

Baross utcai Szülészeti Esték (52)

*A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának
szakmai továbbképző sorozata*

„Pajzsmirigy és terhesség”

Előadók:

DR. BALÁZS CSABA egyetemi tanár, osztályvezető főorvos
Budai Irgalmasrendi Kórház Belgyógyászati Osztály, Budapest

DR. JEAGER JUDIT egyetemi tanársegéd
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

DR. KONRÁDY ANDRÁS c. egyetemi docens, osztályvezető főorvos
Jávorszky Ödön Kórház Belgyógyászati Osztály, Vác

DR. LEÖVEY ANDRÁS egyetemi tanár
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

DR. MEZŐSI EMESE egyetemi adjunktus
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

DR. MURBER ÁKOS klinikai orvos
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

DR. NAGY ENDRE egyetemi docens
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

DR. PÉTER FERENC egyetemi tanár, tudományos tanácsadó
Budai Gyermekkorház, Budapest

DR. TÓTH MIKLÓS egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
II. Sz. Belgyógyászati Klinika

Szponzor: Merck *Kft.*

Budapest, 2004. május 13.

A klinikai endokrinológia múltja, jelene és jövője

A humorális orvosi szemlélet, mely a test nedveit az életműködések középpontjába helyezi, már az ókorban, **Hippokrates** színrelépésével megszületett. Ő és vele együtt a Kósz szigeti iskola, majd **Galenus** is azt tanította, hogy a 4 testnedv (vér, nyálka, sárgaepe, feketeepe) egymáshoz viszonyított arányától és keveredésének mértékétől függ az egészség, s ezek mennyiségének és arányainak a megváltozása képezi a betegségek alapját. E felfogás több mint 1500 éven át nemcsak az orvosi szemléletet, de a gyakorlatot is meghatározta.

Bár **Galenus** már a Kr. u. II. században (állatokon végzett boncolás alapján) leírta az agyfüggelékot, pajzsmirigyet, mellékvesét és a tobozmirigyet, emberen az endokrin mirigyek anatómiailag helyes ismertetése először csupán a XVI. században, **Vesalius** által történt meg. **Paracelsus** is ekkor ismerteti a golyvát és hozza oki összefüggésbe a veleszületett szellemi elmaradottsággal, a cretenismussal.

Az endokrinológia a XIX. század közepétől vált valóban tudománnyá. Ebben **Bertholdnak** kakasok heréjével végzett vizsgálatait, Claude **Bernardnak** a máj glycogen mobilizációval kapcsolatos „belső szekréciójának” leírása, és **Brown-Séquardnak** a herekivonatokkal végzett önkísérlete játszott meghatározó szerepet. Ugyancsak e század közepén történt a hyperthyreosis tünettanának a ma is érvényes, klasszikus leírása **Graves** és **Basedow** által. **Cushing** 1932-ben írja le a hypophysis basophil adenomáját és rámutat a hypophysis eredetű növekedési zavarokra. Zondekhez hasonlóan ő is a hypophysist tartja az endokrin hierarchia csúcsának és karmesterének.

A XX. század egyik legjelentősebb orvosi felfedezését az inzulinterápia kezdete (1921) jelenti. Ez **Banting** és **Best** nevéhez kapcsolódik. Ezen század jelentős endokrinológiai és általános érvényű orvostudományi felismerései közé tartozik **Selye János** stresszelmélete is, ami igen sok részadat szintéziseként született.

Az 1900-as évek második felében megtörtént a hypophysis vezérlésére hierarchikusan felépített klasszikus endokrin rendszer teóriájának trónfosztása. Ekkor vált ugyanis nyilvánvalóvá, hogy nincs sem olyan szervünk, sem olyan szövetünk, amely számottevő endokrin funkcióval ne rendelkezne. Ezért ma már az egész szervezetet behálózó, *diffus endokrin rendszerről* beszélünk.

A *klinikai endokrinológia jelenét* a **diagnosztikában** meghatározzák a *képmegjelenítő eljárások* és a rendkívül érzékeny (10^{-18}), kifinomult *hormonvizsgálatok*. A *terápiában* polgárjogot nyert az endoscopos sebészet (1980), a géntechnológiával előállított tiszta, emberi hormonok (pl. inzulin) alkalmazása, valamint a hyperthyreosis és a differenciált pajzsmirigycarcinomák radiojód kezelése.

Milyen területeken várható elsősorban az endokrinológia *jövőbeni fejlődése*?

Molekuláris biológia: a hormonok hatására végbemenő intracelluláris történések részleteinek további feltárása. **Orvosi genetika:** az öröklődő endokrin kórképek megelőzése és gyógyítása. **Őssejtek** segítségével az elpusztult endokrin sejtek és szövetek pótlása. Az **apoptosis** befolyásolásával az autoimmun insulinitis (1. típusú diabetes mellitus) és a chronicus lymphocytás thyreoiditis (Hashimoto) lezajlása során a hormontermelő sejtek pusztulásának a megakadályozása.

Bármit is hoz a jövő, már az eddigiek alapján is joggal állítható, hogy a belső elválasztás felismerése, s az ezt követő rendkívüli fejlődés az orvostudomány egyik legfényesebb fejezete.

Pajzsmirigybetegségek és meddőség

A pajzsmirigyhormonok közvetlen ovarialis hatására utal, hogy pajzsmirigyhormon receptorok mRNS-ét sikerült granulosa sejtekben kimutatni. A thyroxinkötő globulin (TBG) termelést az ösztrogének serkentik, az androgének gátolják, bár férfiban és nőben hasonló TBG-szintek találhatók.

