

## **Τρισωμία 21 και συγγενής υποθυρεοειδισμός**

Μαργαρίτα Παπασάββα, Παιδίατρος  
Αικατερίνη Δρούγια, Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Β  
Ελένη Ευαγγελίδου, Νεογνολόγος  
Στυλιανή Ανδρονίκου, Καθηγήτρια Νεογνολογίας

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

### **Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:**

Σ. Ανδρονίκου  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Τομέας Υγείας του Παιδιού  
Ταχ. Θυρίδα 1186  
Ιωάννινα 451 10  
Τηλ. 26510-99322-328  
Email: sandroni@cc.uoi.gr

## **Περίληψη**

Περιγράφονται 2 περιστατικά νεογνών με τρισωμία 21 και σοβαρό συγγενή υποθυρεοειδισμό, τα οποία εξελίχθηκαν διαφορετικά όσον αφορά την κλινική πορεία και την έκβασή τους, παρά το ότι τα αρχικά διαγνωστικά εργαστηριακά τους ευρήματα ήταν παρόμοια.

**Λέξεις κλειδιά:** συγγενής υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο Down.

## **Trisomy 21 and congenital hypothyroidism**

M. Papassava, A. Drougia, E. Evagelidou, S. Andronikou

**Abstract:** This is the report of two neonates with trisomy 21 and severe congenital hypothyroidism with different clinical course and outcome, despite similar laboratory findings at the time of diagnosis.

**Key words:** congenital hypothyroidism, Down syndrome.

## **Εισαγωγή**

Με συχνότητα 5-13 σε 10.000 ζώσες γεννήσεις, το σύνδρομο Down (DS) είναι από τις πιο συχνές αιτίες μέτριας/σοβαρής νοητικής καθυστέρησης (1). Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα υποθυρεοειδισμός, είναι συχνός σε νεογνά με DS, σε σύγκριση με νεογνά χωρίς DS, εφόσον έχουν βρεθεί χαμηλότερα επίπεδα θυροξίνης (2). Οι Fort και συν (3) αναφέρουν ότι ένα στα 141 νεογνά με DS έχουν πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό σε σύγκριση με 1:3000 έως 1:4000, στο γενικό πληθυσμό (4). Οι ίδιοι συγγραφείς επισημαίνουν ότι ουδείς ασθενής είχε αγενεσία ή εκτοπία του θυρεοειδούς (3).

Τα συμπτώματα και κλινικά σημεία του υποθυρεοειδισμού είναι δύσκολο να διακριθούν από αυτά του DS (5). Είναι αποδεδειγμένο ότι η συνύπαρξη των δύο αυτών καταστάσεων επιβαρύνει περισσότερο την ψυχοκινητική και νοητική πρόγνωση αυτών των παιδιών γι' αυτό στα νεογνά με DS είναι απαραίτητος ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας για την έγκαιρη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης (2).

## **Περιγραφή περιπτώσεων**

### **Περίπτωση 1<sup>η</sup>**

Πρόκειται για τελειόμηνο άρρεν νεογνό, δευτεροτόκου μητέρας ηλικίας 33 ετών, που γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό και βάρος γέννησης 2730 g. Κατά τη διάρκεια της κύησης ο τακτικός προγεννητικός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Κατά τη γέννηση δε χρειάστηκε ανάνηψη ούτε νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) και σιτίστηκε (μικτή διατροφή) χωρίς προβλήματα. Λόγω φαινοτυπικών χαρακτηριστικών τρισωμίας 21 έγινε χρωμοσωμικός έλεγχος (καρυότυπος) ο οποίος ανέδειξε ελεύθερη τρισωμία. Ακολούθησε έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας λόγω παθολογικής θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στην κάρτα του Guthrie. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH του νεογνού. Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς αδένα ήταν φυσιολογικό και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα αρνητικά. Απάντησε στη θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη (δόση T<sub>4</sub> 10 μg/Kg/ ημέρα) και παρουσιάζει μέχρι τώρα (ηλικία 7 μηνών) μέτρια καθυστέρηση στον κινητικό τομέα.

