

کم کاری مادرزادی غده تیروئید

دکتر حسین مومنی
فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان
دانشگاه علوم پزشکی سبزوار





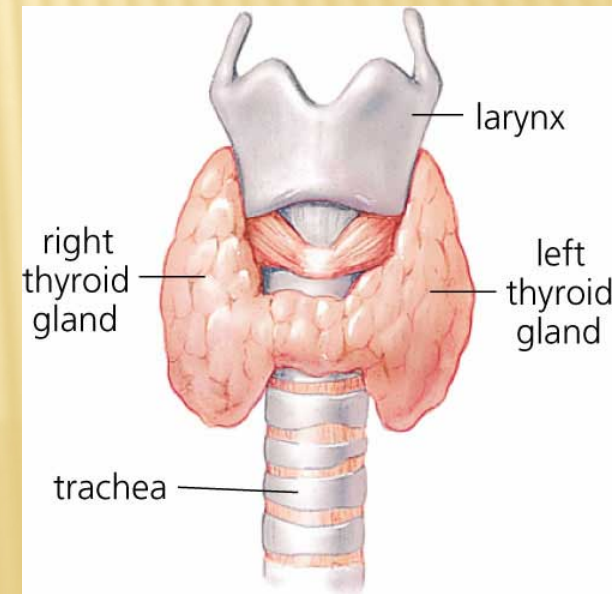
- هیپوتیرویدی به علت کمبود تولید ویا نقص در گیرنده هورمون تیروئید ایجاد می شود.

- هیپوتیرویدی می تواند مادرزادی یا اکتسابی باشد.



THYROID GLAND

- Soft gland, lower neck, anterior to trachea, below thyroid cartilage of larynx
- Makes thyroxine & T3
- 2 lobes + isthmus



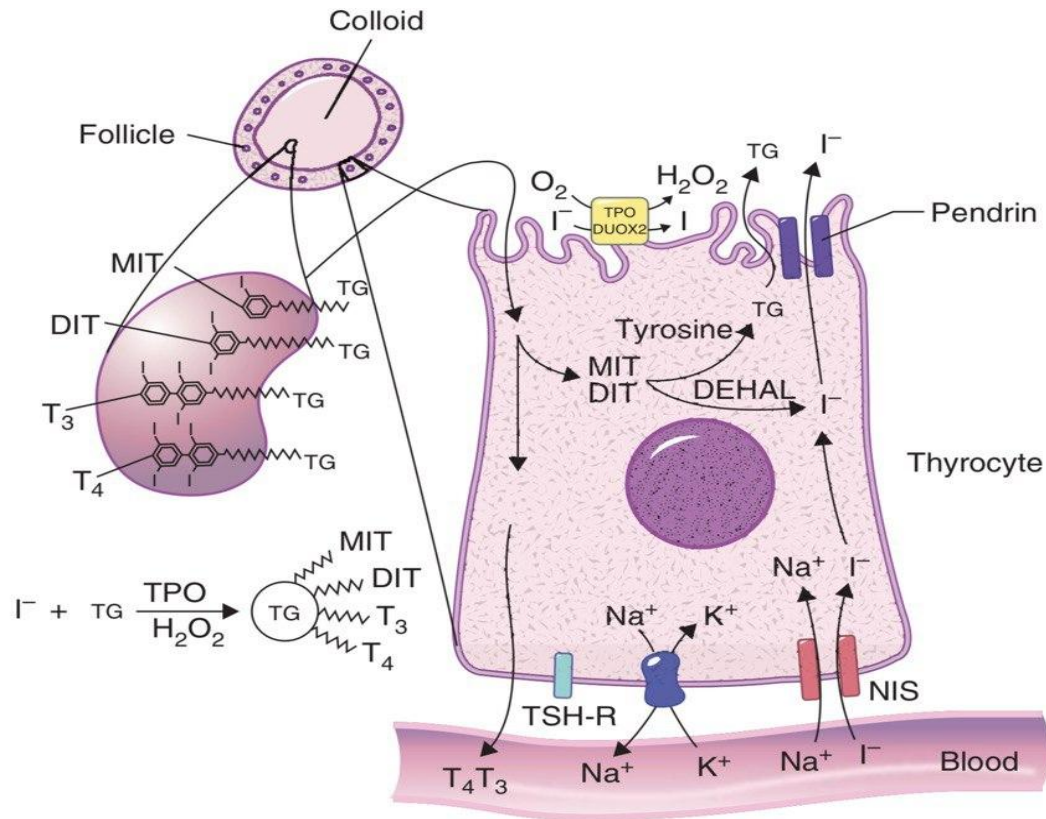


FIGURE 27-1. Steps in thyroid hormone synthesis. Iodine (I^-) is taken up by the thyroid follicular cell via the NIS. Iodine is transported into the colloid lumen via the protein pendrin. Thyroperoxidase iodates the tyrosines present on thyroglobulin (organification) and promotes synthesis of T_3 and T_4 from two iodotyrosines (coupling). H_2O_2 generation by THOX2 is necessary for thyroperoxidase action. MIT, monoiodotyrosine; DIT, diiodotyrosine; T_4 , thyroxine; T_3 , triiodothyronine; TPO, thyroid peroxidase; DEHAL, iodotyrosine dehalogenase; TG, thyroglobulin; TSHR, thyroid-stimulating hormone receptor; NIS, sodium-iodine symporter.