Hypothyreosisban a csökkent SHBG-szint miatt a teljes ösztradiol és tesztoszteron szint csökken, de a szabad hormonok mennyisége változatlan marad. 16- α hidroxiláció útján emelkedett az ösztriol mennyisége. A fokozott ösztriol-képződés negatív feedback hatása miatt a gonadotropin elválasztás zavart lesz, és bár az FSH- és LH-értékeket a normál tartományban találjuk, a ciklusközepi FSH- és LH-csúcs elmaradhat, anovulációs ciklusok és dysfunctionalis vérzések, amenorrhoea-galactorrhoea fordulhatnak elő.

Hyperthyreosisban a megnövekedett SHBG-szint megváltoztatja a szteroidhormonok metabolizmusát és biológiai aktivitásukat, fokozott androgén-ösztrogén átalakulás figyelhető meg. Különböző tanulmányok a menstruációs ciklus zavarainak (anovulatio, oligomenorrhoea, amenorrhoea) előfordulását 58 és 65% közé teszik. Nem ismert, hogy ezek a hatások a pajzsmirigyhormonok petefészkekre és/vagy az endometriumra kifejtett közvetlen hatásai-e, vagy indirekt módon a hypothalamusra/hypophysisre kifejtett hatások útján jönnek-e létre. A menstruációs ciklus zavaraihoz a súlyvesztés és a pszichés változások is hozzájárulnak.

Autoimmun antitestek (thyreoglobulin és thyreoid peroxidáz ellenes antitestek) jelentős szerepet játszhatnak IVF-kezelések során a terhesség bekövetkezésének elmaradásában; eredménytelen IVF-ET kezelésben résztvevő betegekben thyreoid autoantitestek jelenlétét sikerült igazolni. Ismétlődő spontán vetélések esetén euthyreoid nőkben is szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő, de ezek az antitestek nemcsak a hypo- és hyperthyreosis rendezése után maradhatnak fenn, hanem euthyreoid betegekben is előfordulhatnak.

Subklinikai (latens) hypothyreosisnak nevezzük a normális tartományban lévő pajzsmirigyhormon-szintek mellett észlelt emelkedett basalis TSH-értékkel vagy TRH-terheléses teszt során emelkedett stimulált TSH-értékkel jellemezhető állapotot.

Latens hypothyreosisban szenvedő nőknél a pajzsmirigyhormon-kezelés emeli az ovulációindukciós kezelések sikerességét, prospektív megfigyelés nincs azonban még arra vonatkozóan, hogy a pajzsmirigyhormon-kezelés növeli-e a teherbeesés esélyét ezen betegek csoportjában, és hogy mi az a TSH-érték, mely felett a kezelést érdemes elkezdni.

A meddő párok kivizsgálásának első lépése a női partner alaphormon-vizsgálata, ennek a protokollnak a korai follicularis fázisban végzett pajzsmirigyműködés-vizsgálat elengedhetetlen része. Ennek alapja, hogy a pajzsmirigynek mind az alul-, mind a túlműködése a reprodukzív működés zavarát, így meddőséget okozhat. A subklinikai hypothyreosisban szenvedő betegek azonosításában fontos szerepet tölt be a TRH-terheléses teszt. Galactorrhoeával jelentkező beteg esetén pajzsmirigykivizsgálás indokolt.

Az anya jódeállottsága

Az anya–magzat egységben az esetleges anyai hypothyroxinaemia a magzatban elsősorban az élet első 12 hetében okoz jelentős thyroxin-hiányt; később egyre inkább kialakul a magzat önálló hormonképzése. Ha viszont ép az anya pajzsmirigye, de congenitalis hypothyreosis áll fenn – a thyroxin transplacentaris átjutása miatt – ugyancsak kimutatható a magzatban több-kevesebb thyroxin. A magzat természetes jódforrása kizárólag az anya, így az ő jódeállottsága meghatározó a magzati jódehiány szempontjából.

A mérsékelt és súlyos jódehiányos területeken jól ismert az anyai jódehiány miatt a magzat irreverzibilis idegrendszeri károsodása. Az anya enyhe mértékű jódehiánya – ami Magyarországon nem ritka – szintén járhat hátrányos következményekkel. Többen igazolták például, hogy ilyen esetekben az iskolás gyermekek reakcióideje szignifikánsan megnyúlik, illetve tízéves prospektív kontrollált tanulmány szerint gyakorivá válik a „figyelem-hiány és hyperaktivitás” syndroma.

Mivel jellemezhető a hazai magzati és csecsemőkori jódeállottság? Ideálisnak tekinthető a jódozottsó-ellátottság, ha a háztartásokban több mint 90%-os, az élelmiszeriparban pedig kizárólagos az alkalmazása. Nálunk a felhasználás a háztartásokban alacsony szintű és szabályozatlan (~30%), az élelmiszeriparban pedig elenyésző. Ennek megfelelően az újszülöttek között gyakori az enyhe, illetve mérsékelt hiányra utaló jódeürítés. Ezzel egybehangzóak az országos újszülöttkori

TSH-szűrés eredményei: hasonló mértékű jóddhiányra utal az enyhén emelkedett értékek magas, közel 20%-os aránya. Az anyatej-jódszint sorozat vizsgálatának alacsony értékei ugyancsak az anyák enyhén vagy mérsékelten hiányos jódelátottságát igazolják.

