

A perinatalis thyreoidologia gyakorlati kérdései

Ilyés István

PRACTICAL QUESTIONS OF PERINATAL THYROIDOLOGY

Characteristic features of maternal, fetal and neonatal thyroid functions are discussed. The role of maternal thyroid hormone transfer in fetal development is emphasised with the interpretation of the association between maternal and fetal thyroid functions. Thyroid disorders and dysfunctions during neonatal period are summarised and the influence of maternal thyroid disease to neonatal thyroid function is demonstrated. The role of iodine deficiency and importance of optimal iodine intake during pregnancy are also emphasised. Congenital hypothyroidism and thyroid dysfunctions of premature infants are shortly presented. The importance of prenatal care, screening for congenital hypothyroidism and thyroid function checks in premature infants are also pointed out.

Correspondence:
István Ilyés, MD

University Medical School of Debrecen
Department of Pediatrics
H-4012 Debrecen, P. O. B. 32

**maternal, fetal and neonatal
thyroid function,
thyroid disorders and dysfunctions
during neonatal period,
iodine metabolism**

A szerző áttekinti a terhesség alatti anyai és magzati, valamint az újszülöttkori pajzsmirigyműködés sajátosságait. Az anyai és a magzati pajzsmirigyműködés kapcsolatát ismertetve kiemeli az anyai pajzsmirigyhormon transzferezepét a magzati fejlődésben. Összefoglalja az újszülöttkori pajzsmirigybetegségeket és -diszfunkciókat. Elemzi az anyai pajzsmirigybetegségeknek az újszülöttkori pajzsmirigyműködésre gyakorolt hatását; kiemeli a jódhány szerepét és hangsúlyozza az optimális jódeztartás fontosságát. Foglalkozik a congenitalis hypothyreosis kérdésével, áttekinti a koraszülöttekben észlelhető pajzsmirigy-diszfunkciókat. Hangsúlyozza a terhesség gondozását, az újszülöttkori hypothyreosis szűrését és a koraszülöttek pajzsmirigyműködés-vizsgálatának fontosságát.

Levelezési cím:

dr. Ilyés István
Debreceni Orvostudományi Egyetem
Gyermekeklinika
4012 Debrecen, Pf. 32

**anyai, magzati és újszülöttkori
pajzsmirigyműködés,
pajzsmirigybetegségek és -diszfunkciók
újszülöttkorban,
jóanyagcsere**

Az utóbbi két évtizedben lényegesen bővültek ismereteink a pajzsmirigyműködés terhesség alatti változásairól, magzati korban zajló fejlődéséről és újszülöttkori sajátosságairól. Az állatkísérletek és a klinikai vizsgálatok egyaránt hozzájárultak az anyai és a magzati pajzsmirigyműködés

kapcsolatának megismeréséhez, valamint az újszülöttkori pajzsmirigybetegségek patofiziológiájának jobb megértéséhez. Jelen munka célja a pajzsmirigyműködés adott időszakban észlelhető sajátosságainak áttekintése, valamint az újszülöttkori pajzsmirigybetegségek és -diszfunkciók rövid összefoglalása.

A terhesség hatása az anyai pajzsmirigyműködésre

A terhesség alatt a pajzsmirigyműködés komplex történések eredőjeként változik, a szervezet pajzsmirigyhormon iránti igénye fokozódik. A változás egyik oka a tiroxinkötő globulin (thyroxine binding globulin – TBG) szérumban koncentrációjának az ösztrogénszint emelkedéséből fakadó növekedése. A TBG-szint növekedése a szérumban tiroxin (T_4) és ossztiriod-tironin (T_3) koncentrációjának emelkedéséhez vezet, a T_3 -uptake (T_3U) -teszt eredménye pedig ezzel párhuzamosan csökken. Az összhormonszint emelkedése nem jár együtt a szabadhormon-szint (FT_4 , FT_3) csökkenésével, mert a thyreoideastimuláló hormon (TSH) hatásának fokozódása egyensúlyi állapotot eredményez (1–3).

Az FT_4 - és FT_3 -szint emelkedéséhez hozzájárul, hogy a placenta humán koriogonadotropin (hCG) választ el, amely számottevő TSH-aktivitással rendelkezik, és a pajzsmirigyműködést direkt módon stimulálja (3). A placenta egy további pajzsmirigy-aktív glikoproteint is szintetizál: a humán koriotireotropin (hCT), ez szintén fokozza az anyai pajzsmirigyműködést (4).

