

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja**  
**A pajzsmirigyműködés zavarairól**

*Készítette: A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium*

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

**Congenitalis hypothyreosis (CH)**

**I. Alapvető megfontolások**

**1. Definíció**

A pajzsmirigy veleszületett alulműködése, a tünetek egy részéért a már intrauterin kialakult hypothyroxinaemia a felelős.

A veleszületett hypothyreosis a populáció szűrések előtt (Magyarországon országos szintű szűrés 1984 óta van) a mentális retardáció leggyakoribb oka volt. A súlyosan jódhiányos területeken endémiás formában fordult elő (endémiás kretinizmus). Ezzel a súlyos formában Európában és hazánkban évtizedek óta nem találkozunk.

**2. Tünetek**

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

**3. Incidencia**

Magyarországon a nemzetközi adatoknak megfelelően a primer congenitalis hypothyreosis incidenciája 1: 4000 élveszületés. Fiú lány arány 1:2. A szekundaer congenitalis hypothyreosis incidenciája 1:100000.

**4. Etiológia**

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

**5. Primer congenitalis hypothyreosis**

Pajzsmirigy hibás fejlődése (dysgenesis). Ennek alformái:

- pajzsmirigy agenesis
- pajzsmirigy hypoplasia
- ectopiás (általában nyelvgyöki) pajzsmirigy

Pajzsmirigy hormon bioszintézis öröklött zavara (dys hormonogenesis). Ennek alformái:

- jodizáció zavar (a jód felvétele a sejtekbe)
- jodináció zavar ( a jód megkötése )
- dejodináz hiány

- thyreoglobulin szintézis zavara

#### Átmeneti hypothyreosis

- extrém jódiány
- terhesség alatt szedett tiroesztatikumok
- anyai blokkoló ellenanyagok
- jódtöbblet (kontamináció)

#### Perifériás/centrális pajzsmirigy hormon rezisztencia

##### *Genetikai háttér:*

Pajzsmirigy dysgenesis: transzkripciós faktorok (TTF-1, TTF-2, PAX-8) génjének mutációi

Hormon bioszintézis zavar: NIS, TPO, Tg gén mutációi (autoszom recesszív öröklésment)

Pendred szindróma: pendrin gén, THOX2 gén mutációi

#### **Szekunder/ terciér congenitalis hypothyreosis**

Hypothalamo-hypophyseális tengely anomáliái: TRH és TSH hiánya

##### *Genetikai háttér:*

Hypophysis fejlődésében résztvevő transzkripciós faktorok (Hesx-1, Lhx3, Lhx4,

PROP-1, Pit-1) mutációi

## **II. Diagnózis**

### **1. Kötelező vizsgálat**

A CH azonosítása újszülöttkori szűrővizsgálattal történik. A minta szűrőpapírra szárított vér. A vérfolt-TSH meghatározás a legelterjedtebb módszer, ami hatékony és gazdaságos. Magyarországon is ez a használatos.

*Evidencia szint: A*

A TSH mérése fluoreszcens immunassay-val történik, ami a kiugróan magas értékeket jól azonosítja. A vérfolt-TSH vizsgálattal azonban a kórosan alacsony TSH szinttel járó szekunder hypothyreosis és a centralis pajzsmirigyhormon rezisztencia nem kerül diagnózisra. 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 klinika jelek alapján felmerülő gyanúja esetén haladéktalanul TSH, fT4 meghatározás javasolt.

### **2. Kiegészítő vizsgálatok**

- Pajzsmirigy ultrahang-vizsgálat az ectopiás elhelyezkedésű pajzsmirigy kimutatására (lehetőség szerint color Doppler) (bármikor később is elvégezhető).

*Evidencia szint: B*

- A pajzsmirigy scintigráphiás vizsgálata ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) (mivel ez nem mindig azonnal elérhető és emiatt késedelmet szenvedhet a kezelés elindítása, a diagnózis revízió idejére 2 éves kor utánra halasztható)
- Csontkor meghatározás (térd rgt-felvétel a tibia proximalis magjának vizsgálatára) az in utero folyamat időtartamának és súlyosságának megítélésére.

### **III. Kezelés**

#### **1. Gyógyszeres terápia**

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

Kezdő adag: L-thyroxinból 8-15  $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$  (azaz 25-37,5-50  $\mu\text{g}$  naponta egyszer). Egy éves kor felett az egy testsúlykg-ra eső hormon adag csökken (lásd a Szerzett hypothyreosis-nál).