Új irodalmi adat, hogy a dohányzó anyák tejében felére csökken a jódtartalom! Több, széles körben alkalmazott csecsemőtápszer jódtartalma is elmarad az ajánlott 9 µg/dl-es alsó határértéktől. A nemzetközi ajánlások a terhes és szoptató nők jódellátásának jelentős növelését javasolják még olyan vidékeken is, ahol a jódozott só fogyasztása általános. Terhes nők esetében napi 200–230, szoptató anyáknak pedig 200–290 µg napi jódbevitelt tartanak szükségesnek. Ez csak egyénenkénti többlet jódforrással érhető el: jódtabletta, magas jódtartalmú hazai forrásvíz, vagy jódozott vitaminkészítmények alkalmazásával.

Hyperthyreosis és autoimmun pajzsmirigybetegek terhességben

A hyperthyreosis syndromát a kiváltó okok alapján immun- és nem-immun hyperthyreosisokra osztjuk. A nem-immun hyperthyreosist főként a toxikus adenoma és egyes gyógyszerek okozzák (jód, thyroxintúladagolás, amiodaron). A struma ovarii és a struma lingualis által kiváltott pajzsmirigy-túlműködés irodalmi ritkaságnak számít. Fiatal korban leggyakrabban autoimmun tényezők váltják ki a hyperthyreosist, amelyek közül a Basedow–Graves kór (BG-kór) és az autoimmun thyreoiditisek a legfontosabbak.

A terhesség a pajzsmirigy számára kihívást jelent, mert egyrészt megnövekszik a jódigény, másrészt csökken az anyai jód hozzáférhetősége. A jódigény fokozódásának oka, hogy a magas ösztrogénszint hatására megemelkedik a TBG (Thyroxine Binding Immuno-Globulin) szintje terhésekben, viszont jódtelítettsége csökken. Fokozódik a terhesség alatt a pajzsmirigy hormonjainak katabolizmusa. A pajzsmirigy fokozott működését okozza a hCG is, amely képes direkt módon a pajzsmirigy stimulációjára. A pajzsmirigy és fő komponense, a jód iránti igény növekedése egészséges terhésekben azért is okozhat problémát, mert a renalis jód-clearance növekszik és a hazai körülmények között a jód felvétele nem elégséges.

Az immunhyperthyreosisok közül a legjelentősebb a BG-kór, amely típusos esetben könnyen felismerhető. A beteg a hyperthyreosis jellegzetes klinikai tüneteivel jelentkezik orvosánál. Az anamnesisben fáradékonyság, melegintolerancia, izomgyengeség, fokozott étvágy mellett fogyás, szívdobogásérzés, hajhullás, feltűnő ingerlékenység a leggyakoribbak. A szemtünetek a hyperthyreosissal egyidőben jelentkezhetnek, már enyhe

formában is fényérzékenységet, könnyezést (conjunctivitis), proptosist okozhatnak. A struma a betegség kezdetén különböző méretű lehet, rendszerint diffúz, parenchymás tapintatú, felette surranás észlelhető. A hypermetabolismus tünetei: meleg, nedves tenyér, vékony, selymes haj, töredező körmök és az egész testben észlelhető tremor, félre nem ismerhető jelei a BG-kór hyperthyreoid stádiumának. Ophthalmopathia a hyperthyreosisal egyidőben jelentkezhet, de meg is előzheti, ill. követheti azt. Enyhe esetben conjunctivitis, súlyosabb esetekben súlyos proptosis, periorbitalis oedema, diplopia is jelentkezhet. A cardiovascularis rendszer érintettségét számos tünet jelezheti: a tachycardia, ritmuszavarok (pitvarfibrillatio, extrasystolia), cardialis elégtelenség, mitralis prolapsus.

A laboratóriumi eltérések két csoportba oszthatók:

- A hyperthyreosisal összefüggésben álló nem immunológiai leletek
 - Leukopenia relatív lymphocytosisal.
 - Hypocholesterinaemia.
 - Magas pajzsmirigyhormon-szintek: emelkedett szabad T4 (FT4) és T3 (FT3).
 - Alacsony TSH-szint. A normális FT4- és FT3-szint mellett a csökkent szuperszenzitív TSH-szint már önmagában a hyperthyrosis mellett szól (subklinikai hyperthyreosis).
- Immunológiai vizsgálatok és leletek
 - A TSH-R elleni antitestek – ezen belül a stimuláló típusú antitestek (TSAb) – titerre magas. Ez utóbbiak jelenléte pathognosztikus értékű.
 - A thyreoglobulin (Tg) és a pajzsmirigy peroxidáz (TPO) elleni antitest titerre emelkedett az esetek 50–60%-ában.

A diagnózis és prognózis megállapításának lehetőségei

- Klinikai kép.
- Hyperthyrosist alátámasztó hormonértékek.
- Immunológiai tesztek (TSH-R elleni stimuláló antitestek kimutatása).

Terhességben a gestatiós thyreotoxicosis a legfontosabb betegség, amelyet el kell különíteni a BG-kórtól. A gestatiós thyreotoxicosisban hyperemesis van, az FT4 jelentékeny mértékben emelkedett, ugyanakkor struma nem észlelhető, s a leglényegesebb az, hogy TSH-receptor elleni antitest nem mutatható ki.

A BG-beteg kóros placentáján a TSH-R elleni antitestek átjuthatnak és a magzatban, ill. újszülöttnél hyperthyreosist okozhatnak. Amennyiben a kezelő orvos gondol rá, nem okoz diagnosztikus problémát. A placentán átjutott autoantitest a keringésben átlagosan $13 \pm 2,6$ napig mutatható ki, ezért thyreostatikus kezelést nem igényel, ritkán van szükség béta-receptor blokkoló terápiára.

