

ترجمه: از کتاب هاریسون 21- 2202
 دکتر محمدحسن هدایتی امامی متخصص داخلی - غدد
 دکتر البرز هدایتی امامی - متخصص داخلی

کم کاری تیروئید - بخش ۱

کمبود یُد	
بیماری های ارتشاحی	
آمیلوئیدوز	
سارکوئیدوز	
هموکروماتوز	
اسکلرودرمی	
سیستینوز	
تیروئیدیت رایدل	
بیان بیش از اندازه deiodinase نوع ۳ در هماتزیوم شیرخواران و سایر	
کم کاری موقتی	
تیروئیدیت خاموش از جمله تیروئیدیت پس از زایمان	
تیروئیدیت تحت حاد	
قطع مصرف دوز فوق فیزیولوژیک تیروکسین در فردی که غده تیروئید سالمی دارد	
پس از درمان با یُد ۱۳۱ یا پس از برداشتن ناقص غده تیروئید در بیماری گریوز	
کم کاری ثانویه	
کم کاری هیپوفیز	
تومورها	
جراحی هیپوفیز یا پرتودرمانی هیپوفیز	
بیماری های ارتشاحی	
سندرم شیهان	
تروما	
اشکال ژنتیک کمبود مرکب چند هورمون هیپوفیز	
کمبود یا بی اثری منفرد TSH	
درمان با Bexarotene	
بیماری های هیپوتالاموس	
تومورها	
تروما	
بیماری های ارتشاحی	
ایدیوپاتییک	

کمبود یُد، علت شایع کم کاری تیروئید در جهان است. در مناطق سرشار از یُد، شایع ترین علت کم کاری تیروئید، یکی بیماری خود ایمنی تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو) است و دیگری کم کاری یاتروژنیک (ناشی از درمان پرکاری ها). جدول (۱)

جدول ۱ - علت های کم کاری تیروئید

کم کاری اولیه

کم کاری خود ایمنی

تیروئیدیت هاشیموتو
 تیروئیدیت آتروفیک

یاتروژنیک

درمان با یُد ۱۳۱
 برداشتن ناقص یا کامل تیروئید
 پرتودرمانی گردن برای لنفوم یا سرطان های دیگر

داروها

یُد اضافی (از جمله مواد حاجب یُددار)
 آمیودارون
 لیتیوم
 داروهای ضد تیروئید
 پارآمینوسالسیلیک اسید
 انترفرون آلفا و سیتوکین های دیگر
 آمینوگلو تیمید
 مهارکننده های تیروزین کیناز (مثل سونیتینیب)
 مهارکننده های ایستگاه ایمنی (مثل ایمیلی موماب، نیولوماب، پمبرولیزوماب)

کم کاری مادرزادی تیروئید

فقدان تیروئید، تیروئید نابجا
 اختلال در هورمون سازی
 جهش در گیرنده TSH

کم کاری مادرزادی تیروئید شیوع

از هر ۲۰۰۰ الی ۴۰۰۰ نوزاد، تقریباً یک نفر دچار کم کاری تیروئید است. در بسیاری از کشورهای جهان از جمله در کشورمان، نوزادان را از این نظر غربالگری می کنند. ممکن است موقتی باشد. نوزاد مادرانی که دارای آنتی بادی های بلوک کننده گیرنده TSH (TSH-R)، یا تحت درمان با داروهای ضد تیروئید هستند، ممکن است دچار کم کاری موقتی تیروئید شوند. ولی اکثریت نوزادانی که کم کاری مادرزادی تیروئید دارند، بیماریشان دائمی است. علت های کم کاری مادرزادی تیروئید عبارتند از دیسژنزی غده تیروئید در ۶۵٪ موارد، اختلال ژنتیک در هورمون سازی در ۳۰٪ موارد، و دخالت آنتی بادی بلوک کننده TSH-R در ۵٪ موارد. دختران دوبرار بیش از پسران گرفتار این بیماری می شوند. اکنون هر چند وقت یکبار جهش های تازه ای می یابند که موجب کم کاری مادرزادی تیروئید می شود؛ لیکن هنوز در اکثریت موارد علت شناخته شده ای نیافته اند، ایدیوپاتیک است. در کل جهش های مسبب کم کاری تیروئید را می توان به صورت زیر دسته بندی کرد:

(۱) - کم کاری مرکزی تیروئید، ناشی از ناهنجاری هائی در تکوین هیپوتالاموس-هیپوفیز در دوره جنینی، یا حذف بخش های اختصاصی راه هورمونی TRH / TSH.

