

بسمه تعالی

کم کاری مادرزادی غده تیروئید و تشخیص علائم آن به سادگی



محل قرار گیری غده تیروئید در ناحیه جلو گردن

رشد و تکامل طبیعی غده تیروئید جنین و تولید هورمون تیروئید، برای تکامل مغز در دوران زندگی جنینی و پس از آن حیاتی است. غلظت هورمون‌های تیروئید در گردش خون جنین در نیمه اول بارداری پائین است. در طی این دوران جنین به‌طور کامل وابسته به هورمون تیروئید مادر است که از جفت عبور نموده و به جنین می‌رسد. تولید تیروگلوبولین در هفته ۴ الی ۶، احتباس ید در هفته ۸ الی ۱۰ و تولید هورمون‌های تیروئید (تیروکسین و به نسبت کمتر تری یدو تیرونین) در غده تیروئید جنین در هفته ۱۲ حاملگی شروع می‌شوند. به‌طور کلی محور هیپو تالاموس- هیپوفیز - تیروئید جنین عملکرد خود را از نیمه‌های بارداری شروع نموده و در اواخر بارداری و بهنگام تولد به تکامل می‌رسد. کمبود هورمون تیروئید در طی دوران زندگی جنینی و یک سال اول بعد از تولد، با طیف وسیعی از اختلال‌های عصبی- روانی (Neuropsychological disorders) توأم است. ارتباط بین عدم وجود غده تیروئید یا اختلال عملکرد آن با عقب‌ماندگی ذهنی مقوله شناخته‌شده بسیار قدیمی است اما توصیف دقیق تظاهرات بالینی کم‌کاری شدید غده تیروئید که به آن کرتنیسم می‌گویند، اولین بار توسط Sir William Osler در سال ۱۸۹۷ میلادی صورت گرفت. حدود یک قرن پیش تأثیر عصاره تیروئید در برطرف نمودن علائم فیزیکی کم‌کاری مادر زادی غده تیروئید به اثبات رسید. با این وجود عقب‌ماندگی ذهنی این بیماران غیرقابل بازگشت بوده زیرا به علت تأخیر در تشخیص، درمان نیز با تأخیر و پس از گذشت زمان بحرانی رشد و تکامل مغز صورت می‌گرفت.

با شروع برنامه غربالگری کم‌کاری مادر زادی تیروئید نوزادان که منجر به شناخت زودرس مبتلایان در روزهای اول بعد از تولد و بلافاصله شروع درمان آن‌ها می‌گردد، عقب‌ماندگی ذهنی ناشی از این بیماری تحت کنترل درآمده است.

شیوع کم کاری مادر زادی تیروئید تا قبل از دوران غربالگری عمومی که تنها بر اساس یافته‌های بالینی کشف می‌شدند یک مورد در ۵ الی ۱۰ هزار تولد متغیر بود... اولین برنامه غربالگری کم کاری مادر زادی تیروئید در سال ۱۹۷۴ میلادی در کبک کانادا آغاز شد. در اولین گزارش این برنامه که ۱۷۵۰۰۰ نوزاد را مورد غربالگری قرار داده بود میزان بروز بیماری به‌طور تقریبی یک مورد در هر ۶۰۰۰ تولد تخمین زده شد. با گسترش برنامه غربالگری در کشورهای صنعتی، شرق اروپا، آمریکای جنوبی، آسیا و آفریقا میلیون‌ها نوزاد سالانه مورد غربالگری برای کم کاری مادر زادی تیروئید قرار می‌گیرند. شیوع کم کاری مادر زادی تیروئید در کشورهای مختلف دنیا متفاوت بوده که ناشی از تأثیر میزان ید دریافتی مادران، تفاوت‌های نژادی، عوامل ژنتیکی و روش‌های غربالگری بکار گرفته می‌تواند باشد. به‌طور کلی شیوع کم کاری مادرزادی تیروئید در یک منطقه با میزان ید رسانی در آن منطقه ارتباط نزدیک و مستقیم دارد. میزان بروز کم کاری مادر زادی تیروئید در آمریکا یک مورد در ۳۵۰۰ الی ۵۰۰۰ نوزاد، در اروپا یک مورد در ۳۰۰۰ تولد، در سوئد یک مورد در ۶۶۰۰ الی ۷۳۰۰ تولد و در ژاپن یک مورد در ۵۷۰۰ تولد گزارش شده است. به‌طور کلی شیوع این بیماری در آسیای تبارها بیشتر بوده و در یونان یک مورد در ۸۰۰ تولد نوزاد زنده گزارش گردیده است.

