

# بررسی اختلالات تیروئید در مبتلایان به سندرم ترنر مراجعه کننده به انستیتو غدد درون ریز و متابولیسم

## چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم ترنر یکی از بیماری‌های کروموزومی است که شامل اختلالات متعددی می‌باشد. شیوع بالای بیماری‌های تیروئید در میان مبتلایان به سندرم ترنر گزارش شده است، اما میزان این همراهی مورد بحث است. هدف از این مطالعه، تعیین میزان و نوع اختلال تیروئید در مبتلایان به سندرم ترنر مراجعه کننده به انستیتو غدد درون ریز و متابولیسم بود.

**روش کار:** در این مطالعه که از نوع مقطعی - توصیفی و آینده‌نگر بود، آزمون‌های عملکرد تیروئید (Thyroid Function Test=TFT) در ۳۵ فرد مبتلا به سندرم ترنر در طی ۱ سال انجام شد. یافته‌ها: کم‌کاری تیروئید در ۴۴٪، بیماری گریوز در ۱ بیمار و تیتر مثبت آنتی‌بادی ضد تیروئید در ۶۹٪ از نمونه‌ها وجود داشت.

**نتیجه‌گیری کلی:** در زنان مبتلا به سندرم ترنر خطر بروز اختلال عملکرد تیروئید، ۱۰ برابر جمعیت عمومی می‌باشد و در همه این زنان باید بررسی سالانه (Thyroid Stimulating Hormone)TSH انجام شود.

**کلیدواژه‌ها:** ۱- سندرم ترنر ۲- اختلالات تیروئید ۳- آنتی‌بادی تیروئید

\*دکتر صدیقه مرادی I

دکتر فرانک داوودزاده II

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۰/۱۶، تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۱۷

## مقدمه

قسمتی از یکی از کروموزوم‌های X در بیش‌تر سلول‌های بدن است که عامل ایجاد کننده آن ناشناخته می‌باشد. این اختلال در مراحل اولیه تشکیل جنین ایجاد می‌شود و هیچ

سندرم ترنر اولین بار در سال ۱۹۳۸ به وسیله دکتر هنری ترنر با مشخصات کوتاهی قد و عدم بلوغ جنسی در ۷ زن گزارش شد. علت این اختلال ژنتیکی فقدان کامل یا

(I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان فیروزگر، میدان ولی عصر، خیابان ولدی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (\*مؤلف مسؤول).  
(II) پزشک عمومی

## روش بررسی

در این مطالعه که به صورت توصیفی، مقطعی و آینده‌نگر انجام شد، ۳۵ بیمار مبتلا به سندرم ترنر با میانگین سنی  $12 \pm 18$  سال که در فاصله سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۷۲ به انستیتو غدد درون‌ریز مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰ نفر از این بیماران در طول مدت مطالعه مراجعه نموده و بررسی جدید شدند و بقیه افراد، بیماران قبلی بودند که جهت انجام آزمایشات با تماس تلفنی فراخوان شدند. در تمام افراد کاریوتیپ جهت تشخیص سندرم ترنر انجام شده بود. ۵۶٪ این بیماران تحت درمان جایگزینی با استروژن و پروژسترون بودند.

بعد از مراجعه بیماران، ابتدا معاینه تیروئید با روش لمس دو دستی از پشت انجام و شدت گواتر بر حسب درجه‌بندی WHO ارزیابی شد، سپس در آزمایشگاه انستیتو غدد، نمونه خون جهت اندازه‌گیری سطح سرمی TSH،  $T_3$ RU (Anti-Thyroid Peroxidase) Anti-TPO،  $T_3$ ،  $T_4$  و Anti-Tg (Anti-Thyroglobulin) تهیه شد.  $T_4$  (مقدار طبیعی: ۱۲-۴/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر)،  $T_3$  (مقدار طبیعی: ۱۸۰-۸۰ نانوگرم در دسی‌لیتر) و  $T_3$ RU (مقدار طبیعی: ۳۵-۲۵٪) با روش رادیوایمونواسی و TSH (مقدار طبیعی: ۳/۸-۰/۳ میلی‌واحد در لیتر) با روش ایمنورادیومتری (IRMA= Immuno Radio Metric) Anti-TPO (کمتر از ۳۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) و Anti-Tg (کمتر از ۱۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) نیز با روش رادیوایمونواسی سنجش شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (Version 10) تجزیه و تحلیل و شاخص‌های آماری فراوانی، میانگین و انحراف معیار تعیین شد. برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های Chi square و T استفاده شد.

