الجمهوريَّة العربيَّة السُّوريَّة

وزارة التَّعليم العالي والبحث العلميّ

جامعة دمشق – كليَّة الطبّ البشريّ

قسم طب الأطفال

دراسة الوظيفة الدرقية عند الأطفال المصابين بمتلازمة داون

(رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في طبّ الأطفال)

إعداد الدكتور:

قحطان محمد الجميل

بإشراف:

الأستاذ الدّكتور اسد ابراهيم

2022 م

شكر وتقدير

الأستاذ الدكتور : اسد ابراهيم

المربي الفاضل والرجل المعطاء الذي لم يتوانَ عن تقديم ملاحظاته ومساعدته في إعداد هذا البحث.

أتقدم لحضرتكم بالشكر الجزيل وأتمنى لكم دوام الصحة والعافية.

الفهرس

الملخص العربي..... 8

الجزء التمهيدي 9

الجزء الأوّل: الدِّراسة النَّظريَّة..... 13

أوّلاً: المقدِّمة والحدوث..... 13

ثانياً: الخائص السريرية لمتلازمة داون 14

ثالثاً: التشوهات المرافقة لمتلازمة داون..... 16

1- تشوهات الجهاز الهضمي 16

2-الإعاقة الذهنية والعجز الفكري 16

3- أمراض القلب والأوعية الدموية 17

4- النمو 17

5- فقدان السمع 18

6-الاضطرابات البصرية 18

7- تشوهات المسالك البولية 19

8- الاضطرابات الرئوية 19

9-اضطرابات الغدد الصماء : 19

- الداء السكري 19
- اضطرابات الغدة الدرقية 20
  - قصور الغدة الدرقية الخلقي 20
  - قصور الغدة الدرقية تحت السريري 22
  - اضطرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية 26

رابعا": توصيات الفحص..... 28

الفصل الثَّاني: الدِّراسة العمليَّة..... 30

أولاً: المُقدِّمة..... 30

ثانياً: أهداف الدِّراسة..... 30

ثالثاً: وصف الدِّراسة وحدودها المكانيَّة والزَّمانيَّة..... 30

رابعاً: الطرائق المُستخدمة في الدِّراسة..... 31

- ☒ مرحلة جمع البيانات.....
- ☒ أساليب الدراسة .....
- ☒ مرحلة المعالجة الإحصائيَّة.....

خامساً: النَّتائج والمناقشة 33

- ✓ مناقشة السمات العامة للعينة المدروسة..... 35
- ✓ دراسة التشوهات المرافقة 36
- ✓ دراسة الصفات السريرية المرافقة للاضطراب الدرقي حسب نوعه 38
- ✓ –قصور الغدة الدرقية الخلقي 38
- ✓ قصور الدرق تحت السريري 39
- ✓ إضرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية..... 40

سادساً: الخلاصة 42

رسالة المقارنة 44

الفصل الثالث: سلبيَّات الدِّراسة..... 45

الفصل الرَّابع: التَّوصيات..... 46

الفصل الخامس: الملحق..... 47

الفصل السَّادس: المراجع..... 51

الملخص الإنكليزي..... 58

فهرس الجداول

رقم الجدول	رقم الصفحة
جدول رقم (1): صفات المرضى مع الاضطراب الدرقي ومن دونه	33
جدول رقم (2): الصفات السريرية للمرضى حسب الاضطراب الدرقي	34
جدول رقم (3): المقارنة مع الدراسة المرجعية	44

فهرس الصور

رقم الصورة	رقم الصفحة
صورة (1) توضح بقع بروشيفلد	47
صورة (2) توضح الملامح الشكلية لمرضى متلازمة داون	48
صورة (3) توضح الخط الراحي عند مرضى متلازمة داون	49
صورة (4) توضح نقص المقوية عند مرضى متلازمة داون	50

الاختصارات

DS: Down Syndrome

CH: Congenital Hypothyroidism

SH: Subclinical Hypothyroidism

GD: Graves' Disease

HD: Hashimoto's Thyroiditis

TSH: Thyroid Stimulated Hormone

دراسة الوظيفة الدرقية عند الأطفال المصابين بمتلازمة داون

الملخص

خلفية البحث: متلازمة داون (Down Syndrome) هي أكثر الاضطرابات الصبغية شيوعا بين الولادات الحية. ترتبط DS بزيادة خطر وجود تشوهات الغدد الصماء وخاصة اضطرابات الغدة الدرقية.

هدف البحث: دراسة اضطرابات الغدة الدرقية في حالات DS وتوصيات الفحص والعلاج لعينة من الأطفال المراجعين لمستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق .

طرائق البحث: دراسة راجعة لسجلات المرضى المصابين بمتلازمة دوان في مستشفى الأطفال الجامعيّ في دمشق بين عامي 2018 و 2020، صُنِّفت اعتماداً على نوع الاضطراب الغدي المرافق إلى: قصور درق خلقي، وقصور الدرق تحت السريري، واضطرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية ،وأجريت الاختبارات الإحصائيَّة لدراسة التَّرابط بينها.

النتائج:

أجريت الدراسة على 91 طفلاً من المراجعين لمستشفى الاطفال الجامعي بدمشق بين عامي 2018 و2020 .
لوحظ وجود اضطراب درقي في 67 حالة من العينة المدروسة بنسبة بلغت 73,6 % . انقسمت الاضطرابات الدرقية الى قصور الدرقي الخلقي عند 13 حالة بنسبة بلغت 14,2 % في حين بلغت حالات قصور الغدة الدرقية تحت السريري 31 حالة بنسبة بلغت 34 % ، في حين لوحظت اضطرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية عند 23 حالة بنسبة 25,2% .
تم تشخيص قصور الدرق الخلقي عند فحص حديثي الولادة في 86.7% من الحالات وفي الأشهر الستة الأولى من الحياة في 13.3 % المتبقية، استمر القصور الدرقي عند 61.5 % من المرضى.

الخلاصة: يتطلب ارتفاع معدل انتشار اضطرابات الغدة الدرقية و تطورها في متلازمة داون مراقبة متكررة تبدأ في الأشهر الأولى من الحياة ،من أجل تصميم خطَّة معالجة مناسبة في وقت مبكر من الحياة.

الكلمات المفتاحيَّة: متلازمة داون - قصور الغدة الدرقية.

الجزء التمهيدي

المقدمة:

تعتبر متلازمة داون من أشيع الاضطرابات الصبغية عند الولادات الحية، تترافق متلازمة داون مع عدد من التشوهات في أجهزة الجسم المختلفة.

تعتبر اضطرابات الغدة الدرقية من أشيع الاضطرابات المترافقة مع متلازمة داون.

المشكلة البحثية:

دراسة إضرابات الغدة الدرقية المرافقة لمتلازمة داون

- **التساؤلات:**

ما هي أشيع اضطرابات الوظيفة الدرقية لدى مرضى متلازمة داون .

- **هدف البحث:**

اظهار أهمية الكشف المبكر عن اضطرابات الغدة الدرقية (قصور الدرق الخلقي، قصور الدرق تحت السريري، اضرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية). و شيوعها عند الأطفال المصابين بتناذر داون.

- **أهمية البحث:**

تحديد أشيع الاضطرابات الدرقية المرافقة لمتلازمة داون و العمر الوسطي لتشخيصها.

- **حدود البحث:**

تعذر الوصول الى بعض السجلات بسبب التلف أو الضياع

❖ **مناهج البحث و أدواته:**

تصميم الدراسة: دراسة حشدية راجعة للأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين عامي 2018–2020 و الذين شخص لهم متلازمة داون بناء على التظاهرات السريرية.

مكان الدراسة و زمانها: مشفى الأطفال الجامعي في دمشق بدءا من تاريخ 1–1–2018 و لغاية 1–1–2020.

عينة الدراسة: الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي و المشخص لهم متلازمة داون.

الطرائق و المواد:

صممت استمارة تتضمن البيانات الشخصية (الاسم، العمر، الجنس، الوزن، الطول، مشعر كتلة الجسم)، أجري فحص سريري لجميع أفراد العينة مع تقييم درقي مخبري بالإضافة الى تحري تشوهات مرافقة بالتصوير الشعاعي.

ثم جمعت البيانات و استخدم البرنامج الاحصائي SPSS لتحليل البيانات و الحصول على النتائج

المتغيرات و طرائق القياس:

- ✓ العمر
- ✓ الجنس
- ✓ الاضطراب الدرقي المرافق

مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين أولهما الجزء النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة و يتكون من أربعة فصول:

الفصل الأول: المقدمة و الوبائيات

الفصل الثاني: الخصائص السريرية لمتلازمة داون

الفصل الثالث: التشوهات المرافقة لمتلازمة داون

الفصل الرابع: توصيات الفحص

و ثانيهما الجزء العملي و يتضمن

الفصل الأول: يتضمن سؤال البحث و الهدف و تصميم الدراسة والطرائق المستخدمة

الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة وفق جداول و مخططات

الفصل الثالث: يناقش النتائج و يقارنها مع الدراسات المرجعية

الفصل الرابع: يعرض الاستنتاجات و التوصيات و أهم العقبات التي واجهت الدراسة

الفصل الأوَّل: الدراسة النَّظريّة

أولا " - المقدِّمة والحدوث:

تعد متلازمة داون (DS) الاضطراب الصبغي الأكثر شيوعًا بين الولادات الحية. يتراوح معدل انتشاره من 1 في 700 إلى 1 في 1500 ولادة حية [1]. في 95٪ من الحالات ، تكون متلازمة داون ناتجة عن عدم انفصال الصبغي 21 ، في حين ترجع بقية الحالات إما إلى (translocation ازفاء أو الفسيفساء mosaicism) [2-4].

