

### بیماریهای تیروئید

این مبحث: هیپوتیروئیدی یا کم کاری مادرزادی تیروئید

اختلالات تیروئید در مجموع شیوعی برابر با دیابت دارند یعنی حدود ۷ تا ۱۰ درصد جمعیت عمومی به یکی از موارد اختلال تیروئید که شامل کم کاری تیروئید، پرکاری تیروئید، ندولها یا توده های تیروئید که می توانند خوش خیم و یا بدخیم باشند و دست آخر التهابات و عفونتهای تیروئید مبتلا هستند.

در بین بیماریهای تیروئید کم کاری مادر زادی ان از اهمیت ویژه ای برخوردار هست چرا که تشخیص دیر هنگام وعدم شروع به موقع درمان میتواند باعث آسیب جدی مغزی به صورت کاهش ضریب هوشی شود.

ارتباط معکوس سن شروع درمان و ضریب هوشی در کم کاری مادرزادی تیروئید

سن شروع درمان به ماه	متوسط IQ	محدوده IQ
۰-۳ ماهگی	۸۹	۶۴-۱۰۷
۳ تا ۶ ماهگی	۷۱	۳۵-۹۶
بیش از ۶ ماهگی	۵۴	۲۵-۸۰

برنامه های غربالگری شیوع هیپوتیروئیدیسم کونژنییتال(مادرزادی) را یک در ۳۰۰۰ تا یک در ۴۰۰۰ بیان کرده اند . تفاوت شیوع در جمعتهای مختلف گزارش شده است . در ایران ارزیابی های اولیه بیانگر شیوع یک در ۱۳۰۰ نفر بوده است . جالب آنکه در ایران دیس هورمونوز(اختلال در تولید هورمون) درصدی بیشتر از علل هیپوتیروئیدی تیروئید کونژنییتال را بخود اختصاص داده است . که می تواند بعلت رواج بیشتر ازدواجهای فامیلی در ایران باشد .

کمبود ید بعنوان عامل شایع عقب ماندگی ذهنی در سطح جهان امروز از ایران ریشه کن شده است .

روش های غربالگری :

دونوع برنامه غربالگری برای هیپوتیروئیدیسم کونژنییتال در نظر گرفته شده اند. اندازه گیری اولیه TSH و در صورت نیاز T4 و اندازه گیری اولیه T4 و در صورت نیاز TSH , بعلاوه برنامه اندازه گیری همزمان TSH , T4 نیز در حال گسترش است .

اندازه گیری اولیه TSH و در صورت نیاز T4 ( Primary TSH with Backup T4 )

اغلب برنامه های غربالگری در اروپا، ژاپن، کانادا، مکزیک و ایالات متحده بر مبنای اندازه گیری TSH و بدنبال آن T4 در صورت بالا بودن TSH استوارند. با این نحوه بررسی افزایش تاخیری TSH، مبتلایان به کمبود تیروگلوبولین، هیپوتیروئیدسم مرکزی و هیپوتیروکسینمی کشف نخواهند شد. افزایش تاخیری TSH بخصوص در نوزادان با وزن کم هنگام تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) و کودکان خیلی کم وزن (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) شایع است. درکوبک کانادا ۲ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدسم دائمی از بین ۹۳۰۰۰ نوزاد غربال شده با اندازه گیری اولیه TSH کشف نشده بودند، که با اندازه گیری T4 تشخیص داده شدند. میزان فراخوان والدین برای انجام آزمایش خون با این برنامه تقریباً ۰/۰۵ درصد است. که تقریباً میزان آن دو مورد فراخوان برای کشف هر مورد هیپوتیروئیدسم کونژنیتال است.

