

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ZAVARAI

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •
Szerző: dr. Luczay Andrea

A betegségek congenitalis hypo- és hyperthyreosis, illetve szerzett hypo- és hyperthyreosis csoportosításban szerepelnek.

CONGENITALIS HYPOTHYREOSIS (CH)

ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

Definíció

A pajzsmirigy veleszületett alulműködése, a tünetek egy részéért a már intrauterin kialakult hypothyroxinaemia a felelős. A veleszületett hypothyreosis a populációsűrűségek előtt (Magyarországon országos szintű szűrés 1984 óta van) a mentális retardáció leggyakoribb oka volt. A súlyosan jóddhiányos területeken endémiás formában fordult elő (endémiás kretinizmus). Ezzel a súlyos formával Európában és hazánkban évtizedek óta nem találkozunk.

Tünetek

Elhúzódó icterus, praetibialis myxoedema, köldöksérv, obstipáció, nagy nyelv, etetési nehézség, tág kiskutacs, izomhipotónia (a tömegszűrés bevezetése óta a jellegzetes klinikai képpel ritkán találkozunk).

Incidencia

Magyarországon a nemzetközi adatoknak megfelelően a primer congenitalis hypothyreosis incidenciája 1:4000 élveszületés. Fiú-lány arány: 1:2. A szekunder congenitalis hypothyreosis incidenciája 1:100 000.

Etiológia

A tartós CH-ért felelős állapotok gyakorisági megoszlása a következő: 85% a pajzsmirigy hibás fejlődése (diszgenézis), 10% a pajzsmirigyhormon-bioszintézis zavara, 5% egyéb (pl. szekunder/tercier CH). Az újszülötteknél azonosított átmeneti hypothyreosis lehetséges okainak gyakorisági megoszlása régióként nagyon változó.

Primer congenitalis hypothyreosis

1. Pajzsmirigy hibás fejlődése (diszgenézis). Ennek alformái:
 - pajzsmirigy-agenesis;
 - pajzsmirigy-hypoplasia;
 - ectopiás (általában nyelvgyöki) pajzsmirigy.
2. Pajzsmirigyhormon-bioszintézis öröklött zavara (dyshormonogenesis). Ennek alformái:
 - jodizációzavar (a jód felvétele a sejtekbe);
 - jodinációzavar (a jód megkötése);
 - dejodinázhiány;
 - tireoglobulinszintézis zavara.

3. Átmeneti hypothyreosis:
 - extrém jódiány;
 - terhesség alatt szedett thyreostaticumok;
 - anyai blokkoló ellenanyagok;
 - jódtöbblet (kontamináció).
4. Perifériás/centrális pajzsmirigyhormon-rezisztencia.

Genetikai háttér:

- pajzsmirigy-diszgenézis: transzkripciós faktorok (TTF-1, TTF-2, PAX-8) génjének mutációi;
- hormonbioszintézis-zavar: NIS, TPO, Tg gén mutációi (autoszom recesszív öröklésmenet);
- Pendred-szindróma: pendrin gén, THOX2 gén mutációi.

SZEKUNDER/TERCIER CONGENITALIS HYPOTHYREOSIS

Hypothalamohypophysealis tengely anomáliái: TRH és TSH hiánya.

ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

Genetikai háttér:

- hipofízis fejlődésében résztvevő transzkripciós faktorok (Hesx-1, Lhx3, Lhx4; PROP-1, Pit-1) mutációi.

DIAGNÓZIS

Kötelező vizsgálat

A CH azonosítása újszülöttkori szűrővizsgálattal történik. A minta szűrőpapírra szárított vér. A vérfolt TSH-meghatározása a legelterjedtebb módszer, ami hatékony és gazdaságos.

Magyarországon is ez a használatos. *Evidenciaszint: A*

A TSH mérése fluoreszcens immunassay-val történik, ami a kiugróan magas értékeket jól azonosítja. A vérfolt TSH-vizsgálatával azonban a kórosan alacsony TSH-szinttel járó szekunder hypothyreosist és a centrális pajzsmirigyhormon-rezisztenciát nem diagnosztizálják. Optimálisnak a TSH, fT4 párhuzamos vizsgálata tekinthető, ez utóbbi azonban igen költséges, így széles körben nem elterjedt.

A vérvételre a 3–5. életnapon kerül sor. Ha a vérfolt TSH 50 mE/l felett van, akkor az újszülött azonnal berendelendő újabb vérvételre. Ha ebben az fT4 alacsony, pajzsmirigyhormon-pótló kezelés indítandó 14 napos koron belül. Ha a vérfolt TSH 25–50 mE/l között van, a beteg akkor is berendelendő, és az ekkor levett vérben mért TSH-, ill. fT4-eredmény alapján történik döntés a kezelés indításáról.