رتبط متلازمة داون مع زيادة معدل حدوث التشوهات الخلقية بما في ذلك التشوهات الهضمية والقلبية والرئوية إضافة إلى تأخر النمو وتشوهات الغدد الصماء [5]. لا تترافق هذه الاضطرابات بالحدوث دوماً حيث تختلف التشوهات المرافقة بين حالة وأخرى ، و في الوقت الذي يتأثر بعض الأفراد فيه بشدة ، يتمتع آخرون بصحة جيدة ولديهم القدرة على العيش على نحو مستقل كبالغين.

تعد اضطرابات الغدة الدرقية هي الأكثر شيوعاً بين الاضطرابات الغدية المترافقة مع متلازمة داون، وتحدث في 4-8٪ من الأطفال المصابين [6]. تشمل اضطرابات الغدة الدرقية لدى مرضى DS قصور

الغدة الدرقية الخلقي ، وقصور الغدة الدرقية تحت السريري، وقصور الغدة الدرقية المكتسب (المناعي الذاتي- غير المناعي الذاتي)، وفرط نشاط الغدة الدرقية [7].

تركز هذه الدِّراسة على اضطرابات الغدة الدرقية عند مرضى متلازمة داون المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي ،وسيتم الحديث عنها مفصلاً.

ثانيا" - الخصائص السريرية لمتلازمة داون:

تشمل السمات السريرية المميزة ل DS [9,8] التي تؤثرفي الرأس والرقبة الآتي:

- الشق الجفني المائل للأعلى
- تسطح بالقذال
- جسر الأنف المسطح
- طيات فوق المآق
- آذان مطوية أو خلل التنسج
- ارتكاز واطئ للأذنين
- بقع بروشفيلد (عبارة عن بقع صغيرة بيضاء أو بنية / ضاربة إلى الرمادي على محيط القزحية ناتجة عن تكدس النسيج الضام ، وهو عنصر القزحية الطبيعية. وسميت البقع باسم الطبيب توماس بروشفيلد الذي يعد أول من وصفها في أطروحتة للدكتوراه في الطب عام 1924 **(صورة 1)** .
- اللسان البارز
- رقبة قصيرة
- الجلد المفرط في مؤخر الرقبة

- الحنك الضيق
- أسنان غير طبيعية

في حين تشمل السمات السريرية المميزة ل DS التي تؤثر في الأطراف ما يأتي:

- أطراف قصيرة
- أيد عريضة قصيرة
- قصر بالإصبع الخامس
- ثلم راحي وحيد من النمط القردي **(صورة 2)**
- اتساع المسافة بين أصابع القدم الأولى والثانية
- نقص مقوية
- فرط مرونة المفاصل

ثالثا" – التشوهات المرافقة لمتلازمة داون:

1- تشوهات الجهاز الهضمي:

ترتبط متلازمة داون مع التشوهات الهضمية على نحو ملحوظ حيث بلغت نسبة شيوع التشوهات الهضمية في مرضى متلازمة داون 5% من الحالات [10]. ويعد رتق الاثني عشر أو تضيقه المرتبط أحيانا بالبنكرياس الحلقي هو الآفة الأكثر شيوعاً، إذ تحدث بنسبة 2.5 في المئة [9] كما يعد رتق الشرج، ورتق المري مع الناسور الرغامي المريئي من التشوهات الهضمية الشائعة أيضاً.

كما لوحظ بأن معدل انتشار مرض هيرشبرنغ أكثر شيوعا لدى مرضى DS مقارنة بمعدل حدوثه لدى عامة السكان، على الرغم من أن نسبة حدوثه أقل من 1 في المئة [11].

2- الإعاقة الذهنية والعجز الفكري:

يعاني جميع الأفراد المصابين بمتلازمة DS تقريبا من ضعف إدراكي معتدل ، على الرغم من تفاوت معدل الذكاء(IQ) في نطاق 50 إلى 70 ، فأن بعضهم يعاني من ضعف شديد مع معدل ذكاء يتراوح من 20 إلى 35 [11].

يصبح تأخر التطور الروحي الحركي واضحا في السنة الأولى من الحياة. إذ يبلغ متوسط عمر الجلوس (11 شهرا) والزحف (17 شهرا) ، والمشي (26 شهرا) بما يقارب ضعف العمر النموذجي تقريبا. [12]

3- أمراض القلب والأوعية الدموية :

يعاني ما يقارب نصف الأشخاص المصابين ب DS من أمراض القلب الخلقية [13-14]. في أكبر دراسة قائمة على السكان، تم تحديد تشوهات القلب والأوعية الدموية في 342 من أصل 821 رضيعا (42 في المئة) ولدوا ب DS من عام 1985 إلى عام 2006 في المنطقة الشمالية الشرقية من إنجلترا [14]. ثلاثة وعشرون في المئة لديهم أكثر من شذوذ واحد. وكانت الآفة القلبيه في الغالب عيب الحاجز الأذيني (ASD) ،أو بقاء القناة الشريانية السالكة (PDA).

4- النمو:

الوزن عند الولادة والطول ومحيط الرأس أقل في DS مقارنة بالرضع العاديين. يزن الأطفال حديثو الولادة الذين يعانون من DS حوالي 0.18 إلى 0.37 كغ أقل من أقرانهم [15]. يبلغ متوسط الطول عند الولادة حوالي 0.5، بانحراف معياري أقل من الأطفال حديثي الولادة السويين[16] ، وظلت معدلات النمو أقل حتى سن البلوغ حيث لا يزال سبب تأخر النمو المرتبط ب DS غير معروف.

وجد انخفاض في المستويات المصلية لعامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 (IGF-1) وانخفاض الإفراز العفوي لهرمون النمو (GH) لدى بعض المرضى. [18,17]

5- فقدان السمع:

يؤثر ضعف السمع في 38 إلى 78 في المئة من الأفراد المصابين ب DS [21,20,19]. التهاب الأذن الوسطى مشكلة متكررة، فهي تؤثر في 50 إلى 70 بالمئة من أطفال DS، وغالبا ما تكون سبب فقدان السمع لدى هؤلاء الأطفال [11]. لذلك تعد المراقبة في هذه الحالة مهمة للحفاظ على السمع. كما يعد فقدان السمع الخلقي أكثر شيوعا في DS، الذي تم تحديده في 15 بالمئة من الأطفال حديثي الولادة المصابين ب DS مقارنة بنسبة 0.25 بالمئة من إجمالي عدد حديثي الولادة.[22]

6- الأضطرابات البصريه:

تؤثر الأضطرابات العينيه التي تتطلب المراقبة والتدخل في غالبية الأطفال المصابين بمتلازمة داون وتعد أسواء الانكسار و الحول والرأرأة من الاضطرابات الأكثر شيوعا [24-21,23].

7- تشوهات المسالك البولية :

تشير الدراسات إلى زيادة حدوث تشوهات المسالك البولية لدى الأفراد المصابين بمتلازمة داون. وتشمل هذه الاضطرابات:

- الإحليل التحتي hypospadias (1 من كل 250 ذكرا)،
- الخصية غير النازلة (14 إلى 27 بالمئة من الذكور) ،وسرطان الخصية.
- التشوهات الكلوية (3.5 بالمئة) [25]

8- الاضطرابات الرئوية:

في دراسة استقصائية أجريت في عام 2004 أظهرت أن 124 من أصل 208 أطفال يعانون من أمراض تنفسية ، بما في ذلك توقف التنفس في أثناء النوم والربو [26]، وتشمل الاختلاطات الرئوية الأخرى الأكثر شيوعا لدى الأطفال المصابين ب DS اضطرابات الأوعية الدموية الرئوية وأمراض الرئة البرانشيمية وتشوهات المجاري التنفسية العلوية والسفلية[27] .

9- اضطرابات الغدد الصماء:

وتشمل تشوهات الغدد الصماء في DS اضطرابات الغدة الدرقية والداء السكري :

- **الداء السكري :**

يزداد خطر الإصابة بالداء السكري من النمط الأول في DS [28-30,29]، تشير البيانات من دراسة هولندية أجريت على الأطفال حتى سن 14 عاما إلى أن خطر الإصابة بالداء السكري من النمط الأول أكبر بثلاث مرات في DS منه عموماً مقارنة بأقرانهم الأسوياء (50 مقابل 12.4 لكل 100000 في السنة) [31,28].

- **اضطرابات الغدة الدرقية :**

تشمل اضطرابات الغدة الدرقية لدى مرضى DS قصور الغدة الدرقية الخلقي ، وقصور الغدة الدرقية تحت السريري، وقصور الغدة الدرقية المكتسب (المناعي الذاتي- غير المناعي الذاتي)، وفرط نشاط الغدة الدرقية [32] وسنتحدث عنها مفصلاً:

- **قصور الدرق الخلقي**: (**congenital Hypothyroidism**)

يشير قصور الغدة الدرقية الخلقي الصريح إلى ارتفاع هرمون TSH في البلازما (> 10 ميكرو وحدة / لتر) المرتبط بانخفاض مستوى T4 في البلازما الذي يحدث عند الولادة وفي معظم الحالات يتم

تشخيصه بالاختبار المسحي لحديثي الولادة [33]. يقدر معدل انتشار CH في DS أعلى بحوالي 28-35 مرة من انتشاره في عموم السكان [34].