روشهای جدید سنجش TSH (الیزا، شیمی لومیناس، فلوروایمنوآسی) که بدون استفاده از مواد رادیواکتیو و با حساسیت بالا عمل می کنند می توانند مقادیر طبیعی از غیر طبیعی TSH را مشخص نمایند. از اینرو خیلی از برنامه های غربالگری به سمت سنجش اولیه TSH سوق پیدا کرده اند اما کماکان افزایش TSH در ساعتهای اولیه زایمان بعنوان یک مسئله قلمداد می شوند. با توجه به اینکه در حال حاضر نوزادان زود از بیمارستان ترخیص می شوند و معمولاً نمونه در ۴۸ ساعت اول گرفته می شود. نقطه قطع TSH در برنامه های غربالگری ۲۰ تا ۲۵ میکرویونیت درلیتر است (cut off). با روشهای جدید سنجش TSH حتی در ۲۴ ساعت اول مقادیر طبیعی به این مقدار نمی رسد.

با برنامه ترخیص زودرس نوزادان موارد مثبت کاذب با این روش از ۳ به یک به ۵ به یک افزایش یافته است با این روش ۵ درصد موارد هیپوتیروئیدسم کونژنیتال کشف نمی شوند. این موارد ممکن است هیپوتیروئیدسم مرکزی، موارد تحت بالینی و یا نقص در نمونه گیری داشته باشند.

مجدداً تاکید می شود اکثر موارد دائمی هیپوتیروئیدسم کونژنیتال TSH بیش از ۵۰ دارند، در حالیکه مقادیر بین ۲۰ تا ۴۹ بیشتر مثبت کاذب و یا بعلت انواع گذرای هیپوتیروئیدسم بوده است.

#### نمونه گیری :

هر نوزاد قبل از ترخیص از بیمارستان ترجیحاً در ۲ تا ۴ روزگی مورد نمونه گیری قرار گیرد همانطور که قبلاً یاد آوری شد نمونه گیری در ۲۴-۴۸ ساعت اول میزان موارد مثبت کاذب را افزایش خواهد داد. به هر حال نمونه گیری قبل از ترخیص از بیمارستان و ترانسفوزیون برای جلوگیری از دست دادن بیماران ضرورت دارد.

موارد منفی کاذب در نوزادان خیلی بیمار و بعد از ترانسفوزیون (تزریق خون) دیده می شود. در مواردیکه زایمان در منزل بوده است و یا نوزادان شدیداً بد حال نمونه در روز هفتم گرفته می شود. در بعضی از کشورها یک برنامه غربالگری مجدد در ۲ تا چهار هفتهگی گرفته می شود. که انجام آن ممکن است از نظر اقتصادی به صرفه نباشد ولی توصیه می شود برای نوزادان کم وزن و خیلی کم وزن این برنامه می تواند مفید باشد زیرا در این گروهها TSH ممکن است با تاخیر افزایش پیدا کند.

دقت در نمونه گیری ضامن غربالگری موفق است . نمونه باید در داخل دایره ریخته و آن را به صورت کامل پر نماید . چکاندن مجدد خون بر روی قطره قبلی صحیح نیست. فراخوان خانواده برای نمونه گیری مجدد برای موارد ناقص تشخیص را با تاخیر مواجه خواهد کرد . نمونه هائیکه خوب تهیه نشده و یا ناکافی هستند نباید مورد سنجش قرار گیرد . نمونه ها نباید آغشته به شیر ، قهوه و چای باشند و نباید هنگام جابجائی با سطح مرطوب مواجه شوند .

### نتایج آزمایشات :

در صورتیکه تست غربالگری مثبت باشد باید بلافاصله پزشک معالج اقدامات لازم شامل تست های تشخیصی قطعی و برنامه درمان را طراحی نماید . نتیجه تست باید وارد پرونده پزشکی بیمار شود . برای تشخیص قطعی در موارد مثبت سطح TSH و FT4 نیز اندازه گیری می شود .