A betegek kiszűrése adminisztratív okból is elmaradhat (rossz jelölés, téves értesítés stb.), ezért a congenitalis hypothyreosis klinikai jelek alapján felmerülő gyanúja esetén haladéktalanul TSH-, fT4-meghatározás javasolt.

Kiegészítő vizsgálatok

- Pajzsmirigy ultrahangvizsgálata az ectopiás elhelyezkedésű pajzsmirigy kimutatására (lehetőség szerint color Doppler) (bármikor később is elvégezhető). *Evidenciaszint: B*

- A pajzsmirigy szcintigráfias vizsgálata (^{99m}Tc , ^{123}I – mivel ez nem mindig azonnal elérhető, és emiatt késedelmet szenvedhet a kezelés elindítása, a diagnózisrevízió idejére, 2 éves kor utánra halasztható).
- Csontkor-meghatározás (térdöntgenfelvétel a tibia proximalis magjának vizsgálatára) az in utero folyamat időtartamának és súlyosságának megítélésére.

KEZELÉS

Gyógyszeres terápia

A diagnózis felállítása után mihamarabb, ideálisan a 10., de legkésőbb a 14. életnap előtt megkezdett, élethosszig tartó pajzsmirigyhormon- (L-tiroxin-) pótló kezelés.

Kezdő adag: L-tiroxinból 8–15 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ (azaz 25–37,5–50 μg naponta egyszer). Egyéves kor felett az egy tkg -ra eső hormonadag csökken (lásd a Szerzett hypothyreosisnál). *Evidenciaszint: A*

GONDOZÁS

A vizsgálatok gyakorisága életkorfüggő.

Hat hónapos korig a kezelés megkezdése után 2, 4 héttel, majd 6 hetente.

6–24 hó: 3 havonta. 2 éves kortól félévente-évente. Végzendő vizsgálatok: növekedési ütem követése, szérum TSH és fT_4 mérése.

Évente végzendő csontkor- és intelligenciafelmérés. A TSH-szint 5 mE/l alá szorítandó a gyógyszeradag változtatásával (egyszerre 6–12,5 μg -onként).

2 éves kor után diagnózisrevízió: 3 hét gyógyszerkihagyás után TSH-mérés, ill. szcintigráfia (ideális lenne, ha az L-tiroxin leállítása után trijód-trionint kaphatnának a betegek, és így csak 10 napos gyógyszerkihagyásra lenne szükség).

A betegek ellátása a szűrővizsgálatokhoz kapcsolódóan erre specializált központokban kell történnjen!

PROGNÓZIS

Ha a kezelés 10 napos életkor előtt kezdődik, a prognózis igen jó, a betegek szellemi teljesítménye megfelel a betegség nélkül várhatónak.

NEONATÁLIS HYPERTHYREOSIS (ÚJSZÜLÖTTKORI GRAVES-BASEDOW-BETEGSÉG)

ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

Definíció

Basedow-kórban szenvedő anyák újszülöttjeinél fellépő pajzsmirigy-túlműködés, ami csaknem mindig tranziens formában jelentkezik. A nagyon ritka, újszülöttkorban kezdődő, tartósan megmaradó forma oka a TSH-receptor gén aktiváló mutációja.

Tünetek

A tünetek típusosan a második életnapon jelentkeznek, ritkán csak a 3–10. napon. Kifejezett tachycardia ($>160/\text{min}$), súlyállás, irritabilitás, előreugró szemek, ritkán elhúzódó icterus,

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ZAVARAI

thrombocytopenia, hepatosplenomegalia, hypoprothrombinaemia észlelhető. Fel nem ismert esetekben keringési elégtelenség és halál is előfordulhat.

Incidencia

1/50 000 újszülött, a Basedow-kórban szenvedő anyák 1–3%-ánál fordul elő.

Etiológia

Az anyai TSH-receptort stimuláló antitestek (TRAK), átjutva a placentán, pajzsmirigyhormon-túltermelést okoznak.

DIAGNÓZIS

Kötelező vizsgálat

Hyperthyreosis miatt gondozott anyák gyermekeinél a 2., 4. és 8. napon fT4-, fT3-, TSH-, TRAK- (TSH-receptor elleni stimuláló antitest) meghatározás. A magas fT4, fT3, TRAK titer szupprimált TSH mellett megerősíti a diagnózist.