## نتایج

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه (محدوده سنی:

روش‌های بررسی برای پیشگیری از آن شناخته نشده است.<sup>(۱)</sup>

میزان شیوع سندرم ترنر، ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده دختر است. درصد زیادی از حاملگی‌های با سندرم ترنر دچار سقط خودبه‌خودی می‌شوند، به طوری که ۷٪ از سقط‌های خودبه‌خودی حاوی جنین‌های مبتلا به سندرم ترنر می‌باشند، که احتمالاً شایع‌ترین اختلال کروموزومی در انسان است، اما کمتر از ۱۰٪ حاملگی‌ها به تولد زنده منجر می‌شوند. تشخیص این بیماری، به وسیله تعیین کاریوتیپ می‌باشد.<sup>(۲)</sup>

اختلالات متعددی در سندرم ترنر وجود دارد اما افراد کمی دارای همه این اختلالات و بیماری‌ها می‌باشند.<sup>(۳)</sup> یکی از این اختلالات شیوع بالای بیماری‌های تیروئید است که شامل اختلال عملکرد تیروئید به صورت پرکاری و کم‌کاری تیروئید و نیز بیماری خود ایمنی تیروئید است. شایع‌ترین اختلال گزارش شده، بیماری گریوز است که در ۲۰-۱۵٪ موارد ایجاد می‌شود.<sup>(۳)</sup> ممکن است ۱ ژن بر روی کروموزوم X در ایجاد این اختلالات نقش داشته باشد.<sup>(۴)</sup>

اثر کاریوتیپ در ایجاد اختلالات خود ایمنی تیروئید بررسی شده است و تعدادی از این نتایج بیانگر افزایش خطر بروز بیماری‌های تیروئید در افراد با کاریوتیپ ایزوکروموزوم X می‌باشد. ایزوکروموزوم X که ناشی از حذف بازوی کوتاه یکی از کروموزوم‌های X و مضاعف شدن بازوی بلند همان کروموزوم است، شایع‌ترین نوع اختلال کروموزومی در سندرم ترنر می‌باشد.<sup>(۵-۱)</sup>

شیوع این اختلالات با افزایش سن زیاد می‌شود و در بالغین تا ۵۰٪ می‌رسد (خطر نسبی ۱۰ برابر) به طوری که به نظر نمی‌رسد این افزایش شیوع در بیماران با سن کمتر از ۱۰ سال وجود داشته باشد.<sup>(۳ و ۷)</sup> هدف از این مطالعه تعیین میزان و نوع اختلال تیروئیدی در مبتلایان به سندرم ترنر مراجعه کننده به انستیتو غدد درون‌ریز و متابولیسم بود.

۲-۳۴ سال)  $12 \pm 18$  سال بود. گواتر در ۱۵٪ از بیماران وجود داشت. ۲۶٪ مبتلا به کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید بوده و در ۱۸٪ نیز کم‌کاری بالینی تیروئید وجود داشت. ۱ بیمار، مبتلا به پرکاری تیروئید در زمینه بیماری گریوز بود. آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی در ۶۹٪ بیماران و آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین در ۳۸٪ موارد، مثبت بود.

در این مطالعه هیچ ارتباط معنی‌داری بین بیماری‌های تیروئید و مصرف استروژن و یا سن شروع جایگزینی استروژن و نیز کاریوتیپ مشاهده نشد. سابقه فامیلی اختلالات تیروئید در ۴۰٪ از نمونه‌ها که اختلال تیروئیدی داشتند، وجود داشت و این ارتباط معنی‌داری بود ( $P < 0.04$ ).

#### بحث

در این مطالعه شیوع بیماری‌های تیروئید در مبتلایان به سندرم ترنر در مقایسه با جمعیت عمومی جامعه افزایش واضحی نشان داد<sup>(۸)</sup>، که مشابه با سایر مطالعات است.<sup>(۷-۱۰)</sup> در مطالعه‌ای میزان بروز سالانه بیماری‌های تیروئید در مبتلایان به سندرم ترنر، ۳/۲٪ در ۵ سال گزارش شد.<sup>(۱۲)</sup> در یک بررسی که در ۳۷ زن مبتلا به سندرم ترنر انجام شد، شیوع کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید (افزایش سطح TSH همراه با میزان طبیعی هورمون‌های تیروئید در گردش خون، ۶۲٪ بود.<sup>(۱۱)</sup>

