

Sarılık Nedeniyle Başvuran Tiroksin Bağlayan Globulin Eksikliği: Bir Olgu Sunumu

AN ADMISSION OF THROXIN BINDING GLOBULIN DEFICIENCY WITH JAUNDICE: A CASE REPORT

Faruk İNCECİK*, Kenan ÖZCAN*, Göksel LEBLEBİSATAN**, Neslihan ÖNENLİ MUNGAN***

* Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, HATAY

** Arş.Gör.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, ADANA

Özet

Uzamış sarılıkta etyolojide tiroksin bağlayan globulin eksikliğinin yer aldığı vurgulanmıştır.

Uzamış sarılık nedeni ile polikliniğimize getirilen yirmi günlük erkek olgunun fizik muayenesinde; boy, ağırlık ve baş çevresi yaşlarına göre normal sınırlar içerisindeydi. İkteri dışında anormal bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemede; Total bilirubin: 11.8 mg/dl, direkt bilirubin: 6.9 mg/dl idi. Metabolik taramalar, batin ultrasonografi, karaciğer sintigrafisi ve kolanjiografi normal olarak saptandı. Total T3:82 ng/dl (85-185), total T4:4.4 ug/dl (4.5-12.5), serbest T3:2.8 ng/dl (2.3-4.2), serbest T4:1.3 ng/dl (0.89-1.8), TSH: 3.2 IU/ml (0.35-5.5) bulunması üzerine tiroksin bağlayan globulin eksikliği düşünülerek bakılan tiroksin bağlayan globulin düzeyi 12.0 µg/ml (36-66) olarak bulundu.

Uzamış sarılık yakınıması ile başvuran ve direk hiperbilirubinemi etyolojisi araştırılırken tiroksin bağlayan globulin eksikliği saptanan bu olgu nadir görüldüğü için sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Tiroksin bağlayan globulin eksikliği, Uzamış sarılık.

Summary

The aim of study is to emphasize that thyroxine binding globulin deficiency is also found in etiology of prolonged jaundice.

Twenty days old male patient was admitted to our clinic with prolonged jaundice. His physical examination was normal except jaundice. In laboratory examinations as follows total bilirubin: 11.8 mg/dl, direct bilirubin: 6.9 mg/dl. Metabolic screenings, abdominal ultrasonography, liver scintigraphy, cholangiography were all normal. Because total T3:82 ng/dl (85-185), total T4:4.4 ug/dl (4.5-12.5), free T3:2.8 ng/dl (2.3-4.2), free T4:1.3 ng/dl (0.89-1.8), TSH: 3.2 IU/ml (0.35-5.5) were found, thyroxine binding globulin deficiency was considered. Thyroxine binding globulin level was found 12.0 µg/ml (36-66).

Here a case with prolonged jaundice and direct hyperbilirubinemia, thyroxine binding globulin deficiency was detected. Because its rarely seen the case presented here.

Key Words: Throxin binding globulin deficiency, Prolonged jaundice.

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:160-162

Tiroid hormonları, plazmadaki temel tiroid hormon taşıyıcı proteinlerinden olan tiroksin bağlayan globulin (TBG), prealbumin ve albumin ile taşınmaktadır. Major tiroid hormon taşıyıcı proteini olan TBG asidik glikoprotein yapısında olup, karaciğerde sentezlenmekte, tiroksinin (T4) %70'ini ve triiyodotironinin (T3) %50'sini bağlamaktadır (1). Tiroksin bağlayan globulin eksikliği 5000 ile 12000 canlı doğumda 1 görülmektedir. X-e bağlı resesif geçiş göstermekte olup, gen lokusu X kromozomunun uzun kolunda (Xq21-22) saptanmıştır (2). Tiroksin

bağlayan globuline ait kalıtsal defektler; komplet veya parsiyel eksiklik ve fazlalık olarak bilinmektedir. Tiroksin bağlayan globulin tiroid hormon fonksiyonu için elzem değildir. Bu nedenle TBG eksikliği veya fazlalığı olan olgular genellikle klinik olarak ötiroidiktirler. Yenidoğan döneminde yapılan hipotiroidi tarama testlerinde TSH ölçümü kullanıldığından ve bu hastaların guatrları da olmadığından TBG eksikliği gözden kaçabilmektedir. Tiroksin bağlayan globulin eksikliğinin tedavisinde tiroid hormon replasmanı tartışmalıdır (2-4).

Polikliniğimize uzamış sarılık yakınması ile başvuran ve direkt hiperbilirubinemi etyolojisi araştırılırken TBG eksikliği saptanan bir olgu nadir görüldüğü için sunuldu.

