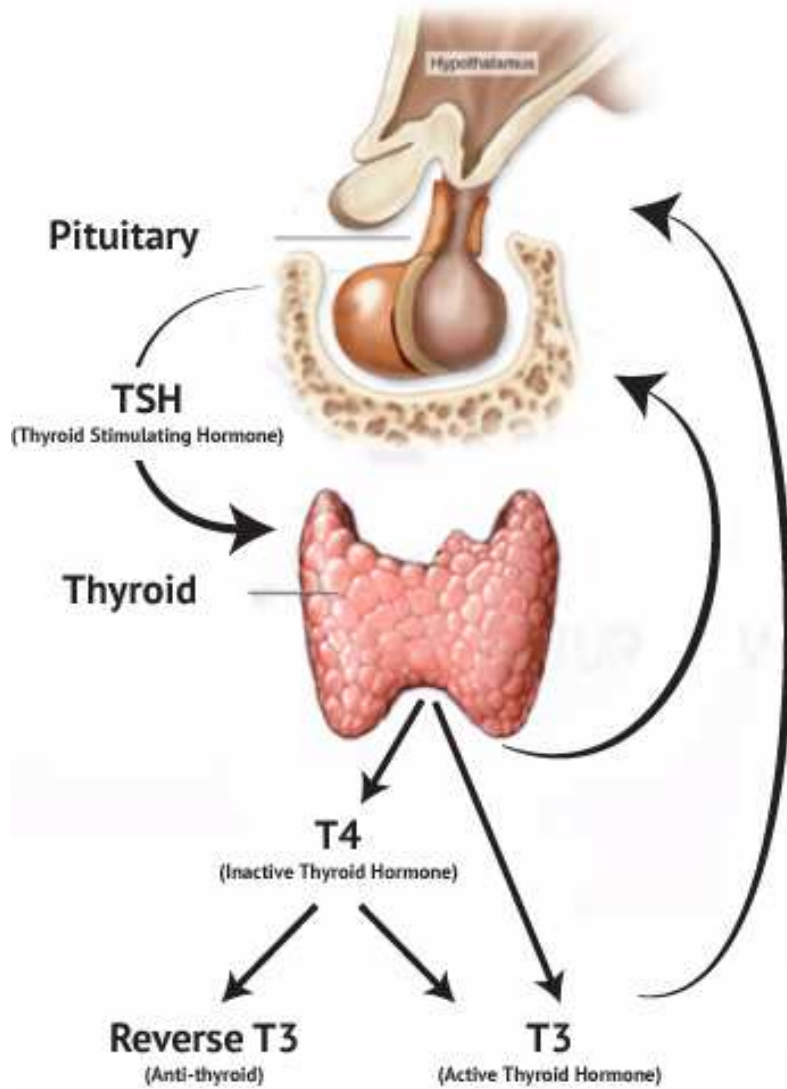
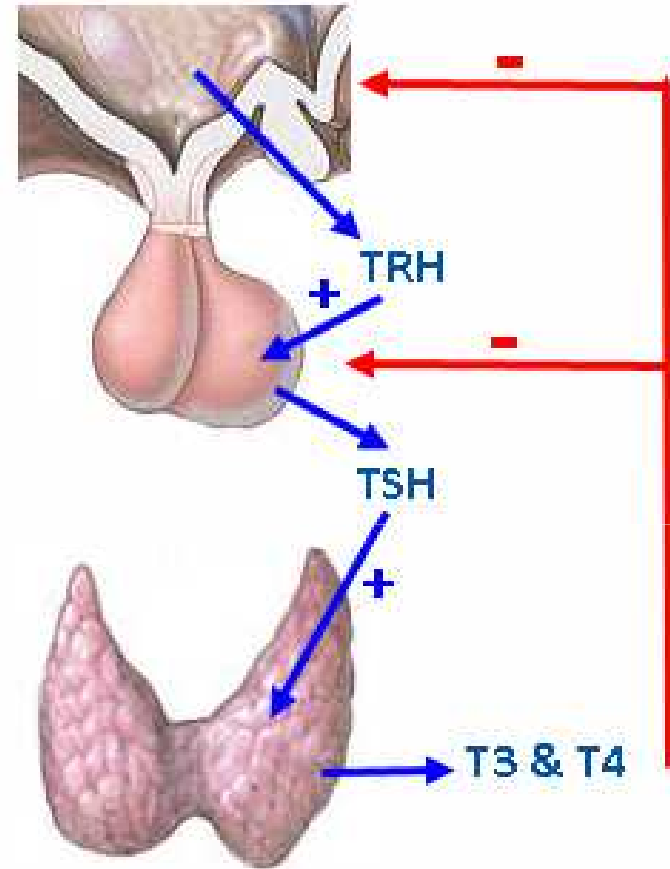