اولین مطالعه غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در ایران توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۶۶ و قبل از اجرای برنامه غنی‌سازی نمک با ید در تهران و دماوند صورت گرفت ولی در سال ۱۳۶۸ به علت تعداد زیاد موارد فراخوان متوقف گردید. در این مطالعه اولیه میزان بروز بیماری یک مورد در هر ۱۰۰۰ نوزاد متولدشده به دست آمد که ۳ تا ۴ برابر میزان بروز آن در کشورهای پیشرفته جهان بود. با توجه به اینکه این مطالعه قبل از برنامه ید رسانی در کشور صورت گرفته بود احتمال می‌رفت که کمبود ید علت افزایش موارد فراخوان باشد. در سال ۱۳۷۲ هم‌زمان با شروع برنامه ید رسانی همگانی مطالعه مشابهی در شیراز و ۵ شهر اطراف آن صورت گرفت که در این مطالعه نیز میزان بروز کم کاری مادر زادی تیروئید یک مورد در هر ۱۴۳۳ نوزاد متولدشده بود. با افزایش ید مصرفی خانوارهای ایرانی و اصلاح کمبود ید جامعه نیاز به شروع مجدد برنامه غربالگری کم کاری مادر زادی تیروئید احساس گردید و مرحله اول این طرح در سال ۱۳۷۶ در ۵ بیمارستان دولتی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به مرحله اجرا درآمد که در طی ۱۴ ماه حدود ۳۰۰۰ نوزاد مورد غربالگری قرار گرفتند که منجر به کشف ۳ مورد کم کاری مادرزادی تیروئید گردید. در مجموع بر اساس مطالعات اولیه غربالگری در تهران شیراز و اصفهان میانگین بروز کم کاری مادر زادی تیروئید در کشور یک مورد در هر ۱۰۰۰ تولد نوزاد زنده تخمین زده شد.

شیوع بالای بیماری، عوارض جبران‌ناپذیر مغزی بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع که تنها با غربالگری دوران نوزادی قابل پیشگیری است و از طرف دیگر مقرون‌به‌صرفه بودن اجرای برنامه در کشور مسئولین وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی را بر آن داشت تا برنامه غربالگری را در سطح ملی به اجرا درآورند. لذا با استفاده از نتایج و تجارب به‌دست‌آمده طرح غربالگری کم کاری مادر زادی تیروئید در سطح کشور به‌عنوان یک برنامه ملی طراحی گردید و در سال ۱۳۸۲ در اولین برنامه کشوری به‌طور آزمایشی در استان‌های اصفهان، بوشهر و شهر شیراز اجرا شد و نهایتاً از سال ۱۳۸۴ این برنامه در سیستم سلامت کشور ادغام شده است. از زمان اجرای برنامه در سطح ملی تا آبان ماه سال جاری مجموعاً شش میلیون و هفتصد هزار نوزاد (۴۹ درصد نوزاد دختر و ۵۱ درصد نوزاد پسر) تحت غربالگری قرار گرفته که پانزده هزار نفر آزمودن غربالگری مثبت داشته و اقدامات تشخیصی و درمانی بر طبق دستورالعمل کمیته علمی کشوری برای آنان انجام شده است. این برنامه در مجموع حدود ۹۵ درصد زایمان‌های شهری و روستایی را تحت پوشش قرار داده و میزان فراخوان برنامه ۲/۹ در صد است.

تقسیم‌بندی کم کاری مادر زادی غده تیروئید

همانند کم کاری اکتسابی غده تیروئید، نوع مادرزادی آن را نیز می‌توان به‌صورت کم کاری اولیه (اختلال در خود غده تیروئید)، ثانویه (اختلال در غده هیپوفیز) و ثالثی (اختلال در غده هیپوفیز تالاموس) تقسیم‌بندی نمود. کم کاری مادرزادی غده تیروئید می‌تواند به‌صورت گذرا و یا دائم باشد. نوع اولیه و دائم شایع‌ترین نوع کم کاری مادر زادی غده تیروئید نوزادان بوده و در حقیقت شایع‌ترین اختلال مادر زادی سیستم غدد درون‌ریز بدن هست. حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد علت کم کاری مادرزادی دائم غده تیروئید به‌صورت تک‌گیر و ناشی از اختلال تکاملی غده تیروئید تحت عنوان دیسژنری تیروئید است. این عنوان عدم وجود کامل یا تشکیل ناقص و