Production Of Thyroid Hormones

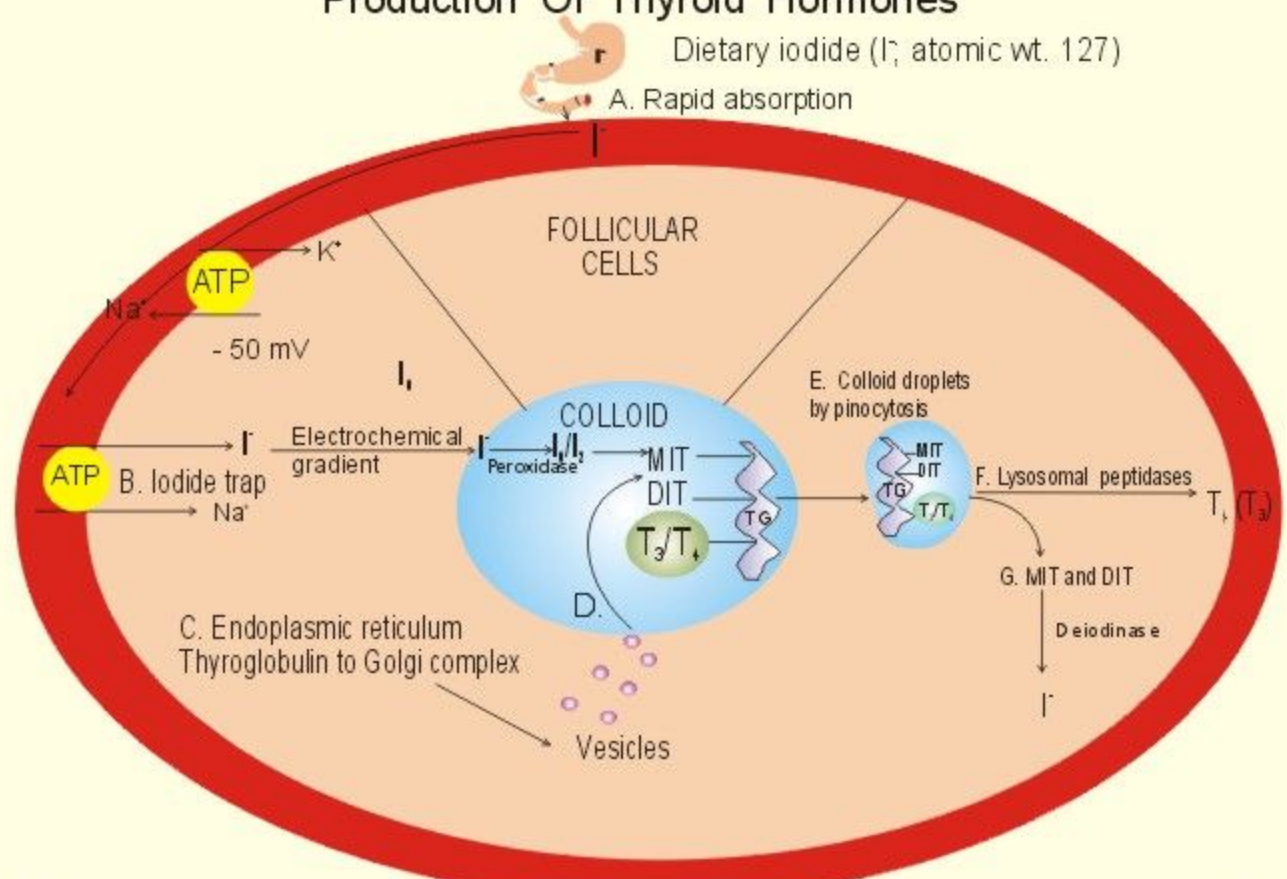
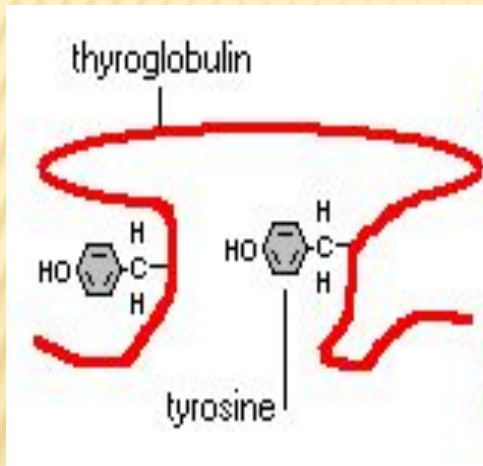