A BG-kór kezelése terhességben különös figyelmet igényel. A terhességben jellemző, hogy az első trimeszterben az emelkedett hCG-szint miatt „fiziológias” hyperthyreosis figyelhető meg. A TSH-szint csökken, subnormálissá válhat. A terhesség alatt számos tényező miatt az autoimmun folyamat általában veszít intenzitásából, ezért a terhességek többségében a 2. és 3. trimeszterben remisszióra lehet számítani. A szülést követően viszont megnő a recidíva valószínűsége, ezért a betegek fokozott ellenőrzést igényelnek.

Az autoimmun folyamat kezelésének alapja a BG-kór pathomechanizmusában alapvető szerepet játszó tényezőknek, az antigén prezentációnak, a pajzsmirigy-sejtek működésének és az autoantigén kiáramlásának a gátlása.

A hyperthyreosis kezelésének 3 fő módja ismert: **gátlószeres kezelés, radiojód terápia és strumectomy**. A gátlószeres kezelés az elsőnek választandó módszer és annak nem kielégítő volta esetén jön szóba a strumectomy. A gátlószeres kezelések két formája terjedt el: methimazol (Metothyrin) és propylthiouracil (Propycil). A két gyógyszerben közös, hogy a peroxidáz enzim gátlásával a hormonszintézis csökkenését okozzák. A propylthiouracil hatása azért gyorsabb, mert gátolja a T4–T3 konverziót is. Mindkét szer immunológiai hatásait vizsgálták és kimutatták immunosuppresszív tulajdonságukat. Az autoimmun folyamat fékezésében szerepe van annak, hogy a methimazol gátolja a thyreocyta HLA-D expresszióját, továbbá kifejezett gyökfogó hatású. A gátlószeres kezelés átlagos időtartama 12–18 hónap. Az ennél korábban abbahagyott kezelés után a recidívák száma magas. A methimazol átlagos kezdő dózisa 30–40 mg, a propylthiouracilé 400–600 mg/nap. A magasabb dózisok nem eredményeznek gyorsabb remissziót, de növelik a szövődmények számát és az agranulocytosis veszélyét. Mindkét szer napi dózist fokozatosan célszerű csökkenteni 2–3 hónap múlva (methimazol esetében 10–20 mg-ra, propylthiouracilnál pedig 200–300 mg-ra). A gátlószeres kezelés abbahagyása után az esetek 35–50%-ában írtak le exacerbációt. A kezelés során fontos a perifériás vérkép, a hormonszintek (TSH) és az immunológiai értékek (autoantitestek, ill. szolubilis markerek) monitorizálása.

A radiojód kezelés terhességben ellenjavallt.

Terhességben a BG-kór gyanúja esetén a klinikus teendői a következők:

- Diagnózis megerősítése: a szuperszenzitív TSH mellett a szabad T4 és T3 meghatározásán túlmenően alapvetőek az immunológiai tesztek: TSH-R elleni antitestek, pajzsmirigy peroxidáz (TPO) és thyreoglobulin (Tg) elleni antitestek meghatározása.
- A thyreostatikus kezelés elkezdése. A propylthiouracil mellett lényegesen kevesebb mellékhatást észleltek, ezért az Európai Pajzsmirigy Társaság (ETA) ajánlása alapján 400–600 mg/nap dózisban célszerű elkezdeni és a beteg

állapotától, a laboratóriumi adatoktól függően csökkenteni. A kezelés folytatása a szülésig, s az esetek egy részében ezt követően is szükséges lehet (szoptatás nem ellenjavallt).

- Endokrin kontrollvizsgálat 4–6 hetente.
- A postpartum időszakban a betegség immunológiai okok miatt kiújulhat, ezért legalább 6 hónapon át ajánlatos a beteget követni.
- Amennyiben az euthyreosis nem érhető el gyógyszeres kezeléssel, műtét jön szóba.
- A BG-kórban szenvedő beteg újabb gyermeket, gyermekeket is vállalhat, a betegség önmagában nem indok a terhesség megszakítására.
- Fontos, hogy a BG-kóros beteg a gyermek vállalásakor teljes remisszóban legyen és a fiziológiás terhésekkel ellentétben a jódbevitelt ne erőltesse, ez ugyanis látszólagos gátlószer-rezisztenciát eredményezhet.
- Ha a családban autoimmun betegség fordult elő, akkor a gondozó orvosnak mindig gondolnia kell BG-kór, ill. más szervspecifikus autoimmun betegség lehetőségére.

A pajzsmirigyműködés laboratóriumi diagnosztikája terhesség alatt

Nem terhes állapotban pajzsmirigybetegség gyanúja esetén sTSH (szuperszenzitív, III. generációs TSH) meghatározással tájékozódhatunk a pajzsmirigyműködésről. Amennyiben a kapott érték magas, hypothyreosisról van szó, ha a normál tartomány alatt van, hyperthyreosis valószínű. A TSH-emelkedés mértéke jelzi a hypothyreosis súlyosságát. Alacsony TSH-érték esetén a hyperthyreosis diagnózisához a szabad hormonok (FT4, FT3) meghatározása is hozzátartozik. Az FT3 helyettesíthető össz-T3 méréssel, mert a T3-szintet a kötőfehérje-változások kevésbé befolyásolják.