تیروئید نابجا (Ectopic) را شامل می‌شود. ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد ناشی از اشکال در تولید هورمون‌های تیروئید (Dyshormogenesis) است. این اختلال می‌تواند در هر مرحله از تولید هورمون تیروئید از انتقال ید تا تشکیل تیروگلوبولین اتفاق افتد. این اختلال‌ها به‌صورت توارثی انتقال یافته و در ازدواج‌های فAMILIAL شیوع بیشتری دارند. کم‌کاری دائمی غده تیروئید با منشأ مرکزی (اختلال در هیپوتالاموس یا هیپوفیز) بسیار نادر بوده و معمولاً یک در ۵۰۰۰۰ نوزاد را مبتلا می‌کند. این نوع از کم‌کاری مادر زادی غده تیروئید همیشه با کمبود سایر هورمون‌های غده هیپوفیز یا هیپوتالاموس تالاموس توأم است. انواع گذرای کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید در مناطق دچار کمبود متوسط تا شدید ید شیوع دارند. در مناطق با دریافت ید کافی کم‌کاری گذرای غده تیروئید نوزادان می‌تواند ناشی از دریافت داروهای ضد تیروئید یا مواد حاجب رادیوگرافی توسط مادر در طی بارداری و یا استفاده از ضد عفونی‌کننده‌های حاوی ید مثل بتادین به‌نگام زایمان باشد. داروهای ضد تیروئید به‌سرعت از خون پاک‌شده بنابراین سطح تیروتروپین (TSH) و تیروکسین آزاد این نوزادان در مرحله فراخوان (Recall) در محدوده طبیعی خواهند بود. انتقال آنتی‌بادی‌های مهارکننده TSH مادر به جنین نیز یک علت نادر کم‌کاری گذرای غده تیروئید نوزاد است که تنها ۱ تا ۲ درصد موارد را شامل می‌شود. چون این آنتی‌بادی‌ها به آهستگی از جریان خون نوزاد پاک می‌شوند لذا در مرحله فراخوان ممکن است نوزاد هنوز دچار کم‌کاری تیروئید باشد.

تظاهرات بالینی کم‌کاری مادر زادی غده تیروئید

تنها معدودی از نوزادان مبتلا به کم‌کاری مادر زادی غده تیروئید به‌نگام تولد یا در مرحله فراخوان علائم و نشانه‌های بالینی کم‌کاری تیروئید را بروز می‌دهند که شامل تأخیر در به دنیا آمدن، درشت پیکری، باز بودن فونتا نل خلفی، یرقان و تأخیر در تکامل سیستم اسکلتی هستند. درصد کمی از نوزادان دارای گواتر می‌باشند. سایر علائم و نشانه‌ها شامل اشکال در تغذیه، هیپوترمی، لتارژی، یبوست، یرقان طول کشیده دوران نوزادی، اتساع شکم، فتق نافی، پوست خشک، زبان بزرگ، گریه خشن و ظاهر پف‌آلود می‌باشند (شکل ۱).

در صورت شک بالینی به کم‌کاری مادر زادی غده تیروئید نوزادان، بلافاصله اندازه‌گیری TSH و تیروکسین آزاد حتی اگر نوزاد به‌نگام تولد تحت غربالگری قرار گرفته باشد، انجام‌شده و تا آماده شدن جواب نوزاد تحت درمان با قرص تیروئید قرار می‌گیرد. نوزادان مبتلا به نوع مرکزی کم‌کاری مادر زادی غده تیروئید معمولاً دچار کاهش قند خون یا هیپو گلیسمی یا آلت تناسلی کوچک (میکرو پنیس) و بیضه‌های نهفته می‌باشند. وجود اختلال تکاملی مثل شکاف کام یا لب‌شکری و هیپو پلازی عصب اپتیک نیز ممکن است حاکی از اختلال در غده هیپوفیز باشند.