#### ۱- کاهش T4 و افزایش TSH

هر شیر خوار با کاهش سطح T4 و افزایش سطح TSH ( بیش از ۴۰ میکروواحد در میلی لیتر ) بعنوان هیپوتیروئیدسم کونژنیتال در نظر گرفته می شود . معاینه فیزیکی کامل انجام و تستهای تشخیصی قطعی روی بیمار انجام می شود . ( تست تشخیص T4 , TSH و ترجیحاً Free T4 ) و بلافاصله درمان شروع می شود . مواردیکه سطح TSH درست غربالگری کمتر از ۴۰ بوده است نمونه برای غربالگری مجدد اخذ شود و مجدداً بررسی می شود . فقط ۱۰ درصد موارد هیپوتیروئیدسم کونژنیتال TSH بین ۲۰ تا ۴۰ دارند . در سنین بالاتر برای قضاوت مقادیر طبیعی TSH برای سن مدنظر قرار گیرد . ( بین ۲ تا ۶ هفتگی میزان آن ۱/۷ - ۹/۱ می باشد ) .

#### ۲- T4 نرمال و TSH افزایش یافته

هیپرتیروئیدسمی به افزایش سطح TSH علیرغم T4 و FT4 طبیعی اتلاق می شود . علت آن متفاوت و می تواند بعلم هیپوتیروئیدسم گذرا ، دایم ، تاخیر تکامل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز باشد. شیوع انواع گذرا و دایم هیپرتیروئیدسمی بصورت واضحی در مبتلایان به سندرم داون بیشتر است .

در مورد درمان مبتلایان به این حالت اختلاف نظر وجود دارد . اطلاعات زیادی در مورد پی گیری دراز مدت و تکامل شعوری مبتلایان وجود ندارد . اغلب پزشکان مقادیر TSH بیشتر از ۱۰ بعد از دو هفتگی را غیر طبیعی تلقی می کنند . و در صورت تداوم درمان را شروع می نمایند . در صورتیکه درمان شروع نشود FT4 و TSH هر دو هفته چک می شود و در صورتیکه میزان آنها نرمال نشود درمان باید شروع شود .

در مواردیکه TSH بعد از یک ماهگی بین ۱۰-۶ باشد نیز اختلاف زیاد است . اشاره گردید که در این سنین مقدار TSH بین ۱/۷ تا ۹/۱ متغیر است . در نظر گرفتن مقادیر طبیعی بالغین برای این مقطع سنی سبب شروع درمان در بعضی موارد شده است .

### ۳- T4 پائین و TSH طبیعی

شیرخواران با TSH نرمال و T4 پایین ( که دو انحراف معیار کمتر از متوسط T4 برای سن شیر خوار تعریف می شود معمولاً زیر ۱۰ میکروگرم در دسی لیتر ) ممکن است کم کاری تیروئید داشته باشند . این حالت در ۳ تا ۵ درصد نوزادان دیده می شود . این الگو می تواند در اثر عدم تکامل هیپوتالاموس باشد . (بخصوص در نوزادان پره ترم که ۱۲ درصد کل نوزادان را تشکیل میدهند). این حالت همچنین در کمبود TBG ( با شیوع ۱ در ۵۰۰۰ ) کم کاری ثانویه تیروئید ( با شیوع یک در ۲۵۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ ) و یا کم کاری اولیه تیروئید با افزایش تاخیری TSH (در صد هزار نوزاد) دیده می شود . انفوزیون دراز مدت دوپامین و گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا سبب مهار TSH می شود .

هیپوتیروکسیمی گذرا در نوزادان پره ترم دیده می شود . سطح T4 و FT4 در نوزادان نارس پایین تر از نوزادان ترم ولی میزان TSH برابر میزان نوزادان ترم است

وجود نقص در خط وسط ، هیپوگلیسمی ، میکروفالوس و مشکلات بینایی ممکن است بیانگر وجود نقص در هیپوفیز و هیپوتالاموس باشد . کمبود TSH ممکن است بصورت ایزوله باشد .