Pajzsmirigybetegségek laboratóriumi vizsgálata a klinikus orvos szemével

Dr. Kovács Gábor László
PM. Flór Ferenc Kórház
I. Belgyógyászati Osztály



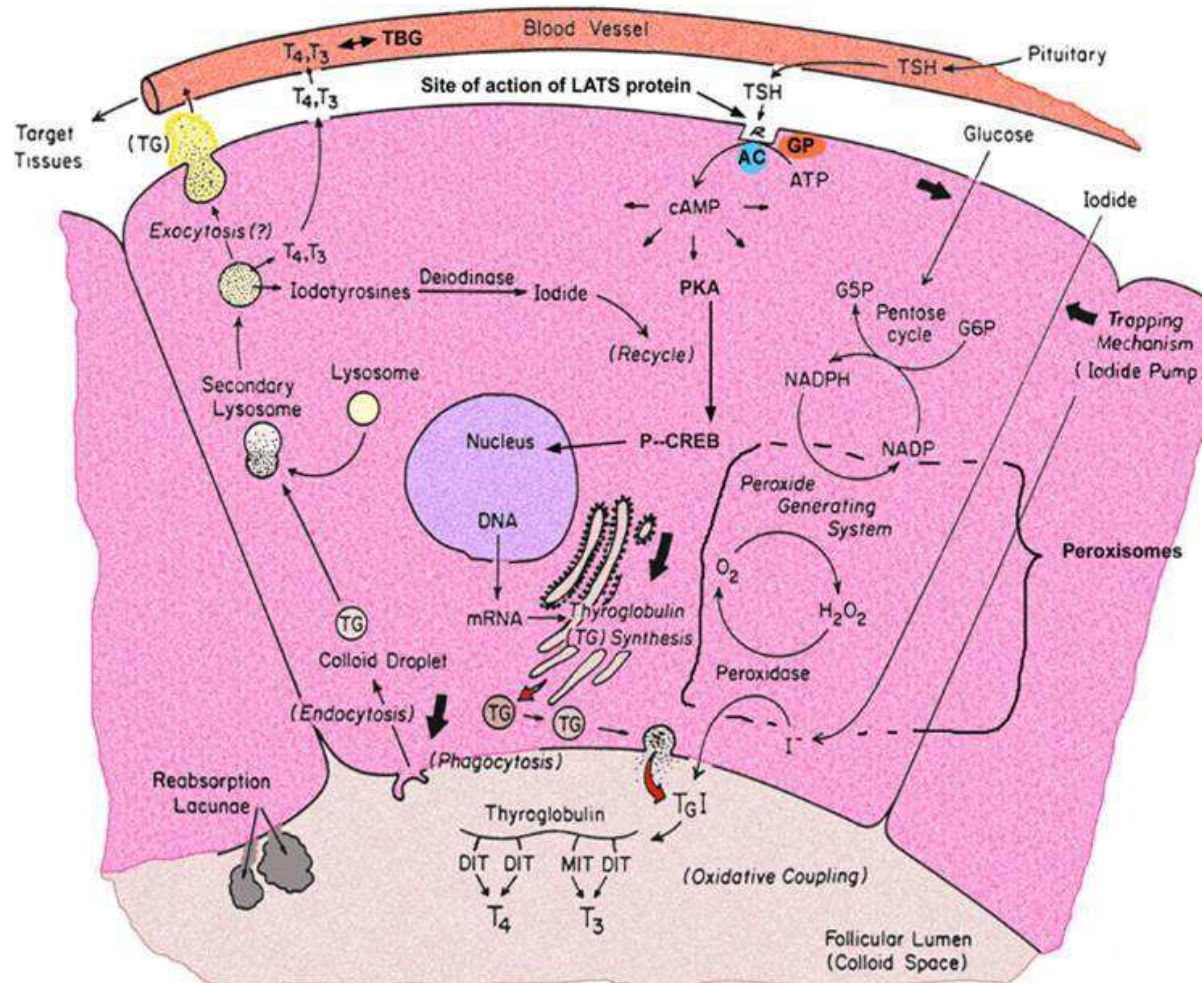
hypothalamus



pituitary

thyroid