Terhesség alatt a pajzsmirigyműködés diagnosztikája során a hormonszinteket befolyásoló két változással kell számolnunk. A hCG a TSH-hoz hasonló szerkezetű glycoprotein hormon, receptoruk is hasonló, ezért az első trimeszterben a nagyságrendekkel nagyobb koncentrációban jelen levő hCG a pajzsmirigysejtek TSH-receptorán stimuláló hatást vált ki. A normál tartományon belül megemelkedő pajzsmirigyhormon-szintek (FT4, FT3) a TSH-t szupprimálhatják, azaz az első trimeszterben alacsony TSH-szintet találhatunk valódi pajzsmirigy-dysfunctio nélkül is. Ezek alapján az első trimeszterben a hCG-csúcs idején a pajzsmirigy funkcionális állapotát nem a TSH-szint, hanem a TSH és a hCG együtt határozza meg. Terhesség alatt a pajzsmirigyműködés megítéléséhez a TSH-mérés nem elegendő, FT4- és FT3-meghatározás is szükséges. A másik

változás terhesség alatt a megemelkedő TBG-szint. Emiatt az össz-T4 és össz-T3 magas, diagnosztikára terhesben nem alkalmas, ezért terhesekben mindig a szabad hormon (FT4, FT3-) szinteket mérjük.

Az FT4 és FT3 meghatározására gyártott készletekkel terhesség alatt ugyanazon terhesekben mért eredmények csak közepes korrelációt mutatnak, esetenként nagy eltérések is lehetnek. Fontos, hogy adott intézményben egészséges terhespopuláción meghatározzák a használt módszerhez tartozó normál tartományt, mely a gyártó által megadottól eltérő lehet.

Hypothyreosis és terhesség

Mivel a thyroxinnak fontos szerepe van a központi idegrendszer fejlődése és normális működése szempontjából (cerebralis protein expressio, neuronális gének regulációja stb.), érthető, hogy az anyai hypothyreosis kezelése a terhesgondozás lényeges része. Az anyai hypothyreosis okai ismertek, magzati hypothyreosist okozhatnak az anyából átjutó TSH-receptor blokkoló antitestek, míg neonatalis hypothyreosist okozhat az anya súlyos jóddhiánya vagy autoimmun pajzsmirigybetegsége (ez esetben a peroxidáz elleni antitestek jelenléte a döntő).

Az anyai hypothyreosis infertilitást ill. számos terhességi szövődményt (abortus, halvaszületés, kis súlyú magzat stb.) okozhat. Az első trimeszter különösen figyelemre méltó (a magzati pajzsmirigy még nem működik): az anyai hypothyroxinaemia magzati ártalmat okozhat, ill. a gyermekkori intellektuális fejlődés szenved kárt. Az anyai hypothyreosis kezelése endokrinológus feladata (a substitúciós dózist emelni kell). Fontos tudni, hogy asszisztált reprodukció esetén a fokozott thyroxinigény hamarabb és intenzívebben jelentkezik. A rosszul kezelt anyák gyermekeinek IQ-ja csökkent lehet.

Szülés után a substitutio csökkentendő. Szükséges az újszülött fokozott megfigyelése, intellektuális fejlődésének figyelemmel kísérése.

Az anya szűrővizsgálata indokolt, ha az előzményben bármilyen anyai pajzsmirigybetegség, gyógyszeres kezelés, hypothyreosisra utaló klinikai tünet van, ill. ha az első gyermek congenitalis hypothyreosisban szenved.

Pajzsmirigy-göbök a terhesség alatt

Mérsékelten jóddhiányos területen a pajzsmirigy csak méretének növelésével tud alkalmazkodni a fokozott hormontermelés szükségletéhez. A szülést követően a pajzsmirigy mérete nem tér vissza a terhességet megelőző értékre, így a terheségek számának növekedésével a pajzsmirigy volumenének fokozatos növekedése

észlelhető. A terhesség a pajzsmirigy-göbök képződését is befolyásolja, új göbök gyakrabban képződnek, a meglévő göbök növekednek. Mérsékeltén jóddhiányos területen hazai felmérések szerint az első terhesség alatt 9%, a harmadik vagy további terhességek során 26% a göbök gyakorisága. Megfelelő jóddellátottságú területen a terhesség elején 15%-ban találhatók apró göbök, a gyakoriság 24%-ra nő a terhesség végére.

A pajzsmirigy-göbök terhesség alatti diagnosztikája annyiban különbözik a nem terhes állapothoz képest, hogy izotópvizsgálat nem végezhető. Így a fizikális vizsgálat, az ultrahang és a vékonytű aspirációs cytológia segítségével kell a diagnózist felállítani. Biopsziát a >1 cm-es göbökből tanácsos végzi, ennél kisebb göbméret esetén csak patológiás szerkezetű nyaki nyirokcsomók esetén szükséges az ultrahangvezérelt mintavételt megkísérelni.

Mai tudásunk szerint a pajzsmirigy-rák természetes lefolyását a terhesség nem befolyásolja. A terhesség elején diagnosztizált differenciált pajzsmirigy-rák esetén műtét mérlegelendő a második trimeszterben, de az halasztható a terhesség utáni időszakra is. Medullaris és anaplasticus rák esetén az anya érdeke a döntő.

A pajzsmirigy-göbök terhesség alatti felismerése céljából minden terhesnél történjék meg a pajzsmirigy tapintása, a kötelező belgyógyászati vizsgálat során ez az egyik leggyakrabban észlelhető fizikális eltérés. Pozitív tapintási lelet esetén endokrinológiai vizsgálat javasolt. Meglévő göbök esetén pajzsmirigyhormon adása szóba jön a göbnövekedés gátlására, ennek megítélése endokrinológus feladata.