شکل ۱: نوزاد مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید با چهره پف‌آلود، زبان بزرگ، اتساع شکم و فتق نافی

ارزیابی‌های تشخیصی کم کاری مادر زادی غده تیروئید

غربالگری برای کم کاری مادر زادی تیروئید تنها راه رسیدن به تشخیص زودهنگام نوزادان مبتلا است. در برنامه غربالگری ملی ایران، نمونه خون از پاشنه پای نوزاد در روز ۳ الی ۵ بعد از تولد روی کاغذ فیلتر قرار داده می‌شود. کاغذ آغشته به نمونه خون نوزاد از طریق اداره پست به آزمایشگاه مرجع واقع در مرکز هر استان ارسال می‌گردد و در آنجا TSH نمونه خون موجود در کاغذ پالایه اندازه‌گیری می‌شود. چنانچه غلظت TSH بیشتر از ۵ میلی یونیت در لیتر باشد نوزاد هر چه سریع‌تر فراخوان شده و یک نمونه خون وریدی برای اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید جهت تأیید تشخیص از وی گرفته می‌شود. نوزادان دچار کم کاری اثبات‌شده تیروئید تحت درمان مناسب قرار گرفته و برای ارزیابی‌های تخصصی جهت تعیین علت بیماری نیاز به انجام اولتراسونوگرافی ناحیه گردن، اسکن تیروئید و رادیوگرافی از زانوها خواهند داشت.

درمان کم کاری مادرزادی تیروئید

تمام نوزادان دچار کم کاری مادر زادی غده تیروئید باید هر چه سریع‌تر با تجویز هورمون تیروئید مقادیر هورمون‌های تیروئید خون آن‌ها در محدوده طبیعی قرار گیرد. هدف درمان طبیعی نمودن غلظت تیروکسین سرم نوزاد در طی ۲ هفته و TSH در طی یک ماه است. مقدار اولیه قرص لوتیروکسین ۱۰ تا ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد بوده که پس از خرد نمودن قرص پودر آن در آب یا شیر مادر حل شده و به نوزاد خورانده می‌شود. از مصرف هم‌زمان ترکیبات آهن و مکمل‌های غذایی با قرص لوتیروکسین باید اجتناب نمود. در صورت استفاده از دوزهای بالاتر (۱۲ تا ۱۷ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد) غلظت سرمی تیروکسین در طی ۳ روز و TSH در طی ۲ هفته به مقادیر هدف درمانی می‌رسند. با اندازه‌گیری تیروکسین آزاد سرم نوزاد یک هفته پس از شروع درمان می‌توان افزایش مناسب غلظت سرمی آن را ارزیابی نمود. در طول ۳ سال اول درمان غلظت سرمی تیروکسین کلی و آزاد باید در محدوده بالای مقادیر طبیعی و TSH در مقادیر پائین طبیعی حفظ شوند.

پی گیری کم کاری مادر زادی غده تیروئید

معاینات بالینی شامل ارزیابی رشد و نمو در طی ۳ سال اول شروع درمان باید هرچند ماه یک‌بار انجام شوند. نوزادان دچار کم کاری مادر زادی غده تیروئید در معرض خطر ابتلا به ناهنجاری‌های مادر زادی هستند (حدود ۱۰ درصد در مقایسه با ۳ درصد نوزادان

سالم). ناهنجاری‌های قلبی-عروقی شامل تنگی شریان ریوی، سوراخ بین دهلیزها یا بطن‌های قلب شایع‌ترین این ناهنجاری‌ها می‌باشند.

در طول پی‌گیری غلظت تیروکسین سرم و TSH به شرح زیر اندازه‌گیری می‌شوند:

۱. در هفته ۲ و ۴ بعد از شروع درمان
 ۲. سپس به فواصل یک تا دو ماه در ۶ ماه اول زندگی
 ۳. هر ۳ تا ۴ ماه بین ۶ ماهگی تا ۳ سالگی
 ۴. هر ۶ تا ۱۲ ماه تا کامل شدن رشد
 ۵. ۴ هفته پس از هرگونه تغییر در دوز لوتیروکسین
- علیرغم اهمیت درمان به‌موقع و تداوم درمان کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید که لزوم پی‌گیری مستمر این بیماران را ایجاب می‌کند، گزارش‌هایی حتی از کشورهای پیشرفته دنیا وجود دارد که مؤید کوتاهی در درمان و مراقبت نوزادان و کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی غده تیروئید است که نتیجه آن کاهش بهره‌هوشی و درجات مختلف عقب‌ماندگی ذهنی به‌ویژه در دوران نوجوانی و جوانی است. به‌منظور پیشگیری از بروز هرگونه اختلال و کوتاهی در درمان صحیح این بیماران، آموزش والدین در جهت چگونگی مراقبت و پی‌گیری درمان فرزندان‌شان از ضروریات است.