## Περίπτωση 2<sup>η</sup>

Πρόκειται για τελειόμηνο άρρεν νεογνό, πρωτοτόκου μητέρας ηλικίας 26 ετών, που γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω αλλοιώσεων παλμών και με βάρος γέννησης 2560 g. Κατά τον τακτικό προγεννητικό έλεγχο βρέθηκε στο υπερηχογράφημα β' επιπέδου το σημείο «μπάλας του γκολφ» στην καρδιά του εμβρύου που δηλώνει την πιθανή ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών, αλλά η μητέρα αρνήθηκε την αμνιοπαρακέντηση (5). Χρειάστηκε ανάνηψη στη γέννηση και νοσηλεία στη ΜΕΝΝ: είχε βαριά υποτονία και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά DS. Σιτίστηκε μόνο με καθετήρα, εμφάνισε συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού και είχε ανάγκη συμπληρωματικής χορήγησης οξυγόνου. Ο καρυότυπος ανέδειξε ελεύθερη τρισωμία 21. Ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας που έγινε λόγω της έντονης υποτονίας και του μεγάλου μεγέθους της οπίσθιας πηγής, έδειξε σοβαρό συγγενή υποθυρεοειδισμό. Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι εργαστηριακές τιμές των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH του νεογνού. Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς αδένα ήταν φυσιολογικό και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα αρνητικά. Η αξονική τομογραφία θώρακος έδειξε μικρό όγκο αριστερού πνεύμονα (υποπλασία αριστερού άνω λοβού). Απάντησε δύσκολα στη θεραπεία υποκατάστασης με υψηλές δόσεις θυροξίνης (δόση T4 20 μg/kg/ημέρα). Απεβίωσε σε ηλικία 3,5 μηνών λόγω λοίμωξης του αναπνευστικού – καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας.

## Συζήτηση

Αν και αρκετοί ερευνητές πρότειναν ένα κεντρικό έλλειμμα (υποθάλαμος) σαν αίτιο ήπιας αύξησης της TSH, εντούτοις η υπάρχουσα βιβλιογραφία συνηγορεί για διαταραχή στη ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από τα χαμηλότερα επίπεδα T4 σε σύγκριση με νεογνά χωρίς DS στο τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής, που συνοδεύεται από μέτρια αύξηση της TSH (6).

Τα νεογνά με DS αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ιδιοπαθούς συγγενούς υποθυρεοειδισμού. Παρότι τα προγράμματα προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) για συγγενή υποθυρεοειδισμό βοηθούν στην έγκαιρη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης, οι οριακές τιμές της TSH αποτελούν πρόβλημα, αφού μπορεί να είναι η αιτία καθυστερημένης έναρξης θεραπείας με πιθανά δυσμενή επακόλουθα. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στη μείωση του

ανώτερου φυσιολογικού ορίου της τιμής της TSH πέραν του οποίου συνιστάται επανάληψη, παρακολούθηση ή/και έναρξη αγωγής υποκατάστασης στα νεογνά ή τα βρέφη (7). Το ερώτημα που παραμένει στο γενικό πληθυσμό είναι αν νεογνά με ήπιο υποθυρεοειδισμό επωφελούνται με τη χορήγηση αγωγής. Στην ειδική ομάδα παιδιών με DS υπάρχει επικράτηση έως 80-90% ήπιας αύξησης της TSH στη βρεφική ηλικία και μικρότερη (30-50%) αργότερα (8). Τα περισσότερα νεογνά με τρισωμία 21 έχουν οριακή TSH, με αποτέλεσμα να ξεφεύγουν από το νεογνικό προληπτικό έλεγχο. (8). Έχει βρεθεί ότι η πρόωμη έναρξη της αγωγής εντός της νεογνικής περιόδου βοήθησε τη συνολική ανάπτυξη και ψυχοκινητική εξέλιξη σε νεογνά με DS (8). Οι Carroll et al βρήκαν αύξηση 73% στη διάγνωση και θεραπεία της θυρεοειδικής νόσου μετά την καθιέρωση του ετήσιου ελέγχου της θυρεοειδικής λειτουργίας στα παιδιά με DS με ηλικία μεγαλύτερη του ενός έτους (9). Η έναρξη της θεραπείας με θυροξίνη γίνεται με δόση 10-15μg/Kg/d, με συχνό έλεγχο της TSH και της T4 του ορού και εξατομίκευση της θεραπείας (7, 10). Πρέπει να επισημανθεί ότι παρά τη σωστή δοσολογία μερικά παιδιά έχουν μικρά ελλείμματα στην ψυχοκινητική εξέλιξη που συνήθως οφείλονται στην προϋπάρχουσα ενδομήτρια ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών και τη συνέχισή της μέχρι την έναρξη της αγωγής υποκατάστασης (10). Η πρόγνωση των ατόμων με τρισωμία 21 είναι καλύτερη απ' ό,τι ήταν προ εικοσαετίας, και είναι σαφώς επιθυμητό τα άτομα αυτά να έχουν την καλύτερη δυνατή εξέλιξη μέσα στα πλαίσια των δυνατοτήτων τους.