Olgu Sunumu

Yirmi günlük erkek hasta uzamış sarılık nedeni ile polikliniğimize getirildi. Öyküsünden sarılığının 3.gün başladığı ve halen devam ettiği, anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık olduğu ve ailede benzer bir hastalık olmadığı öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde; boy: 52cm (10-25.p), ağırlık: 3.5kg (10-25.p), baş çevresi: 36 cm (10-25.p) idi. Genel durumu iyi, bilinci açık, cilt ve skleralar ikterik görünümdeydi. Karaciğer kot kenarında 1 cm ele geliyordu. Diğer sistem incelemeleri doğaldı.

Laboratuvar incelemede; Htc:%45.8, Hb:15.9g/dl, beyaz küre:9800/mm³, trombosit: 202000/mm³ ve MCV:94.2 fL ve periferik kan yaymasında, %44 lenfosit, %56 PMNL saptandı. Eritrositler normokrom, makrositer özellikteydi. Biyokimyasal incelemede serum Na:136 mEq/L, K:3.9 mEq/L, kan şekeri:91 mg/dl, AST:29 Ü/L, ALT:21 Ü/L, total bilirubin:11.8 mg/dl, direkt bilirubin: 6.9 mg/dl, total protein 5.9 gr/dl, albumin 3.6 gr/dl idi.

Olguda intrauterin enfeksiyon saptanmadı. İdrar metabolik tarama, idrar ve kan aminoasit kromatografileri normal sonuç verdi. Batın ultrasonografi ve karaciğer sintigrafisi normal olarak saptandı. Direk hiperbilirubinemisi olduğu için yapılan kolanjiografi de patoloji tespit edilemedi.

Total T3:82 ng/dl (85-185), total T4:4.4 ug/dl (4.5-12.5), serbest T3:2.8 ng/dl (2.3-4.2), serbest T4:1.3 ng/dl (0.89-1.8), TSH:3.2 IU/ml (0.35-5.5) bulundu. Tiroid ultrasonografi ve sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Tiroid relasing hormon (TRH) testine normal yanıt alınca TBG eksikliği düşünüldü. Radyoimmünoassay yöntemi ile çalışılan TBG düzeyi 12.0 µg/ml (36-66) olarak bulundu.

Hastaya 2 mikrogram/kg dozunda L-tiroksin tedavisi başlandı. Takiplerinde tiroid hormon

düzeyleri normal seyretti ve hiperbilirubinemisi tedricen düzeldi.

Tartışma

Tiroksin bağlayan globulin, iyodotironinleri seruma taşıyan karaciğer kaynaklı major glikoproteindir. Tiroksin bağlayan globulin, maternal T4 ve iyodun fetusa geçişini hızlandırdığı için genel olarak yenidoğanda yüksek düzeylerde bulunur. Tiroksin bağlayan globulin eksikliği ilk defa 1959 yılında ötroidik erkek çocuklarda tanımlanmıştır. Tiroksin bağlayan globulinin komplet veya parsiyel eksikliklerinde, X'e bağlı geçişinin yanı sıra familyal olgular da bildirilmiştir (5,6). Bazı etnik gruplarda (Avustralya Aborjinler'i gibi) insidans yüksek olarak bulunmuştur (6). Tiroksin bağlayan globulin eksikliği erkeklerde kızlara oranla 9 kat daha fazla görülmektedir.

Heterozigot kızlarda TBG düzeyleri normalin yarısı kadardır. Xq21-22 geninde meydana gelen 9 farklı mutasyonun klinik heterojeniteye neden olduğu bildirilmiştir (7).

Tiroksin bağlayan globulin eksikliği genel olarak asemptomatik seyretmekte, ancak yenidoğan döneminde yapılan primer hipotiroidi taramalarında T4 ölçüldüğünde saptanabilmektedir (8).