لدى عموم السكان ، تم اكتشاف CH الذي يُعد أحد أكثر الأسباب شيوعًا للتخلف العقلي الذي يمكن الوقاية منه ، في 1 لكل 2000 إلى 3000 ولادة حية عن طريق فحص حديثي الولادة.

في حين بلغ معدل حدوث CH في متلازمة داون أعلى بكثير ، ويتراوح بين 1: 113 و 1: 141 ولادة حية (35-36).

يزيد وجود CH لدى المصابين ب DS من خطر وجود تشوهات أخرى بما في ذلك أمراض القلب الخلقية والتشوهات التنفسية والهضمية [37]. عند مقارنتها بالمرضى الذين يعانون من DS من دون ترافقها مع CH [5 ، 37-38].

لوحظ أن الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون ، الذين يعانون من تشوهات في الجهاز الهضمي عند الولادة كانوا "أكثر عرضة بنسبة 8.6 مرة للإصابة بـ CH" [39].

يرجع السبب في معظم حالات CH إلى نقص تنسج الغدة الدرقية [33 ، 40]. كما تضمنت نتائج الأمواج فوق الصوتية الغدة الدرقية الهاجره ، أو عدم التنسج الدرقي الجزئي ، ولكن جميعها أسباب غير شائعة لـ CH [33 ، 34]. ومع ذلك ، في معظم الحالات لا يوجد خلل في التصوير بالأمواج فوق الصوتية [40 ، 41-42]

لذا فإن نقص تنسج الغدة الدرقية هو الشذوذ الأكثر شيوعًا لدى مرضى DS المصابين بمرض CH [43].

بحثت بعض الدراسات في المسببات المحتملة لـ CH في المرضى الذين يعانون من DS. وجرى اقتراح بعض الفرضيات بما في ذلك الآتي [1 ، 5]:

1. استجابة مبالغ فيها لتحفيز هرمون الغدة الدرقية:

تأخر نضج محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الدرقية وهذا ما يؤدي إلى ارتفاع مستويات TSH مع مستويات fT4 و fT3 الطبيعية والأجسام المضادة للغدة الدرقية السلبية في السنوات الثلاث الأولى من العمر [44].

2. المقاومة المحيطية لهرمونات الغدة الدرقية:

وهذا ما يؤدي إلى إفراز هرمون TSHعلى نحوٍ غير مناسب. تم افتراض أن هذا يرجع إلى وظيفة غير طبيعية لمستقبل هرمون الغدة الدرقية [44].

3. إطلاق TSH شاذ ، بسبب اضطراب مركزي ، أو بسبب تغيير التحكم في الدوبامين الناتج عن انخفاض إنتاج الدوبامين. الدوبامين هو مثبط لـ TSH [40 ، 44].

4. نقص قبط اليود [5].

- **قصور الغدة الدرقية تحت السريري** Subclinical Hypothyroidism :

يشير SH إلى الارتفاع المعزول لـ TSH مع مستويات هرمون الغدة الدرقية الطبيعي . ويشير إليه بعض المؤلفين باسم "قصور الغدة الدرقية الخفيف" [5] ، أو "قصور الغدة الدرقية المعاوض" [35].

عموماً ، يُعد TSH أعلى من 5 mIU / L أعلى من المعدل الطبيعي في كثير من المراجع. تشير بعض الدراسات إلى الحالات التي يكون فيها TSH أقل من 20 ميكرو وحدة / لتر على أنها "قصور الغدة الدرقية تحت السريري" [5 ، 42]. حدد آخرون كيانين منفصلين اعتمادًا على ما إذا كان مستوى TSH بين 6 و 10 mIU / L أو 11 و 20 mIU / L (5).

الأسئلة التي تحتاج إلى إجابة بخصوص SH كثيرة ، من بينها التعريف الدقيق لـ SH ، والوقوع الحقيقي ، وسببها ، وما إذا كان يتطلب علاجًا أم لا ، وما هو مستوى TSH الذي يجب بدء العلاج عنده ، ومساره الطبيعي إذا ترك من دون علاج ، وما إذا كان العلاج سيكون له تأثير إيجابي على النمو والنمو العصبي.

يتم قبول TSH المرتفع فوق 5 mIU / L على نطاق واسع على أنه مرتفع ، وفي سياق مستويات هرمون الغدة الدرقية الطبيعية ، غالبًا ما يشار إليه باسم قصور الغدة الدرقية تحت السريري .[7]

يتراوح انتشار SH عند الأشخاص الذين يعانون من DS بين 7 و 40 ٪ [1 ، 33 45]. كما نُشرت أرقام تتراوح بين 25٪ و 30٪ [35 ، 42]. يتم تشخيصه بصرف النظر عن الخداج ، أو انخفاض الوزن عند الولادة ، أو عوامل الخطر في الفترة المحيطة بالولادة [33]. في معظم الحالات ، يكون SH بلا أعراض ، ويجري اكتشافه من خلال الاختبارات المخبرية أو فحص حديثي الولادة [33 ، 46]. يُظهر بعض المرضى أعراضًا خفيفة كزيادة المرونة المفصليه أو زيادة الوزن ، ولكن غالبًا ما تظهر هذه الأعراض عند مرضى متلازمة داون ، ومن ثم يصعب الاعتماد عليها في التشخيص [33 ، 47].

سبب SH غير واضح. في بعض الفحوصات بالأمواج فوق الصوتية ظهر تضخم الغدة الدرقية أو نقص تنسج الغدة الدرقية عند الأطفال حديثي الولادة المصابين بـ SH [40 ، 48]. نادرًا ما يكون عن عدم تنسج درقي أو درق هاجره ، وفي معظم الحالات ، توجد غدة درقية طبيعية [33]. المناعة الذاتية هي من بين الأسباب المفترضة ل SH حيث تم الكشف عن الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية

(TPO) عند المرضى الذين يعانون من SH [35 ، 45] وفي بعض الحالات افتُرض أنه ناتج عن اضطرابات المناعة الذاتية [49].

في الدراسة التي أجراها بيرس وآخرون ، جرى اختبار 37 مريضًا من بين 76 مريضًا مصابًا بداء SH مع وجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية. تم الكشف عن الأجسام المضادة الإيجابية في 46٪ من المرضى المختبرين. 59 ٪ من مجموعة SH لديهم مستوى TSH بين 5-10 ميكرومتر / مل ، 25 ٪ منهم لديهم أجسام مضادة إيجابية ، و 35 ٪ لديهم TSH> 10 ميكرو وحدة دولية / مل مع أجسام مضادة إيجابية في 66 ٪. لذلك كان احتمال إيجابية الأجسام المضاده أعلى مع ارتفاع مستويات TSH (7). تم اقتراح التعبير المفرط لجين مستقبلات الإنترفيرون 1 ، الموجود على الكروموسوم 21 ، وهذا ما أدى إلى استجابة مبالغ فيها للإنترفيرون مؤخرًا [35 ، 50].

المسار الطبيعي لـ SH غير متسق ، وهذا هو السبب في وجود نقاش غالبًا حول ما إذا كان يجب العلاج أم لا. لوحظ SH العابر في كثير من الدراسات [35 ، 51].

في دراسة جيبسون وآخرين درس 103 مرضى مع DS لقصور الغدة الدرقية. وجدوا أن 70 ٪ من أولئك الذين يعانون من ارتفاع TSH قاموا بضبط مستوى TSH عند الحدود الطبيعيه عفويا بعد 4-6 سنوات [49]. وجدت دراسة أخرى أن 27٪ من مرضى DS لديهم (44 طفلًا) يعانون من SH ، وأن 80٪ من أولئك الذين أعيد اختبار وظائف الغدة الدرقية (8 من 10) لديهم مستويات TSH طبيعية. لا يمكن تحديد أي عامل خطر يؤدي إلى استمرار ارتفاع هرمون TSH أو تقدمه لقصور الغدة الدرقية الصريح. [38]

في دراسه كلاريت آل. اقترح أن SH لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات لديهم في الغالب هو قصور درق عابر في الطبيعة. حدث التحسن العفوي في 73.6٪ من 53 مريضًا خضعوا للدراسة

عموماً ، تشير التقديرات إلى أن حدوث تطور SH إلى قصور الغدة الدرقية الصريح أقل من 50 ٪ [47 ، 45].

1- علاج SH أو عدم علاجه؟

بسبب الاضطراب المؤقت والخفيف لTSH الذي لوحظ في كثير من الدراسات مقارنة مع استمراره ليتحول إلى قصور الغدة الدرقية العلني. فإن التوجه للمعالجة يكون منخفضًا في دراسة متابعة في المرضى البالغين الذين يعانون من DS متبوعًا لمدة 10-15 عامًا [52].

يقدر معدل حدوث تحول SH إلى قصور الغدة الدرقية العلني بأقل من 50 ٪ [47 ، 45]. علاوة على ذلك ، لا يبدو أن العلاج يؤثر إيجابياً في النمو والتطور لدى المرضى المعالجين مقارنة بالمرضى غير المعالجين [4 ، 5].