(۲) - ناهنجاری در تکوین غده تیروئید در دوره جنینی یا دیسژنزی (۳) - ناهنجاری در سنتز هورمون تیروئید و آماده کردن آن، یا دیس هورمونوزن. جدول ۲

پیش از آنکه غده تیروئید جنین شروع به هورمونسازی بکند، مقداری از هورمون های تیروئید مادر از جفت می گذرد و تا اندازه ای نیازهای جنین مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید را تامین می کند.

نمای بالینی

اکثریت نوزادان در هنگام تولد طبیعی به نظر می رسند. با برنامه غربالگری بیوشیمیائی اکنون دیگر کمتر پیش می آید که از روی نمای بالینی به این تشخیص برسند. نمای بالینی کم کاری مادرزادی تیروئید عبارتند از: یرقان طولانی، اشکال در تغذیه، هیپوتونی، زبان بزرگ، تاخیر

جدول ۲ - نمونه هائی از علت های ژنتیکی کم کاری مادرزادی تیروئید

PROP-1	
نوع کم کاری تیروئید	کم کاری مرکزی تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب

عواقب و تظاهرات	کمبودهای مرکب چند هورمون هیپوفیز، از جمله کمبود TSH و حفظ ACTH
PIT-1	
نوع کم کاری تیروئید	کم کاری مرکزی تیروئید
توارث	هوموزیگوت یا هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	کمبودهای مرکب هورمون رشد، پرولاکتین و TSH
IGSF-1	
نوع کم کاری تیروئید	کم کاری مرکزی تیروئید
توارث	وابسته به X با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	حذف بیان گیرنده HST، بزرگ شدن بیضه
TSH β	
نوع کم کاری تیروئید	کم کاری مرکزی تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	کمبود TSH
TTF-1 (TITF-1)	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	درجات مختلف هیپوپلازی تیروئید، کره آنتوز، مشکلات ریوی
TTF-2 (FOX-1)	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	دیسژنزی تیروئید، آترزی کونئال، موهای سیخ سیخی

توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	نقص در آلی شدن
DUOXA2	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیس هورمونوزنز تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	نقص در آلی شدن
Thyroid peroxidase	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیس هورمونوزنز تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	نقص در آلی شدن یُد
Thyroglobulin	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسهورمونوزنز تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	نقص در سنتز هورمون تیروئید
Pendrin (SLC26A4)	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسهورمونوزنز تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	سندرم Pendred: کری حسی عصبی، نقص نسبی در آلی شدن در تیروئید
Dehalogense 1 (IYD)	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسهورمونوزنز تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	ناتوانی در استفاده مجدد از یُد

رشد استخوانی، و فتق نافی. نکته بسیار مهمی را به خاطر بسپارید: تاخیر در تشخیص عواقب بدی دارد، موجب خرابی دائمی دستگاه عصبی می شود. کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید ممکن است نماهای تیپیک کم کاری تیروئید در بزرگسالان را هم داشته باشند (جدو ۳). نوزاد ممکن است نقص هائی دیگر در سایر دستگاه های بدن، مخصوصاً در قلب داشته باشد. فراوانی این نقص ها در کودکان مبتلا به کم کاری مادرزادی تیروئید، چهار بار بیشتر است.

تشخیص و درمان

تاخیر در تشخیص کم کاری مادرزادی تیروئید، موجب عواقب وخیم در دستگاه عصبی می شود؛ به همین دلیل برنامه غربالگری نوزادان از نظر کم کاری تیروئید اجراء می شود. برای اینکار عموماً از

PAX- 8	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	دیسژنزی تیروئید، ناهنجاری های کلیه
NKX2-1	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	دیسژنزی تیروئید، ناهنجاریهای مغز و ریه
NKX2-5	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	دیسژنزی تیروئید، ناهنجاری های قلب
GLIS3	
نوع کم کاری تیروئید	دیسژنزی اولیه تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	دیسژنزی تیروئید، دیابت نوزادی، ناهنجاری های چهره
JAG-1	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت
عواقب و تظاهرات	دیسژنزی تیروئید، سندرم Alagille نوع ۱، ناهنجاری های قلب
TSH receptor	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیسژنزی و دیسهورمونوزنز تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	مقاومت نسبت به TSH
Gsa (Albright hereditary osteodystrophy)	
نوع کم کاری تیروئید	دیس هورمونوزنز اولیه تیروئید
توارث	هتروزیگوت با حذف فعالیت، از پدر
عواقب و تظاهرات	مقاومت نسبت به TSH
Na+/I- symporter (SLC5A5)	
نوع کم کاری تیروئید	دیس هورمونوزنز اولیه تیروئید
توارث	هوموزیگوت مغلوب
عواقب و تظاهرات	ناتوانی در انتقال یُد
DUOX2 (THOX2)	
نوع کم کاری تیروئید	اولیه، دیس هورمونوزنز تیروئید