A pajzsmirigy fokozott stimulációjával egyidejűleg megváltozik a pajzsmirigyhormonok perifériás átalakulása is. A placenta dejodinációs aktivitása következtében nő a T_4 - T_3 átalakulás üteme, ami hozzájárul a T_3 -szint emelkedéséhez (2). Mindezek mellett a renalis jódclearance növekedésével is számolni kell, különösen a terhesség második felében (2).

A felsorolt változásokból adódóan a pajzsmirigy fokozódó stimulációja mutatható ki. A jódbevitel mértékétől függ, hogy ennek következtében fiziológias adaptációra vagy patológias változások kialakulására kerül-e sor. Normális jódbevitel esetén a jódclearance felgyorsulásával járó fiziológias adaptáció észlelhető; elégtelen jódclearance esetén az anyai és a magzati jódclearance egyaránt érintő kóros változás következik be.

A magzati pajzsmirigyműködés fejlődése

A fetalis pajzsmirigyműködés ontogenezise több fázisra osztható: az embriogenezisre, a hypothalamus-hypophysis és a pajzsmirigy érésének szakaszára. Az első fázis a 10–12. gesztációs héten tart. Ekkorra kialakul a pajzsmirigy jellemző szövetszerkezete, a jódclearance koncentrációjának és a jódtironinok képzésének képessége. Ugyanezen időszak alatt a hypophysis is differenciálódik, és már a TSH is kimutatható benne. A hypothalamus érése és a

hypophysis portális rendszerének kialakulása azonban ezen időszakról kezdődően még hosszú folyamat. Bár a pajzsmirigyhormonok és a TSH elválasztása már a 10–12. gesztációs héten kimutatható, koncentrációjuk a terhesség közepéig bazális szinten marad. Ekkor a hypophysis TSH-szintje és a szérumban TSH-tartalma megnő (a maximális magzati TSH-szint a 24–28. gesztációs héten mérhető). Ezt a szérumban T_4 - és FT_4 -szintjének emelkedése követi, egészen a megszületésig. A hypophysis-pajzsmirigy tengely érése következtében a hypothalamus-tireotropin-releasing hormon (TRH) -szekréciója és a hypophysis TSH-elválasztása fokozódik, valamint erősödik a hypophysis pajzsmirigyhormonok iránti, illetve a pajzsmirigy TSH iránti érzékenysége (1). A magzati pajzsmirigyműködés további sajátossága, hogy relatívan érzékeny a jódclearance-re bekövetkező hormonszintézis-csökkenésre (Wolff–Chaikoff-effektus). A magzati májban a T_4 -reverz T_3 átalakulás a nagyobb mérvű (a megszületésig); az újszülöttkorban viszont már a T_4 - T_3 konverzió kerül előtérbe (4). A magzati szérumban nagy mennyiségben tartalmaz pancreas által termelt TRH-t, azonban ennek hatása a hypophysisre nem kifejezett (4).

A magzati hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely éretlensége tehát számos ponton megnyilvánul: a hypothalamicus TRH-elválasztásban és TRH-hatásban, a pajzsmirigy TSH-válaszában és jódclearance iránti érzékenységében, az alacsony szintű T_4 - T_3 konverzióban. Újszülöttkorban, különösen pedig koraszülötteken az éretlenség ezeken a pontokon átmeneti működészavarokat okozhat.

Az anyai és a magzati pajzsmirigyműködés kapcsolata

Korábban a magzati pajzsmirigyműködés autonóm fejlődésének koncepcióját fogadták el (4). Ezt azzal magyarázták, hogy a humán placentát a T_4 , a T_3 és a TSH szempontjából átjárhatatlannak tartották. Ebben a koncepcióban is elfogadták, hogy a TRH átjut a placentán, azonban hangsúlyozták, hogy a magzati TRH túlnyomó hányada nem hypothalamicus eredetű.

A későbbiekben állatkísérletek és humán tanulmányok bizonyították, hogy egyrészt a placenta átjárható a pajzsmirigyhormonok számára, másrészt az anyai T_4 -szint nagy fontosságú a fetalis idegrendszer fejlődésében (5–8). A pajzsmirigyhormonok nukleáris receptorai már a magzati pajzsmirigyműködés megindulása előtt kimutathatók az embrióban. A mag-

dr. Ilyés István
Debreceni Orvostudományi
Egyetem
Gyermecklinika,
Debrecen
Érkezett: 1999. december 13.
Elfogadva: 2000. január 19.

zati agy fejlődésében a T_3 szerepe az alapvető; mivel az anyai T_4 hasznosítására képtelen, ezért a magzati agyban az anyai T_4 T_3 -má konvertálódik. Az anyai T_4 átjutása a placentán már a magzati pajzsmirigy-fejlődés megindulása előtt dokumentálható, és a terhesség későbbi időszakában is folytatódik (8). Ezek az ismeretek új alapokra helyezték az újszülöttkori pajzsmirigybetegségek kialakulásának magyarázatát.