### ۴- T4 پایین و افزایش تاخیری TSH

در نوزادان کم وزن و خیلی کم وزن و نوزادان شدیداً بیمار در ابتدا T4 پایین و TSH نرمال است ولی بعداً TSH افزایش می یابد . جواب این پاسخ که آیا این حالت بعلت نقص در فیدبک تیروکسین است یا هیپوتیروئیدیسم گذرا و یا یک فرم خفیف از هیپوتیروئیدیسم دائم است، شرح داده نشده است و پی گیری دراز مدت از این گروه گزارش نشده است . همانطور که قبلاً اشاره شد برای کشف موارد هیپوتیروئیدیسم در این گروه بعضی از صاحب نظران غربالگری ثانویه در ۲ تا ۶ هفتگی پیشنهاد کرده اند . در هر حال TSH اگر بعد از ۶ هفتگی بالا بماند درمان باید شروع شود . و در ۳ سالگی ارزیابی مجدد انجام می شود .

### ۵- افزایش موقت TSH

تعدادی از شیرخواران ممکن است در آزمونهای غربالگری نتیجه غیر طبیعی داشته باشند . ولی در آزمایشاتی که برای تشخیص قطعی انجام می شود . نتیجه تست طبیعی دارند . این حالت ممکن است در نوزادان پره ترم، مناطق با کمبود آندمیک ید و یا حتی در شیرخواران سالم ترم دیده شود . استفاده مادر از داروهای ضد تیروئیدی و مواجهه با ید اضافی قبل و حین تولد ( بتادینو مواد حاجب حاوی ید ) از علل ایجاد کننده این حالت هستند .

ممکن است درمان برای یک دوره کوتاه مدت ضرورت داشته باشد. در نوزادانی که بعلت مصرف دارو توسط مادر مشکل پیدا کرده اند. درمان برای ۱ تا ۳ هفته بعد از تولد انجام می شود.

ارزیابی بالینی نوزادان با افزایش TSH و T4 پائین

این نوزادان هیپوتیروئید تلقی می شوند تا خلاف آن ثابت شود.

مراقبت این گروه به شرح زیر است:

۱- شیرخوار باید توسط پزشک معالج بلافاصله و بدون درنگ معاینه شود. مشاوره با یک متخصص غدد درون ریز کودکان به تسهیل در اقدامات تشخیصی و درمان مناسب کمک خواهد کرد.

۲- یک شرح حال کامل شامل استفاده احتمالی مادر از داروهای ضد تیروئیدی و یا هر نوع ماده دیگر، سابقه خانوادگی و معاینه فیزیکی کامل بعمل آید.

۳- تستهای تشخیصی T4, TSH ترجیحاً FT4 گرفته شود. اندازه بالای Tg به تشخیص موارد دیس هومونوزن کمک خواهد کرد. در صورتیکه مادر سابقه بیماری اتوایمیون تیروئید داشته باشد. اندازه گیری آنتی بادیهای مهار کننده رسپتورهای تیروتروپین مفید خواهد بود.

۴- آموزش والدین با استفاده از روشهای سمعی و بصری و کتابچه ها خیلی مفید است. اهمیت درمان زودرس در تکامل مغز، پاسخ دادن به سوالات آنها در مورد عامل بیماری، نحوه مصرف دارو با اهمیت است.

۵- استفاده از اکوی داپلر، اسکن با ید ۱۲۳ و یا تکنیتیوم به تشخیص عامل ایجاد کننده کمک خواهد کرد. ید ۱۲۳ تصویر و اطلاعات دقیق تری از تیروئید به دست می دهد ولی در همه مراکز وجود ندارد. تکنیتیوم ارزانترین ماده رادیواکتیو برای تصویر برداری است.

بطور کلی در مورد اسکن در دوره نوزادی بین صاحب نظران مناقشه وجود دارد. بحث خطر فایده در مورد این اقدام تشخیصی پایان یافته است. طرفداران انجام این اقدام فواید آن را به شرح زیر توضیح داده اند:

الف: اگر نتیجه یک بافت اکتویک را نشان دهد. هیپوتیروئیدسم دائمی مشخص می شود.

