X0 (% 52) kromozom anomalisi saptandı (tablo 1).

Tablo 1. Turner Sendromlu hastaların karyotip dağılımı ve oranları

Karyotip	n=25	% 100
45, X0	13	52
46, X, i(Xq)	3	12
45, X/46, X, i(Xq)	4	16
45, X/46, X, r(X)	2	8
45, X/47, XXX	2	8
45, X/46, XX	1	4

TS grubunda toplam 7 (%28) hastada tiroid bezini ilgilendiren anormal bulgu saptandı. Bu hastaların 1'inde (%4) ötiroid guatr, 1'inde (%4) tiroid otoantikorları negatif hipotiroidi ve 5'inde (%20) HT tespit edildi. Kontrol grubu ise tamamen normal bulundu. TS grubu ile kontrol grubu tiroid patolojisi aç-

sından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark görülmemekteydi (p<0.05). TS grubunda HT tanısı konulan 5 hastada (%20) hem anti TPO, hem de anti TG pozitif idi. Tiroid otoantikor varlığı da TS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.03) (tablo 2).

Tablo 2. Turner Sendromlu hastaların tiroid otoantikor varlığı ve tiroid fonksiyon testleri

Tiroid hormonları	Tiroid otoantikor (-) n=20	Tiroid otoantikor (+) n=5	P değeri
TT3(ng/dl)	121.1±4.2	112±3.5	0.4
TT4(µg/dl)	7.21±2.3	5.98±1.6	0.36
sT4 (pmol/l)	15.08±2.04	14.9±1.43	0.86
TSH (µIU/ml)	1.99±1.3	6.18±0.87	0.03

TT3:total T3, TT4:total T4, sT4:serbest T4, TSH:tiroid stimulan hormon

TS grubu içinde tiroid otoantikorları pozitif ve negatif saptanan hastaların yaşları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.9). TS grubunda HT tanısı

alan hastalardan 1 hastada klinik, 1 hastada ise subklinik hipotiroidi mevcuttu. Fizik muayenede guatr tespit edilen 1

TS'lu hastada USG 'de tiroid hacmi normalin üzerinde saptandı. Ancak bu hastada USG'de HT destekleyecek ekojenite değişikliği, heterojen görünüm veya vaskülarite değişikliği yoktu. Aynı hastanın TFT normal sınırlarda, tiroid otoantikörleri negatif olduğu için ötiroid guatr olarak kabul edildi. Tiroid otoantikörleri pozitif olan 5 TS'lu hastanın 3'ünde tiroid USG'de tiroid bezinde ekojenite azalması, heterojen ekojenite, vaskülaritede artma gibi kronik lenfositik tiroiditi destekleyen bulgular vardı. TS grubunda tiroid otoantikor pozitif ve negatif olanlar arasında USG ile hesaplanan tiroid

hacimleri bakımından fark yoktu ($p>0.05$) (tablo 3). Lineer korelasyon analizi ile HT ve patolojik USG bulguları değerlendirildiğinde iki parametre arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=0.59$) ($p=0.004$). Çalışmamızda USG'nin Hashimoto tiroiditi koymadaki sensitivitesi %60, spesifitesi %100 bulundu. Karyotip ve HT ilişkisi incelendiğinde HT saptanan TS'lu hastaların 3'ünde 45, X0; 1'inde 46,X,i(Xq); 1'inde 45,X/46,X,i(Xq) kromozomal anomali mevcuttu. Karyotip ile TFT, tiroid otoantikor varlığı, USG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Hashimoto tiroiditi saptanan Turner sendromlu hastalaradkaryotip dağılımı, otoantikor ve tiroid ultrasonografi sonuçları

Hasta numarası	Karyotip	Anti TG (titre)	Anti TPO (titre)	Ultrasonografi özelliği
1	45, X0	1/40	1/1600	Normal
2	45, X0	1/40	1/1600	Hipoekojenite
3	45, X0	1/80	1/6400	Heterojen ekojenite
4	45, X/46,X,i(Xq)	1/160	1/1600	Vaskülaritede artma
5	46,X,i(Xq)	1/80	1/400	normal

TG:tiroglobulin, TPO:tiroid peroksidaz

Tartışma

Turner sendromu bir X kromozomunun tamamen veya kısmen kaybı ile karakterizedir. Karyotip incelemesinde 45,X0 kromozom anomalisi olguların yaklaşık yarısını oluşturur(6). Geriye kalan yarısında ise X kromozomunda yapısal anormallikler ve delesyonlar ile mozaik yapıya sahip X kromozomu taşıyan bireyler oluşturur. Mozaik TS'lu bireylerde normal karyotipe sahip hücre serisi yanında, patolojik sitogenetik yapıya sahip hücre serisi birlikte görülmektedir. Turner sendromunda sık görülen mozaisizm formu 45,X/46,XX olup, hastaların yaklaşık % 15'inde saptanmaktadır(7). Hasta serimizde de literatür verileri ile uyumlu olarak en fazla 45,X0 karyotip mevcuttu (tablo 1). X kromozomu bağıklıkla ilgili birçok gen bölgesi içermektedir. TS'de otoimmün hastalık sıklığının arttığı bilinmektedir (8). TS'de otoimmünitenin artmasının altında yatan mekanizmanın parental X kromozomu nedeniyle proinflamatuvar sitokin artışına, antiinflamatuvar sitokinlerin azalmasına dayalı olduğu öne sürülmüştür (9). TS'de otoimmünite artışı ile ilgili başka bir hipotez ise tek X kromozomunun timusta vücudun kendi antijenlerine tolerans mekanizmasının bozulmasına yol açmasıdır (9). HT, TS'li kadınların ortalama %40'ında (%13-55) tiroid otoantikor varlığı ile en sık görülen otoimmün hastalıktır(10). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak TS hastaların %20'sinde tiroid otoantikörleri pozitif saptandı. Onsekiz kesitsel çalışmanın değerlendirildiği güncel bir metaanalizde TS'li kişilerde % 39 oranında otoimmün tiroidit saptanmıştır(11). TS 'li kişilerde otoimmün tiroidit bulguları klinik ve laboratuvar olarak tanı anında mevcut olmasa bile yaş ilerledikçe klinik otoimmün tiroidit gelişme riski artmaktadır (12). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid otoantikörlerinin esas olarak 10 yaşından sonra arttığı bildirilse de 2 yaşından önce bile tespit edilebilir (13,14). Kesitsel tanımlayıcı çalışma olarak planlanan çalışmamızda TS grupta tiroid