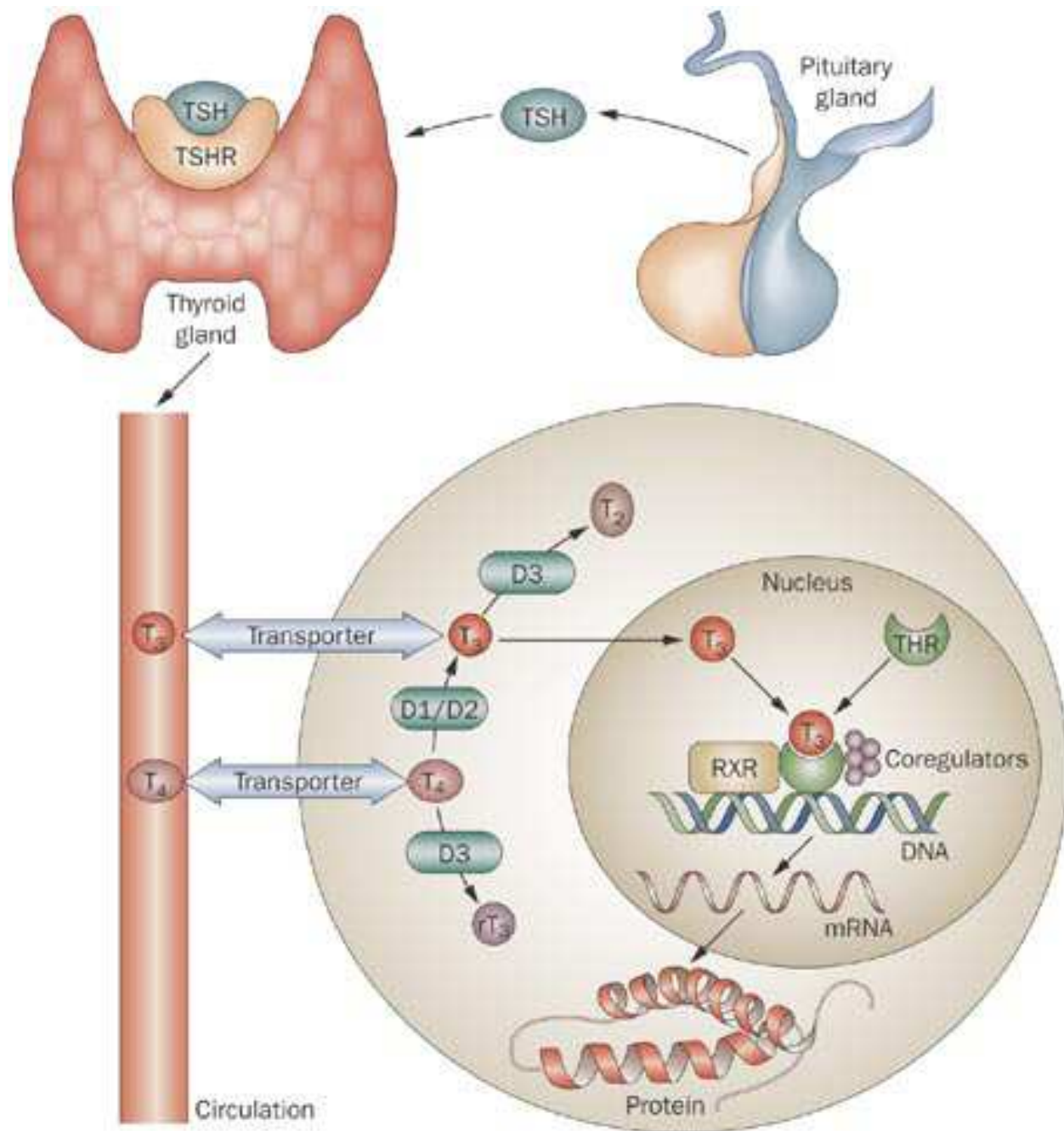
Pajzsmirigyhormon szintézise

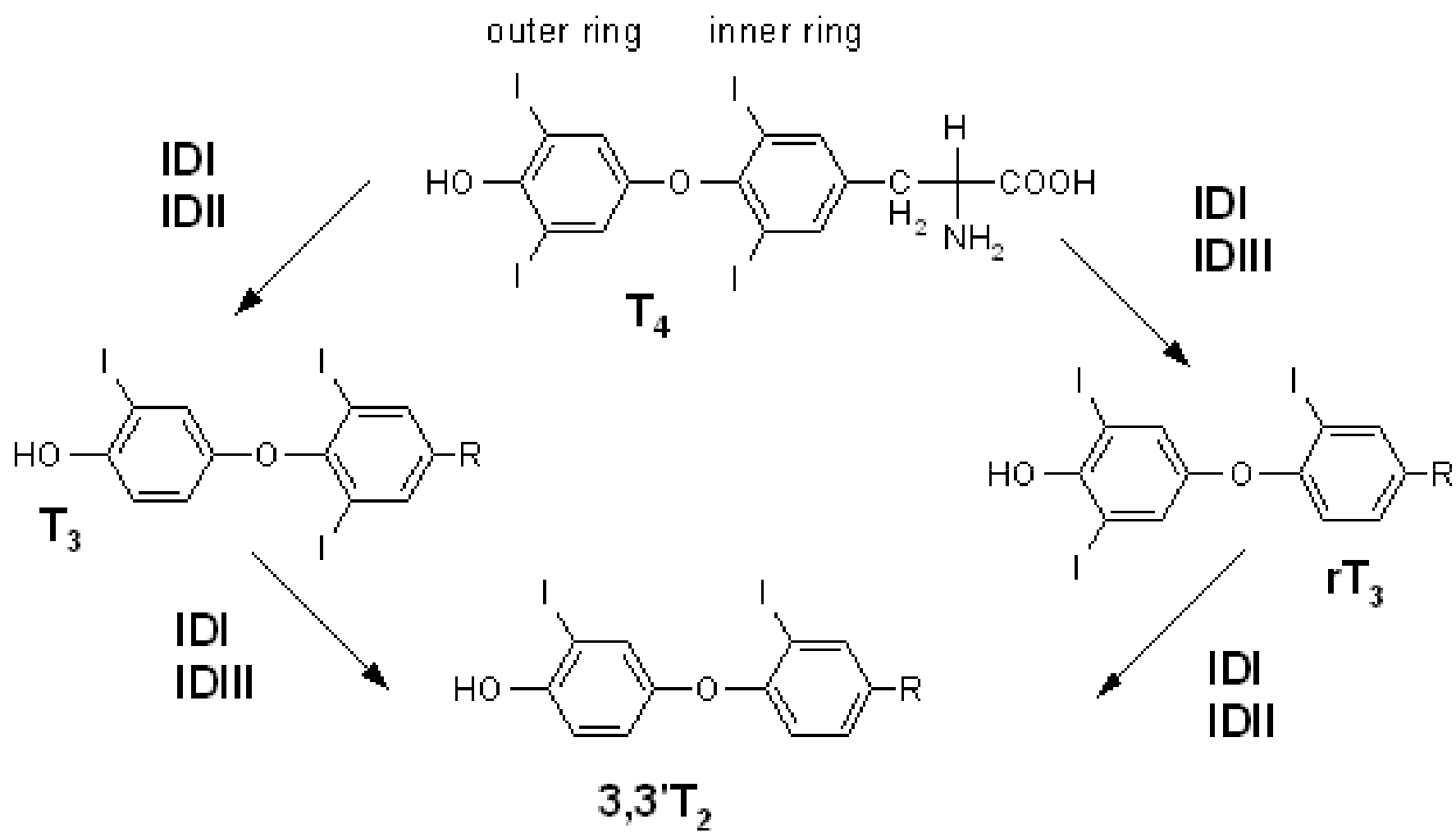


(Modified from Hadley, *Endocrinology*, 4th Ed, Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 1996.)