Az újszülöttkori pajzsmirigyműködés

Ennek az időszaknak a sajátosságait és a születés után bekövetkező változásokat az újszülöttkori hypothyreosis-szűrővizsgálatok eredményeinek értékelése miatt lényeges megismerni.

A születést követően a hypophysis-pajzsmirigy tengely működésében jelentős változások következnek be (1, 9, 10). A szérumszintje a megszületés után emelkedni kezd, a 30. percben éri el a maximumát; ezután az első 24 órában gyors csökkenés, majd az első élethét során további, lassúbb ütemű mérséklődés észlelhető. A TSH-szint jelentős mértékű emelkedése a pajzsmirigyhormonok elválasztásának fokozódását idézi elő. Úgy tartják, hogy e változások az extrauterin környezet stimuláló hatására következnek be, s a hideg környezethez való alkalmazkodás részét képezik.

Az újszülött szérumszintje T_3 -koncentrációjának növekedésében (a pajzsmirigy T_3 -elválasztásának fokozódása mellett) jelentős tényező a T_4 - T_3 konverzió előtérbe kerülése a magzati életre jellemző T_4 -reverz T_3 átalakulással szemben. A magzati életben a szérumszintje reverz T_3 -szintje magas; a születésig bizonyos fokú csökkenés következik be; a korai újszülöttkorban szintje stabil marad, majd a 30–60. napra további mérséklődés észlelhető (9, 10).

A pajzsmirigyhormon-hatás szerepe az idegrendszer fejlődésében

A pajzsmirigyhormonoknak az agy fejlődésében és érésében játszott szerepét azok a klinikai tanulmányok és állatkísérletek tisztázták, amelyeket a legutóbbi időszakban jódhiányos területeken végeztek (7, 11).

A központi idegrendszer érési folyamataira kifejlesztett hormonhatást patkányokban tanulmányozták részletesen. A patkánymodell előnye, hogy születéskor az állat agya meglehetősen éretlen, és viszonylag hosszú az a periódus, amelyben a pajzsmirigyhormon-hatás meghatározó az agyfejlődés szempontjából. Kimutatták, hogy thyreoidectomiált patkányokban az axodentrikus kapcsolatok száma csökkent, a corticalis neuronok mérete kisebb és számuk megkevesbedett, a myelinisatio károsodott. Biokémiai vizsgálatok a DNS-szint növekedését, az RNS-szint csökkenését és számos agyi enzim aktivitásának mérséklődését igazolták. A pajzsmirigyhormonok szerepet játszanak a microtubuláris rendszer kialakulását szabályozó proteinek képződésében, valamint a mitózisok szabályozásában is. Az optimális pajzsmirigyhormon-hatás meghatározó jelentőségű a sejtproliferáció időpontja, üteme és mennyisége szempontjából. Ez megerősítette az úgynevezett time clock koncepciót, amely szerint a központi idegrendszer fejlődésében a pajzsmirigyhormonok a sejtproliferáció időzítésében játszanak szerepet (12). A pajzsmirigyhormonok a fejlődés specifikus fázisaiban számos neuronális gén hatását szabályozzák. A központi idegrendszeri struktúrákban a reguláló hatás feltétele a T_3 és specifikus receptorának jelenléte; a szabályozás az adott fázisban a pajzsmirigyhormonok hatására képződő reguláló proteineken keresztül valósul meg (13).

Klinikai tanulmányok bizonyították, hogy az endémiás kretinizmus eseteiben az első trimeszterben fennálló kifejezett anyai hypothyroxinaemia súlyos intellektuális fejlődési zavart és kifejezett neuromotoros deficitet eredményez (14, 15). Az utóbbi két évtizedben az is igazolódott, hogy a mérsékelten jódhiányos területeken az újszülöttek neuropszichomotoros fejlődésében eltérések mutatnak ki (11, 16, 17). A pajzsmirigyhormonok agyfejlődésben játszott szerepének tisztázása értelmezhetővé tette a hypothyreosis különböző súlyosságú formáinak kialakulását is (5, 7, 18).