Postpartum thyreoiditis

A ***postpartum thyreoiditis*** a szülést követő egy éven belül kialakuló átmeneti vagy végleges pajzsmirigy-dysfunctio. A betegség egy korábban is fennálló autoimmun thyreoiditis akut fázisa, ami a terhesség alatti immunszuppresszió szülést követő megszűnésével visszacsapásszerűen jelentkezik. A postpartum thyreoiditis patológiai alapja chronicus destruktív gyulladás, melyre a Hashimoto-thyreoiditishez hasonló chronicus lymphocytás infiltráció jellemző. A gyulladásos folyamat eredményeként a pajzsmirigy follicularis szerkezetű, ill. a follicularis hámsejtek pusztulnak.

A postpartum thyreoiditis arra hajlamos nőbetegekben alakul ki, a genetikailag meghatározott fogékonyságot bizonyos HLA haplotípusok (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5) gyakoribb előfordulása jelzi. A kórkép immunológiai hátterét mutatja továbbá az antithyreoid peroxidáz (anti-TPO) antitestek jelenléte. Ezeknek komplementaktiváló képességük miatt a pajzsmirigy-destrukcióban

lehet pathogenetikai szerepük, szemben a komplementrendszer nem aktiváló anti-thyreoglobulin antitestekkel. A megváltozott cellularis immunválaszt jelzi a magas CD4/CD8 arány. A betegség pathogenezisében újabban felmerült a fetalis microchimaerismus lehetséges szerepe is.

A postpartum thyreoiditis egészséges nőkben 5-10%-os, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedőkben 25%-os, anti-TPO pozitív egyéneknél 40%-os gyakorisággal alakul ki. Spontán vetélést követően is jelentkezhet, az ily módon kialakuló thyreoiditis gyakorisága nem ismert.

A postpartum thyreoiditis kezdetén 1-2 hónapig tartó, klinikailag enyhe hyperthyreosis okozhat panaszokat, a szülést követően átlagosan 6 hónappal fokozatosan hypothyreosis alakul ki, ami nemritkán súlyos klinikai tünetekkel jár. A betegségre a hyper- és hypothyreotikus tünetek váltakozása, enyhe, fájdalommentes struma hívhatja fel a figyelmet. A pajzsmirigyhormonok a jól ismert módon tükrözik a funkcionális állapotot, az anti-TPO rendszerint pozitív. Ultrahangvizsgálatkor az echoszegénység, szcintigráfia során a kórosan alacsony felvétel jellemző.

A postpartum thyreoiditis hosszútávú következményeit jelzik azok az adatok, melyek szerint a postpartum thyreoiditis lezajlása után egy évvel a betegek 20–30%-ában, a szülést követő 7. évben pedig mintegy 50%-ban definitív hypothyreosis alakul ki.

A hyperthyreotikus fázisban béta-blokkoló adása csökkentheti a tüneteket, thyreostaticum adása azonban ellenjavallt, szteroidkezelés az esetek túlnyomó többségében nem indokolt. Hypothyreotikus fázisban megfelelő dóziszú L-thyroxin adása szükséges.

Egy következő terhesség során a postpartum thyreoiditis 70%-os valószínűséggel ismétlődik, a betegség ill. ismétlődése közösségi ill. egyéni jódpótlással, L-thyroxin-kezeléssel nem előzhető meg, a szteroidkezelés pedig a betegség enyhe volta miatt nem indokolt.

Koraszülöttek transitoricus hypothyreosisa

Az anyai és a magzati pajzsmirigyműködés szoros összefüggést mutat, az anyai T4-szint meghatározó a magzati idegrendszer fejlődésében. A magzati életben a pajzsmirigyhormonok felelősek a corticalis neuronok számának meghatározásáért, a myelinisatio folyamatáért, a sejtproliferáció időzítéséért. E hormonok hiányában súlyos neuromotoros és mentális károsodás alakulhat ki.

A koraszülöttek átmeneti hypothyreosisa a betegek 70%-át érinti. Laboratóriumi jellemzői az alacsony serum T4-szint, a normális vagy alacsony TSH-érték

és a TRH-ra adott normális TSH-válasz. Az érintett koraszülött a visszatérő hasi distensio miatt nehezen táplálható, súlynövekedése lelassul. Állapotát mozgásszegénység, elhúzódó icterus és recidiváló tüdőbetegségek jellemzik.

A kezelés szükségességét illetően a nemzetközi szakirodalomban erősen megoszlanak a vélemények. A kezelést ellenzők szerint ez az állapot átmeneti, a 2-3. hónapra általában teljesen megszűnik. Az átmeneti hypothyreosis kezelése mellett érvelők pedig arra a vizsgálatra utalnak, amely igazolta a thyroxin-kezelés eredményességét az igen kis súlyú koraszülöttek körében. Ennek során a kétéves korban elvégzett utánvizsgálatkor a thyroxinnal kezelt betegekénél szignifikánsan magasabb intellektuális képességeket mértek, mint a nem kezelt koraszülöttek csoportjában.

A magzati hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy rendszer érése a terhesség végéig tart és az anyai-magzati pajzsmirigyműködés szorosan összefügg egymással. A koraszülöttek átmeneti hypothyreosisa igen gyakori állapot, melyet megfelelően beállított terápiával sikeresen lehet kezelni, így segítve elő a koraszülöttek későbbi normális neuromotoros és intellektuális fejlődését.