Table 12–1. Physiologic effects of thyroid hormones.

Target Tissue	Effect	Mechanism
Heart	Chronotropic	Increase number and affinity of beta-adrenergic receptors.
	Inotropic	Enhance responses to circulating catecholamines. Increase proportion of alpha myosin heavy chain (with higher ATPase activity).
Adipose tissue	Catabolic	Stimulate lipolysis.
Muscle	Catabolic	Increase protein breakdown.
Bone	Developmental	Promote normal growth and skeletal development.
Nervous system	Developmental	Promote normal brain development.
Gut	Metabolic	Increase rate of carbohydrate absorption.
Lipoprotein	Metabolic	Stimulate formation of LDL receptors.
Other	Calorigenic	Stimulate oxygen consumption by metabolically active tissues (exceptions: adult brain, testes, uterus, lymph nodes, spleen, anterior pituitary). Increase metabolic rate.





Reverz T3

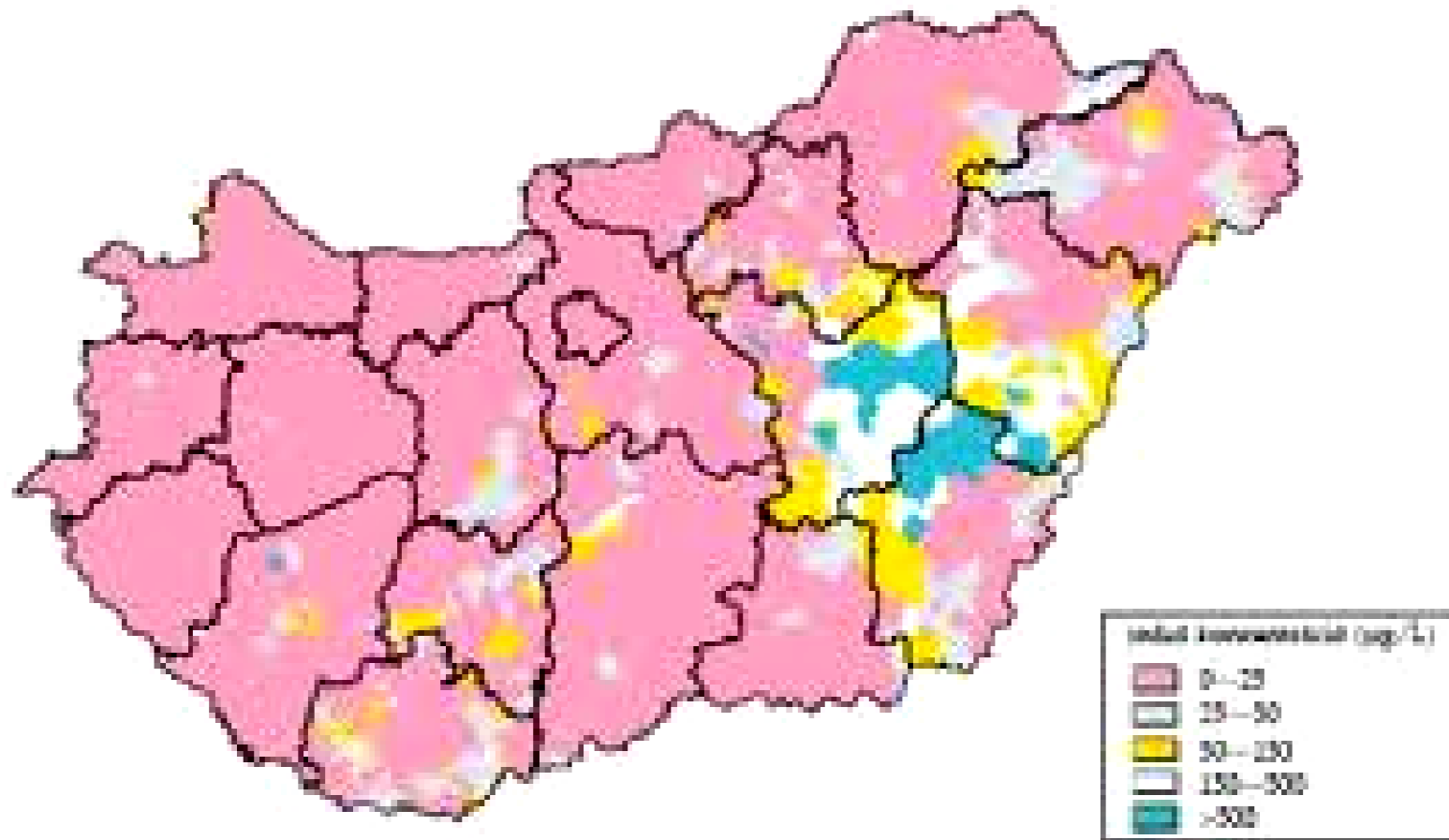
- **A reverz trijodothyronin (rT3)** a trijodothyronin egyik izomerje. Ez a harmadik legnagyobb frakcióban elválasztott jodothyronin (0.9%) [tetrajodthyronin- thyroxine 90% / trijodthyronin 9%]
- A rT3 szintje megemelkedik **nonthyreoideal illness – euthyroid sick syndrome** esetén; amikor a rT3 kiürülése csökken, míg a képződése változatlan marad (ennek oka az 5' dejodináz aktivitás csökkenése illetve a rT3 csökkent felvétele a májba)