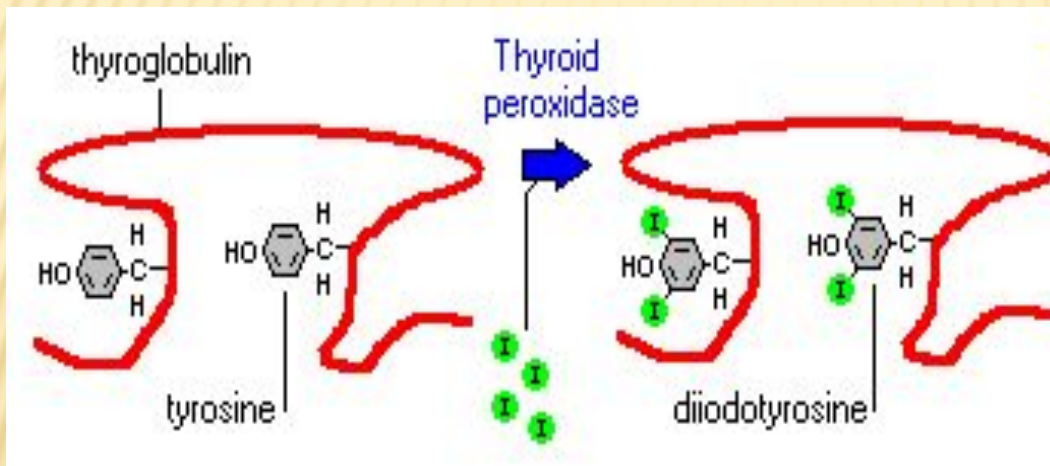
Fig. 28-1

KM c

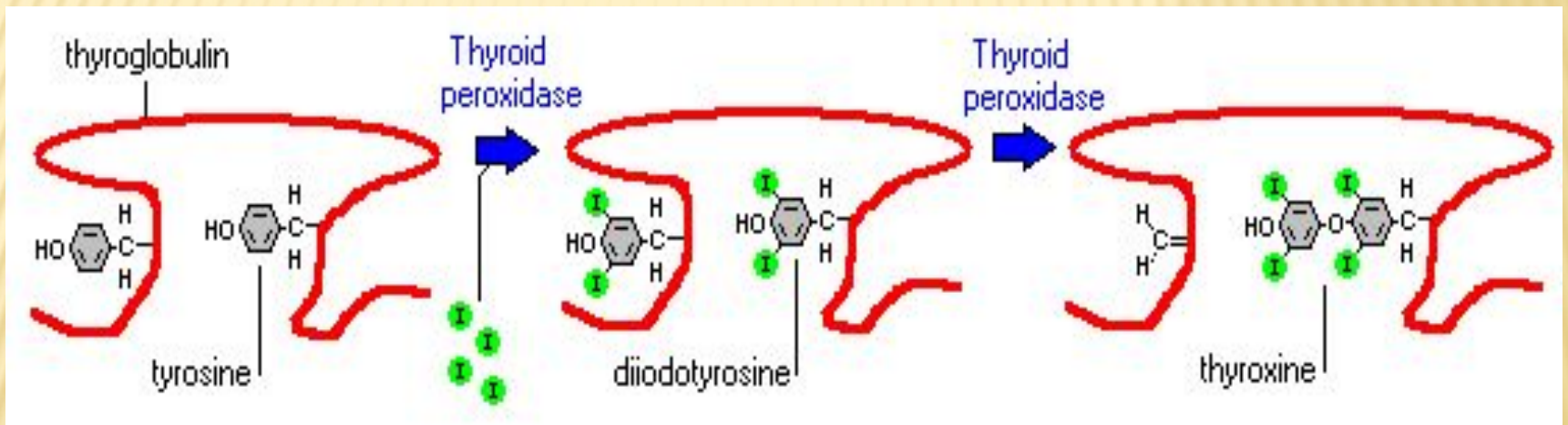
ORGANIFICATION OF IODINE BY TPO



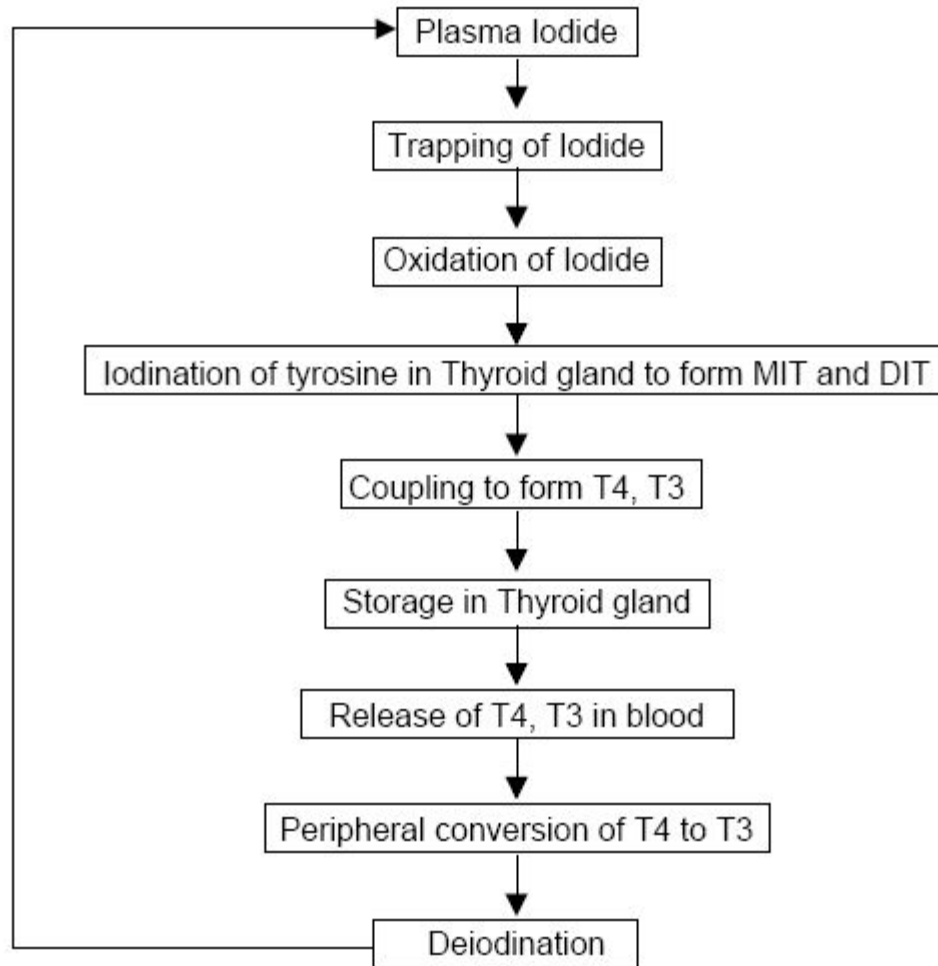
ORGANIFICATION OF IODINE BY TPO

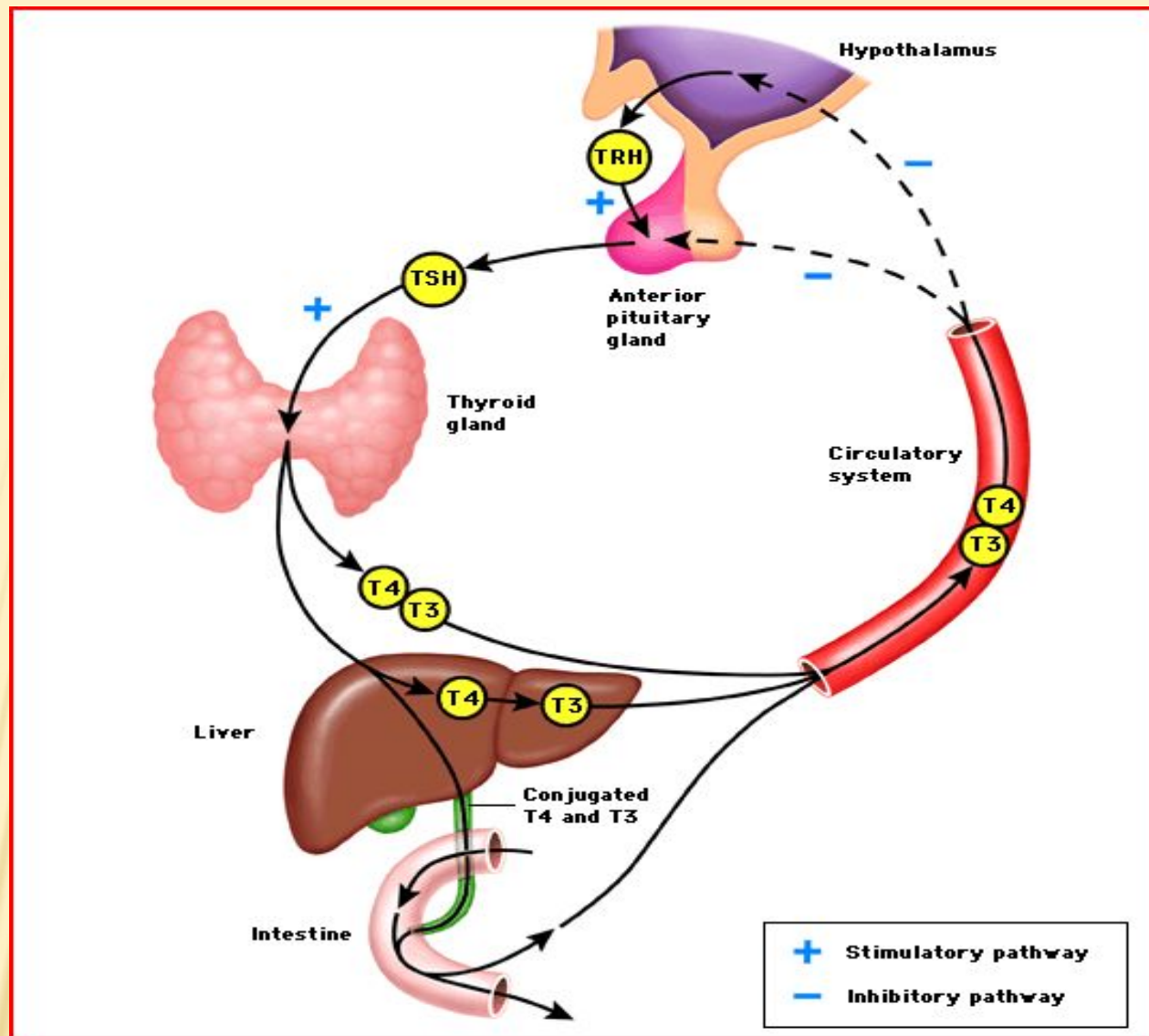


ORGANIFICATION OF IODINE BY TPO



Synthesis of Thyroid Hormones





Pathways of thyroid hormone metabolism Thyrotropin-releasing hormone (TRH) increases the secretion of thyrotropin (TSH), which stimulates the synthesis and secretion of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) by the thyroid gland. T3 and T4 inhibit the secretion of TSH, both directly and indirectly by suppressing the release of TRH. T4 is converted to T3 in the liver and many other tissues by the action of T4 monodeiodinases. Some T4 and T3 is conjugated with glucuronide and sulfate in the liver, excreted in the bile, and partially hydrolyzed in the intestine. Some T4 and T3 formed in the intestine may be reabsorbed. Drug interactions may occur at any of these sites.

DEIODINIZATION