otoantikörleri pozitif olan ve olmayan grup arasında yaş bakımında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tiroid otoantikor pozitif saptanan en küçük hasta 13 yaşında idi. HT olan TS tanılı hastaların değerlendirildiği bir kohort çalışmasında olguların %66.7'sinde 5 yıllık izlem sürecinde sublinik hipotiroidinin, klinik hipotiroidi haline geldiği görülmüştür(15). Mevcut kılavuzlarda TS'li hastalarda hipotiroidizm taraması için tanı anında TSH ve sT4 değerlerinin incelenmesi, sonrasında ise yıllık tekrarlanması önerilirken klinik yönetimi değiştirmeyeceği için rutin tiroid otoantikörlerine bakılması önerilmektedir(10,16). Otoimmün tiroidit tanısı alan çocukların %37'sinde USG değişiklikleri görülürken başlangıçta normal görüntüye sahip olguların %50'sinde 7 ay içerisinde tanı ile uyumlu USG değişiklikleri gözlenmiştir(17). Çalışmamızda da HT saptanan hastaların 3'ünde (%60) tanı anında USG bulgusu mevcuttu ve lineer korelasyon analizi ile tiroid antikor pozitifliği ve patolojik USG bulguları değerlendirildiğinde iki parametre arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Stoklasova ve arkadaşları 286 TS'li izledikleri kohort çalışmasında otoimmün hastalık gelişimi ve karyotip bağlantısını incelemiş ve izole Xp delesyonu ile üçlü X mosaiziminin artmış otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdirse de bu konuda inceleme yapan diğer araştırmacılar otoimmün tiroid hastalığı ve karyotip arasında korelasyon kanıtı bulamamışlardır(14,18-21). Çalışmamızda da diğer yazarların çoğunluğu gibi karyotiple otoimmün tiroidit gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre TS'de HT sık görülen bir otoimmün hastalıktır. Tanı anında ve izlemlerde yıllık en az 1 kez TFT değerlendirilmelidir. Tiroid USG tiroid otoantikörlerine ek olarak kullanılabilir değerli bir tanı yöntemidir.

Etik onam: Türkiye Yüksek Öğretim Kurumu Tez Merkezi'nde kayıtlı 59576 numaralı tez çalışmasından (yıl:1997) türetilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.G, R.B.

Literatür Tarama: A.Ş.Ş

Tasarım: A.G, R.B.

Veri toplama: A.G.

Analiz ve yorum: A.G.

Makale yazımı: A.Ş.Ş.

Eleştirel incelenmesi: A.G, R.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:543.
- Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun*. 2012;38:187–92.
- Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:767–76
- Lleo A, Moroni L, Caliri L, Invernizzi P. Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11:538-43.
- Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5:45–49.
- Akyürek N. Turner sendromu. *Chronicles of Precision Medical Researchers*. 2022;3:207-9.
- Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med*. 2010;12:52–5.
- Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:601-14.
- De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomed*. 2019;90:341–4.
- Kanakatti Shankar R. Immunological Profile and Autoimmunity in Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2020;93:415-422.
- Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin AAMH, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA, et al. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes*. 2018;11:842.
- Aversa T, Messina MF, Mazzanti L, Salerno M, Mussa A, Faenza MF, et al. The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto's thyroiditis in children, irrespective of karyotype. *Endocrine*. 2015;50:777–82.
- Chen RM, Zhang Y, Yang XH, Lin XQ, Yuan X. Thyroid Disease in Chinese Girls with Turner Syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2015; 28:201–205
- Witkowska-Sedek E, Borowiec A, Kucharska A, Chacewicz K, Ruminska M, Demkow U, et al. Thyroid Autoimmunity in Girls with Turner Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;1022: 71–76
- Casto C, Pepe G, Li Pomi A, Corica D, Aversa T, Wasniewska M. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes (Basel)*. 2021;12:222.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 cincinnati international turner syndrome meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:1–70
- Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimakou F, Memalai L, Vakaki M, et al: Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:339-44
- Stoklasova J, Zapletalova J, Frysak Z, Hana V, Cap J, Pavlikova M, et al. An isolated Xp deletion is linked to autoimmune diseases in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32:479-88.
- Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP, Lindberg A, Mehls O, Partsch CJ, et al. Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:149-54.
- Wasniewska M, Salerno M, Corrias A, Mazzanti L, Matarazzo P, Corica D, et al. The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:403-9.
- Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. Prevalence of Diverse Complications and Its Association with Karyotypes in Japanese Adult Women with Turner Syndrome—a Questionnaire Survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J*. 2018; 65: 509–19.