جدول ۳ - علائم و نشانه های کمکاری تیروئید (به ترتیب فراوانی)

علائم	نشانه ها
خستگی، ضعف	پوست خشک و زبر
خشکی پوست	سردی انتهاها
احساس سرما	چهره، و دست و پای پف آلود (میکرودم)
ریزش مو	آلوپسی منتشر
اختلال در تمرکز حواس و حافظه	برادیکاردی
یبوست	ادم محیطی
اضافه شدن وزن علیرغم اشتهای کم	تاخیر رفلکس های وتری
تنگی نفس	سندرم تونل کارپ
خشونت صدا	تجمع مایع در حفره های سرور
منوراژی (بعداً الیگومنوره یا آمنوره)	
پارستزی	
اختلال شنوایی	

سطح TSH معمولاً از 10 mIU/L فراتر می رود؛ چنین حالتی را کم کاری بالینی تیروئید یا کم کاری آشکار تیروئید می نامند.

شیوع

میانگین میزان بروز کم کاری خودایمنی تیروئید در زنان تا ۴ در هزار و در مردان ادر هزار است. در برخی از جمعیت ها، مثلاً در ژاپنی ها، شایع تر است. علت این شیوع بیشتر، ممکن است دخالت عوامل ژنتیکی و مصرف زیاد ید با غذاها باشد. میانگین سن در زمان تشخیص ۶۰ سالگی است. با افزایش سن، شیوع کم کاری آشکار تیروئید، بیشتر می شود. کم کاری تحت بالینی تیروئید در ۶ - ۸٪ زنان و در ۳٪ مردان دیده می شود؛ (در زنان مسنتر از ۶۰ سال به ۱۰٪ می رسد). در هر بیماری که دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید است، دارای آنتی بادی های ضد پراکسیداز تیروئید هم باشد، میزان بروز سالیانه کم کاری بالینی تیروئید به حدود ۴٪ می رسد.

بیماری زائی

در نمای آسیب شناسی تیروئیدیت هاشیموتو، تغییرات زیردیده می شود:

- ارتشاح لنفوسیتی شدید با مراکز ژرمینال
 - آتروفی فولیکول های تیروئید همراه با متابلازی اکسیفیلی
 - فقدان کولوئید
 - فیبروز خفیف تا متوسط
- در تیروئیدیت آتروفیک، فیبروز وسیع تر، و ارتشاح لنفوسیتی کمتر است و فولیکول های تیروئیدی هم کاملاً از بین رفته اند. تیروئیدیت آتروفیک معمولاً نشانه ای از مرحله انتهائی تیروئیدیت هاشیموتو است، خود بیماری مستقلی نیست، گرچه شکل متمایزی از فیبروز شدید هم رخ می دهد که در آن غده تیروئید، توسط پلاسموسیت های IgG4 مثبت، اشغال شده است.

در هیپوتیروئیدی خودایمنی هم، مثل اکثر بیماری های خودایمنی، مجموعه ای از عوامل ژنتیک و محیطی دخالت دارند. در فرزندان این بیماران هم خطر بروز کم کاری خودایمنی تیروئید یا بیماری گریوز زیاد است.

مُشخص ترین عامل خطر بروز کم کاری خودایمنی تیروئید، پلیمورفیسم (چندگونگی) در HLA-DR است. در سفیدپوستان مخصوصاً HLA-DR3، HLA-DR4 و HLA-DR5 نقش پراهمیت تری دارند. ارتباط ضعیفی هم بین پلیمورفیسم ژن CTLA-4 (که ژنی تنظیم کننده T سل هاست) و بیماری خودایمنی تیروئید وجود دارد. این هر دو با سایر بیماری های خودایمنی هم