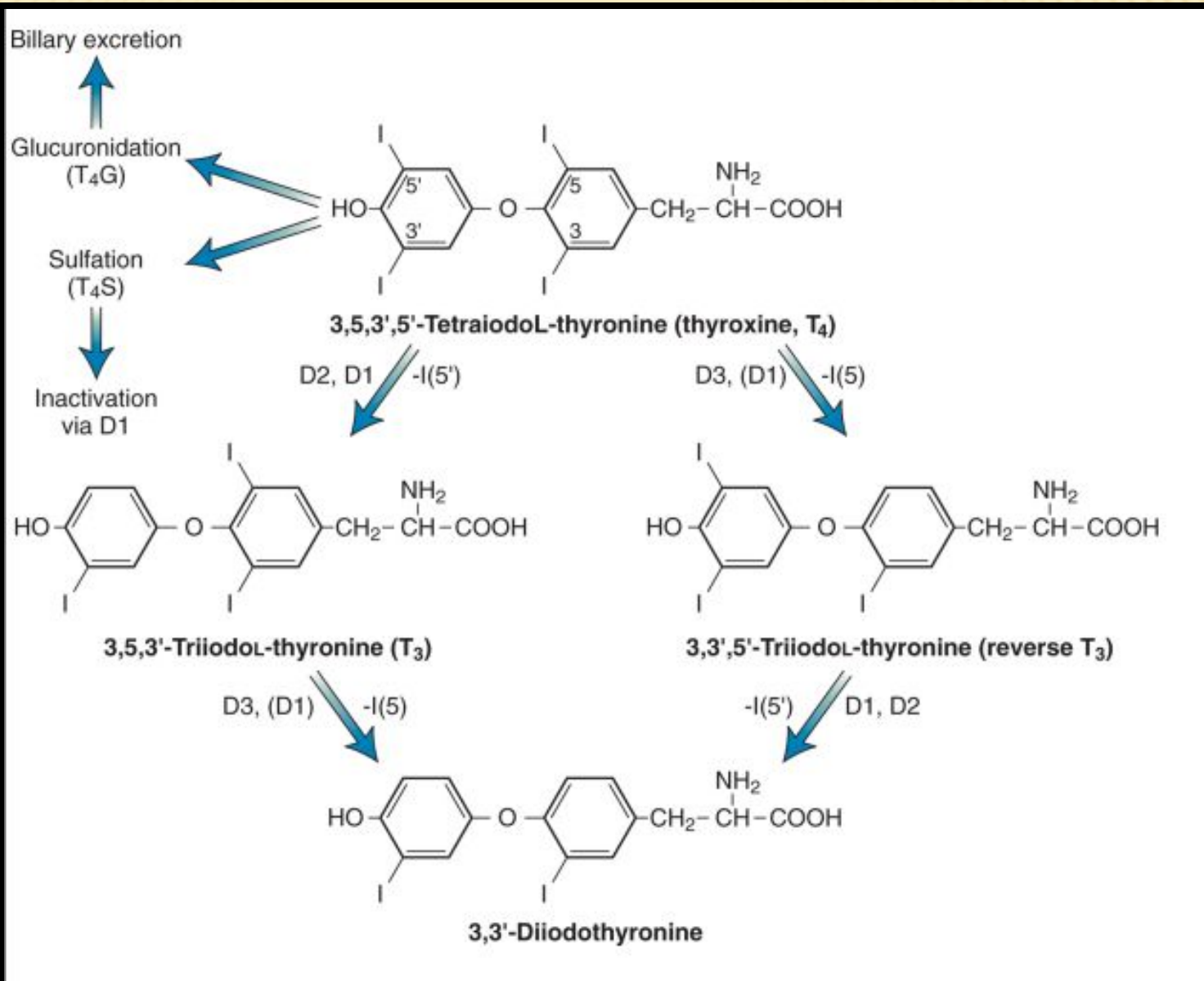


TABLE 10-1 -- RECOMMENDED AND TYPICAL VALUES FOR DIETARY IODINE INTAKE

µg/day	
RECOMMENDED DAILY INTAKE	
Adults	150
During pregnancy	200
Children	90-120
TYPICAL IODINE INTAKES	
North America (1992)	75-300
Chile (1981)	<50-150
Belgium (1993)	50-60
Germany (1993)	20-70
Switzerland (1993)	130-160

TABLE 10-6 -- ENDOGENOUS AND EXOGENOUS AGENTS THAT MAY SUPPRESS THYROTROPIN SECRETION

Thyroid hormones and analogues

Dopamine and dopamine agonists

Somatostatin and somatostatin analogues

Dobutamine

Glucocorticoids (acute, high-dose)

Interleukin-1 β , interleukin-6

Tumor necrosis factor- α

Bexarotene (retinoid X receptor agonist)

Phenytoin

فعالیت غده تیروئید در جنین



- از هفته هشتم زندگی جنینی سنتز تیروگلوبولین شروع می‌شود.
- در هفته دهم، به دام افتادن ید و بعد از آن **Iodination** تیروزین انجام می‌شود.
- در هفته دوازدهم در هیپوفیز جنین **TSH** بوجود می‌آید.
- در اواسط حاملگی محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – تیروئید فعال می‌شود.