Normális tartományok

- TSH 0,27-4,2 mIU/l
- FT3 3.1 - 6.8 pmol/l
- FT4 12 – 22 pmol/l

- Konverziós számítás:
 - fT4: 1 pmol/l = 0.07 ng/dl
1 ng/dl = 12.87 pmol/l
 - fT3 1 pg/dl = 0.0154 pmol/l

Az ivóvíz jóellátottsága Magyarországon



Jódhiány

- Vizelet jódürítés alapján (medián érték $\mu\text{g/l}$)
 - 50-99 : enyhe
 - 20-49.8: közepes
 - <20 : súlyos
- Ajánlás optimális napi jódbevitelre ($\mu\text{g/nap}$) (Ausztria/Németország)
 - Csecsemő: 110-130
 - Gyermek: 90-120
 - Felnőtt: 200
 - Terhes: 230
 - Szoptató 260

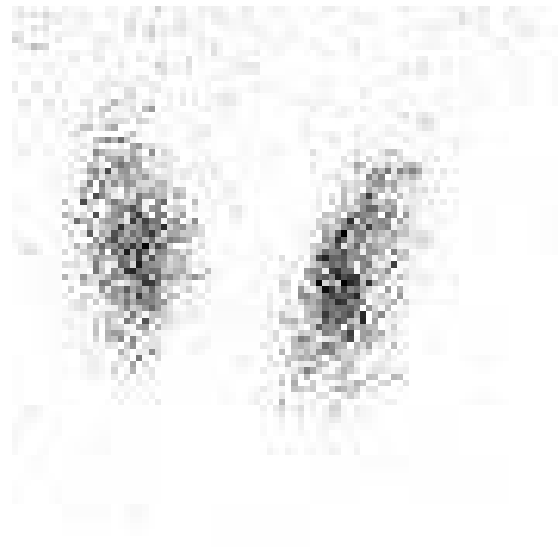
Hyperthyreosis fajtái:

Primaer:

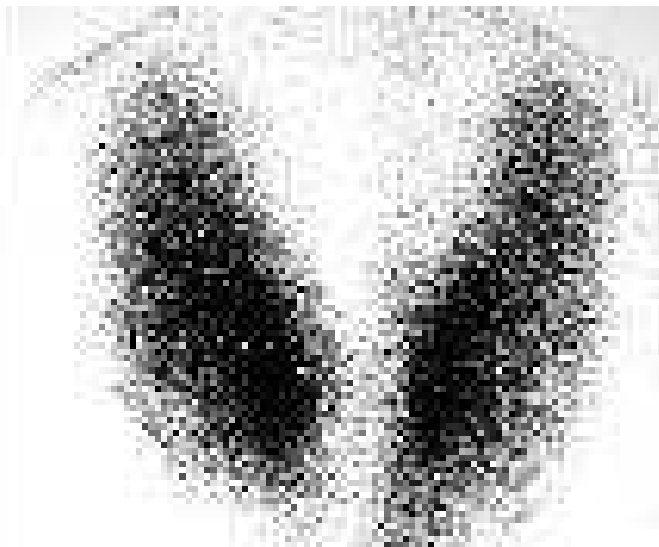
TSH alacsony, T3, T4 magas

(subclinicus: TSH subnormális, T3, T4 norm)

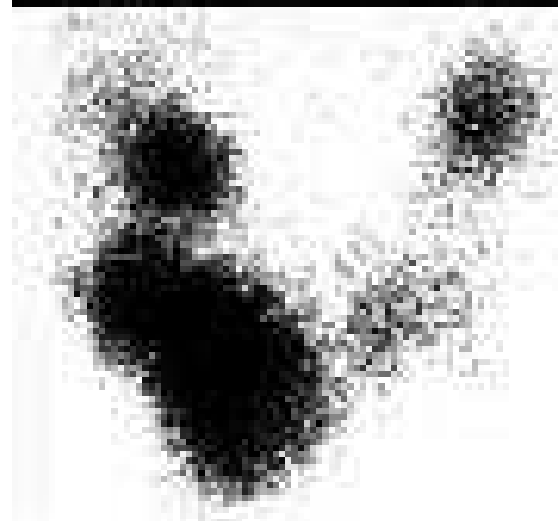
- Multinodularis toxicus adenoma
- Toxicus adenoma
- Graves'-Basedow kór
- Jód indukálta hyperthyreosis