Megállapítások, ajánlások

1. A pajzsmirigybetegségek *prevalenciája* a diabetes mellituséval azonos ($\approx 5\%$), nőknél 5-6-szor gyakrabban fordulnak elő, mint férfiakban. A lakosság jódelátottságát jellemző mutatók egyértelműen jelzik, hogy Magyarország területének 80%-a enyhén-középsúlyosan jódiányos, ezért az ország legtöbb területén a napi jódbevitel növelése szükséges lenne. A pajzsmirigynek mind a túl-, mind az alulműködése befolyásolni képes nem csupán a fogamzást, hanem a terhesség további lefolyását is, sőt az anyák enyhe vagy mérsékelt jódiánya negatívan befolyásolhatja a magzat/csecsemő idegrendszerének fejlődését és a kialakuló szürkeállomány későbbi teljesítményét (az IQ alakulását) is!

2. Egyértelmű, hogy terhesség és szoptatás alatt a hazánkban jelenleg bevitt elemi jód mennyisége nem elegendő, nem felel meg a WHO által javasolt mennyiségnek. A várandós nőknek naponta **200-230 µg**, a szoptató anyáknak pedig **200-300 µg** elemi jódra lenne szükségük! A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság Pajzsmirigy Szekciójának ajánlása szerint terhesség és szoptatás alatt – az étrendi jódbevitelen kívül – minden nőnek napi **150 µg** kiegészítő jódbevitelre van szüksége, mely történhet jódtabletta, jódot tartalmazó ásványvíz vagy jódtartalmú terhességi multivitamin formájában.

3. Az újszülöttek TSH-szűrése több mint húsz éve az egész országra kiterjed. Kétmillió vizsgálat eredménye alapján a congenitalis hypothyreosis gyakorisága

1/3500 körülnek tekinthető.

A hormonpótlás korai alkalmazása megelőzi a testi és intellektuális (IQ) retardációt. A hosszú távú követés azt mutatja, hogy az újszülöttkorban kiszűrt és kezelésbe vett congenitalis hypothyreosis esetén az IQ-értékek olyanok, mint az átlagpopulációé. Szignifikáns különbség található azonban a korábban szubsztituált (7–13. versus 14–26. naptól), illetve az enyhébb esetekben (első T_4 érték 3 μg feletti). Bevált a 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kezdő thyroxin adag, de a központi szabályozás érzékenységének elhúzódó érése miatt a pótló adag finomabb beállításában a szabad T_4 -szint alakulását kell inkább figyelni, mintsem a TSH-ét.

4. Az anyai hyper- és hypothyreosis korszerű diagnosztikája és kezelése terhesség alatt is hozzáférhető. Egyik állapot sem képezi a terhesség megszakítását, a beteget a progresszív ellátás csúcspontjába kell irányítani, ahol endokrinológus szakkonziliárius bevonásával kell a beteggel foglalkozni. A szülésznek a várandós nők gondozása során a jellegzetes tünetek és panaszok esetén gondolniuk kell a pajzsmirigyműködés zavarainak lehetőségére, a pajzsmirigy fizikális vizsgálata és a pajzsmirigyöbök felismerése pedig a belgyógyász szakorvosok feladatai közé tartozik.

5. Anyai pajzsmirigybetegség által okozott magzati hyperthyreosis jelei a magzati tachycardia, intrauterin retardatio, magzati struma. Euthyreoid anyában is előfordulhat, gondolni kell rá ablatióval kezelt BG-kór (műtét, ^{131}J izotóp kezelés), az előzményben szereplő magzati vagy újszülöttkori hyperthyreosis, vagy magas anyai TSH-receptor antitest (TRAb) szint esetén.

6. Gyakorlati szempontból jelentős, hogy a szülést követően mintegy 10–15%-os gyakorisággal rendszerint tünetmentes (latens) vagy csak minimális tünetekkel járó *postpartum thyreoiditis* lép fel, átmeneti, enyhe hyper- és/vagy hypothyreosis. Ezen esetek 20–30%-ában már 1 év múlva, 40–50%-ában pedig 7 év múlva állandó hypothyreosis alakulhat ki. Ez elsősorban azoknál a nőknél várható, akiknek a szérumában már az első trimeszter folyamán pajzsmirigy-spe-cifikus antitestek (anti-TPO, anti-Tg) mutathatók ki. Ezért e vizsgálatokat minden „strumás” és pajzsmirigy-dysfunctió s várandós nő esetében tanácsos elvégezni.