لم يلحظ أي فرق في النمو العقلي أو الحركي ، والوزن ، والطول ، ومحيط الرأس بين أولئك الذين عولجوا بـ T4 وأولئك الذين عولجوا بدواء وهمي ، على الرغم من أن المرضى المعالجين لوحظ أنهم أطول و لديهم محيط رأس أكبر. لم يُلحظ ذلك لدى المرضى الذين لديهم مستوى TSH أقل من 5 ملي / لتر. وخلصت الدراسات إلى أن العلاج المبكر ب T4 في DS لم يبدِ أي فائده للنمو الحركي أو العقلي على الرغم من أنه قد يؤثر إيجابياً في النمو [53].

- **اضطرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية:**

من المعروف أن اضطرابات المناعة الذاتية أكثر شيوعًا لدى مرضى DS مقارنة بعامة السكان [1]. من بين اضطرابات المناعة الذاتية التي لوحظت عند مرضى DS التظاهرات الهضمية مثل أدواء الأمعاء الالتهابية مع معدل انتشار 5-10 ٪ ، الداء السكري من النمط الأول الذي يُزعم أنه أعلى بثلاث مرات لدى مرضى DS [5] ، وتساقط الشعر بنسبة 11.4 ٪ [54] ، وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية [5 ، 35]. تم وصف كل من قصور الغدة الدرقية وفرط نشاط الغدة الدرقية حيث كان قصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي أو التهاب الغدة الدرقية الحاد لهاشيموتو (Hashimoto's Thyroiditis) أكثر شيوعًا من فرط نشاط الغدة الدرقية أو داء غريفز (Graves' Disease) [1،54]. تم الكشف عن الأجسام المضادة للغدة الدرقية في 13-34٪ من المرضى الذين يعانون من DS [5]. كما تم الكشف عن الأجسام المضادة لبيروكسيداز الغدة الدرقية (TPO) في ما يصل إلى 31٪ من مرضى DS [55]. في الواقع ، يرتبط وجود الأجسام المضادة لـ TPO ارتباطًا وثيقًا بتطور SH إلى قصور الغدة الدرقية الصريح [35].

- **قصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي:**

السمات الرئيسية لقصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي في DS مقارنة بعامة السكان هي:

1) التوزيع الجنسي المتساوي

2) العمر المبكر للبداية

3) انخفاض عيار الأجسام المضادة عند التشخيص

4) معدل أقل للتاريخ العائلي الإيجابي

5) معدل أعلى للتقدم لمرض صريح

6) قصور الغدة الدرقية تحت السريري هو الصورة الأكثر شيوعًا التي تُلحظ عند المرضى

7) ارتباط أكثر شيوعًا بأمراض المناعة الذاتية الأخرى [1، 5].

يُعد قصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي في DS شائعًا بشكل متساوٍ بين كلا الجنسين على عكس كثرة الإناث التي لوحظت في السكان من غير DS [1، 5]. نقطة أخرى مختلفة هي الاكتشاف المبكر للأجسام المضادة للغدة الدرقية ، وإن لم تكن مرتبطة بالضرورة بقصور الغدة الدرقية الصريح

في دراسه أفيرسا وآخرين وجدت أن متوسط العمر الأولي عند تشخيص HT في DS كان 6.5 سنوات مقارنة بـ 11.1 سنة في غير مرضى DS

يُفترض أن هذا الاستنتاج قد يكون مرتبطًا بالوعي المتزايد للارتباط المتزايد لاضطرابات المناعة الذاتية مع DS بين الأطباء ، ومن ثم الميل إلى الاختبار المبكر للمرضى. ظل معدل انتشار SH ثابتًا في مجموعتهم ، في حين تغير انتشار فرط نشاط الغدة الدرقية من 4.1٪ (6 مرضى) عند التقييم الأولي إلى 8.2٪ (12 مريضًا)) عند إعادة التقييم بعد فترة لا تقل عن 5 سنوات.

إن وجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية الإيجابية في غياب الأدلة البيوكيميائية والأعراض السريرية لا يستدعي العلاج. ولكنه يحتاج إلى متابعة دقيقة وصارمة والمزيد من الاختبارات الكيميائية الحيوية المتكررة لاكتشاف التغيرات الصريحة في وظائف الغدة الدرقية [1].

- **فرط نشاط الغدة الدرقية المناعي الذاتي:**

داء غريفز هو السبب الرئيسي لفرط نشاط الغدة الدرقية في DS [56، 57]. يُلحظ على نحوٍ متكرر في DS ، ولكن بدون ميل للجنس مقارنة بعامة السكان [56]. يقدر انتشاره بـ 0.66٪ مقارنة بـ 0.02٪ بين عموم السكان [57].

على عكس قصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي ، عادةً ما يكون داء غريفز في DS مصحوبًا بأعراض ويسهل اكتشافه [56، 57]. يظهر بشكل شائع في أواخر مرحلة الطفولة أو بداية حياة البالغين [5] ، ولكنه يظهر في وقت مبكر عموماً عند مقارنته بعامة السكان. و يشيع اضطرابه أيضاً باضطرابات المناعة الذاتية الأخرى [1] ، وعادة ما يكون نتيجة تطور من HT بصرف النظر عن درجة المناعة الذاتية عند بداية الأعراض.[58، 59]

رابعا" – توصيات الفحص :

وفقًا للأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال ، يُقترح فحص TSH عند الولادة ، و 6 و 12 شهرًا ثم سنويًا بعد ذلك [60]. توصي المبادئ التوجيهية الأسترالية والكندية بالشيء نفسه [61، 62].

و أهمية الفحص القائم على TSH. فقد تبين أن فحص الأطفال حديثي الولادة المستند إلى T4 فشل في تحديد كثير من حالات قصور الغدة الدرقية الخلقي عند الولدان [63]. إذا كان TSH غير طبيعي ، أو كان هناك اشتباه سريري ، فيجب فحص T4 أيضًا [63]. بالنسبة إلى المرضى الذين يعانون من SH ، هناك اقتراحات مختلفة بما في ذلك الفحص الروتيني [38] ، والفحص كل 5 سنوات [49] ، وكل 3 سنوات [42] ، ونعتقد أنه يجب إجراء المزيد من الاختبارات المتكررة على مرضى SH.

فيما يتعلق باختبار الأجسام المضادة للغدة الدرقية ، أشارت الإرشادات الأيرلندية والمملكة المتحدة فقط إلى قياس الأجسام المضادة للغدة الدرقية مع كل مسح لاختبارات الغدة الدرقية ، التي أوصوا بإجرائها مرة واحدة على الأقل كل عامين بدءًا من عمر سنه طوال الحياة [64 ، 65]. يمكن القول إن المرضى الذين يعانون من الأجسام المضادة الإيجابية هم أكثر عرضة للتطور إلى قصور الغدة الدرقية الصريح ، و من ثم يمكن أن يكون اختبار الأجسام المضادة أداة مفيدة لتوقع تطور قصور الغدة الدرقية الصريح [35].

الفصل الثَّاني: الدِّراسة العمليَّة

أولا" - المقدِّمة:

يقدِّم هذا الفصل وصفاً تفصيليَّاً للجانب العمليّ من البحث من خلال عرض أهداف البحث، ووصف الدِّراسة والطَّرائق المستخدمة لبلوغ الأهداف، ثم ينتقل لعرض النَّتائج ، ثم ننتقل لمناقشة هذه النَّتائج من خلال المقارنة مع الدِّراسات السَّابقة، وينتهي الفصل بالاستنتاجات التي خُلُصت الدِّراسة إليها.

ثانيا" - أهِداف الدِّراسة:

تهدف هذه الدِّراسة إلى:

دراسة اضطرابات الوظيفة الدرقية لدى مرضى متلازمة داون في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق ومعرفة أشيعها لدى هؤلاء المرضى وأهمية العلاج.

ثالثا" - وصف الدّراسة وحدودها المكانيَّة والزَّمانيَّة:

اعتمد البحث أسلوب الدِّراسة الوصفيَّة الرَّاجعة، لسجلات مرضى متلازمة داون المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعيّ – جامعة دمشق في الجمهورية العربية السورية خلال ثلاث سنوات (من عام 2018 إلى عام2020) بناء على التظاهرات السريرية و اعتمادها كمعيار تشخيصي في مستشفى الأطفال الجامعي ، كما يتم في بعض المراكز العالمية التي ترافقت مع اضطراب في الوظيفة الدرقية ،ثم جمع بياناتها وتحليلها والحصول على النتائج.

رابعا" - الطَّرائق المستخدمة في الدِّراسة:

تنقسم الطَّرائق المستخدمة في الدِّراسة إلى مرحلتين:

☒ مرحلة جمع البيانات: بعد الرّجوع لأرشيف الحالات المرضيَّة المُسجَّلة في مستشفى الأطفال للمرضى المشخص لهم متلازمة داون بناء على التظاهرات السريريه خلال مدة الدراسة، جرى تقييم اختبارات وظائف الغدة الدرقية (T4,TSH) مرة واحدة على الأقل في السنة لدى معظم المرضى ، جمعت البيانات الآتية على شكل جدول إلكترونيّ Excel spread sheet:

كما تعذر إجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية للغدة الدرقية للمرضى.