در بررسی دیگر بر روی ۷۱ فرد مبتلا به این بیماری در سال ۲۰۰۰، در ۲۳/۹٪ موارد، اختلال خود ایمنی تیروئید، در ۱۵/۵٪، کم‌کاری تیروئید و در ۳۳/۸٪ بیماران، گواتر وجود داشت.<sup>(۱۳)</sup>

در مطالعه‌ای دیگر در ۲۳ بیمار مبتلا به سندرم ترنر، تیتراژ مثبت آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در ۹ مورد و گواتر در ۲ بیمار گزارش شد.<sup>(۱۴)</sup> همچنین در گزارشی از ۷۵ بیمار مبتلا به سندرم ترنر شیوع کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید، ۸٪ و کم‌کاری بالینی تیروئید، ۳٪ بود، در این مطالعه وجود اختلال خود ایمنی تیروئید در کودکان نیز گزارش شد.<sup>(۱۵)</sup>

در مطالعه حاضر نیز مانند بسیاری از مطالعات گذشته، اختلال عمده تیروئید بیماری خود ایمنی بود، به طوری که در ۶۹٪ بیماران تیتراژ آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید و در ۳۸٪ آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین مثبت بود. همچنین در این مطالعه ارتباط مثبتی بین اختلال تیروئیدی موجود و سابقه فامیلی بیماری‌های تیروئید وجود داشت که مشابه با سایر مطالعات بود.<sup>(۱۶ و ۱۷)</sup> همچنین شیوع بیش‌تر کم‌کاری تیروئید در مقایسه با پرکاری، همراه با افزایش تیتراژ آنتی‌بادی ضد پراکسیداز مشاهده شد. (۲۶٪ کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید و ۱۸٪ کم‌کاری بالینی تیروئید) که در سایر مطالعات نیز گزارش شده است.<sup>(۱۲)</sup>

گواتر در ۱۵٪ مشاهده شد که شاید به دلیل بیش‌تر بودن فرم تحلیلی (atrophic) کم‌کاری اتوایمیون تیروئید در این سندرم، نسبت به نوع گواتری آن باشد. در اولین گزارش از همراهی بیماری‌های تیروئید و سندرم ترنر نیز، اندازه تیروئید کوچک گزارش شد.<sup>(۱۸)</sup> علایم بالینی به ندرت علت مراجعه مبتلایان به کم‌کاری تیروئید در سندرم ترنر می‌باشد و در بیش‌تر موارد تشخیص این بیماران به وسیله بیماریابی است.<sup>(۱۲)</sup> همچنین در این پژوهش هیچ ارتباط معنی‌داری بین وجود اختلالات تیروئیدی و نوع کاریوتیپ بیماران وجود نداشت که البته در سایر مطالعات نیز، نتایج متفاوتی گزارش شده است.<sup>(۶، ۱۰ و ۱۶)</sup>

بنابراین به نظر می‌رسد که خطر ایجاد کم‌کاری تیروئید در همه مبتلایان به سندرم ترنر علی‌رغم نوع کاریوتیپ آنها وجود دارد. محدودیت این مطالعه، کم بودن تعداد نمونه‌ها است که به علت پراکنده بودن مراکز مراجعه این بیماران می‌باشد.

به طور خلاصه در زنان مبتلا به سندرم ترنر، خطر بروز اختلالات خود ایمنی تیروئید ۱۰ برابر جمعیت عمومی است و سن بروز این اختلالات نیز پایین‌تر می‌باشد.<sup>(۱۹)</sup>

## نتیجه گیری

در خاتمه با توجه به این که عمده بیماران، پیگیری منظم تشخیصی و درمانی نداشتند و آزمون‌های عملکرد تیروئید در ۴۰٪ از نمونه‌ها تا زمان مطالعه انجام نشده بود و با توجه به اهمیت هورمون‌های تیروئید در ایجاد رشد طولی و بلوغ، اطلاع‌رسانی مناسب به پزشکان و بیماران مبتلا به سندرم ترنر در زمینه لزوم ایجاد بررسی دوره‌ای بیماری‌های تیروئید توصیه می‌شود.

پیشنهاد می‌شود که در این بیماران بعد از سن ۱۰ سالگی آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و TSH، سالانه بررسی شده و اگر آنتی‌بادی‌ها مثبت باشند، دیگر نیاز به تکرار سالانه آنها نیست و فقط کافی است که سطح TSH سرم، سالانه یک بار اندازه‌گیری شود. در صورت وجود کم‌کاری تیروئید، درمان باید به طور جدی انجام شود تا بدین ترتیب از ایجاد کوتاهی قد بیش‌تر پیشگیری شود.

