

ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی آمامی

دکتر البرز هدایتی آمامی

متخصص داخلی - غدد

تیرماه ۱۴۰۳

## نقش دستگاه هورمونی

### در زندگی جنین

#### تیروئید

#### کار تیروئید در نوزادان نارس

نوزادانی که به موقع در ترم به دنیا می آیند، در دوره نوزادی T4 آزادشان افزایش می یابد، لیکن در نوزادان نارس وضع چنین نیست. این افزایش سطح آزاد T4 در نوزادان پیش رسی که در هفته ۳۱ الی ۳۴ آبستنی به دنیا آمده اند، کاهش یافته است، در متولدین هفته ۲۸ الی ۳۰ آبستنی، آن افزایش

اندک است، و در متولدین هفته ۲۳ الی ۲۷ آبستنی، افزایشی دیده نمی‌شود.<sup>۲۹۹</sup> این یافته‌ها گواه آن است که **نارسی** دستگاه هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید ارتباط معکوسی با سن آبستنی نوزاد دارد.<sup>۲۹۹</sup> تغییرات کار تیروئید بر حسب سن، از بدو تولد تا بزرگسالی را، هم در نوزادانی که با وزن طبیعی به دنیا آمده‌اند و هم در نوزادانی که وزنشان کمتر از حد مورد انتظار سن آبستنی شان بود، بررسی کرده، به صورت جدول-هائی منتشر کرده‌اند.<sup>۳۰۰</sup> زایمان پیش‌رس آن تغییرات متابولیسم هورمون تیروئید را که در سراسر سه ماهه سوم اتفاق می‌افتد، مختل می‌کند و نتیجه آن پائین ماندن غلظت T4 و T3 است؛ البته در این نوزادان پیش‌رس، غلظت این دو هورمون متناسب با افزایش سن آبستنی تا زمان زایمان رو به افزایش است.<sup>۳۰۱</sup> به نظر می‌رسد در این نوزادان غلظت هورمون‌های تیروئید حتی کمتر از حد مورد انتظار در پیش از تولد باشد؛<sup>۳۰۲</sup> در ایجاد چنین وضعی، چندین عامل دخالت دارند، و از میان آنها می‌توان از موارد زیر نام برد: از دست دادن T4 آزاد مادر به همراه نارس بودن محور TSH - T4، کمبود ذخایر یدور، و کاهش فعالیت دئیدیناز (DIO1).

در حال طبیعی در روز هفتم زندگی غلظت تیروکسین کم می‌شود، منحنی غلظت آن یک فرورفتگی (Nadir) پیدا

می‌کند و پس از آن غلظت افزایش می‌یابد. ۲۵۸، ۳۰۱، ۳۰۳ در نوزادان نارس اختلال کار تیروئید به صور مختلف خودنمایی می‌کند: ۲۵۸، ۳۰۱، ۳۰۳

### ۱- هیپوتیروکسینمی نارسى موقت

به صورت کمبود T4 آزاد و طبیعی ماندن TSH؛ در ۵۰ درصد نوزادان نارس که پیش از هفته ۲۸ به دنیا می‌آیند، دیده می‌شود. این حالت احتیاج به درمان ندارد.

در اثر نارسى نوزاد، به نظر می‌رسد محور هیپوتالاتاموس-هیپوفیز در رسیدن به کمال مواجه با تاخیر است. گرچه آن اوج‌گیری TSH پس از تولد، در نوزادان نارس با هر سن آبستنی دیده می‌شود، لیکن به نظر می‌رسد که در اکثر نوزادان نارس آن اوج‌گیری ضعیف‌تر است.

### ۲- هیپوتیروئیدی اولیه

خطر بروز کم‌کاری اولیه تیروئید در نوزادانی که با وزن خیلی کم به دنیا می‌آیند (VLBW)، بیشتر است. ممکن است آن افزایش TSH با تاخیر اتفاق بیفتد. گرچه در تعداد قابل ملاحظه‌ای از این نوزادان، کم‌کاری تیروئید موقتی است، درمان با هورمون تیروئید را باید شروع کرد و لااقل به مدت نزدیک به سه سال ادامه داد؛ در این مدت همان مرحله به کمال رسیدن مغز که وابسته به هورمون تیروئید است، کامل

می‌شود. پس از آن باید کودک را مجدداً مورد ارزیابی قرار داد.

### ۳- هیپوتیروئیدی ناشی از زیادی ید

نوزادان نارس در معرض خطرات ناشی از ضدعفونی کننده‌ها و موادحاجب یددار قرار می‌گیرند.

### ۴- هیپوتیروئیدی ناشی از کمبود ید

نوزادان نارس در معرض خطر کمبود ید هستند، زیرا ذخایر ید بدنشان کم است (این کمبود معمولاً در سه ماه سوم اتفاق می‌افتد)، و در غذائی که از راه لوله معده یا ورید به نوزاد می‌دهند، ید کافی وجود ندارد.

### ۵- اختلال کار تیروئید در اثر بیماری‌های غیر تیروئیدی.

در این موارد، اغلب T3، T4، و TSH، هر سه کاهش یافته است. درمان لازم نیست، ولی توصیه می‌شود هر یکی دو هفته آزمایش تکرار شود.