✓ أساليب الدراسة:

تضمن الفحص البدئي للمرضى البيانات الآتية (الطول، الوزن ومؤشر كتلة الجسم) ثم تصنيف المرضى في هذه الدراسة وفقا" لمستويات هرمون الغدة الدرقية كما يأتي:

- قصور الدرق الخلقي : TSH>8 مرتبط T4 طبيعي أو منخفض و جرى تشخيصه بفحص حديثي الولادة أو في غضون ستة أشهر.

- قصور الدرق تحت السريري : TSH > 5 ارتفاع معزول مع مستوى T4 طبيعي.

- أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية : شُخصت بناءً على اكتشاف واحد من الأجسام المضادة الإيجابية للغدة الدرقية أو أكثر من ذلك.

✓ مرحلة المعالجة الإحصائية :استخدمت الحزمة الإحصائية SPSS 25 لإجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة ومعالجتها وتصنيفها في جداول و قُورنت النتائج لمستوى الدلالة حيث عُدَّت الفرضيات المختبرة ثنائية الاتجاه عند مستوى دلالة$\alpha=0.05$ حيث نقبل الفرضية البديلة (التي تنصّ على أنَّ الفروقات بين المتغيّرات المدروسة ذات دلالة إحصائيَّة) إذا كانت قيمة الاحتمال أقلّ من مستوى الدّلالة، أي $p-value\leq\alpha=0.05$ ونقبل الفرضيَّة العدميَّة (تنصّ على أنَّ الفروقات ليست ذات أهمية إحصائيَّة) إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

خامسا" – النَّتائج والمناقشة:

الجدول (1): صفات المرضى مع الاضطراب الدرقي أو من دونه:

الصفات	العدد الكلي لمرضى داون	مترافق مع اضطراب درقي	لا يوجد اضطراب درقي	p-value
عدد المرضى	91 (٪ 100)	67 (٪73،6)	24 (٪ 26،4)	-
الجنس ذكر/أنثى	43/48	33/34	10/14	0،52
العمر بآخر تقييم (سنوات +_ DS)	8.2 +_ 4.5	3.8_+9.3	3.6_ + 5.7	0،001>
الطول(سم +_ SD)	123،52 +_ 28،55	24،17_+130،9	30،13_+102،64	0،001>
الوزن (كغ +_SD)	18،81_+35،03	17،7_+39،93	14،7_+21،8	0،001>
BMI (kg/m*m+_SD)	20,5+_4,6	21,56+_4,5	17,49+_3,07	>0,001
التشوهات القلبية	91/63 (٪69،2)	44 (٪65،6)	19 (٪79،2)	0،25
التشوهات الهضمية	91/6 (٪6،6)	5 (٪7،5)	1(٪4،2)	0،57
التشوهات الكلوية	91/4 (٪4،4)	1 (٪1،5)	3 (٪12،5)	0،02
التشوهات الأخرى (الهيكلية، ساد، احليل تحتي. فقد السمع...)	91/18 (٪19.7)	7 (٪10،4)	11 (٪45،83)	0,001>

الجدول (2) : الجدول الثاني: الصفات السريرية للمرضى حسب الاضطراب الدرقي:

الصفات	قصور الدرق الخلقي المستمر N=10	قصور الدرق الخلقي العابر N=3	التهاب الدرق المناعي الذاتي هاشيموتو N=19	التهاب الدرق المناعي الذاتي غريفز N=4	قصور الدرق تحت السريري N=31
الجنس:ذكر/أنثى	6/4	2/1	10/9	2/2	13/18
العمر عند الدراسة	4.1_+8.6	2.8_+6.3	2.8_+10.7	1.9_+12.3	5.1_+9.3
التشوهات القلبية	8 (٪80)	1 (٪33،3)	12 (٪63،15)	2 (٪50)	20 (٪64.51)
التشوهات الهضمية	2 (٪20)	–	1 (٪5،26)	–	2 (٪6.45)
التشوهات الكلوية	–	–	–	–	1 (٪3.22)
التشوهات الأخرى (هيكلية.ساد. إحليل تحتي ...)	2 (٪20)	–	–	–	5 (٪16.12)

دراسة السمات العامة للعينة المدروسة (جدول 1):

امتدت هذه الدراسة من عام 2018 إلى عام 2020 إذ سُجِّل 91 طفلاً مصابًا بمتلازمة داون (48 ذكراً،43 أنثى)

كان متوسط العمر عند التشخيص 1.2 سنة.

- شملت العينة المدروسة 91 مريضا بلغ عدد الذكور 48 بنسبة 52.7%.
  و بلغ عدد الاناث 43 بنسبة 47.3%.

و كان العمر الوسطي عند آخر تقييم 8.2±4.5 سنة.

كما بلغ الطول الوسطي 123.52 ±28.55 سم.

في حين بلغ الوزن الوسطي 35.03 ±18.81 كغ.

كما كان مشعر كتلة الجسم 20.5±4.6.

- تم تشخيص اضطراب درقي لدى 67 حالة من أصل 91 بنسبة 73.6%.

بلغ عدد الذكور 34 بنسبة 50.7%.

و بلغ عدد الإناث 33 بنسبة 49.3%.

و كان العمر الوسطي عند آخر تقييم 9.3 ±3.8 سنة .

كما بلغ الطول الوسطي 130.9 ±24.17 سم.

في حين بلغ الوزن الوسطي 39.93 ±17.7 كغ.

كما كان مشعر كتلة الجسم 21.56±4.5.

- في حين أننا لم نجد اضطرابا درقيا لدى 24 حالة من أصل 91 بنسبة 26.4%.

بلغ عدد الذكور 14 بنسبة 58.3% .

و بلغ عدد الإناث 10 بنسبة 41.7%.

و كان العمر الوسطي عند آخر تقييم 5.7 ±3.6 سنة.

بلغ الطول الوسطي 102.64 ±30.13 سم.

في حين بلغ الوزن الوسطي 21.8 ±14.7 كغ.

كما كان مشعر كتلة الجسم 17.49±3.07.

و بدراسة الاحتمالية الإحصائية للفروق بين متغيرين اعتمادا على قيمة P-Value<0.05.

وجد تغيرٌ ذو دلالة إحصائية مهمة لدى الأشخاص الذين لديهم تغيرات في الوظيفة الدرقية أكبر سنا عموماً مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم اضطراب درقي (P-Value<0.001).

كما وجد دلالة إحصائية مهمة عند دراسة الطول و الوزن و مشعر كتلة الجسم BMI (P-Value<0.001).

و لم نجد أي دلالة إحصائية في دراسة الجنس(P-Value=0.05).

بدراسة التشوهات المرافقة:

- **التشوهات القلبية:**

بلغت نسبة التشوهات القلبية لدى المصابين بمتلازمة داون 69.2%.

وجدت التشوهات القلبية لدى 44 حالة من الحالات المشخص لديها متلازمة داون مع اضطراب درقي بنسبة بلغت 65.6%.

في حين وجدت بنسبة 79.2% لدى مرضى متلازمة داون بغياب الاضطراب الدرقي وهذا ما أشار إلى عدم وجود دلالة إحصائية مهمة (P-Value=0.25).

- **التشوهات الهضمية:**

بلغت نسبة التشوهات الهضمية في المصابين بمتلازمة داون 6.6%.

وجدت التشوهات الهضمية لدى 5 حالات من الحالات المشخص لديها متلازمة داون مع اضطراب درقي بنسبة بلغت 7.5%.

في حين وجدت بنسبة 4.2% لدى مرضى متلازمة داون بغياب الاضطراب الدرقي وهذا ما أشار إلى عدم وجود دلالة إحصائية مهمة (P-Value=0.57).

- **التشوهات الكلوية:**

بلغت نسبة التشوهات الكلوية لدى المصابين بمتلازمة داون 4.4% .

وجدت التشوهات الكلوية لدى 1 حالة من الحالات المشخص لديها متلازمة داون مع اضطراب درقي بنسبة بلغت 1.5%.

في حين وجدت بنسبة 12.5% لدى مرضى متلازمة داون بغياب الاضطراب الدرقي وهذا ما أشار إلى وجود دلالة إحصائية مهمة (P-Value=0.02).

حيث وجدت بنسبة أكبر لدى مرضى متلازمة داون بغياب الاضطراب الدرقي.

- **التشوهات الأخرى: (الهيكلية ،الساد، الإحليل التحتي، فقد السمع، ....):**
- بلغت نسبة التشوهات الأخرى لدى المصابين بمتلازمة داون 19.7% .
- وجدت التشوهات الأخرى لدى 7 حالات من الحالات المشخص لديها متلازمة داون مع اضطراب درقي بنسبة بلغت 10.4%.
- في حين وجدت بنسبة 45.83% لدى مرضى متلازمة داون بغياب الاضطراب الدرقي و هذا أشار إلى وجود دلالة إحصائية مهمة (P-Value<0.001).
- حيث وجدت بنسبة أكبر لدى مرضى متلازمة داون بغياب الاضطراب الدرقي.

دراسة الصفات السريرية المرافقة للاضطراب الدرقي حسب نوع الاضطراب الدرقي (جدول 2):

✓ **قصور الغدة الدرقية الخلقي:**

- خصائص المرضى:

☒ تم تشخيصهم في فترة حديثي الولادة.

☒ العمر أكبر من سنتين

لم تؤكد أي من الآليات المسببة لحدوث قصور الدرق الخلقي لدى مرضى متلازمة داون [44] وتشمل:

–استجابة مبالغاً فيها لتحفيز الهرمون المحرض للغدة الدرقية وهذا يعني عدم نضوج محور الغدة النخامية تحت المهاد [47]

–المقاومة المحيطية لهرمونات الغدة الدرقية، وهذا ما يؤدي إلى أفراز TSH غير مناسب .