## منابع

- Maguelone GF. Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. In: Degroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: Pennsylvania, Saunders; 2001. p. 1974-2010.
- Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Henry M, Kroneber S, Melmed S. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Pennsylvania, Saunders; 2002. p. 842-1002.
- Gremain EL, Plotnik LP. Age related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in turner syndrom. Acta paediatrica Scandinavica; 1986. 75: 750-755.
- Elsheikh M, Wass YAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome-the association with karyotype. Clinical Endocrinol; 2001. 55: 223-226.
- Gluck M, Attanasio A, Speer U, Butenandt O, Tietz HU, Scherbaum WA. Prevalence of autoantibodies to endocrine organs in girls with ullrich-Turner syndrome aged 5-14 years. Hormone Research; 1992. 38: 114-119.
- Kerdanet M, Lucasj, Lemee F, Lecornu M. Turners syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. Clinical Endocrinol; 1994. 41: 673-676.
- Sparkes RS, Motulsky AG. The turner syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. Annals of Internal Medicine; 1967. 67: 132-144.
- حیدریان - پیمان، عزیزی - فریدون. اختلالات عملکرد تیروئید و آنتی‌بادی‌های تیروئید یک دهه پس از شروع جایگزینی با نمک یدار: مطالعه تیروئید تهران. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، سال ۱۳۸۱؛ شماره ۴، صفحه: ۲۲۹-۲۴۴.
- Grunerio de papendieck L, Jorcansky S, COCOP, Rivarola MA, Brgada C. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with turner syndrome. Journal of pediatric; 1987. 111: 258-251.
- Ivarsson SA, Ericsson UB, Nilsson KO, Gustafsson G, Hagenas L, Hager A, et al. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. Acta paediatrica; 1995. 84: 63-56.
- Lacka K, Wawrzyniak M, Andrzejewska A. Evaluation of thyroid structure and function in patients with turner's syndrome. Pol Arch Med; 2000. 104: 583-589.
- Mansoury ME, Bryman I, Berntrop, Hanson C, Wilhelmsen L, Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner's syndrome: Results of a five-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab; 2005. 90: 2131-2135.
- Mederios CC, Marini SH, Baptista MT. Turner's syndrome and thyroid disease(a transverse study of pediatric patients in Brazil). J Pediatr Endocrinol Metab; 2000. 13: 354-352.
- Dumic M, Filipovic GB, Cronojevic IR, Vlatkovic M, Hiterc V. Chronic autoimmune thyroiditis in patients with turner's syndrome. Lijec Vjesn; 1989. 111: 190-193.
- Chiovato L, Iarriza D, Bendinell G. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner syndrome. Eur J Endocrinol; 1995. 134: 568-575.
- Radetti C, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. Acta paediatrica; 1995. 84: 909-912.
- Wilson R, Chu CE, Donaldson MD, Thompson JA, Mckillopb JH, Connor JM. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with turner syndrome and their first degree relatives. Autoimmunity; 1996. 25: 47-52.

18- Atria A, Sanz R, Donoso S. Necropsy study of a case of turner's syndrome. Case report. J Clin Endocrinol Metab; 1948. 8: 397-405.

19- Tunbridge WMC, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickam survey. Clini Endocrinol; 1977. 7: 481-493.

## *Evaluation of Thyroid Disorders in Patients with Turner Syndrome(TS) who Referred to Endocrine and Metabolism Institute*

*\*S. Moradi, MD<sup>I</sup>      F. Davoodzadeh, MD<sup>II</sup>*

### *Abstract*

**Background & Objective:** Turner syndrome is a chromosomal abnormality which encompasses multiple disorders. High prevalence of thyroid diseases has been described in patients with TS but the extent of this association is controversial. The purpose of this study was to determine the prevalence of thyroid disorders in patients with TS in the endocrine center of Iran university of medical sciences.

**Method:** In this cross-sectional, descriptive and prospective study, serum samples from 35 patients with TS were assayed for thyroid function tests and thyroid antibodies within one year. Thyroid examination was done as well.

**Results:** Hypothyroidism was observed in 44% of the cases and one patient had Grave's disease. Autoimmunity was detected in 69% of patients.

**Conclusion:** Women with TS are exposed to an increasing risk of developing thyroid dysfunction ten times more than normal population and all of them should undergo annual TSH(Thyroid Stimulating Hormone) checkups.

**Key Words:**    1) Turner Syndrome    2) Thyroid Disorders    3) Thyroid Antibody

*I) Assistant Professor of Metabolism and Endocrinology. Firoozgar Hospital. Valadi St., vali-e-Asr Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)*

*II) General Practitioner*