A pajzsmirigyhormonoknak a központi idegrendszer fejlődésére gyakorolt hatását azok a tapasztalatok is bizonyítják, amelyeket a congenitalis hypothyreosis korán elkezdett gyógykezelésével szereztek. A betegség szűrővizsgálatának bevezetése révén lehetővé válik a kezelés korai elkezdése. Ebben az esetben a szomatikus és a neuropszichomotoros funkciók kedvezőbben alakulnak, mint azoknál, akiknél későbbi időpontban állították be a terápiát (19–21).

Az újszülöttkori pajzsmirigybetegségek és -diszfunkciók

Az újszülöttkori pajzsmirigybetegségek és -diszfunkciók esetében elsősorban azt vizsgáljuk, hogy az adott patogenetikai tényező mennyiben befolyásolja az anyai és a magzati pajzsmirigyfunkció kap-

csolatát, illetve az újszülöttkori pajzsmirigyműködést. Az eltérések megnyilvánulhatnak hyperthyreosisban, hypothyreosisban vagy enyhébb diszfunkciókban, és átmeneti vagy végleges működési eltéréseket okoznak.

Újszülöttkori Graves–Basedow-kór

Az anyai Graves–Basedow-kór a terhesség bekövetkeztével általában javul. Néha szükség lehet gyógyszeres, esetleg más kezelésre. A pajzsmirigy-stimuláló ellenanyagok (thyroid stimulating immunoglobulin – TSI) át tudnak jutni a humán placentán. Ezért azokban az esetekben, ahol a TSI koncentrációja magas, számítani lehet arra, hogy a magzatba átkerülő TSI Graves–Basedow-kórt indukál az újszülöttben (22).

A klinikai képet a hyperthyreosis tünetei jellemzik. Az újszülött tachycardiás, nyugtalan, légszavarral küszködik. Bőre meleg, kipirult; strúmája lehet. Az első időszakban keringési elégtelenség veszélye fenyeget. A kezelésben elsődleges a pajzsmirigyhormon-hatást mérséklő béta-blokkolók adása. A pajzsmirigyhormon-képzés methymazollal, illetve jóddal csökkenthető. A hyperthyreosis spontán megszűnik, amint a TSI-szint csökken (23).

A betegség előrejelzésében segítséget jelent a terhesség folyamán a thyreoidea-antitestek vizsgálata (24).

Az anyai hypothyreosis és az autoimmun thyreoiditis következményei

A felnőttkori hypothyreosis kialakulása az esetek jelentős hányadában krónikus autoimmun thyreoiditis következménye. A terhesség az autoimmun folyamatot általában javítja, azonban a graviditas alatt a pajzsmirigyhormon-háztartásban bekövetkező változások miatt krónikus autoimmun thyreoiditisben gyakran szükséges a pajzsmirigyhormon dózisának emelése. Ezt a TSH-szint vizsgálatával lehet kimutatni (25, 26). A szubsztitúciós adagot olykor 30-40%-kal kell emelni (27).

Hypothyreosis esetén (akár autoimmun thyreoiditisre vezethető vissza, akár más etiológiájú), ha az anya pajzsmirigyhormon-ellátása adekvát, általában normális a magzat idegrendszerének fejlődése. Az anya hypothyroxinaemiája viszont hátrányosan érinti a magzat idegrendszerének fejlődését (28). Az anya autoimmun thyreoiditise esetén a blokkoló antitestek átmeneti újszülöttkori hypothyreosist okozhatnak (29). A hypothyreosis a blokkoló antitestek kiürülésével rendeződik.

A jóddhiány következményei

A jóddhiány hatása kiemelten fontos az anya, a magzat, illetve az újszülött pajzsmirigyműködésében. A megelőzhető mentális defektusok legjelentősebb oka a jóddhiány, ez gyakorisága miatt világméretű közegészségügyi problémát jelent (16, 29–31). Célszerű a hiányállapot súlyossága szerint ismertetni az anyai és a magzati pajzsmirigyműködésre gyakorolt hatást.

Már a század elején végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a súlyos jóddhiányos területeken gyakori a kretenizmus (11). A későbbi vizsgálatokból kiderült, hogy az endémiás kretenizmus csupán a jéghegy csúcsa. A jóddhiányos területeken gyakori a congenitalis hypothyreosis előfordulása (sporadikus kretenizmus), és a mérsékelt fokú jóddhiány következményei sem hanyagolhatók el (28, 32).