- شُخصت 13 حالة من أصل 67 حالة بقصور الدرق الخلقي انقسمت خلال المتابعة إلى 10 حالات من قصور الدرق الخلقي المستمر و 3 حالات من قصور الدرق الخلقي العابر.

بدراسة السمات العامة لحالات قصور الدرق الخلقي المستمر:

بلغ عدد الذكور 4 في حين بلغ عدد الإناث 6 ، و كان العمر الوسطي عند الدراسة 8.6 ± 4.1 سنة.

ترافقت الحالات مع التشوهات القلبية بنسبة 80% في حين بلغت نسبة التشوهات الهضمية 20%.

في حين غابت التشوهات الكلوية إذ بلغت نسبة التشوهات الأخرى 20%.

بدراسة السمات العامة لقصور الدرق الخلقي العابر:

- ✓ بلغ عدد الذكور 1 في حين بلغ عدد الإناث 2 وكان العمر الوسطي عند الدراسة 6.3±2.8 سنة.
- ✓ ترافقت الحالات مع التشوهات القلبية بنسبة 33.3% بينما غابت التشوهات الهضمية و الكلوية و التشوهات الأخرى.
- ✓ **قصور الدرق تحت السريري:**

شُخصت 31 حالة من أصل 67 حالة بقصور الدرق تحت السريري.

بلغ عدد الذكور 18 في حين بلغ عدد الإناث 13.

و كان العمر الوسطي عند الدراسة 9.3 ±5.1 سنة.

ترافقت الحالات مع التشوهات القلبية بنسبة 64.51%.

في حين بلغت نسبة التشوهات الهضمية 6.45%.

و بلغت نسبة التشوهات الكلوية 3.22%.

و بلغت نسبة التشوهات الاخرى 16.12%.

في أثناء المتابعة كان لدى ثمانية مرضى (25.8٪) مستويات مرتفعة من هرمون TSH وجرى علاجهم بالتيروكسين.

لدى 17 مريضاً (54.8٪) لوحظ انخفاض تلقائي في TSH عن المستويات الطبيعية

ولدى 6 مرضى 19.3٪ استمر ارتفاع خفيف TSH=8-5 ميكرو وحدة دولية/ لتر.

- ✓ **اضطرابات الغدة الدرقية المناعية الذاتية:**

تم اكتشاف إيجابية الأضداد Tpo-Ab لدى 19 مريضاً (82.6٪) في حين كانت أضداد ATA ايجابية لدى أربعة مرضى (17،4٪) ولم توجد لدينا أي حالة كانت الأضداد ايجابية لكليهما.

- ✓ **التهاب الدرق المناعي الذاتي هاشيموتو:**

جرى تشخيص 19 حالة من أصل 67 حالة بالتهاب الدرق المناعي الذاتي هاشيموتو.

بلغ عدد الذكور 9 و بلغ عدد الإناث 10.

و كان العمر الوسطي عند الدراسة 10.7±2.8 سنة.

ترافقت الحالات مع التشوهات القلبية بنسبة 63.15%.

في حين بلغت نسبة التشوهات الهضمية 5.26%.

و غابت التشوهات الكلوية و التشوهات الأخرى .

- ✓ **التهاب الدرق المناعي الذاتي غريفز:**

شُخصت 4 حالات من أصل 67 حالة بداء غريفز.

بلغ عدد الذكور 2 و بلغ عدد الإناث 2.

و كان العمر الوسطي عند الدراسة 12.3 $\pm$ 1.9 سنة.

ترافقت الحالات مع التشوهات القلبية بنسبة 50%.

في حين غابت التشوهات الهضمية و التشوهات الكلوية و التشوهات الأخرى.

سادسا" - الخلاصة:

توصَّلت الدِّراسة الحاليَّة إلى:

كان لدى أكثر من 70٪ من مرضى متلازمة داون اضطراب درقي بما في ذلك قصور الدرق الخلقي ، وقصور الدرق تحت السريري واضطرابات المناعة الذاتية للدرق.

يشكل الامر عاملا" حاسما" في تطور اضطراب في وظائف الغدة الدرقية مع زيادة التقدم في العمر على عكس عامة الشعب.

لا توجد هيمنة جنسية لأي نوع من اضطرابات الغدة الدرقية لدى مرضى متلازمة داون.

يقدر انتشار قصور الدرق الخلقي لدى مرضى متلازمة داون بنسبة أعلى ب 28-35 مرة من انتشاره لدى عامة السكان إذ جرى اكتشافه في واحدة من كل 2000 إلى 3000 ولادة حية عن طريق التقييم المسحي الوليدي عند حديثي الولادة .

\ الرضع المصابون بقصور الدرق الخلقي معرضون لخطر متزايد لأمراض القلب الخلقية والتشوهات المعدية والمعوية، وبالمثل الرضع المصابون بمتلازمة داون مع قصور الدرق الخلقي ،مقارنة بالرضع الذين يعانون من متلازمة داون من دون اضطراب درقي كما لوحظ لدى مرضانا.

من المعروف أن اضطرابات المناعة الذاتية أكثر شيوعا لدى مرضى متلازمة داون مقارنة بالسكان العاديين، كما هو الحال في دراستنا كانت شائعة الاضطرابات المناعية الذاتية الغدة الدرقية (داء هاشيموتو وداء غريفز.

وجد أفيرسا وآخرون أن متوسط العمر الأولي عند تشخيص HD في DS كان 6.5 سنوات مقارنة ب 11.2 سنة لدى المرضى غير DS. على النقيض من ذلك، في دراستنا، كان العمر عند التشخيص مشابها للأشخاص غير المصابين ب DS.

رسالة المقارنة:

قُورنت نتائج دراستنا مع دراسة سانت في كلية الطب لمستشفى بول في أثيوبيا:

	دراستنا	دراسة سانت
مدة الدراسة	1-2018 حتى 1-2020	11-2015 حتى 11-2019
عينة الدراسة	91 مريض داون (67 لديهم اضطراب درقي 73,6%)	115 مريض داون (107 لديهم اضطراب درقي)
ذكور/إناث	48(52,7%) 43(47,2%)	64(59%) / 51(40,2 %)
متوسط العمر عند التشخيص	1,2 سنة	9 أشهر
الاضطراب الدرقي من حيث الشيوع:	*تحت السريري 31 مريض(46.2%) *الخلقي 13مريضاً (19,4%) مستمر:10 مرضى عولجوا العابر:3 بعد عمر السنتين تراجع *اضطرابات المناعة الذاتية:23(34.3%)	*تحت السريري 28% (107/30) *قصور الدرق الخلقي 10,3% (107/11) –تم تشخيصه في فترة حديثي الولادة 2-28 يوم: TSH>10 *فرط الدرق 0,9% (مريضة واحدة)

الفصل الثالث: سلبيَّات الدِّراسة

تظهر جوانب القصور في الدِّراسة الحاليَّة في:

- أسلوب الدِّراسة الرَّاجعة الذي يعتمد على مراجعة السِّجلَّات الطِّبيَّة التي قد تحتوي على بيانات مفقودة أو غير مكتملة.

- اقتصار الدِّراسة على مركز طبِّي واحد هو مستشفى الأطفال الجامعيّ في جامعة دمشق مع أنَّه مستشفى رئيسيّ في العاصمة دمشق إلَّا أنَّه لا يعكس النّسب الحقيقيَّة .

- صغر حجم العينة المدروسة، لكنه يتسق مع حجم الدراسات الأخرى لدى هذه الفئة من المرضى.

- لم يُنظر في تقييم تأثير علاج الاضطراب الدرقي على النمو والنتائج الفكرية.

الفصل الرَّابع: التَّوصيات:

- قد يصاب أطفال متلازمة داون بقصور الدرق تحت السريري حتى لو كانت الأضداد الدرقية سلبية، لذلك يجب المراقبة الدورية للوظيفة الدرقية سنوياً وذلك حسب توصيات الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال[47].