Kiegészítő vizsgálat

Pajzsmirigyultrahang.

KEZELÉS

A beteg a megfelelő ellátáshoz neonatológiai intenzív osztályt igényel.

Gyógyszeres terápia

Propylthiouracil (Propycil): 5–10 mg/kg/nap három egyenlő részre osztva, vagy thiamazol (Metothylin): 0,5–1,0 mg/kg/nap három egyenlő részre osztva. Kifejezett tachycardia esetén: propranolol 1–2 mg/kg/nap három egyenlő részre osztva. (Keringési elégtelenség esetén leállítandó, helyette digitalizálás javasolt.) Súlyos esetben a hormonszintézis azonnali gátlására: Lugol-oldatból 3x1 csepp naponta, kivételesen prednizolon 2 mg/kg/nap.

GONDOZÁS

A betegség általában 2–3 héten belül lezajlik, ritkán 2–3 hónapig is elhúzódhat. A tünetek mérséklődésével, a hormonszintek rendeződésével a gyógyszeres kezelés leállítható (általában egy hét után adagcsökkentés, 6–12 hét múlva leállítás). A TRAK titer változásának nyomon követése segít a lefolyás megítélésében. A gondozás gyermekendokrinológus feladata.

PROGNÓZIS

Nem ismert, hogy ilyen esetekben a későbbi életkorban nagyobb lenne a hyperthyreosis kialakulásának kockázata.

SZERZETT HYPOTHYREOSIS

ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

Definíció

Újszülöttkor után kezdődő elégtelen pajzsmirigyműködés.

A kétéves kor után megjelenő pajzsmirigy-alulműködés esetén (bár bizonyos esetekben veleszületett betegség késői manifesztációjáról van szó) irreverzibilis idegrendszeri károsodással nem kell számolni.

Tünetek

Strúma, növekedési elmaradás, hízékonyság (jelentős súlytöbbletet általában nem okoz), fogváltás késése, sápadtság, fáradékonyság, az iskolai teljesítmény romlása, a serdülés zavara, menstruációs ciklus zavara. A hypothyreosis klasszikus tünetei (letargia, hidegintolerancia, obstipáció) prezentációs tünetként ritkák.

A szekunder és terciér hypothyreosis általában enyhébb tüneteket okoz.

Incidencia

A szerzett hypothyreosis leggyakoribb okaként számon tartott krónikus lymphocytás thyreoiditis gyakorisága Magyarországon a 6–14 éves korcsoportban 0,3%. A betegség 5 éves kor alatt ritkán jelentkezik, leggyakoribb 14–18 éves korban. A lány-fiú arány 4:1.

Etiológia

Primer hypothyreosis:

- autoimmun juvenilis krónikus lymphocytás thyreoiditis (JCLT, Hashimoto-thyreoiditis);
- jódhány (fejletlen országok szegényei között ez a leggyakoribb ok);
- pajzsmirigy-diszgenézis vagy hormonszintézis-zavar késői manifesztációja (ez csak látszólag szerzett, valójában veleszületett);
- gyógyszerek: antiepileptikumok, lítium, thionamidok, szalicilsav, aminoglutetimid;
- pajzsmirigy sebészi eltávolítása vagy besugárzás miatt károsodása.

Szekunder vagy terciér hypothyreosis: a hypothalamus, illetve a hipofízis károsodásának eredménye (tumor, trauma, irradiáció, infekció, sebészeti beavatkozás).

Gyakori társbetegségek

JCLT esetén:

- egyéb autoimmun betegségek (1-es típusú diabetes mellitus, coeliakia, Addison-kór);
- hypoparathyreosis;
- kromoszóma-rendellenességek (Turner-, Klinefelter-, Down-szindróma).

Szekunder/terciér forma esetén: más hipofízishormonok hiánya (növekedési hormon, FSH, LH, ACTH).

DIAGNÓZIS

Kötelező vizsgálatok

- Fizikális vizsgálat: pajzsmirigy mérete, tapintata, testmagasság, testsúlymérés.
- Laboratóriumi vizsgálat: szérum TSH, fT4 mérése:
- ha fT4↓, TSH↑: primer hypothyreosis;
- ha fT4↓, TSH↓ vagy normális: szekunder/tercier hypothyreosis.

További célzott vizsgálatok:

Primer hypothyreosis esetén: pajzsmirigyellenes autoantitestek vizsgálata:

- tireoglobulin elleni AT (anti TG), thyroidea-peroxidáz elleni AT (anti TPO).