رابطه تیروئید مادر با جنین



- **TRH** از جفت عبور می‌کند.
- **TSH** از جفت عبور نمی‌کند.
- **3T** و **4T** کمی از جفت عبور می‌کنند.
- ید به طور فعال از طریق جفت منتقل می‌شود.



تیروئید در نوزاد



- هنگام تولد ترشح TSH به طور ناگهانی افزایش می‌یابد.
- حدود چهار ساعت بعد از تولد غلظت T_4 - T_3 افزایش می‌یابد.
- غلظت TSH پنج روز بعد از تولد، کمتر از $10 \mu\text{U/mL}$ می‌رسد.
- غلظت T_3 در آخر هفته اول و T_4 بعد از دو هفته اول زندگی به حدود طبیعی می‌رسد.



هپوتیرویدی مادرزادی



شیوع: در اروپا 1 در 4000 نوزاد

● در کشورهای آسیایی 1 در 2000 نوزاد



علل هیپوتیروییدی مادرزادی



1. دیسژنزی غده تیروئید
2. اختلال در سنتز هورمون تیروئید
3. TSH – binding – inhibitory. Ab
4. تجویز ید رادیواکتیو در دوران بارداری
5. کمبود ترشح TSH
6. مقاومت نسبت به اثر TSH
7. اختلال در گیرنده TRH
8. مقاومت نسبت به هورمون تیروئید
9. روبرو شدن جنین یا نوزاد با ید اضافی
10. کمبود ید در دوران بارداری



دیسژنزی غده تیروئید



- شامل اپلازی، هیپوپلازی و تیروئید نابجا می باشد (1/3 موارد را اپلازی تشکیل می دهد)
- شایع ترین نوع دیسژنزی تیروئید نابجا می باشد
- 85 درصد علت هیپوتیروئیدی مادر زادی را تشکیل می دهد
- بصورت تک گیر می باشد ولی در مواردی بصورت فامیلی گزارش شده است
- چون در 8-10 درصد فامیل های درجه یک بیمار آنومالی های تیروئید مانند Thyroglossal duct cyst و یا همی ژنزی تیروئید وجود دارد احتمال زمینه ژنتیکی نیز مطرح می شود.



Etiology of thyroid dysgenesis



1- Mutations in below genes

TTF₁

FOXE₁

PAX-8

Are associated with thyroid dysgenesis

Mutation in NKX 2.1 result in congenital hypothyroidism with Persistent neurologic problems including ataxia despite early thyroid hormone treatment.

2- deleterious factor during intrauterine life (T.P.O)



Defect in Iodide transport



- Mutations in the Na-I symporter result in defect in concentrating Iodine in the thyroid and salivary glands
- Uptake of radioiodine and pertechnate is low
- Saliva to serum ratio of ^{123}I establish the diagnosis



Thyroid peroxidase defects of organification and coupling



- 1- شایع ترین نوع اختلال در سنتز هورمون تیروئید می باشد.
- 2- بعد از به دام افتادن ید در تیروئید باید سریعاً اکسیدوسیس به تیروزین وصل میشود
- 3- برای انجام این فعالیت به سه فاکتور H_2O_2 تیروئید پراکسیداز و هماتین نیاز است
- 4- در این بیماران 2 ساعت بعد از تجویز ید رادیواکتیو اگر تیوسیانات یا پرکلرات تجویز شود باعث خروج 40-90 درصد ید رادیواکتیو از غده میشود در صورتیکه که در افراد نرمال فقط 10 درصد ید رادیواکتیو پس از تجویز مواد فوق خارج میشود.
- 5- سندرم Pendred یک نوع از این اختلال است که شامل کری عصبی، گواتر و هیپوتیروئیدی می باشد در این سندرم نقص در پروتئین ناقل سولفات در تیروئید و حلزون گوش می باشد.



TSH Receptor Blocking Antibody



- یک علت نادر هیپوتیروئیدی می باشد (1 در 50000 تا 1 در 100000 شیرخوار)
- تاریخچه بیماری اتوایمیون تیروئید در مادر قبل یا در ضمن بارداری وجود دارد.
- در اسکن غده تیروئید با I 125 و تکنسیم غده تیروئید مشاهده نمی شود.
- با سونوگرافی می توان غده تیروئید را مشاهده نمود.
- نیمه عمر پادتن 21 روز و دوره درمان هیپوتیروئیدی 3-6 ماه می باشد.
- در حاملگی های بعدی نیز منجر به هیپوتیروئیدی مادرزادی می شد.



تجویز ید رادیواکتیو در دوران بارداری



ید بعد از روز 70-75 زندگی جنینی از جفت عبور می کند.
منجر به هیپوتیروئیدی نیز می شود.



TSH deficiency



- معمولاً به علت کمبود TRH میباشد.
- همراه با کمبود هورمون های دیگر هیپوفیز است.
- هیپوگلیسمی، یرقان طولانی و میکروفالوس در پسرها و شکاف کام و شکاف لب شایع است.
- در صورت همراهی با کمبود ACTH ، ابتدا بایستی کورتیزول و سپس لوتیروکسین تجویز شود.



TSH unresponsiveness



- بصورت A-R به ارث می رسد.
- هیپوتیرویدی خفیف ایجاد می کند.
- ممکن است همراه با پسودو هیپوپاراتیرویدی باشد.



Thyroid Hormone unresponsiveness



- 1- بصورت A-R به ارث می رسد.
- 2- مقاومت در بافت های مختلف متفاوت است.
- 3- می تواند منجر به هیپوتیرویدی، عقب افتادگی ذهنی، اختلال در رشد شود.
- 4- TSH بالا و با تجویز TRH نیز افزایش می یابد (بر خلاف بیماری گریوز)
- 5- می تواند منجر به هیپرتیرویدی شود (در مواردی که مقاومت به هورمونهای تیروئید فقط در سطح هیپوفیز باشد).
- 6- تشخیص افتراقی این حالت تومور مولد TSH در هیپوفیز است.
- 7- میزان TSH, T3, T4 بالا می باشد.
- 8- درمان شامل TRIAC, D-thyroxine, TETAC و برموکریپتین می باشد.



Iodide exposure



- به علت مصرف مواد حاوی ید زیاد در دوران بارداری (دارو یا غذا)
- مصرف ید در بتادین مصرفی هنگام سزارین یا زایمان طبیعی منجر به هیپوتیروئیدی موقتی بخصوص در شیرخواران LBW می شود.
- در اکثر موارد گواتر نیز وجود دارد.