ب: اگر نتیجه اسکن هیچ هیچگونه برداشتی نشان ندهد آپلازی یا هیپوپلازی تیروئید، نقص در رسپتور TSH نقص در ترانسپورت ید و یا عبور آنتی بادیهای مادری مهار کننده تیروتروپین مطرح می شود. عدم رویت تیروئید در سونوگرافی تشخیص اول یعنی آپلازی را تایید خواهد کرد.

ج: اسکن طبیعی یا وجود گواتر به نفع تشخیص دیس هومونوزن است که بیماریهای ارثی را مطرح خواهد کرد. اندازه گیری Tg اختلال در ساخته شدن تیروگلوبولین را از سایر علل جدا خواهد کرد.

تماس با داروهای ضد تیروئیدی (به غیر از ید) نیز نمای مشابه ایجاد خواهد کرد. در بعضی از شیرخواران با آنتی بادیهای مادرزادی ضد رسپتورهای تیرو تروپین نیز نمای مشابه دارند. در صورت وجود دیس هومونوزنز خطر تکرار در فرزندان بعدی خانواده شرح داده و مشاوره ژنتیک بعمل آید.

د: گروهی از بیماران در هیچکدام از دسته های فوق قرار نمی گیرند. ممکن است هیپوتیروئیدیسم گذرا داشته باشند. در این گروه پی گیری دقیق و بررسی مجدد در ۳ سالگی توصیه می شود، زیرا در این سن قطع دارو مسئله ای ایجاد نخواهد کرد.

در هر حال تاکید می شود به هیچ وجه درمان بخاطر انجام اقدامات تشخیصی نباید بتاخیر انداخته شود. و در صورت نبودن امکانات درمان شروع می شود. و در سن ۳ سالگی ارزیابی دائمی یا گذرا بودن هیپوتیروئیدیسم انجام خواهد شد. برای اجتناب از تماس نوزاد با اشعه در سالهای اخیر اکوی داپلر بعنوان انتخاب اول بررسی هیپوتیروئیدیسم کونژنیتال مطرح شده است (۴). که مسلماً باید توسط یک فرد متبحر انجام شود.

#### درمان:

برنامه های غربالگری سبب درمان زودتر بیماران مبتلا شده و تکامل عصبی بیماران عالی خواهد بود. مطالعات کنترل شده بیانگر کاهش ۵ تا ۱۰ نمره در ضریب هوشی در مقایسه با گروه کنترل بوده است. هدف کلی درمان فراهم کردن شرایط برای رشد و نمو طبیعی است. در گذشته که برنامه غربالگری نبود و درمان با تاخیر انجام می شد تکامل بیماران مختل می شد. تمام شیر خواران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم باید هر چه سریعتر تحت درمان قرار گیرند تا حالت یوتیروئید پیدا نمایند. با درمان خوب T4 در طی دو هفته و TSH در طی یک ماه باید به میزان طبیعی رسانده شوند.

خلاصه: کم کاری مادرزادی تیروئید قابل درمان و پیشگیری هست. تمام مواردی که TSH بالای ۱۰ در غربالگری دارند باید به متخصص غدد کودکان ارجاع شوند تا جهت شروع درمان تعیین تکلیف شوند. پی گیری ها در سال اول هر ماهه و سپس هر سه ماه تا سه سالگی خواهد بود

گرد آوری: دکتر سید حسین دهقان منشادی

آدرس مطب: تهران خ شریعتی، متروی شریعتی، جنب حسینیه ارشاد، کوچه ارشاد، پلاک ۱، طبقه ۳، واحد ۲۱

تلفن:

۰۹۱۰۶۸۲۵۰۹۹

۰۲۱-۲۲۸۹۴۱۰۸