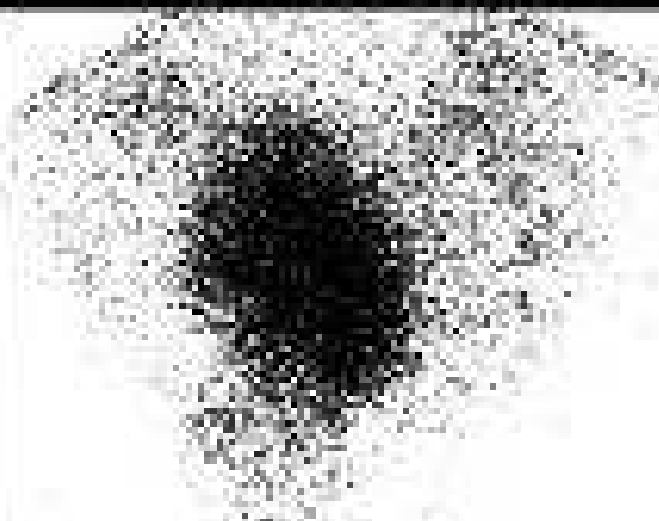
A. Normal



B. Graves' disease



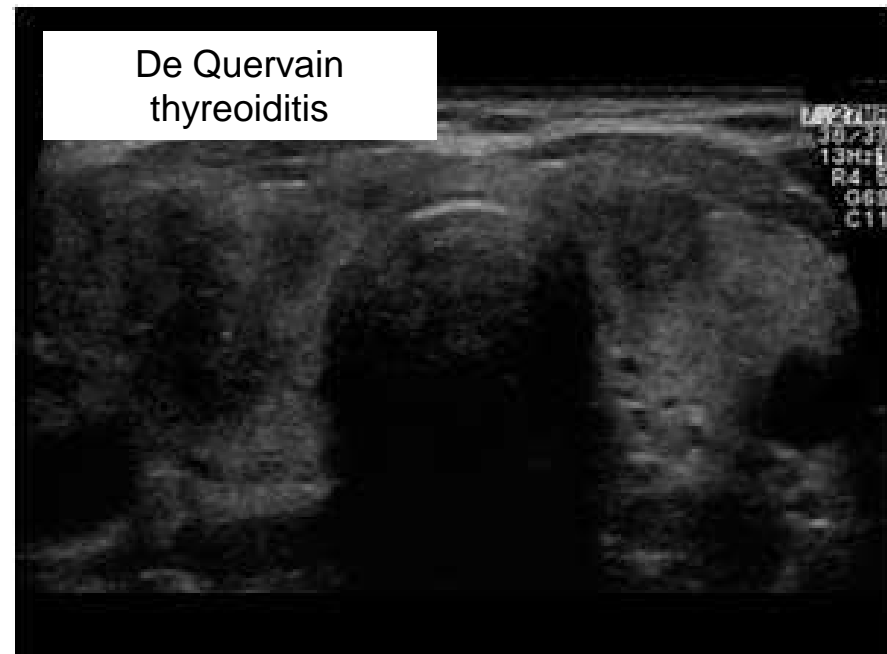
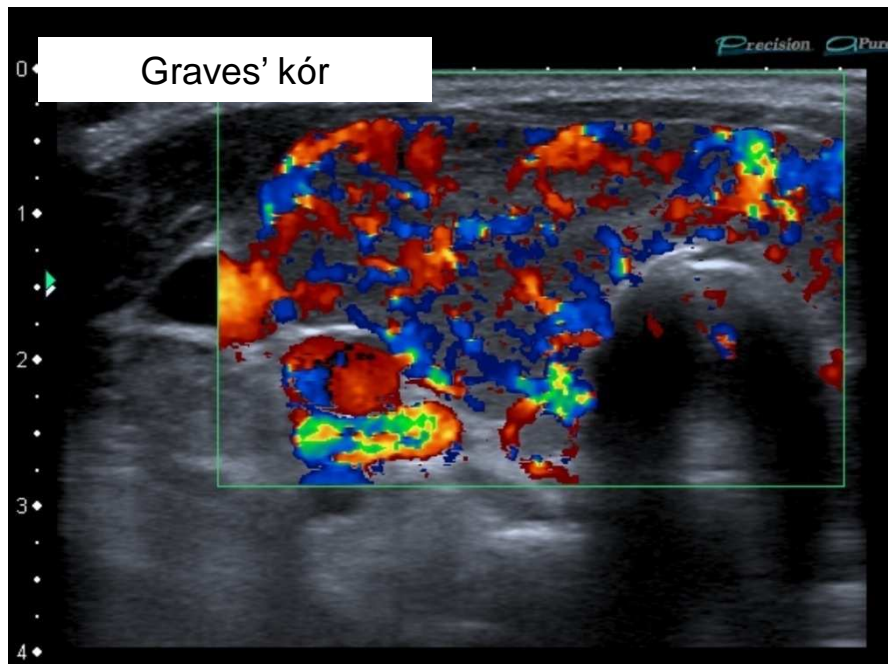
C. Toxic mng