Iodine deficiency



کمبود ید در دوران بارداری میتواند منجر به موارد زیر شود:

✓ کریتینسم عصبی

✓ کریتینسم میگز ادمی



عملکرد تیروئید در نوزادان نارس



- میزان T4 در خون بند ناف این نوزادان متناسب با GA و وزن آنها می باشد

- افزایش TSH در زمان تولد کمتر می باشد

در نوزادانی که دچار دیسترس تنفسی می شوند در هفته اول زندگی میزان T4 کل کاهش می یابد پس از بهبودی حدود هفته 6 زندگی T4 به حد نوزادان ترم می رسد (میزان T4 آزاد تغییر نمی کند).

در نوزادان نارس هیپوتیروئیدی اولیه موقتی شایع تر است
در نوزادان کمتر از 28 هفته زندگی جنینی، نارس بودن محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تیروئید همراه ما کوتاه بودن زمان انتقال هورمون تیروئید از مادر به جنین باعث هیپوتیروئیدی موقتی می شود.



یافته‌های بالینی



- 95 درصد نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدی در روزهای اول تولد هیچگونه علامتی ندارند.
- در 20 درصد مبتلایان طول زندگی داخل رحمی بیش از 42 هفته می‌باشد.
- در 33 درصد وزن موقع تولد بیش از حد طبیعی است ولی طول قد و اندازه دور سر طبیعی می‌باشد دفع مکونیوم با تأخیر صورت گرفته، و سپس مبتلا به یبوست می‌گردد.
- یرقان فیزیولوژیک طولانی می‌شود.
- زبان بزرگ و انسداد مجاری بینی مشاهده می‌شود.
- این نوزادان بیشتر می‌خوابند و خوب شیر نمی‌خورند.
- هیپوترمی، نبض ضعیف، سوفل قلبی و کاردیومگالی، مشاهده می‌شود.
- فتق ناف
- ادم و خشکی پوست
- تأخیر در نمو
- تأخیر در بیرون آمدن دندانها
- اختلال در سوخت و ساز ویتامین A



یافته‌های بالینی



- طولانی شدن یرقان فیزیولوژیک
- بی اشتهایی و حملات خفگی هنگام شیرخوردن
- زبان بزرگ و انسداد بینی و مشکلات تنفسی ناشی از آنها
- خواب آلوده بودن
- پف آلود بودن صورت
- بزرگی شکم و فتق ناف
- هیپوترمی ، ادم
- بزرگ بودن فونتانل
- سوفل قلبی و نبض ضعیف
- پریدگی رنگ و زرد بودن پوست
- در 10 درصد موارد آنومالی های مادر زادی از جمله آنامولی های قلبی، عصبی و چشمی نیز وجود دارد
- تاخیر در نمو و بیرون آمدن دندانها
- رشد طولی بخصوص رشد اندامها کم می باشد





Figure 10-11 Newborn infant with iodide-induced goiter due to Lugol's solution treatment of the mother during the third trimester. This illustrates the danger of chronic excess iodide administration during gestation.

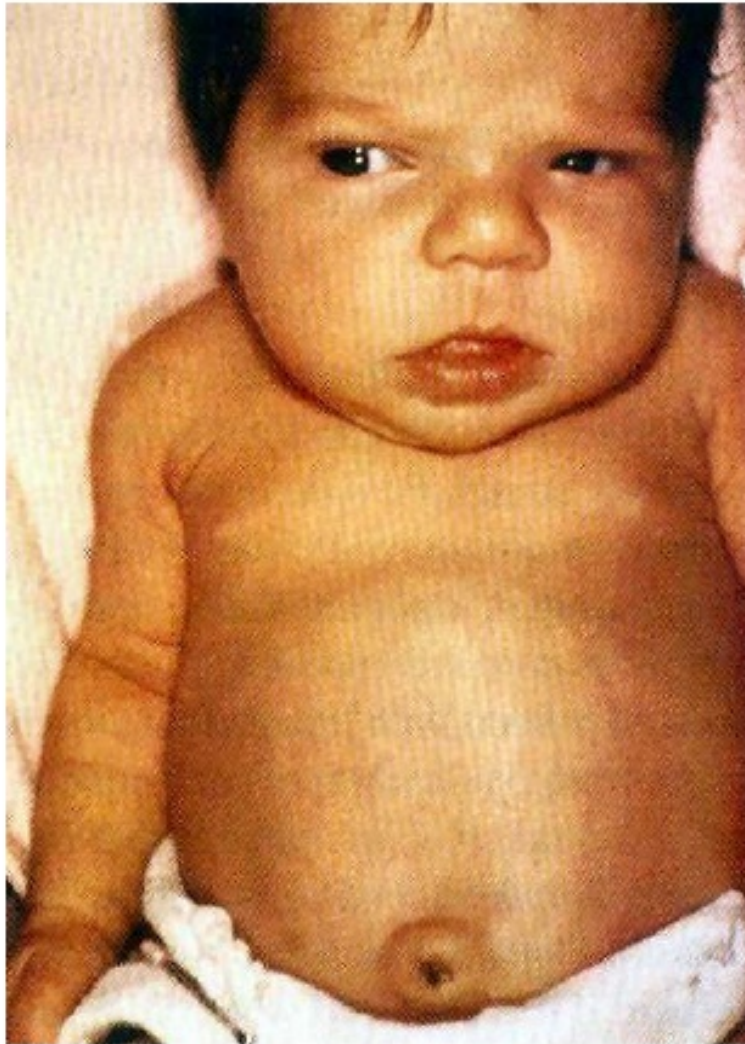
Congenital Hypothyroidism



Congenital Hypothyroidism



Congenital hypothyroidism:



- ❑ Protruding tongue
- ❑ Growth retardation
- ❑ Jaundice
- ❑ Dry skin
- ❑ Slow reflexes
- ❑ Hoarse voice

Congenital malformations

- Cardiac malformations
- Cleft palate
- Neurologic problems (ataxia)
- GUT anomaly
- Hearing loss

Newborn Screening Program



روند اجرایی برنامه در ایران

- آموزش مادران باردار در دوران بارداری
- نمونه‌گیری در روز های 3-5 تولد نوزاد از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر
- ارسال کاغذ فیلتر حاوی لکه خونی توسط پست پیشتاز از مراکز نمونه‌گیری به آزمایشگاه غربالگری نوزادان
- سنجش غلظت TSH
- فراخوان فوری موارد مشکوک
- انجام نمونه‌گیری مجدد از پاشنه پا در موارد خاص