A kifejezett jóddhiány súlyos változást okoz az anyai pajzsmirigyműködésben: a T_4 -szint jelentősen csökken és a TSH-szint emelkedik. A megemelkedett T_3 -szint általában ilyenkor is biztosítja az euthyreosist. Ha azonban a terhesség első trimeszterében a súlyos jóddhiány miatt az anyai T_4 -szint alacsony, az embrió és a magzat T_4 -deficiens lesz, ami a magzati agy fejlődése szempontjából T_3 -hiányt jelent. Ennek következtében neurológiai kretenizmus alakul ki (7, 15). Ha az anyai T_4 -szint a magzati pajzsmirigyműködés beindulása előtt nem csökken a kritikus érték alá, de a jóddhiány miatt károsodik a magzat pajzsmirigyműködése, az újszülött pajzsmirigyhormon-termelése insufficiens lesz és congenitalis hypothyreosis alakul ki. Ha az anyai T_4 -transzfer a megszületés után abbamarad, nem áll rendelkezésre a központi idegrendszer fejlődéséhez szükséges pajzsmirigyhormon. A congenitalis hypothyreosis kezelésének késése súlyos mentális károsodáshoz vezet (18).

Itt említjük meg, hogy a kretenizmus kifejezést gyakran használják a congenitalis hypothyreosissal szinonim fogalomként. Vannak, akik megkülönböztetnek neurológiai és hypothyreoid kretenizmust. Az előbbi tulajdonképpen súlyos központi idegrendszeri tünetekkel járó hypothyreosis. Mások csupán ezt az állapotot illetik a kretenizmus kifejezéssel és a nem idegrendszeri formára egyszerűen a congenitalis hypothyreosis megjelölést használják. Endémiás kretenizmus alatt azt értik, ha a jóddhiánnyal jellemzett területeken tömegesen észlelhetők a veleszületett hypothyreosis-esetek. Ilyenkor egyes területeken a neurológiai kretenizmus, máshol a hypothyreoid kretenizmus megjelenése észlelhető.

A mérsékelt jóddhiányos területen végzett vizsgálatok eredményei szerint a terhes fokozott jóddhiány szükséglete csak részlegesen teljesül. A jóddhiány miatt relatív hypothyroxinaemia és fokozódó TSH-stimuláció következik be. A TSH-inger a jóddanyag-

cseré minden lépésének a felgyorsulásához vezet. A pajzsmirigy csökkent jódtartalma emellett a tireoglobulin jodinációjának csökkenésével is jár. Mindezek miatt a szabad T_4 -szint csökkenése, a T_3 -képződés preferenciája, a T_3/T_4 arány növekedése és a TSH-szint emelkedése mutatható ki. A jódirítéssel és a pajzsmirigy-ultrahangvizsgálatok igazolták, hogy a jódiány mértékével összefüggésben nő az anya pajzsmirigyének volumene, golyva képződik (2, 3). Minthogy nem alakul ki kritikus anyai hypothyroxinaemia, a magzati agy fejlődése a kielégítő anyai T_4 -transzfer miatt nem károsodik. A magzati pajzsmirigy is zavartalanul fejlődhet. A pajzsmirigy jódtartalma azonban alacsony lesz, működésének következményes stimulációja pedig golyvaképződéshez vezethet. Ez megakadályozható a terhesség folyamán végzett anyai jódsupplementációval (2). Az utóbbi időben végzett vizsgálatok azt is bizonyították, hogy a mérsékelt vagy enyhén jódiányos területeken az utódok pszichomotoros fejlődésében és mentális teljesítményében eltérések mutathatók ki. Ezek a vizsgálatok is felhívják a figyelmet a terhesek jódelátásának fontosságára (12, 17).

Congenitalis hypothyreosis

Congenitalis hypothyreosis alatt a magzati pajzsmirigyműködés károsodásának következményeként kialakult, újszülöttkorban észlelhető hypothyreosist értjük (18).

A congenitalis hypothyreosis kialakulásának oka gyakran a pajzsmirigy embrionális fejlődési zavara. A dysgenesis magában foglalja a pajzsmirigy teljes vagy részleges hiányát, illetve a fejlődésében károsodott pajzsmirigy rendellenes migrációját is. Congenitalis hypothyreosishoz vezetnek a pajzsmirigyhormon-szintézis különböző zavarai. Ezen diszhormonogenezis név alatt összefoglalt enzimopatiák autoszomális recesszív formában öröklődnek. Egyes gyógyszerek terhesség alatti szedése szintén okozhat hypothyreosist. Amint említettem, az anyából a magzatba átkerülő thyreoidea-autoantitestek is hypothyreosist válhatnak ki. A jódiány szerepét a congenitalis hypothyreosis kialakulásában szintén elemeztem. Congenitalis hypothyreosis akkor is létrejöhet, ha a hypophysis vagy a hypothalamus szintjén (szekunder, illetve terciér forma) alakul ki anatómiai károsodás vagy mutatkozik funkcionális zavar (33).