- على الرغم من الحاجة الى مزيد من الأدلة فيما يتعلق بالوقت الأمثل للبدء بالعلاج لمرضى متلازمة داون مع قصور الدرق تحت السريري يُوصى عادة" بالعلاج عندما TSH >10 وحدة دولية/ لتر حتى لوكانت T3,T4 طبيعية في المصل مع المراقبة الدورية [26,27]

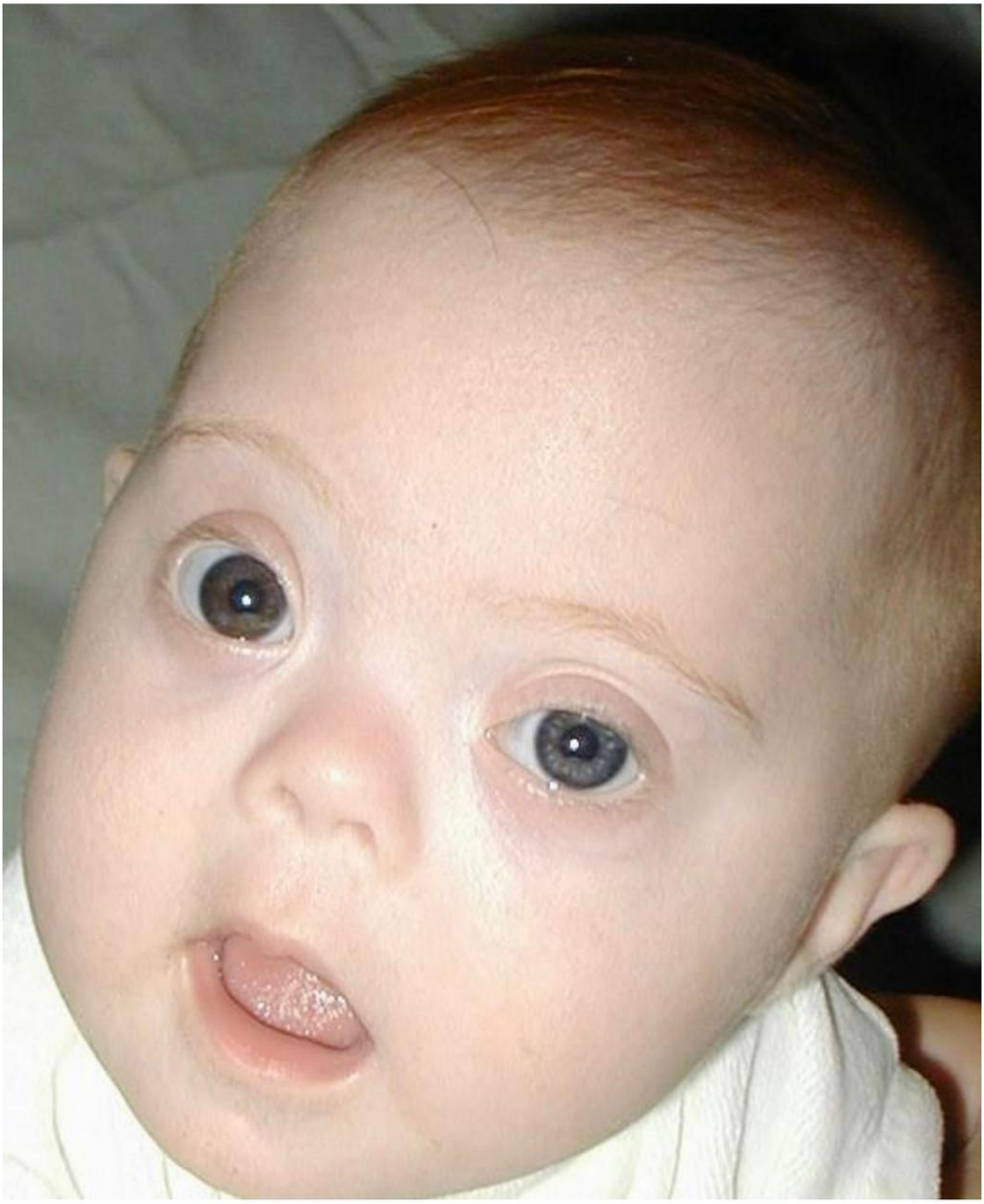
وأخيرا"

- تعدُّ الدِّراسة على عينة أوسع ودراسة تأثير العلاج على النمو والنتائج الفكرية هي الاستمرار الأفضل لهذا البحث.

- ضرورة إغناء السِّجلَّات الطّبيَّة للمرضى بالبيانات كلها مع تسهيل الوصول إليها.

- توجيه الأهل إلى ضرورة المتابعة الدَّوريَّة.

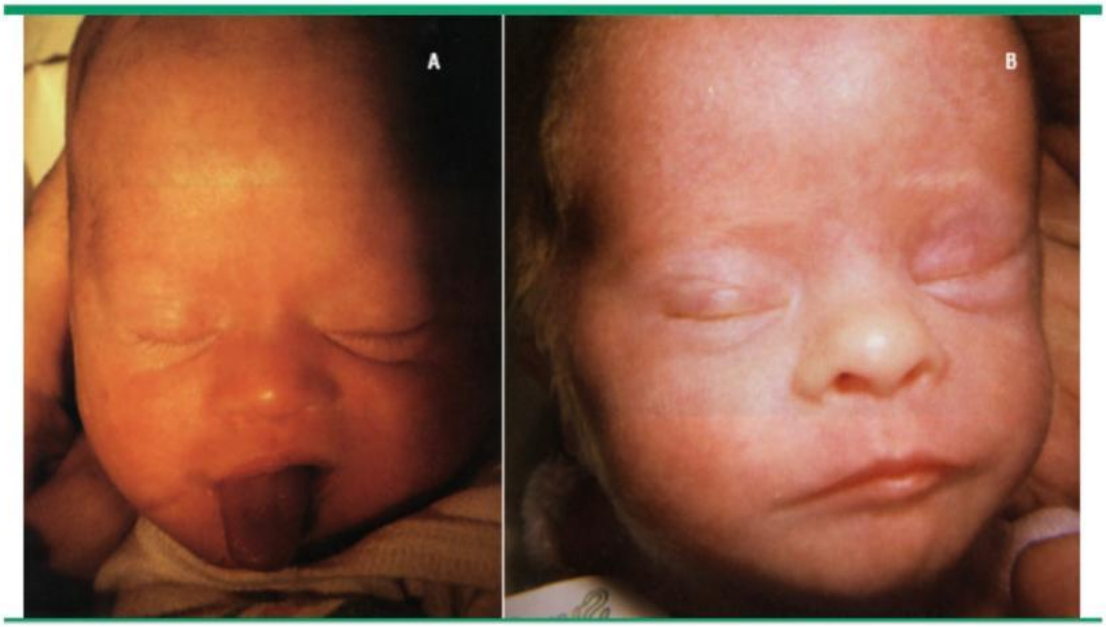
الفصل السادس: الملحق



صورة(1) توضح بقع بروشيفلد

GRAPHICS

Down syndrome facies



Characteristic facial features of Down syndrome depicted in a term (A) and preterm (B) infant include: epicanthal folds, slanted palpebral fissures, flat nasal bridge, and protruding tongue.

Reproduced with permission from: Clark DA. Atlas of Neonatology, WB Saunders, Philadelphia 2000. Copyright © 2000 Elsevier.

Graphic 64030 Version 2.0

صورة(2) توضح الملامح الشكلية لمرضى متلازمة داون:

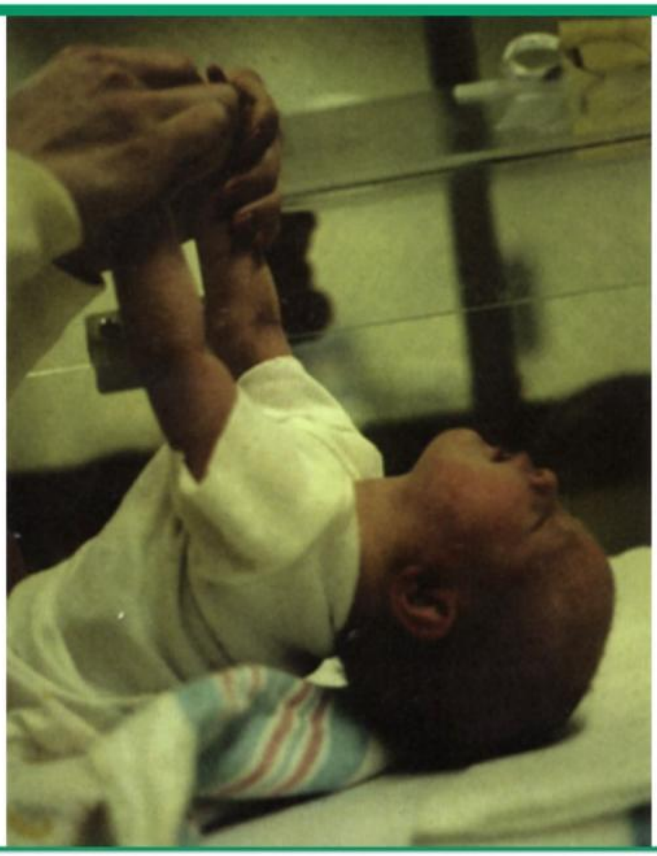


Reproduced with permission from: Clark DA. Atlas of Neonatology, WB Saunders, Philadelphia 2000. Copyright © 2000 Elsevier.

Graphic 79414 Version 2.0

صورة(3) توضح الخط الراحي عند مرضى متلازمة داون

Hypotonia: Severe head lag



Reproduced with permission from: Clark DA. Atlas of Neonatology, WB Saunders, Philadelphia 2000. Copyright ©2000 Elsevier.

Graphic 68246 Version 3.0

صورة(4) توضح نقص المقوية **عند** مرضى متلازمة داون:

الفصل السابع: المراجع

1. Guaraldi F. Giaccherino R. Lanfranco F. Motta G. Gori D. Arvat E. Ghigo E. Giordano R. Endocrine autoimmunity in Down's syndrome. Horm Res. 2017;48:133–146. [PubMed] [Google Scholar]

2. Real de Asua D. Quero M. Moldenhauer F. Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. Eur J Intern Med. 2015;26:385–391. [PubMed] [Google Scholar]

3. Weijerman ME. de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010;169:1445–1452. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

4. Campos C. Casado A. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. Indian J Med Res. 2015;142:113–119. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

5. Graber E. Chacko E. Regelmann M. Costin G. Rapaport R. Down syndrome and thyroid function. Endocrinol Metab Clin N Am. 2012;41:735–745. [PubMed] [Google Scholar]

6. Bull ML. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2011;128:393–406. [PubMed] [Google Scholar]

7. Pierce M. LaFranchi S. Pinter J. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. Horm Res Paediatr. 2017;87:170–178. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

8. Jones KL. Down syndrome. In: Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006. p.7.

9. Epstein CJ. Down syndrome (Trisomy 21). In: The metabolic and molec ular bases of inherited disease, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly W S, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.1223.