روند اجرایی برنامه در ایران

- انجام آزمایش های سرمی تایید تشخیص
- شروع سریع درمان جایگزینی با قرص لووتیروکسین توسط فوکال پوینت برنامه و یا اولین پزشک در دسترس
- معرفی به پزشک فوکال پوینت شهرستانی (در صورتی که شروع درمان توسط ایشان صورت نگرفته است)

روند اجرایی برنامه در ایران

- انجام آزمایش‌ها و اقدامات اتیولوژیک در صورت امکان (مشروط بر این که موجب فوت وقت و تاخیر در شروع درمان بیماران نشود)
- مراقبت دراز مدت از نوزاد مبتلا بر اساس دستورالعمل کشوری
- انجام مشاوره‌های تخصصی مورد نیاز مبتلایان

نمونه‌گیری مجدد از پاشنه پا

- نوزادان نارس (در 2 و 6 و 10 هفتگی)
- نوزادان با وزن کمتر از 2500 گرم
- دو و چندقلوها
- نوزادان بستری و یا با سابقه بستری در بیمارستان

نمونه‌گیری مجدد از پاشنه پا

- نوزادان با سابقه دریافت و یا تعویض خون
- نوزادانی که داروهای خاص مصرف کرده‌اند: مثل دوپامین، کورتون
- نوزادان با نتیجه آزمون غربالگری بین 5-9/9
- نمونه نامناسب

غربالگری در نوزادان بستری در بیمارستان

- نمونه‌گیری نوبت اول

– از پاشنه پای نوزاد بستری در روزهای 3-5 تولد

- نمونه‌گیری نوبت دوم

– از پاشنه پای نوزاد بستری در روزهای 8-14 تولد



غربالگري در نوزادان بستري

- در کلیه نوزادان بستري شده (حتي اگر به صورت وریدی آزمایش هاي تیروئید چک شده باشند)، باید نمونه گيري از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر انجام شده و اطلاعات مربوط به نوزاد در فایل اطلاعاتي برنامه ثبت گردد.



غربالگري در نوزادان بستري

- قبل از ترخيص نوزاد از بیمارستان ، بايد نمونه‌گيري از پاشنه پا انجام شود، مگر اين‌که سن نوزاد از 72 ساعت کمتر باشد، که در اين صورت بايد والدين كاملاً "مجاب شوند که در روز 3-5 تولد به مراکز نمونه‌گيري مراجعه نموده و نوزادشان را غربالگري کنند.

نمونه‌گیری مجدد از پاشنه پا در نوزادان بستری

✓ در صورتی که نوزاد قبل از روز 8 تولد از بیمارستان مرخص شود باید به والدین در ارتباط با انجام نمونه‌گیری نوبت دوم در سن 8-14 روز تولد نوزاد **آموزش‌های کافی** داده شود.

✓ در صورتی که نوزاد تا هفته دوم تولد، هنوز در بیمارستان بستری باشد باید **نمونه‌گیری نوبت دوم** نیز، از پاشنه پا انجام شده و نمونه اخذ شده در اسرع وقت به آزمایشگاه غربالگری ارسال گردد.

غربالگري نوزادان بستري در موارد انتقال به بیمارستان دیگر

- سن نوزاد کمتر از 3 روز (72 ساعت)

باید عدم انجام غربالگري نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستري نوزاد قید شود **(نمونه‌گيري از پاشنه پا انجام نشده است)** (+ آموزش والدین)

غربالگري نوزادان بستري در موارد انتقال به بیمارستان دیگر

- سن نوزاد = 3-7 روز
- باید نمونه‌گيري اول از پاشنه پا انجام شده و نمونه به آزمایشگاه غربالگري ارسال شود.
- انجام غربالگري نوزادان به طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستري نوزاد قيد شود **(نمونه‌گيري اول از پاشنه پا انجام شد).**
- اهمیت انجام غربالگري نوبت دوم به والدین گوشزد شده و از آنان خواسته شود که در **بیمارستان مقصد** انجام غربالگري نوبت دوم از پاشنه پا **(در روز 14-8 تولد)** را از مسئولین بخش بخواهند.

غربالگري نوزادان بستري در موارد انتقال به بیمارستان دیگر

- در صورتی که نوزاد در سن بیش از 7 روز بوده (تا دو ماه و 29 روز از تولد) و به هر علتی غربالگري نشده باشد:
 - باید **قبل از انتقال از بیمارستان** ، نمونه‌گیری از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر انجام گیرد (حتی اگر آزمایش‌های تیرویدی از طریق ورید انجام شوند) و بر اساس دستورالعمل به آزمایشگاه ارسال گردد.
 - انجام غربالگري نوزادان به‌طور واضح و با خودکار قرمز در پرونده بستري نوزاد قید شود **(نمونه‌گیری از پاشنه پا انجام شد)**.

روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری

روش برخورد	غلظت TSH (mu/L)	سن نوزاد
طبیعی تلقی شود.	مساوی و یا کمتر از 5	3-7 روز تولد
<ul style="list-style-type: none"> • فراخوان نوزاد • اطلاع به والدین و درخواست از آنان برای انجام غربالگری مجدد • غربالگری نوبت دوم از پاشنه پا بر کاغذ فیلتر <p>- TSH کمتر از 5: طبیعی تلقی شود.</p> <p>- TSH مساوی و یا بیش از 5: برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T3RU، T4 و TSH) به آزمایشگاه منتخب شهرستان فرستاده شود.</p> <p>- ویزیت توسط پزشک</p> <p>- در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل</p>	5-9.9	"

روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری

روش برخورد	غلظت TSH (mu/L)	سن نوزاد
<ul style="list-style-type: none">• فراخوان نوزاد• انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T4, T3RU و TSH) در سن 2-3 هفته‌گی نوزاد• ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص• در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه	10 - 19.9	3-7 روز تولد