Congenitalis hypothyreosisban a fenti okok következtében a magzati pajzsmirigyhormon-termelése elégtelenné válik. Az intrauterin fejlődés során az anyai pajzsmirigyhormon-forrás többekévesbél elégséges módon biztosítani tudja a magzati hormonszükségletét (34). Congenitalis hypothy-

reosis esetén a köldökzsinórvér pajzsmirigyhormon-tartalma a normális 25–50%-a. A megszületést követően az anyai pajzsmirigyhormon-forrás megszakad, s bár az újszülött a női tejjel jut ugyan valamennyi T_4 -hez, feltétlenül szükséges a pajzsmirigyhormonok mihamarabbi pótlása (33).

A congenitalis hypothyreosis felismerése újszülöttkorban a tünetek szegényessége miatt rendkívül nehéz. A kezelés korai elkezdése az újszülöttkori szűrővizsgálat révén válik lehetővé (35–37). A világszerte alkalmazott TSH-szűrés lehetővé teszi a primer hypothyreosis eseteinek felismerését. Az összes hypothyreosis 3–5%-át kitevő szekunder és terciér forma e szűrőmódszerrel nem kerül felismerésre; ilyenkor a pajzsmirigy bizonyos mértékű hormontermelése kimutatható.

A congenitalis hypothyreosis kezelésére szintetikus $L-T_4$ készítményeket alkalmazunk. A T_4 lassan szívódik fel, a T_4 -szint felezési ideje viszonylag hosszú, T_3 -má történő perifériás átalakulása egyenletes T_3 -szintet biztosít. A kezelés a TSH- és az FT_4 -szint meghatározásával, a szomatikus, mentális és pszichés fejlődés követésével biztosítható (33).

A congenitalis hypothyreosis prognózisát a szubsztitúciós terápia elkezdésének ideje és a kezelés adekvát folytatása határozza meg. Kiterjedt vizsgálatok bizonyítják, hogy a korán kezelt hypothyreosisban szenvedő gyermekek motoros, mentális, pszichés fejlődése sokkal kedvezőbb alakul, mint azoké, akiknek kezelése későbbi életkorban kezdődött. A vizsgálatok arra is rávilágítottak, hogy még a korán beállított terápia esetén is ki lehet mutatni finom eltéréseket a motoros funkciókban azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási hormonszintje kifejezetten alacsony volt (18, 20, 21).

Koraszülöttek pajzsmirigy-diszfunkciói

A magzati élet második felében a T_4 -, FT_4 -, TBG- és TSH-koncentráció a gesztációs kórral párhuzamosan nő, a T_3 - és FT_3 -szint viszont csak az utolsó 10 hét során emelkedik. Ezek a változások a magzati hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely funkciójának tökéletesedését és a perifériás hormonok metabolizmusának érését tükrözik. Koraszülöttek pajzsmirigyműködését elemző keresztmetszeti és longitudinális vizsgálatok eredményei szerint a koraszülöttekben a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely és a perifériáshormon-metabolizmus érése hasonlóan zajlik, mint a magzati életben. Koraszülöttekben a pajzsmirigy működésének (és szabályozásának) az éretlensége miatt a pajzsmirigy-diszfunkciók egész spektruma fordul elő (38, 39).

Az átmeneti hypothyroxinaemia a koraszülöttek mintegy 70%-át érinti. Az alacsony szérumbellegző T_4 -szint mellett normális TSH-érték jellemzi. Gyakorlatilag a gesztációs kor csökkenésével progresszíven növekszik. A normális TSH-szint általában TRH adására normális TSH-válasszal jár együtt. Az átmeneti hypothyroxinaemia a második-harmadik hónapra megszűnik (40); jelenleg élénk vita tárgyát képezi, hogy szükséges-e kezelni (41, 42).

Az átmeneti hyperthyreotropinaemiát normális T_4 -szint mellett észlelt átmeneti TSH-szint-emelkedés jellemzi. Néhány naptól néhány hónapig áll fenn. Etiológiája nem eléggé tisztázott; jódihiány vagy jódeccesszus szerepét egyaránt feltételezik. Kezelése nem szükséges, de szoros követése feltétlenül indokolt (esetleges ektópiás pajzsmirigy működésének fokozatos dekompenzációját jelezheti az eltérés) (38).