10. Fabia J, Drolette M. Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. Pediatrics 1970; 45:60.

11. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 2011; 128:393.

12. Winders PC. Gross motor milestone statistics. In: Gross motor skills in c hildren with Down syndrome: A guide for parents and professionals, Wo odbine House, Baltimore 1997. p.228.

13. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet 1998; 80:213.

14. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. Arch Dis Child 2012; 97:326.

15. Pueschel SM, Rothman KJ, Ogilby JD. Birth weight of children with Down's syndrome. Am J Ment Defic 1976; 80:442.

16. Cronk CE. Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. Pediatrics 1978; 61:564.

17. Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE, Castells S. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. J Pediatr 1991; 119:478.

18. Annerén G, Gustavson KH, Sara VR, Tuvemo T. Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin-like growth factors and growth hormone. Am J Med Genet Suppl 1990; 7:59.

19. Roizen NJ, Wolters C, Nicol T, Blondis TA. Hearing loss in children with Down syndrome. J Pediatr 1993; 123:S9.

20. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 61:199.

21. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet 2003; 361:1281.

22. Tedeschi AS, Roizen NJ, Taylor HG, et al. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome. J Pediatr 2015; 166:168.

23. Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. Dev Med Child Neurol 1994; 36:594.

24. Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009; 46:76.

25. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, et al. Urological manifestations of Down syndrome. J Urol 2004; 171:1250

26. Thomas K, Bourke J, Girdler S, et al. Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. J Pediatr 2011; 158:194.

27. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. J Pediatr 2011; 158:319.

28. Ruwaard D, Hirasing RA, Reeser HM, et al. Increasing incidence of type I diabetes in The Netherlands. The second nationwide study among children under 20 years of age. Diabetes Care 1994; 17:599.

29. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. Diabet Med 1998; 15:160.

30. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. Arch Dis Child 2004; 89:1014.

31. Van Goor JC, Massa GG, Hirasing R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. Arch Dis Child 1997; 77:186

32. Brown FR 3rd, Greer MK, Aylward EH, Hunt HH. Intellectual and adaptive functioning in individuals with Down syndrome in relation to age and environmental placement. Pediatrics 1990; 85:450.

33. Kariyawasam D. Carré A. Luton D. Polak M. Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. Horm Res Paediatr. 2015;83:126–131. [PubMed] [Google Scholar]

34. Fort P. Lifshitz F. Bellisario R. Davis J. Lanes R. Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. J Paediatr. 1984;104:545–549. [PubMed] [Google Scholar]

35. King K. O'Gorman C. Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. Ir J Med Sci. 2014;183:1–6. [PubMed] [Google Scholar]

36. Unachak K. Tanpaiboon P. Pongprot Y. Sittivangkul R. Silvilairat S. Dejkhamron P. Sudasna J. Thyroid functions in children with Down's syndrome. J Med Assoc Thailand. 2008;91:56–61. [PubMed] [Google Scholar]

37. Fernhoff PM. Brown AL. Elsas LJ. Congenital Hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. Lancet. 1987;1:490–491. [PubMed] [Google Scholar]

38. Cutler AT. Benezra-Obeiter R. Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. Am J Dis Child. 1986;140:479–483. [PubMed] [Google Scholar]

39. Jaruratanasirikul S. Patarakijvanich N. Patanapisarnsak C. The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in Down's syndrome infants. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11:241–246. [PubMed] [Google Scholar]

40. Cebeci AN. Güven A. Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5:116–120. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

41. Purdy IB. Singh N. Brown WL. Vangala S. Devaskar UP. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. J Perinatol. 2014;34:936–940. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

42. Tuysuz B. Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. Acta Paediatr. 2001;90:1389–1393. [PubMed] [Google Scholar]

43. Luton D. Azria E. Polak M. Carre A. Vuillard E. Delezoide AL. Guibourdenche J. Thyroid function in foetuses with down syndrome. Horm Res Paediatr. 2012;78:88–93. [PubMed] [Google Scholar]

44. Sharav T. Landau H. Zadik Z. Einarson TR. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. Am J Dis Child. 1991;145:172–175. [PubMed] [Google Scholar]

45. Claret C. Goday A. Benaiges D. Chillarón JJ. Flores JA. Hernandez E. Corretger JM. Cano JF. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. Pediatr Res. 2013;73:674–678. [PubMed] [Google Scholar]

46. Myrelid A. Jonsson B. Guthenberg C. von Döbeln U. Annerén G. Gustafsson J. Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. Acta Paediatr. 2009;98:1010–1013. [PubMed] [Google Scholar]

47. Noble SE. Leyland K. Findlay CA. Clark CE. Redfern J. Mackenzie JM. Girdwood RW. Donaldson MD. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. Arch Dis Child. 2000;82:27–31. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48. Sarici D. Akin MA. Kurtoglu S. Gunes T. Ozturk MA. Akcakus M. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. Ital J Pediatr. 2012;38:44. doi: 10.1186/1824-7288-38-44. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

49. Gibson PA. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. Arch Dis Child. 2005;90:574–578. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

50. Tomer Y. Blackard JT. Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36:1051–1066. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51. Pascanu I. Banescu C. Benedek T. Duicu C. Csep K. Dema A. Thyroid dysfunction in children with Down's Syndrome. Acta Endocrinol (Bucharest, Rom) 2009;5:85–92. [Google Scholar]

52. Prasher V. Ninan S. Haque S. Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. J Intellect Disabil Res. 2011;55:392–396. [PubMed] [Google Scholar]

53. Marchal JP. Maurice-Stam H. Ikelaar NA. Klouwer FC. Verhorstert KW. Witteveen ME, et al. Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 Years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E2722–E2729. [PubMed] [Google Scholar]

54. Aversa T. Salerno M. Radetti G. Faienza MF. Iughetti L. Corrias A. Predieri B. Mussa A. Mirabelli S. De Luca F. Wasniewska M. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. Hormones. 2015;14:410–416. [PubMed] [Google Scholar]

55. Ivarsson SA. Ericsson UB. Gustafsson J. Forslund M. Vegfors P. Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. Acta Paediatr. 1997;86:1065–1067. [PubMed] [Google Scholar]

58. McLachlan SM. Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. Thyroid. 2013;23:14–24. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

59. Aversa T. Lombardo F. Corrias A. Salerno M. DeLuca F. Wasniewska M. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2014;24:744–747. [PubMed] [Google Scholar]

60. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2011;128:393–406. [PubMed] [Google Scholar]

61. Van Cleve S. Cohen W. Part I: Clinical practice guidelines with Down Syndrome from birth to 12 years. J Pediatr Health Care. 2006;20(1):47–54. [PubMed] [Google Scholar]

62. Van Cleve S. Cohen W. Part II: Clinical practice guidelines for adolescents and young adults with Down syndrome: 12-21 years. J Pediatr Health Care. 2006;20:198–205. [PubMed] [Google Scholar]

63. Erlichman I. Mimouni FB. Erlichman M. Schimmel MS. Thyroxine-based screening for congenital hypothyroidism in neonates with Down syndrome. J Pediatr. 2016;173:165–168. [PubMed] [Google Scholar]

64. Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) UK & Ireland; 2009 & 2015. Medical management of children and adolescents with Down syndrome in Ireland. Approved guidelines 2005 with updates. [Google Scholar]

65. Basic medical surveillance essentials for people with Down's Syndrome-Thyroid Disorder. Down's Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) UK. 2001 [Google Scholar

Abstract

Background:
Down Syndrome is the most common chromosomal disorder among live–born infants. Down syndrome is associated with an increased risk of endocrine abnormalities, particularly thyroid disorders.

Objectives:
The aim of the research is to study thyroid disorders in down syndrome and recommendations for examination and treatment for a sample of Syrian children in the Children`s Hospital in Damascus.

Methods:
A retrospective study of patients` records, a study of children with Down syndrome at the University Children`s Hospital in Damascus between 2018-2020 and it was classified depending on the type of disorder into congenital hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroid disorders.

Results:
TD were detected in 73.6% of patients, in particular congenital hypothyroidism (CH), autoimmune thyroid diseases (ATD) and subclinical hypothyroidism (SH) were recorded in 16.4, 31.8, and 25.3%, respectively. CH was diagnosed at newborn screening in 86.7% of cases and in the first 6 months of life in the remaining 13.3%, the condition was persistent in 61.5% of patients. In more than 30% of CH cases, glandular hypoplasia was also revealed.

Conclusions: The high prevalence and evolution of TD in SD requires frequent monitoring starting in the first months of life. CH can be misdiagnosed at screening. In DS subjects, there is a high prevalence of ATD and non autoimmune diseases with early antibody-negative phases should not be excluded.

Keywords: adolescents, children, Down syndrome, hypothyroidism.

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

A Study of Thyroid Function in Children with Down Syndrome

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the

Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

by:

Dr. Kahtan Mohammad Aljamil

Supervisor:

prof. Assad Ibrahim

Damascus University

Faculty of Medicine

2022 م