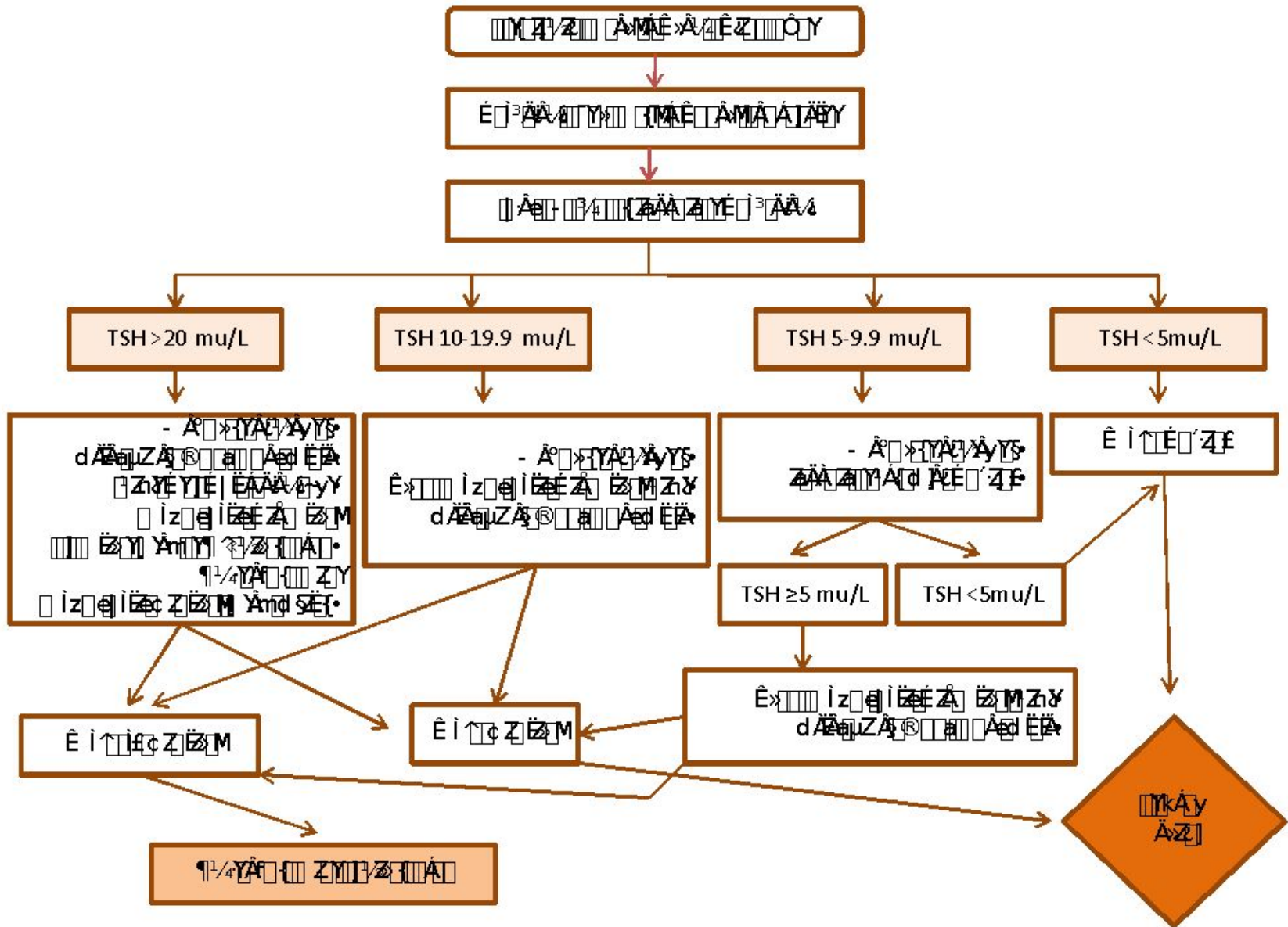
روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری

روش برخورد	غلظت TSH (mu/L)	سن نوزاد
<ul style="list-style-type: none">• فراخوان نوزاد مشکوک• اخذ نمونه وریدی برای انجام آزمایش‌های تایید تشخیص• شروع درمان جایگزینی بر اساس دستورالعمل کشوری• پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص:<ul style="list-style-type: none">- در صورت ابتلا به بیماری، ادامه درمان بر اساس دستورالعمل- در صورت عدم ابتلا به بیماری، قطع درمان	مساوی و یا بیشتر از 20	3-7 روز تولد

روش برخورد با نتایج مختلف غربالگری

روش برخورد	غلظت TSH ($\mu\text{u/L}$)	سن نوزاد
<ul style="list-style-type: none">• فراخوان نوزاد مشکوک• انجام آزمایش‌های تایید تشخیص (Free T4 و/یا T3RU, T4 و TSH) در اسرع وقت• ویزیت توسط پزشک پس از دریافت جواب آزمایشات تایید تشخیص• در صورت ابتلا به بیماری، شروع درمان بر اساس دستورالعمل کشوری برنامه	مساوی و بیشتر از 4	8 روزگی و بیشتر

Algoritma Pengobatan Hipertiroidisme Primer



یافته‌های آزمایشگاهی



T4 •

TSH •

تیروگلوبولین •

CBC (آمی ماکروستیک) •

عکس قفسه صدی •

EKG •

عکس انتهای استخوان ران و ابتدای درشت نی •

عکس مهره ها •

عکس جمجمه •



درمان هیپوتیرویدی

- لو تیروکسین (10 – 15 $\mu\text{g}/\text{Kg}$)
- مقدار قرص تجویز شده در قاشق فلزی خرد شود .
- در شیر مادر یا آب حل شود .
- در صورت استفراغ تا 1 ساعت ، مجددا قرص تکرار شود .
- داروی حل شده در آب را نباید برای ساعتها یا روزهای بعد نگه داشت .



درمان هیپوتیرویدی

- قرص لو تیروکسین نباید همزمان با قطره آهن ، داروهای حاوی کلسیم و مولتی ویتامین مصرف شود . (حداقل 3 - 4 ساعت)
- بین مصرف قرص لو تیروکسین و شیرهای دارای ترکیبات سویا (ایزومیل) حداقل 1 - 2 ساعت فاصله باشد .





- - دارو

لوتیروکسین

- - مقدار دارو

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 10-15

- - زمان و شرایط مصرف دارو

قبل از تغذیه شیرخوار، همراه با آهن مصرف نشود



پیگیری



- معاینه
- رشد، وزن، قد، دور سر
- نمو
- تعداد ضربان قلب
- رشد و نمو طبیعی نمایانگر کفایت درمان است



آزمایش



T4 بایستی در حدود ماکزیمم طبیعی نگه داشته شود

TSH ممکن است برای ماهها و در م.اردی سالها باقی بماند





- علایم بالا بودن مقدار مصرف دارو
عدم افزایش وزن، بی قراری، گرانیوسینستوز، نارسایی قلبی

- طول دوره درمان
تا 3 سالگی. در این سن برای 3-4 هفته درمان قطع شده و بعد از آن
TSH اندازه گیری می شود

- مواردی که نیاز به قطع موقتی و ارزیابی مجدد نیست
1- بالا باقی ماندن TSH بعد از یکسالگی
2- مشاهده نشدن بافت تیروئید در اسکن بعد از یک ماهگی