### کم کاری مادرزادی تیروئید

کم کاری مادرزادی تیروئید بیماری هورمونی شایعی است؛ میزان بروز آن در زمان تولد، یک در سه هزار الی یک در چهار هزار است. معمولاً به صورت تک‌گیر است. گونه‌های مرضی ژن‌های مورد نظر را در کمتر از ده درصد موارد یافته اند. ولی در مطالعات ژنتیک روی ظاهر بالینی ویژه یا گروه‌های

قومی خاص، میزان کشف جهش‌ها بیشتر بوده است و این گواه آن است که کم‌کاری مادرزادی تیروئید را باید مرضی دانست که زمینه ژنتیکی مستحکمی دارد، ولی عمدتاً توضیحی برای ارثی بودن آن وجود ندارد. ۳۰۴

نشانه‌های کلاسیک کم‌کاری مادرزادی تیروئید در همان هفته‌ها و ماه‌های حیاتی اول زندگی پس از تولد پدیدار می‌شود، یعنی در همان زمانی

نشانه‌های کلاسیک کم‌کاری تیروئید
یرقان
خواب آلودگی
مشکلات در خوردن
بزرگی زبان
میکزدم
هیپوترمی
تاخیر رشد
تاخیر پیشرونده در رشد و نمو
کاهش ضریب هوشی (IQ)

که نوزاد از T4 مادر محروم است و بافت‌هایی غیر از دستگاه عصبی مرکزی نسبت به هورمون تیروئید شروع به پاسخدهی کرده‌اند. ۲۴۹، ۲۵۷

ندرماً کم‌کاری تیروئید در دوره نوزادی با دیسترس تنفسی همراه است. اخیراً در مطالعه با کمک ابزارهای رادیولوژیک،

ساختمان ریز مغز و و همراه با آن جزئیات عصبی-شناختی کودکان مبتلاء به کم

کاری موقت یا دائمی تیروئید را بررسی کرده‌اند. این داده‌ها براهمیت هورمون‌های تیروئید برای تکوین طبیعی مغز مهر

تاکید می‌زند و نشان می‌دهد که حتی شروع زودتر درمان کم - کاری دائمی شدید تیروئید، به‌طور کامل از پیدایش نقصان‌های عصبی - شناختی در سال‌های آتی جلوگیری نمی‌کند.

اکثر موارد (۸۵٪) کم‌کاری اولیه دائمی تیروئید، ناشی از **دیس‌ژنزی تیروئید** است. جهش در ژن‌های شناخته شده تنها در کمتر از ۵٪ بیماران دچار کم‌کاری اولیه تیروئید + دیس‌ژنزی تیروئید وجود دارد؛ آن ژن‌ها عبارتند از *NKX2-1* ، *NTN1* ، *TBX1* ، *JAG1* ، *GLIS3* ، *NKX2-5* ، *PAX8* ، *FOXE1* ، و *CDCA8*.<sup>۳۰۴</sup>

کاره و همکاریانش<sup>۳۰۵</sup> شرح داده‌اند که جهش‌های ژن **BOREALIN** هم، در انسان در ایجاد دیس‌ژنزی تیروئید نقش دارد. می‌دانستیم که پیش و پس از شروع به هورمون‌سازی، در تیروسیت‌های جنین انسان **BOREALIN** بیان می‌شود و باز هم می‌دانستیم که **BOREALIN** در بهم‌چسبیدن و مهاجرت تیروسیت‌ها دخالت دارد، زیرا جهش آن باعث بروز تیروئید نابجا می‌شود. کنجکاو افزونتر در بیماریابی نوزادان باعث شده است که میزان بروز کم‌کاری مادرزادی در مواردی که غده تیروئید در جایگاه طبیعی خود قرار دارد، زیاد باشد و مطالعات نشان داده است که در نسبت قابل ملاحظه‌ای از بیماران، در بیش از یک ژن ویژه تیروئید، جهش‌های ژنی

متعدد وجود دارد؛ این یافته‌ها موید آن فرضیه‌ای است که می‌گوید کم‌کاری مادرزادی تیروئید ناشی از نقص در چند ژن است.<sup>۳۰۶</sup> ژن‌های مسبب کم‌کاری مادرزادی تیروئید، همراه با اختلال در هورمون سازی و بی‌بی با حضور تیروئید در محل، عبارتند از: *TSHR*, *GNAS*, *TG*, *TPO*, *DUOX1/DUOX2*, *DUOXA2*, *SLC5A5*, *SLC26A4/PDS* و *IYD*. و دامنه این مولکول‌ها رو به گسترش است. در سال‌های اخیر جهش‌هایی در ژن *SLC26A7* را در بیماران چندین قاره گزارش کرده‌اند؛ اولین بار کانگل و همکارانش بودند که در ۲۰۱۸ آن را شرح دادند.<sup>۳۰۷</sup> نمای معمول عبارتست از کم‌کاری مادرزادی تیروئید به همراه گواتر؛ گرچه گواتر در همه موارد وجود ندارد.

شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد در موارد کم‌کاری مادرزادی تیروئید، در نیمه اول آبستنی *T4* از مادر به جنین منتقل می‌شود؛ در نتیجه این انتقال، غلظت خون بندناف ۲۵ الی ۵۰ درصد مقدار طبیعی است.<sup>۳۰۸</sup> عبور هورمون تیروئید از جفت به همراه انطباق فعالیت دئیدیناز مغز، نقش حیاتی پراهمیتی در به حداقل رساندن اثرات جانبی نامطلوب کم‌کاری تیروئید جنین ایفاء می‌کند و همین امر توضیح می‌دهد چرا در اکثریت نوزادانی که با کم‌کاری مادرزادی تیروئید به دنیا می‌آیند، نمای بالینی نسبتاً طبیعی است. از طرف دیگر

هرگاه هم مادر و هم جنین دچار کم کاری تیروئید باشند، علی-  
 رغم درمان جانیشینی زود و کافی، کودک دچار نقصان‌های  
 عصبی شناختی شدید خواهد بود؛ این کم کاری تیروئید دوگانه  
 ممکن است در موارد زیر اتفاق بیفتد: وجود آنتی‌بادی پر قدرت  
 مهارکننده گیرنده TSH، کمبود POU1F1 هم در مادر و هم  
 در جنین، و کمبود شدید یُد. به نکته با اهمیتی باید توجه کرد:  
 اگر کم کاری تیروئید مادر خوب کنترل نشود، با نقصان‌های  
 عصبی شناختی قابل ملاحظه‌ای در فرزند همراه می‌شود؛  
 نقصان‌هایی که با درمان زودرس پس از زایمان هم، برگشت-  
 پذیر نیست.<sup>۳۰۹</sup> در جدول ۲۰-۲ مکانیسم‌های ایجاد کم کاری  
 مادرزادی تیروئید ذکر شده‌اند: ناهنجاری‌های تکوین تیروئید،  
 اختلالات در هورمون‌سازی، اختلالات در انتقال هورمون  
 تیروئید و اختلالات در تاثیر آن، و دگرگونی‌های ژن‌ها.<sup>۳۱۰</sup>

جدول ۲۰-۲- مکانیسم‌های ایجاد کم کاری مادرزادی تیروئید	
<b>Thyroid Dysgenesis (1 in 4500)</b>	
	Isolated thyroid aplasia, hemiagenesis, hypoplasia, or ectopy
	Transcription factor defect (PAX8) Unknown*
	Associated with other developmental abnormalities
	Transcription factor defect (TTF1, FOXE1 [TTF2], NKX2-5, SHH, Tbx1)
<b>Inborn Errors of Thyroid Hormonogenesis (1 in 35,000)</b>	
	Abnormal iodide uptake via Na-I transporter (NIS, SLC5A5) Abnormal concentration of iodine Abnormal organification of iodine Abnormal iodination of thyroglobulin catalyzed by thyroid peroxidase (TPO)



	<p>Abnormal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation (THOX, DUOX2, DUOX2A2)</p> <p>Efflux of iodide into colloid via apical anion channel (Pendred syndrome, SLC26A4)</p> <p>Defective thyroglobulin synthesis or transport</p> <p>Abnormal iodotyrosine deiodinase (DEHAL1)</p> <p>Abnormal thyroid hormone transport in the brain (MCT8)</p> <p>Abnormal selenium incorporation (SECISBP2)</p>
<b>Secondary and Tertiary Hypothyroidism (1 in 50,000–100,000)</b>	
	Hypothalamic abnormality
	<p>Isolated TRH deficiency</p> <p>Multiple hypothalamic hormone deficiencies</p> <p>Isolated hypothalamic defect</p> <p>Associated with other midline facial/brain dysmorphic features (e.g., SOD, cleft lip/palate)</p>
	Pituitary abnormality
	<p>Isolated TSH deficiency (IGSF1)</p> <p>TRH resistance</p> <p>Abnormal TSH<math>\beta</math> molecule</p> <p>Multiple pituitary hormone deficiencies</p> <p>Posterior pituitary eutopic (transcription factor defect, e.g., POU1F-1, PROP1, LHX3)</p> <p>Posterior pituitary ectopic (idiopathic, transcription factor defect, e.g., HESX1, SOX3, LHX4, OTX2)</p>
	<p>TSH Resistance</p> <p>TSH receptor gene mutation (TSHR)</p> <p>Postreceptor defect?</p> <p>G<math>\alpha</math> gene mutation (GNAS)</p> <p>Thyroid hormone resistance (1 in 100,000)</p>
<p>TRH, thyroid-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.</p> <p>*Most common.</p>	

اکثر کشورها برنامه بیماریابی پرتوانی دارند تا مطمئن شوند که کم کاری مادرزادی تیروئید را زود تشخیص می دهند و زود درمان را شروع می کنند. دستورالعمل های بین المللی

هم برای درمان کم‌کاری مادرزادی تیروئید فراهم شده و در دسترس است.<sup>۳۱۱</sup>