Uzamış sarılık yakınması ile başvuran ve direkt hiperbilirubinemi etyolojisi araştırılırken, laboratuvar incelemede T4, T3 düzeyi düşük ve TSH ile serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri normal olarak saptanan hastamızda TBG eksikliği düşünüldü. Tiroksin bağlayan globulin düzeyinin 12 µg/ml olarak bulunması tanımımızı destekledi. Ayrıca hastamızda mevcut olan direkt hiperbilirubineminin etyolojisi açısından yaptığımız metabolik incelemeler, karaciğer, safra kesesi ve safra yollarına ait patolojilere yönelik biyokimyasal ve radyolojik değerlendirmeler ve enfeksiyöz nedenlere yönelik incelemeler normal olarak saptandı. Ayrıca L-tiroksin tedavisini takiben direkt hiperbilirubinemide düzelmeye sağlandığından hastamızda TBG eksikliğinin direkt hiperbilirubinemiye yol açabileceği kanısına vardık. Literatürde benzer bir olguya rastlamadık. Bilgilerimiz dahilindeki fizyopatolojik mekanizmalar ile TBG

eksikliğin nasıl direkt hiperbilirubinemi yaptığını açıklayamadık. Ancak nedeni ne olursa olsun uzamış sarılık etyolojisinde hipotiroidi dolayısıyla TBG eksikliğinde yer aldığını bilmekteyiz. Ek olarak her ne kadar TBG eksikliğinde L-tiroksin tedavisi tartışmalı olsa da, Özer ve arkadaşları (9) 5 yaşında uzamış sarılık öyküsü, konstipasyon ve büyüme-gelişme geriliği olan bir olguda TBG eksikliğine sekonder hipotiroidi saptadıklarını ve L-tiroksin tedavisi başladıklarını bildirmişlerdir. Bu olgunun uzun dönem takibinde tedavi ile hipertiroidi bulguları geliştiği ve L-tiroksin tedavisi kesildikten sonra konjenital megakolon benzeri bir tablo ile başvurduğu öğrenilmiştir. Carrel ve arkadaşları (2) 5 yaşında tedavisi kesilen ancak klinik bulgular olmasa da TSH düzeyinde yükselme olan bir çocukta tekrar L-tiroksin replasmanına başladığını bildirmişlerdir.

Tiroid stimüle edici hormon (TSH) salınımı için uyarıcı olan tiroid hormonlarının serbest fraksiyonları olduğundan, TBG eksikliğinde serbest T4, serbest T3 ve TSH düzeyleri normal sınırlar içerisinde bulunur. Sadece ağır TBG eksikliğinde serbest T4 düzeyinde düşüklük ve TSH düzeyinde ise hafif yükselme saptanabilmektedir.

Tiroksin bağlayan globulin eksikliğinde, tiroid hormonlarının taşınması ve depolanmasında meydana gelen defektler nedeniyle klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir (2).

Tiroksin bağlayan globulin eksikliği, genellikle klinik olarak ötiroidik olduğundan tiroid hormon replasman tedavisi tartışmalıdır. Mandel ve arkadaşları (6), ağır TBG eksikliğine bağlı hipotiroidi saptadıkları bir hastaya L-tiroksin tedavisi başlamışlar ancak tedaviden 1 ay sonra hastada hipertiroidi geliştiği için tiroid hormon tedavisine son vermişlerdir. Hastamızda 2 mikrogram/kg

dozunda başlanan L-tiroksin tedavisinin, 3 aylık izleminde hipertiroidiye yol açmadığı gibi direkt hiperbilirubinemisinde düzelme sağladığı için tiroid hormon replasman tedavisinin olguya göre denenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, TBG eksikliğinin uzamış sarılık etyolojisinde düşünülmesi gerektiği bu olgu nedeniyle vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid* 2000; 10:141-9.
2. Carrel AL, Allen DB. Persistent infantile hypothyroidism attributable to thyroxine-binding globulin deficiency. *Pediatrics* 1999; 104:312-4.
3. Reutrakul S, Janssen O, Refetoff S. Three novel mutations causing complete T4-binding globulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5039-44.
4. Lindsay R, Toft A. Hypothyroidism. *Lancet* 1977; 349:413.
5. Barragry JM. Growth retardation and familial thyroxine-binding globulin deficiency. *Br Med J* 1977; 11:742-6.
6. Mandel S, Hanna C, Boston B, Sesser D, LaFranchi S. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening. *J Pediatr* 1993; 122:227-30.
7. Reutrakul S, Dumitrescu A, Macchia PE, Moll GW Jr, Vierhapper H, Refetoff S. Complete thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency in two families without mutations in coding or promoter regions of the TBG genes: in vitro demonstration of exon skipping. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1045-51.
8. Foley TP. Disorders of the thyroid in children. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:171-94.
9. Özer G, Yüksel B, Bolat B, Pırtı M. Tiroksin bağlayan globulin eksikliği ve hipotiroidi klinik bulgusu. *Endokrinolojide Yönelişler* 1996; 1:32-4.

Geliş Tarihi: 07.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Faruk İNCECİK

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
HATAY
fincecik@yahoo.com.