*Evidencia szint: A*

### **IV. Rehabilitáció**

### **V. 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 fT4 mérése. Évente végzendő csontkor és intelligencia felmérés. A TSH szint 5 mE/l alá szorítandó a gyógyszeradag változtatásával (egyszerre 6-12,5  $\mu\text{g}$ -onként).

2 éves kor után diagnózis revízió: 3 hét gyógyszerkihagyás után TSH mérés ill. scintigraphia (ideális lenne, ha az L-thyroxin leállítása után trijódtrionint 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 várhatóknak.

## **Neonatalis hyperthyreosis (újszülöttkori Graves-Basedow betegség)**

### **I. Alapvető megfontolások**

#### **1. Definíció**

Basedow kórban szenvedő anyák újszülöttjeiben fellépő pajzsmirigy túlműködés, ami

csaknem mindig tranziens formában jelentkezik. A nagyon ritka újszülöttkorban kezdődő tartósan megmaradó forma oka a TSH receptor gén aktiváló mutációja.

## **2. Tünetek**

A tünetek tipusosan a második életnapon jelentkeznek, ritkán csak a 3.-10. napon. Kifejezett tachycardia (>160/min), súlyállás, irritabilitás, előre ugró szemek, ritkán elhúzódó icterus, thrombocitopénia, hepatosplenomegália, hypoprothrombinaemia észlelhető. Fel nem ismert esetekben keringési elégtelenség és halál is előfordulhat.

## **3. Incidencia**

1/50000 újszülött, a Basedow kórban szenvedő anyák 1-3%-ában fordul elő.

## **4. Etiológia**

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

## **II. Diagnózis**

### **1. Kötelező vizsgálat**

Hyperthyreosis miatt gondozott anyák gyermekeiben 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.

### **2. Kiegészítő vizsgálat**

Pajzsmirigy ultrahang.

## **III. Kezelés**

A beteg a megfelelő ellátáshoz neonatológiai intenzív osztályt igényel.

Gyógyszeres terápia

Propylthiouracil (Propycil): 5 -10 mg/kg/nap három egyenlő részre osztva, vagy

Thiamasol (Metothyryn): 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 oldat 3x1 csepp naponta, kivételesen prednisolon 2 mg/kg/nap.

## **IV. Rehabilitáció**

## **V. 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 adag csökkentés, 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**

### **I. Alapvető megfontolások**

#### **1. Definíció**

Újszülöttkor után kezdődő elégtelen pajzsmirigy működés.

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

#### **2. Tünetek**

Struma, 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, hideg intolerancia, obstipáció) prezentációs tünetként ritkák.

A szekunder és terciér hypothyreosis általában enyhébb tüneteket okoz.

#### **3. Incidencia**

A szerzett hypothyreosis leggyakoribb okaként számon tartott krónikus lymphocytas 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.

#### **4. Etiológia**

Primer hypothyreosis:

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

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

## 5. Gyakori társbetegségek

JCLT esetén:

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

Szekunder/tercier forma esetén: más hypophysis hormonok hiánya ( növekedési hormon, FSH, LH, ACTH)

## II. Diagnózis

### 1. Kötelező vizsgálatok:

- Fizikális vizsgálat: pajzsmirigy mérete, tapintata, testmagasság, testsúly mérés
- Laboratóriumi vizsgálat: szérumban TSH, fT4 mérése
  - ha fT4↓, TSH↑: primer hypothyreosis
  - ha fT4↓, TSH↓ vagy normális: szekunder/tercier hypothyreosis

### 1.1. További célzott vizsgálatok

Primer hypothyreosis esetén: pajzsmirigy ellenes autoantitestek vizsgálata thyreoglobulin elleni AT (anti TG), thyreoida peroxidáz elleni AT (anti TPO)

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

### 1.2. Képzővizsgálatok

Primer hypothyreosis esetén: pajzsmirigy ultrahang vizsgálat (méret, szerkezet)

*Evidencia szint: A*

Szekunder/tercier hypothyreosis esetén (ha az anamnesisben nem szerepel nyilvánvaló ok):

- hypothalamus - hypophysis MRI

Növekedési elmaradás esetén csontkor meghatározás.

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

- autoantitest pozitív
- inhomogén ultrahang szerkezet
- aspirációs cytológiai képen lymphocytás beszűrődés

### 2. Kiegészítő vizsgálatok

A fentiek értelmében szükség esetén aspirációs cytológia elvégzése.

## III. Kezelés

A **terápia** a betegség etiológiájától függetlenül pajzsmirigy hormon adagolás, de jódiány 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.

*Evidencia szint: A*

Manifeszt hypothyreosis esetén (fT4 szubnormális és/vagy TSH 10 mE/l felett) L-thyroxin 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.