Szekunder/tercier hypothyreosis gyanúja esetén: kivételesen TRH-teszt végzése mérlegelendő (TRH adását követően a 0., 20., 40. percben TSH-mérés).

Képzővizsgálatok:

- Primer hypothyreosis esetén: pajzsmirigy-ultrahangvizsgálat (méret, szerkezet).
Evidenciaszint: A
- Szekunder/tercier hypothyreosis esetén (ha az anamnézisben nem szerepel nyilvánvaló ok): hypothalamus-hipofízis MRI.
- Növekedési elmaradás esetén csontkor-meghatározás.

A JCLT diagnózisa felállításához az alábbi három kritérium közül kettő teljesülése szükséges:

- autoantitest-pozitivitás;
- inhomogén ultrahangszerkezet;
- aspirációs citológiai képben lymphocytás beszűrődés.

Kiegészítő vizsgálatok

A fentiek értelmében szükség esetén aspirációs citológia elvégzése.

KEZELÉS

A terápia a betegség etiológiájától függetlenül pajzsmirigyhormon-adagolás, de jódhiány esetén a jódpótlás is mérlegelendő.

Mérsékelt, kompenzált hypothyreosis esetén (fT4 normális, TSH<10 mE/l) kezelés nem szükséges, de ilyenkor 3–6 havonta kontroll ajánlott. *Evidenciaszint: A*

Manifeszt hypothyreosis esetén (fT4 szubnormális és/vagy TSH 10 mE/l felett) L-tiroxin adása indokolt. Adagolás (napi egy adagban):

- 1–5 év 4–6 µg/kg/nap;
- 6–10 év 3–4 µg/kg/nap;
- >10 év 2–3 µg/kg/nap.

Súlyos, régóta fennálló betegség esetén a teljes dózis fokozatos felépítése ajánlott. Enyhe formában a teljes szubsztitúciós adaggal lehet kezdeni.

GONDOZÁS

A terápiás adag elérése után 6–8 héttel TSH-, fT4-mérés. Az euthyreosis elérése után kontroll: 6–12 havonta. (Megnagyobbodott pajzsmirigy esetén a TSH-értéket célszerű 0,3–1,0 mE/l között tartani.) Autoimmun thyreoiditis esetén évente ultrahang- és autoantitest-kontroll.

A kezelt betegek növekedési üteme követendő (csontkor-meghatározás évente).

A gyermekorvos által felvetett gyanú esetén a kivizsgálás, a kezelés beállítása és a gondozás gyermekendokrinológus feladata.

PROGNÓZIS

JCLT fennállása esetén a betegek 20–30%-ban végleges hypothyreosis alakul ki.

Panaszmentes esetben is 2 évente coeliakiaszűrés javasolt.

SZERZETT HYPERTHYREOSIS**ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK****Definíció**

Pajzsmirigyhormonok fokozott elválasztásával, illetve fokozott pajzsmirigyhormon-hatással járó állapot.

Provokáló tényezők

Stressz, vírusinfekciók, túlzásba vitt napozás.

Tünetek

Strúma, csillogó szem (ritkán egyéb szemtünetek: exophthalmus, ritka pillacsapások), idegesség, tachycardia, tremor, fokozott étvágy, fogyás, fokozott izzadás, fáradékonyság, pajzsmirigy feletti surranás, iskolai teljesítményromlás, szívzörej, palpitációérzés, alvászavar, melegintolerancia, hasmenés.

Incidencia

Az esetek több mint 95%-át kitevő Basedow-kór gyakorisága Magyarországon az iskoláskorúak között közel 0,1%. Lány-fiú arány 5:1. Leggyakrabban serdülőkorban fordul elő.

Etiológia (gyakorisági sorrendben):

- Basedow-Graves-kór;
- toxikus adenoma;
- JCLT hyperthyreoticus fázisa;
- TSH-termelő hipofízistumor;
- centrális (hipofízis) pajzsmirigyhormon-rezisztencia;
- hyperthyreosis factitia (pajzsmirigyhormon szedése).

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ZAVARAI

Basedow-kór etiológiája

- TSH-receptor stimuláló antitest (TRAK, TSI) által fokozott hormonszintézis.

Basedow-kór genetikai háttere:

- HLA-B8, HLA-DR-3, HLA-DQA1*0501 génhordozással pozitív asszociáció;
 - HSP-70, TNF, CTLA-4 polimorfizmus merült fel, de egyik sem bizonyított.
- Evidenciaszint: A

Gyakori társbetegségek:

- diabetes mellitus, vitiligo, SLE, JRA, myasthenia gravis, ITP, anaemia perniciosa.