پاشنه پای نوزاد نمونه خون و در آن سطح TSH یا T4 را اندازه می گیرند. پس از تأیید تشخیص، درمان را با ۱۰ الی ۱۵ میکروگرم لووتیروکسین به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد در شبانه روز شروع می کنند و با اندازه گیری منظم سطح TSH، دوز را تطبیق می دهند. در سال اول زندگی، نیاز به T4 نسبتاً خیلی زیاد است و برای رساندن TSH به حد طبیعی، معمولاً باید سطح T4 خون را خیلی بالا برد. درمان هرچه زودتر شروع شود، بیمار طبیعی می ماند. لیکن اگر در زمان تشخیص، نوزاد کم کاری شدید داشته باشد، یا درمان با تاخیر شروع شود یا درمان کافی نباشد، ناهنجاری های خفیفی در رشد و نمو دستگاه عصبی پیدا می شود و برجای می ماند. اگر به موقتی بودن کم کاری تیروئید فکر می کنید یا ابهامی در این تشخیص وجود داشته باشد، درمان را ادامه بدهید و پس از ۳ سالگی می توانید محض امتحان، درمان را قطع و از نوارزیابی کنید.

کم کاری خودایمنی تیروئید

دسته بندی

در کم کاری خودایمنی تیروئید ممکن است (۱) گواتر وجود داشته باشد یا (۲) غده تیروئید نابود شود و بقایای اندکی از بافت تیروئید برجای بماند. اولی را بیماری هاشیموتو یا تیروئیدیت گواتری می نامند و نام نوع دوم، تیروئیدیت آتروفیک است.

جریان خودایمنی به تدریج کار غده تیروئید را کاهش می دهد، لذا محور تیروئید تلاش می کند با افزودن بر سطح TSH، کمبود را جبران کند و سطح هورمون تیروئید را طبیعی نگهدارد. این حالت را کم کاری تحت بالینی تیروئید می نامند و برخی از بیماران ممکن است علائمی جزئی داشته باشند. مدتی بعد سطح نچسبیده T4 کاهش می یابد و سطح TSH بالاتر می رود؛ در این مرحله بیمار علائم بیشتر و آشکارتری دارد؛

ارتباط هائی دارند و همین امر توضیح دهنده رابطه ایست که بین کم کاری خودایمنی تیروئید و سایر بیماری های خودایمنی، مخصوصاً دیابت شیرین نوع ۱، بیماری آدیسون، آنمی پرنیشیوز و وتیلیگو وجود دارد. پلیمورفیسم HLA-DR و CTLA-4 با هم تنها نیمی از آمادگی ژنتیکی ابتلاء به کم کاری خودایمنی تیروئید را توجیه می کنند و جایگاه های ژنی دیگری هم هستند که هنوز نقششان خوب روشن نشده است. ژنی روی کروموزوم ۲۱ ممکن است مسئول ارتباطی باشد که بین کم کاری خودایمنی تیروئید و سندروم داون وجود دارد. شیوع بیشتر بیماری خودایمنی تیروئید در زنان، با احتمال زیاد ناشی از تاثیر استروئیدهای جنسی بر پاسخ ایمنی است، ولی احتمالاً فاکتوری مرتبط با کروموزوم X هم نقشی دارد و همین فاکتور ممکن است عامل فراوانی زیاد کم کاری خودایمنی تیروئید در سندرم ترنر باشد.

در حال حاضر نقش زمینه ساز عامل های محیطی خوب روشن نیست. مصرف زیاد ید و کمبود مصرف سلنیوم، و کمبود مواجهه به میکروارگانسیم ها در دوران کودکی، خطر بروز کم کاری خودایمنی تیروئید را زیاد می کند. ترک استعمال سیگار موقتاً میزان بروز را افزایش می دهد و مصرف الکل تا اندازه های اثر حفاظتی دارد. علت افزایش میزان بروز بیماری خودایمنی تیروئید در دو سه دهه اخیر ممکن است همین عوامل باشند. لنفوسیت هائی که در کم کاری خودایمنی تیروئید به درون غده تیروئید نفوذ می کنند، هم از T سل هستند، هم از B سل. عامل انهدام یاخته های تیروئید در درجه اول، T سل های سیتوتوکسیک CD8+ است، لیکن یاخته های التهابی نفوذ کرده در تیروئید، در همان محل، سیتوکین هائی نظیر TNF، انترلوکین ۱، انترفرون گاما می سازند که یاخته های تیروئید را بیش از پیش آماده آپتوز می کند. واسطه این آمادگی، گیرنده های مرگ نظیر Fas هستند و استرس های اکسیداتیو هم نقش دارند. این سیتوکین ها مستقیماً فعالیت یاخته های تیروئید را مختل می کنند و باعث می شوند که خود یاخته های تیروئید، مولکول های التهاب زای دیگر را بیان کنند؛ مولکول هائی که در این جریان، روی یاخته های تیروئیدی بیان می شوند عبارتند از انواعی از سیتوکین ها، مولکول های HLA کلاس I و II، مولکول های چسبندگی، و اکسید نیتریک.