#### **IV. Rehabilitáció**

#### **V. 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 coeliakia szűrés javasolt.

### **Szerzett hyperthyreosis**

#### **I. Alapvető megfontolások**

##### **1. Definíció**

Pajzsmirigyhormonok fokozott elválasztásával illetve fokozott pajzsmirigy hormon hatással járó állapot.

##### **2. Provokáló tényezők**

Stressz, vírusinfekciók, túlzásba vitt napozás.

##### **3. Tünetek**

Struma, csillogó szem (ritkán egyéb szemtünetek: exophthalmus, ritka pillacsapások), idegesség, tachycardia, tremor, fokozott étvágy, fogyás, fokozott izzadás, fáradékonyág, pajzsmirigy feletti surranás, iskolai teljesítményromlás, szívzörej, palpáció érzés, alvászavar, meleg intolerancia, hasmenés.

#### **4. 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.

#### **5. Etiológia** (gyakorisági sorrendben)

- Basedow – Graves kór
  - toxikus adenóma
  - JCLT hyperthyreoticus fázisa
  - TSH- termelő hypophysis tumor
  - centralis (hypophysis) pajzsmirigyhormon rezisztencia
  - hyperthyreosis factitia (pajzsmirigyhormon szedése)

#### **6. Basedow-kór etiológiája**

- TSH receptor stimuláló antitest (TRAK, TSI) által fokozott hormon szintézis

#### **7. Basedow-kór genetikai háttere**

HLA-B8, HLA-DR-3, HLA-DQA1\*0501 gén hordozással pozitív asszociáció  
HSP-70, TNF, CTLA-4 polymorphismus merült fel, de egyik sem bizonyított

*Evidencia szint:A*

#### **8. Gyakori társbetegségek**

Diabetes mellitus, vitiligo, SLE, JRA, myasthenia gravis, ITP, anaemia perniciosa

## **II. Diagnózis**

### **1. Fizikális vizsgálat**

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

### **2. Laboratóriumi leletek**

fT4↑, TSH↓ (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

### **3. Képalkotó vizsgálatok**

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

Scintigraphia: Basedow kórban diffuzan fokozott izotópfelvétel. Toxikus adenoma esetén: meleg v. forró göb.

### **4. Kiegészítő vizsgálatok**

EKG: a hyperkinetikus keringés terhelési jeleket okozhat.

Szemészet: Hertel - vizsgálat az exophthalmus mértékének megállapítására

## **III. Kezelés**



## **1. Gyógyszeres kezelés**

Thiamasol (Metothylin) 0,5 mg/kg/nap három részre osztva, vagy

Propylthiouracyl (Propycil) 5 mg/kg/nap három részre osztva

Propranolol 0,5-2,0 mg/kg 8 óránként (kiegészítő kezelésként a hyperkinetikus keringési időszakban)

DE: (20 tskg felett) 10 mg/nap thiamasol 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 megfelelhető. Alternatív mód (ha a pajzsmirigy nagy marad): változatlan antithyreoid adag pajzsmirigy hormon kiegészítéssel *Evidencia szint: A*

A gyerekek 5-14 %-ában 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).

Propycil adásakor gyakrabban lépnek fel mellékhatások.

## **2. Sebészi kezelés**

Ma már ritkán kerül rá sor. Nagy struma, 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.

## **3. Radioaktív jód kezelés**

A J<sup>131</sup> izotóppal végzett ablatio gyermekekben Magyarországon egyelőre nem engedélyezett.

## **IV. Rehabilitáció**

### **V. 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 fehérvérsejt szám meghatározás.

A terápia L-thyroxinnal történő kiegészítése mérlegelendő akkor is, ha alacsony thiamasol adag (0,25 mg/nap) mellett hypothyreosis áll fenn. *Evidencia szint: A*

A gyógyszeres kezelés optimalis időtartama nem ismert. A gyermekek 50%-a 4, újabb 25%-a 6 éven belül remisszióba kerül. A recidiva arány mintegy 30 %. Gyakoribb a recidiva olyan esetekben, ahol a diagnóziskor magas TRAK titer nem csökkent megfelelő módon a gyógyszeres kezelés végére.

## **VI. Irodalomjegyzék**

1. Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003. 1, Suppl 2:177-84.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. 87:5385-97.
7. 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.
8. 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.
9. Brook Ch, Clayton P, Brown R Brook's clinical pediatric endocrinology 5<sup>th</sup> Edition , Blackwell, 2006.
10. Gyermekendokrinológia algoritmusokkal (Szerk:Péter F.) Medicina. Budapest, 1995.

**A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.**