DIAGNÓZIS

Fizikális vizsgálat

Verejtékes bőr, remegő kezek, ritka pillacsapások, exophthalmus, megnagyobbodott pajzsmirigy, pajzsmirigy felett surranás tapintható, pulzus szapora.

Laboratóriumi leletek:

- $fT4\uparrow$, $TSH\downarrow$ ($fT3$ -meghatározás csak akkor indokolt, ha a klinikai kép hyperthyreosisnak felel meg, és a szupprimált TSH -értékhez normális $fT4$ tartozik);
- TRAK pozitív. anti TPO, TG is pozitív lehet.

Képalkotó vizsgálatok

Ultrahang: inhomogén echószerkezetű megnagyobbodott pajzsmirigy. Doppler-vizsgálattal fokozott áramlás. Körülírt eltérés adenoma lehetőségét veti fel.

Szcintigráfia: Basedow-kórban diffúzan fokozott izotópfelvétel. Toxikus adenoma esetén: meleg v. forró göb.

Kiegészítő vizsgálatok

EKG: a hiperkinetikus keringés terhelési jeleket okozhat.

Szemészet: Hertel-vizsgálat az exophthalmus mértékének megállapítására.

KEZELÉS

Gyógyszeres kezelés

Thiamazol (Metothyryn) 0,5 mg/kg/nap három részre osztva, vagy

Propylthiouracil (Propycil) 5 mg/kg/nap három részre osztva.

Propranolol 0,5–2,0 mg/kg 8 óránként (kiegészítő kezelésként a hiperkinetikus keringési időszakban).

DE: (20 ttkg felett) 10 mg/nap thiamazol mellett is megfelelő szuppresszió érhető el, és a mellékhatások száma csökken.

A gyógyszeradagokat a szérumszintek alakulásának függvényében kell módosítani. Általában 4–8 hetes kezelés után az adag megfelelő. Alternatív mód (ha a pajzsmirigy nagy marad): változatlan antithyreoid-adag pajzsmirigyhormon-kiegészítéssel. *Evidenciaszint: A*

A gyerekek 5–14%-ánál lép fel mellékhatás: erythema, csalánkiütés, átmeneti mérsékelt granulocytopenia (granulocytaszám <1,5 G/l). Ritkán hepatitis, lupus-like szindróma, thrombocytopenia és agranulocytosis is előfordul (granulocytaszám <0,25 G/l). Propylil adásakor gyakrabban lépnek fel mellékhatások.

Sebészi kezelés

Ma már ritkán kerül rá sor. Nagy strúma vagy a súlyos gyógyszer mellékhatások esetén javasolt. Teljes vagy közel teljes (near-total) pajzsmirigy-eltávolítástól várható jó eredmény. Az esetek többségében posztoperatív hypothyreosis kialakulásával számolni kell.

Radioaktív jódos kezelés

A J¹³¹ izotóppal végzett ablatio gyermekeknél Magyarországon egyelőre nem engedélyezett.

GONDOZÁS

A gondozás gyermekendokrinológus feladata.

Kezdetben 4, majd 6–8 hetente, tartós euthyreosis esetén 3 havonta ajánlott a hormonszinteket (fT₄, TSH) ellenőrizni.

Rendszeres vérképkontroll nem szükséges, de láz, torokfájás esetén haladéktalanul indokolt a fehérvérsejtszám-meghatározás.

A terápia L-tiroxinnal történő kiegészítése mérlegelendő akkor is, ha alacsony thiamazoladag (0,25 mg/nap) mellett hypothyreosis áll fenn. *Evidenciaszint: A*

A gyógyszeres kezelés optimális időtartama nem ismert. A gyermekek 50%-a 4, újabb 25%-a 6 éven belül remisszióba kerül. A recidívaarány mintegy 30%. Gyakoribb a recidíva olyan esetekben, amikor a diagnóziskor magas TRAK titer nem csökkent megfelelő módon a gyógyszeres kezelés végére. *Evidenciaszint: A*

IRODALOM

- Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;1(Suppl 2):177–84.
- Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5145–9.
- Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:485–91.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228–38.
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Guideline for the performance of thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med.* 2003;22:1126–30.
- Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5385–97.
- Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD003420.
- Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3474–81.
- Brook Ch, Clayton P, Brown R. Brook's clinical pediatric endocrinology. 5th Edition, Blackwell, 2006.
- Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (Szerk. Péter F). *Medicina.* Budapest, 1995.