Az átmeneti primer hypothyreosisban az emelkedett TSH-szint csökkent T_4 -értékkel jár együtt. Prevalenciája a gesztációs korrall együtt növekszik. Európai koraszülöttek esetében gyakoribb. Kialakulásában jódihiány, exogén golyvaképzők, fokozott jódbevitel pajzsmirigyhormon-képzést blokkoló hatása, valamint anyai pajzsmirigy-autoantitestek játszhatnak szerepet. Az állapot mindenképpen L-tiroxin kezelést igényel (40).

Az úgynevezett euthyroid sick vagy non-thyroidal illness szindróma igen kis súlyú vagy intenzív kezelésben részesülő koraszülöttekben fordul elő (12). Súlyos betegségben szenvedő felnőtteknél a szindrómát csökkent T_4 - T_3 konverzió, csökkent TBG-képződés és T_4 -TBG kötődés jellemzi; a TSH-eltér-

észtés hypothalamicus és hypophysaer szuppressziója mutatható ki, a reverz- T_3 -szint emelkedett. A koraszülöttek euthyroid sick szindrómájában a T_4 -, a T_3 - és a TBG-szint csökkent, az FT $_4$ -szint normális, a reverz- T_3 -szint nem emelkedett (43).

Következtetések

Az anyai és a magzati pajzsmirigyműködés fejlődésének kapcsolatára vonatkozó ismeretek, valamint az újszülöttkori pajzsmirigybetegségek és -diszfunkciók mai kezelési szemlélete alapján az alábbi gyakorlati következtetések vonhatók le:

– A terhesség során az anya ismert pajzsmirigybetegsége esetén a pajzsmirigyműködés ellenőrzése nagyon fontos. Ha az anya Graves–Basedow-kórban szenved, a TSI vizsgálatát a vonatkozó szakmai ajánlásoknak megfelelően kell elvégezni. Hypothyreosisban, autoimmun thyreoiditisben alapvető az optimális pajzsmirigyhormon-kezelés biztosítása. Ajánlható az anya antitesttermelésének vizsgálata.

– Kiemelt jelentőségű a terhesek optimális jódezellátottsága, annak biztosítása. Javasoljuk a terhesek pajzsmirigyfunkciójának ellenőrzését az enyhe vagy mérsékelt jódihiánnyal jellemezhető területeken.

– Nagyon fontos a congenitalis hypothyreosis szűrése a hypothyreoid esetek korai L-tiroxin kezelésének biztosítása végett. Szükséges lenne a koraszülöttek pajzsmirigyműködésének vizsgálata is a megszületést követően, a kezelendő formák kiválasztása és a terápia beállítása érdekében.

IRODALOM

- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Eng J Med* 1994;331:1072-8.
- Glinoe D. Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency. In: Nauman I, Glinoe D, Braverman LE, Hostalek U. The Thyroid and Iodine. Stuttgart; Schattauer; 1996. p. 129-43.
- Glinoe D. The thyroid in pregnancy. In: Oppenheimer: *Thyroid Today*, 1995;18:1-11.
- Fischer D. Maternal-fetal thyroid function in pregnancy. *Clinics in Perinatology* 1983;10:615-26.
- Calvo R, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. The rat placenta and the transfer of thyroid hormones from the mother to the fetus: effect of maternal thyroid status. *Endocrinology* 1992;131:357-62.
- Morreale de Escobar G, Calvo R, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term. *Endocrinology* 1990;126:2765-72.
- Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Iodine deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinol* 1996;2:3-6.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and brain in fetal rats: The role of the maternal thyroxine transfer. *Amer J Clin Nutrition* 1993;57(Suppl):280S-285S.
- Fisher DA. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: LE Braverman & RD Utiger eds. The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996. p. 974-83.
- Fisher DA, Polk DH. Development of the thyroid. In: Jones CT (ed) Perinatal Endocrinology. London: Bailliere-Tindall; 1989. p. 627-58.
- Lazarus JH. Thyroid hormones and neurodevelopment. *Clin Endocr* 1999;50:147-8.
- Vijlder JMM, Vulsma T, Kooistra L, Piosik P, Baas F, Kok JH. The importance of partial deprivation of iodide and thyroid hormone during pregnancy of the offspring. In: Nauman I, Glinoe D, Braverman LE, Hostalek U. The Thyroid and Iodine. Stuttgart; Schattauer; 1996. p. 123-9.
- Oppenheimer JH. Efforts to understand the molecular basis of the thyroid hormone-regulated brain development. *Thyroid International* 1994;4:15-21.
- Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CM, Morris JG. The neurology of endemic cretinism. *Brain* 1991;114:825-41.
- Pharoah POD, Buttfield IH, Hetzel B. Neurological damage to the foetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971;i:308-10.
- Hetzel BS, Dunn JT. The iodine deficiency disorders. Their nature and prevention. *Annual Review of Nutrition* 1989;9:21-38.