Dr. Papp Zoltán
egyetemi tanár,
az I. Sz. Szülészeti

Jegyzet

Jegyzet

Jegyzet

*A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának kiadványai*

1. *„A placenta pathomorphológiája és ultrahangdiagnostikája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 1. (1991. október 3.)
2. *„A cerebrospinalis malformatiók praenatalis szűrése és diagnostikája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 2. (1991. december 12.)
3. *„A Down-syndroma praenatalis szűrése és diagnostikája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 3. (1992. február 6.)
4. *„A vesék és a vizeletvezetőrendszer rendellenességeinek praenatalis és újszülötthori szűrése, diagnostikája és terápiája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 4. (1992. május 27.)
5. *„Az idő előtti burokrepedés”*
Baross utcai Szülészeti Esték 5. (1992. szeptember 17.)
6. *„A méhnyakrák szűrése, diagnostikája és terápiája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 6. (1992. december 10.)
7. *„A molekuláris genetika klinikai alkalmazása”*
Baross utcai Szülészeti Esték 7. (1993. február 11.)
8. *„A postmenopausalis osteoporosis”*
Baross utcai Szülészeti Esték 8. (1993. május 13.)
9. *„A méhnyak zárófunkciója. Méhszájzárás, méhszájérelés és méhnyaktágítás”*
Baross utcai Szülészeti Esték 9. (1993. szeptember 30.)
10. *„Az endometrium-carcinoma diagnostikája és terápiája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 10. (1993. december 16.)
11. *„A szülészeti-nőgyógyászati anesztézia aktuális kérdései”*
Baross utcai Szülészeti Esték 11. (1994. február 10.)
12. *„A méhen kívüli terhesség modern diagnostikája és terápiája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 12. (1994. május 12.)
13. *„A hypoxiás magzat és újszülött”*
Baross utcai Szülészeti Esték 13. (1994. október 13.)
14. *„A vulva és a vagina rosszindulatú daganatainak elváltozásai”*
Baross utcai Szülészeti Esték 14. (1994. december 15.)
15. *„Szülészeti infektológia”*
Baross utcai Szülészeti Esték 15. (1995. február 16.)
16. *„Nőgyógyászati infektológia”*
Baross utcai Szülészeti Esték 16. (1995. május 18.)
17. *„Az endometriosis diagnostikája és terápiája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 17. (1995. szeptember 28.)
18. *„A petefészekrák diagnostikája és terápiája”*
Baross utcai Szülészeti Esték 18. (1995. december 14.)
19. *„A neonatológia aktuális kérdései”*
Baross utcai Szülészeti Esték 19. (1996. február 15.)
20. *„A sikertelen terhesség”*
Baross utcai Szülészeti Esték 20. (1996. május 16.)
21. *„Haematológiai szövődmények terhességben és a szülés alatt”*
Baross utcai Szülészeti Esték 21. (1996. szeptember 26.)
22. *„A daganatos beteg szupportív kezelése és pszichoszociális támogatása”*
Baross utcai Szülészeti Esték 22. (1996. december 12.)
23. *„A transzplantáció szülészeti vonatkozásai”*
Baross utcai Szülészeti Esték 23. (1997. február 13.)
24. *„Hüvelyi műtétek”*
Baross utcai Szülészeti Esték 24. (1997. május 15.)
25. *„A fogamzásgátlás aktuális kérdései”*
Baross utcai Szülészeti Esték 25. (1997. szeptember 25.)
26. *„A szülés alatti észlelés és a per vias naturales szülés vezetése”*
Baross utcai Szülészeti Esték 26. (1997. december 11.)

27. „*A terhességi hypertonia, praeclampsia és eclampsia*”
Baross utcai Szülészeti Esték 27. (1998. február 12.)
28. „*Perinatalis pathologia*”
Baross utcai Szülészeti Esték 28. (1998. május 28.)
29. „*A tüdő betegségei terhesség és szülés alatt*”
Baross utcai Szülészeti Esték 29. (1998. szeptember 24.)
30. „*A szüléset-nőgyógyászat pszichoszociális vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 30. (1998. december 10.)
31. „*A szüléset-nőgyógyászat és a neonatologia szív- és érsebészeti vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 31. (1999. február 25.)
32. „*Chemoterapia a szüléset-nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 32. (1999. május 6.)
33. „*Többes fogamzás - többes terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 33. (1999. szeptember 30.)
34. „*Sexologia az új évezred küszöbén*”
Baross utcai Szülészeti Esték 34. (1999. december 9.)
35. „*Vitatott kérdések a szülészetben*”
Baross utcai Szülészeti Esték 35. (2000. február 10.)
36. „*Vitatott kérdések a nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 36. (2000. május 11.)
37. „*Genetikai tanácsadástól a praeimplantációs diagnosztikáig: 10 éves a klinika genetikai szolgáltatása*”
Baross utcai Szülészeti Esték 37. (2000. szeptember 28.)
38. „*A szüléset-nőgyógyászat jogi vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 38. (2000. december 7.)
39. „*Eredmények az intenzív újszülöttellátásban: 25 éves a Neonatális Intenzív Centrum (NIC) klinikánkon*”
Baross utcai Szülészeti Esték 39. (2001. február 15.)
40. „*Sürgősségi ellátás a szüléset-nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 40. (2001. május 10.)
41. „*Diabetes és terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 41. (2001. szeptember 27.)
42. „*Új szülészeti trendek a szüléset-nőgyógyászati ellátásban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 42. (2001. december 13.)
43. „*Fiatalkoriak sexualis felvilágosítása és hormonális fogamzásgátlása*”
Baross utcai Szülészeti Esték 43. (2002. február 14.)
44. „*Az urogynecologia aktuális kérdései*”
Baross utcai Szülészeti Esték 44. (2002. május 16.)
45. „*A szüléset-nőgyógyászat immunológiai vonatkozásai*”
Baross utcai Szülészeti Esték 45. (2002. szeptember 26.)
46. „*Palliatív kezelés a szüléset-nőgyógyászatban*”
Baross utcai Szülészeti Esték 46. (2002. december 12.)
47. „*Epilepsia és terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 47. (2003. február 13.)
48. „*A terhesgondozás hazai gyakorlatának aktuális kérdései*”
Baross utcai Szülészeti Esték 48. (2003. május 15.)
49. „*A polycystás ovarium (PCO) syndroma*”
Baross utcai Szülészeti Esték 49. (2003. szeptember 25.)
50. „*Geronto-gynaecologia. Az idős nőbetegek interdisciplináris ellátása*”
Baross utcai Szülészeti Esték 50. (2003. december 11.)
51. „*Szülészeti sepsis a 21. században*”
Baross utcai Szülészeti Esték 51. (2004. február 12.)
52. „*Pajzsmirigy és terhesség*”
Baross utcai Szülészeti Esték 52. (2004. május 13.)

(A kiadványok a klinika titkárságán beszerezhetők)