بیمارانی که برای مقاصد درمانی دوز زیاد سیتوکین ها (مخصوصاً انترفرون آلفا) مصرف می کنند، بیش از معمول دچار بیماری خودایمنی تیروئید می شوند، مکانیسم آن احتمالاً شبیه همان موضوعی است که در بالا ذکر شد. درمان های ضد سرطان و دگرگون کننده فعالیت ایمنی نوین نیز از راه تاثیر بر تنظیم T سل ها، ممکن است باعث تیروئیدیت شوند؛ در بین این داروها می توان از مهارکننده های تیروزین کیناز، مهارکننده های ایستگاه ایمنی و Alemtuzumab نام برد.

آنتی بادی ضد TPO و ضد تیروگلوبولین (tg) شاخص بالینی

مفیدی برای کشف جریان خودایمنی در تیروئید است، ولی نقش بیماریزای آنها محدود به نقش ثانویه ای است که در تشدید واکنش ایمنی در حال وقوع دارند. آنتی بادی های ضد TPO، کمپلمان را تثبیت می کنند و در کم کاری خودایمنی تیروئید، کمپلکس های کمپلمانی حمله به غشاء در غده تیروئید وجود دارد. می دانیم آنتی بادی های ضد تیروگلوبولین و ضد TPO از جفت می گذرند و به جنین می رسند؛ لیکن این آنتی بادی ها تاثیری بر غده تیروئید جنین ندارند، و این امر حاکی از آن است که برای شروع آسیب خودایمنی در تیروئید، دخالت T سل ها لازم است.

تا ۲۰٪ مبتلایان به کم کاری خودایمنی تیروئید، دارای آنتی بادی هائی بر ضد گیرنده TSH هستند، ولی برخلاف ایمنوگلوبولین های محرک تیروئید (TSI)، قادر به تحریک گیرنده TSH نیستند، و مانع چسبیدن TSH به گیرنده خود هم می شوند. به همین دلیل این آنتی بادی های بلوک کننده گیرنده TSH، باعث کم کاری تیروئید می شوند و در آسیائی ها، مخصوصاً منجر به آتروفی تیروئید می شود. رسیدن این آنتی بادی ها به جنین، باعث کم کاری موقتی تیروئید در نوزادان میشود. به ندرت بیمارانی هستند که هم TSI، هم آنتی بادی بلوک کننده گیرنده TSH در خون خود دارند، کار تیروئیدشان برحسب آن که در هر دوره، غلظت کدامیک بیشتر باشد، گاه دچار پرکاری و گاهی دچار کم کاری تیروئید هستند و حتی در دوره های که تاثیر این دو آنتی بادی متعادل است، کار تیروئید ممکن است طبیعی بماند. معلوم است که پیش بینی کار تیروئید در این بیماران بسیار دشوار است، تنها با افزودن بر دفعات آزمایش، می توان به آنان کمک کرد. با روش های آزمایش زیستی میتوان وجود آنتیبادی بلوک کننده گیرنده را ثابت کرد. البته انجام چنین آزمایشاتی دشوار است. در یکی از این آزمایش ها، سرم بیمار را به محیط کشت یاخته های دارای گیرنده TSH اضافه می کنند و مقدار تولید AMP حلقوی را اندازه می گیرند، در صورت وجود TSI، مقدار تولید AMP کاهش می یابد.

با روش اندازه گیری ایمنوگلوبولین مهارکننده چسبنده به تیروتروپین (TBII) چسبیدن آنتی بادی به گیرنده را در رقابت TSH نشاندار اندازه می گیرند. با این آزمایش نمی توان ایمنوگلوبولین تحریک کننده را از ایمنوگلوبولین مهارکننده تمیز داد، ولی مثبت شدن آن در بیماری که دچار کم کاری تیروئید است، دلیل محکمی است که در خون وی آنتی بادهای بلوک کننده گیرنده تیروئید وجود دارد. استفاده از این آزمون کلاً روند درمان بیمار را تغییر نمی دهد، ولی مثبت بودن آن در نوزادی که دچار کم کاری تیروئید است، موید موقتی بودن آن است.