17. Pop VJ, Kuijpers JL, Baar AL, Verkerk G, Son MH, Vijder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:149-55.
18. Rovet JT. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid* 1999;9:741-7.
19. Kooista L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A longterm evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-9.
20. Kucseráné Graí Rózsa, Muzsnai Á, Péter F. A congenitalis hypothyreosis szűrés során felismert és kezelt gyermekek értelmi fejlődése. *Gyermekgyógyászat* 1997;48:460-6.
21. Muzsnai Á, Péter F. A congenitalis hypothyreosis szűrés során felismert és kezelt gyermekek szomatikus fejlődése. *Gyermekgyógyászat* 1997;48:412-6.
22. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999;9:727-33.
23. Beregszászy M, Muzsnai Á, Kalmár Á, Péter F. Újszülöttkori hyperthyreosis. *Gyermekgyógyászat* 1997;48:427-9.
24. Lansberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocr* 1998;139:584-6.
25. Ewins D, McGregor AH. Pregnancy and autoimmune thyroid disease. *TEM* 1999;296-300.
26. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:147-52.
27. Toif A. Tiroxine therapy. *N Eng J Med* 1994;331:174-80.
28. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. *Endocrine Review* 1993;14:94-106.
29. McKenzie JM, Zakarya M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;155-9.
30. Delange F. Iodine nutrition in Europe, an update. In: N. Chan I, Glinoe D, Broverman LE, Hostalek U. Thyroid and iodine. Stuttgart: Schattauer; 1996. p. 32-41.
31. Péter FA magyarországi jódellátottság és konzekvenciái. Országos Orvostudományi Információs Intézet – Budai Gyermekkörház, 1993;94:7-14.
32. Bleichrodt N, Born MPH. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury JB, ed. The damaged brain in iodine deficiency. New York: Elsevier; The Franklin Institute Publications, Cognizant Communication Co. 1994. p. 195-200.
33. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9:735-40.
34. Calvo RM, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism as studied in rats: Crucial role of maternal thyroxine but not of 3', 3', 5-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 1990;86:889-99.
35. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998;8:1185-92.
36. Grüters A. (and Working Group on Congenital Hypothyroidism of ESPE). Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1993;152:974-5.
37. Muzsnai Á, Péter F. Congenitalis hypothyreosis szűrés. *Gyermekgyógyászat* 1994;45:449-51.
38. Delange F, Baurdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. *Pediatr Adolesc Endocr* 1985;14:369-93.
39. Fisher DA. The hypothyroxinaemia of prematurity. *J Clin End Met* 1997;82:1701-3.
40. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996;128:548-54.
41. Fisher DA. Hypothyroxinaemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999;9:715-9.
42. Péter F. Igényelnek-e a koraszülöttek tiroxinpótlást? *Gyermekgyógyászat* 1997;48:406-11.
43. Fisher DA. Euthyroid low T₄ and T₃ states in premature and sick infants. *Ped Clin North Amer* 1990;37:1297-312.

V. KARDIOLÓGIAI NAPOK, DEBRECEN

2000. március 2-4.

Helyszín: Debreceni Egyetem, Orvosi és Egészségügyi Centrum, Elméleti Tömb (a volt DOTE Elméleti Tömbje), Debrecen, Nagyterdei krt. 98.

A programból:

Március 3.

- Endothel és atherosclerosis
- A hypertonia és a cardiovascularis rizikó
- Új genetikai cardiovascularis rizikófaktoriok, a prevenció lehetőségei
- Az atherosclerosis infektív elmélete
- Új echokardiográfiás technikák
- Új módszerek a klinikai elektrofiziológiában
- Nukleáris kardiológiai módszerek
- A számítógépek alkalmazása a kardiológiában
- Kihívások az instabil angina, az akut myocardialis infarctus kezelésében
- A krónikus ischaemiás szívbetegség kezelése
- Stentimplantáció
- A PTCA lehetőségei
- Intervenciós kardiológiai lehetőségek a gyermekgyógyászatban
- Antiaritmiás szerek
- Cardiovascularis rizikótényezők (inzulinrezisztencia, dyslipidaemia)
- Nitrátterápia

Március 4.

- A szívelégtelenség új patofiziológiai szemlélete, korszerű gyógyszeres kezelése
- A gyermekszívsebészet új irányzatai
- Billentyűműtétek az ezredfordulón
- Társadalmi és gazdasági kihívások

A konferencia elnöke: prof. Édes István, *titkára:* dr. Czuriga István