## Βιβλιογραφία

1. Egan JF, Beun PA, Zelop CM, Bolnick A, Gianferrari E, Borgida AF. Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1044-1048.
2. van Trotsenburg ASP, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder VJM. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1512-1515.
3. Fort P, Litshitz F, Bellisario R, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 104: 545-549.
4. Gruters A. Screening for congenital hypothyroidism. *Baillieres Clinical Paediatrics: Pediatric Endocrinology* 1996; 4: 2.
5. Bettelheim D, Ulm MR, Deutinger J, Bernascek G. Echogenic intracardiac structures (golf ball phenomenon) as predictors of chromosome anomalies. *Ultraschall Med* 1999; 20(1):19-21.
6. van Trotsenburg P, Vulsma T, Van Santen HM, Cheung W, De Vijlder J. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(4):1512-1515.
7. American Academy of Pediatrics, Rose RS and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown SR, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins. *Pediatric Endocrine Society, Pediatrics* 2006; 117: 2290-2303.
8. Van Trotsenburg P, Vulsma T, Rutgers van Rozenburg-Marres S, Van Baar A, Ridder J, Heymans H, et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (6): 3304-3311.
9. Carroll KN, Arbogast PG, Dudley JA, Cooper WO. Increase in incidence of medically treated thyroid disease in children with Down Syndrome after Rerelease of American Academy of Pediatrics Health Supervision Guidelines. *Pediatrics* 2008; 122: e493-e498.
10. Rovet J. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:698-700.

**Πίνακας 1.** Τιμές θυρεοειδικών ορμονών και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο 1<sup>ο</sup> νεογνό (έναρξη θεραπείας με θυροξίνη τη 17<sup>η</sup> ημέρα ζωής).

	10 ημερών	35 ημερών	65 ημερών
TT <sub>3</sub> (ng/ml)	0.24	2.8	3.0
FT <sub>4</sub> (ng/dl)	0.32	1.7	2.56
TSH (μIU/ml)	>100	7.29	5.4

Φυσιολογικές τιμές κατά ηλικία: 1-4 εβδομάδες ζωής TT<sub>3</sub> (ολική τριιωδοθυρονίνη) 0.99-3.10 ng/ml, FT<sub>4</sub> (ελεύθερη θυροξίνη) 0.7-1.7 ng/dl, TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη) 0.6-10 μIU/ml. Φυσιολογικές τιμές από τον 1<sup>ο</sup> – 12<sup>ο</sup> μήνα ζωής: TT<sub>3</sub> 1.02-2.64 ng/ml, FT<sub>4</sub> 0.7-1.7 ng/dl, TSH 0.6-6.3 μIU/ml (Harriet Lane, 7<sup>th</sup> Ed., 2005).

**Πίνακας 2.** Τιμές θυρεοειδικών ορμονών και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο 2<sup>ο</sup> νεογνό (έναρξη θεραπείας με θυροξίνη τη 16<sup>η</sup> ημέρα ζωής).

	14 ημερών	28 ημερών	34 ημερών	65 ημερών	96 ημερών
TT <sub>3</sub> (ng/ml)	0.28	0.38	1.05	1.15	0.55
FT <sub>4</sub> (ng/dl)	0.40	0.40	0.53	1.86	7.85
TSH (μIU/ml)	>100	>100	>100	29.56	8.73

Φυσιολογικές τιμές κατά ηλικία: 1-4 εβδομάδες ζωής TT<sub>3</sub> (ολική τριιωδοθυρονίνη) 0.99-3.10 ng/ml, FT<sub>4</sub> (ελεύθερη θυροξίνη) 0.7-1.7 ng/dl, TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη) 0.6-10 μIU/ml. Φυσιολογικές τιμές από τον 1<sup>ο</sup> – 12<sup>ο</sup> μήνα ζωής: TT<sub>3</sub> 1.02-2.64 ng/ml, FT<sub>4</sub> 0.7-1.7 ng/dl, TSH 0.6-6.3 μIU/ml (Harriet Lane, 7<sup>th</sup> Ed., 2005).