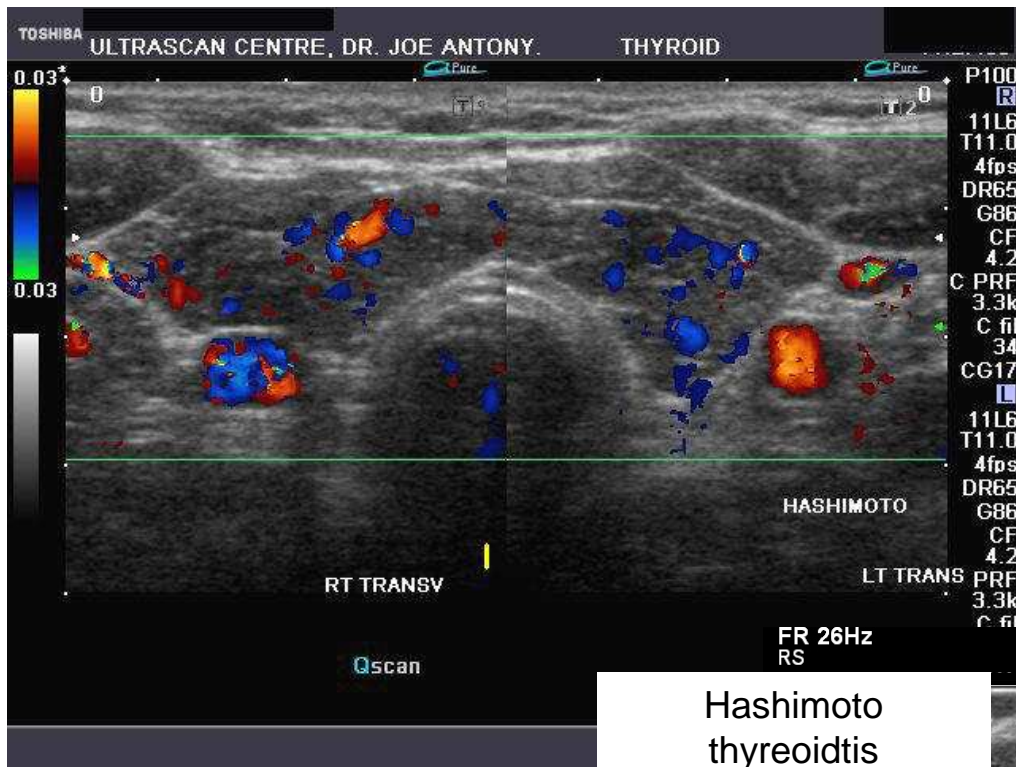


D. Toxic adenoma

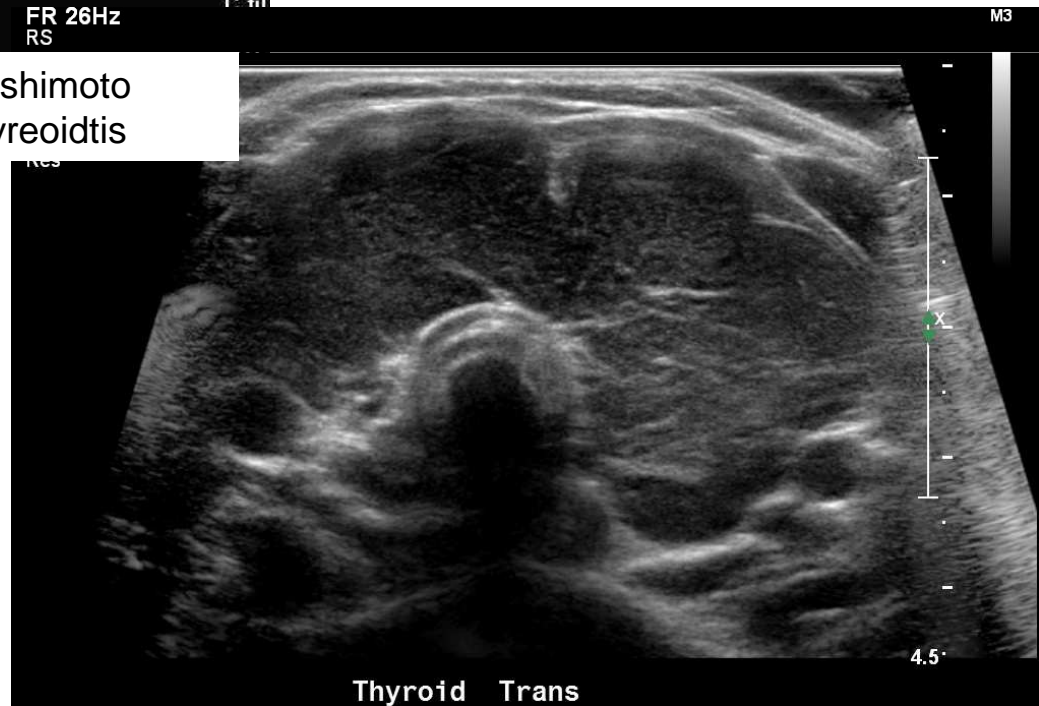
– thyreoiditisek:

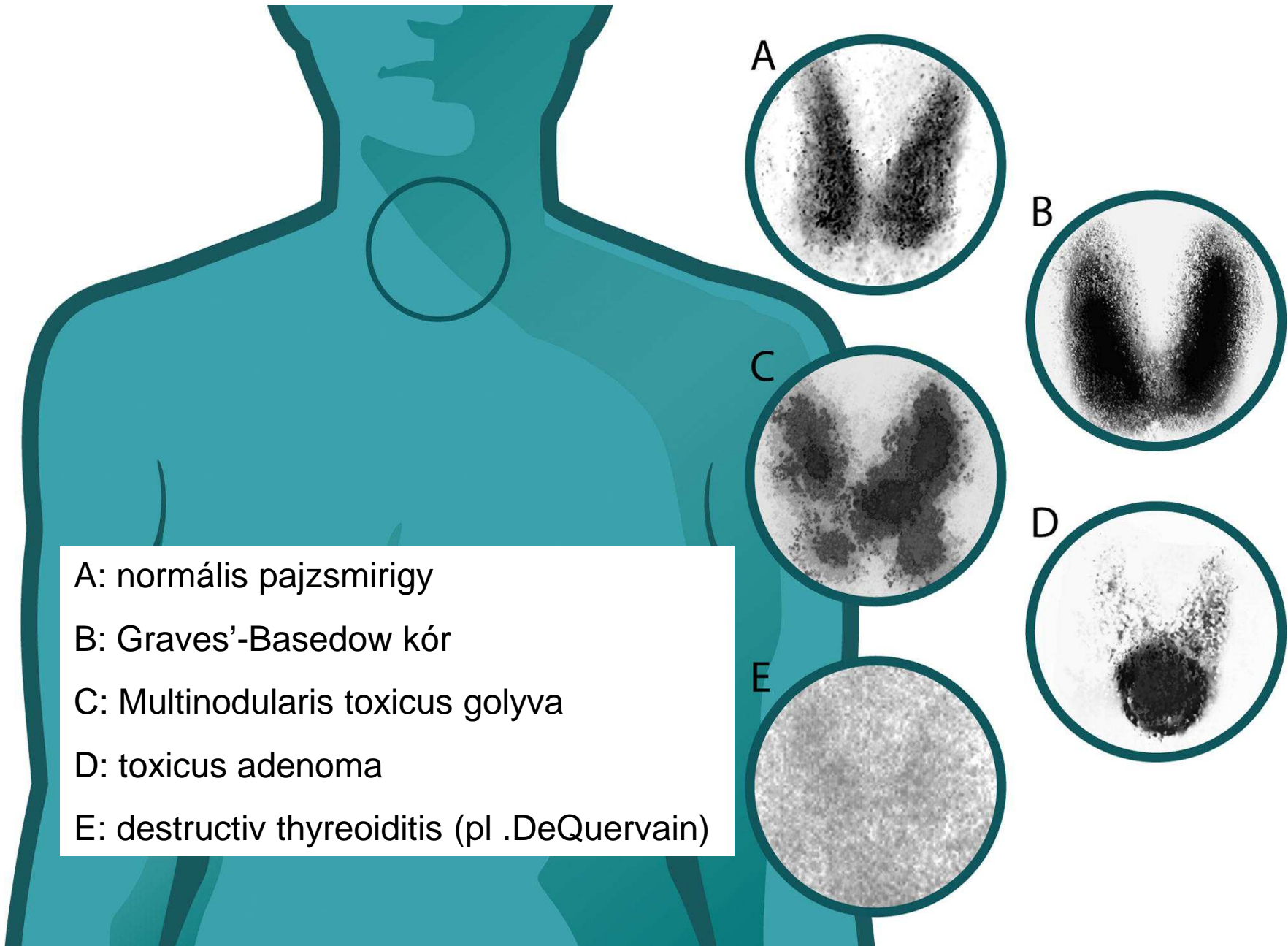
- DeQuervain thyreoiditis (subacut granulomás thyreoiditis)
- acut pyogen thyreoiditis
- silent thyreoiditis (atypusos subacut)
- krónikus lymphocytás thyreoiditis (Hashimoto thyreoiditis)
- Riedel thyreoiditis
- postpartum thyreoiditis
- amiodaron indukálta thyreoiditis (Basedow szerű I. típus / destruktív (DeQuervain) II. típus)
- Interferon alpha (Basedow szerű I. típus / destruktív (DeQuervain) II. típus)





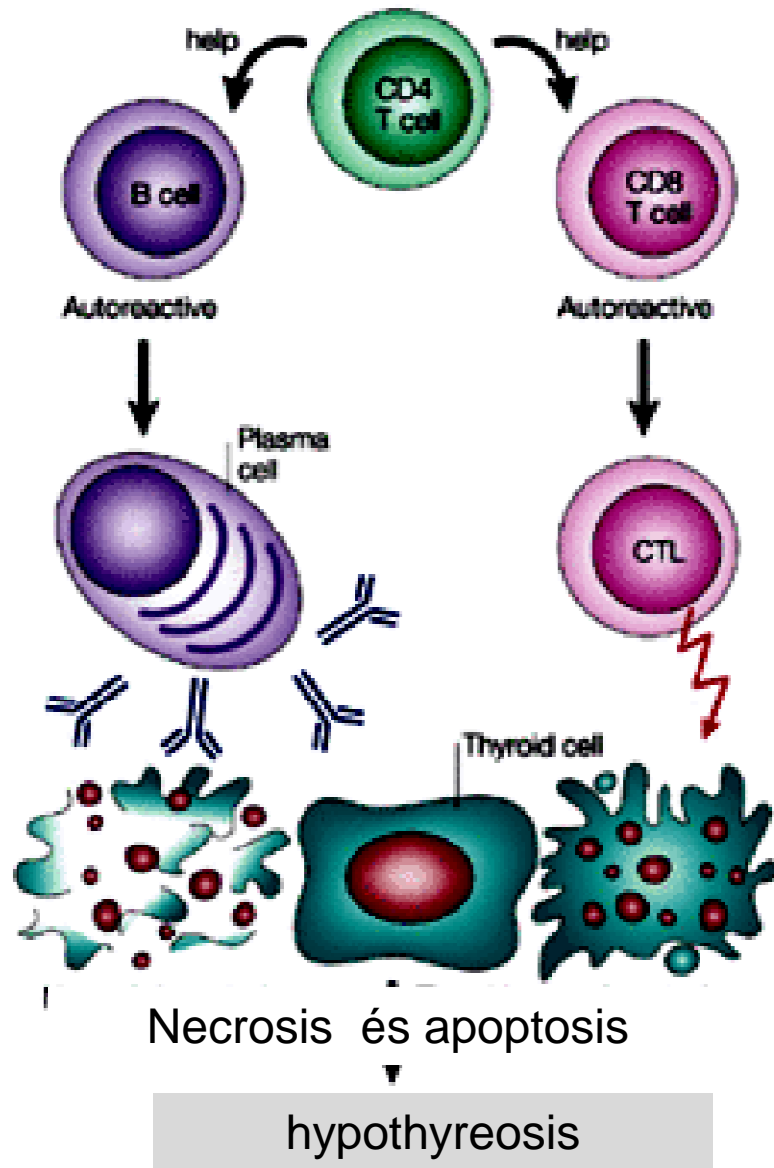
Hashimoto
thyreoiditis



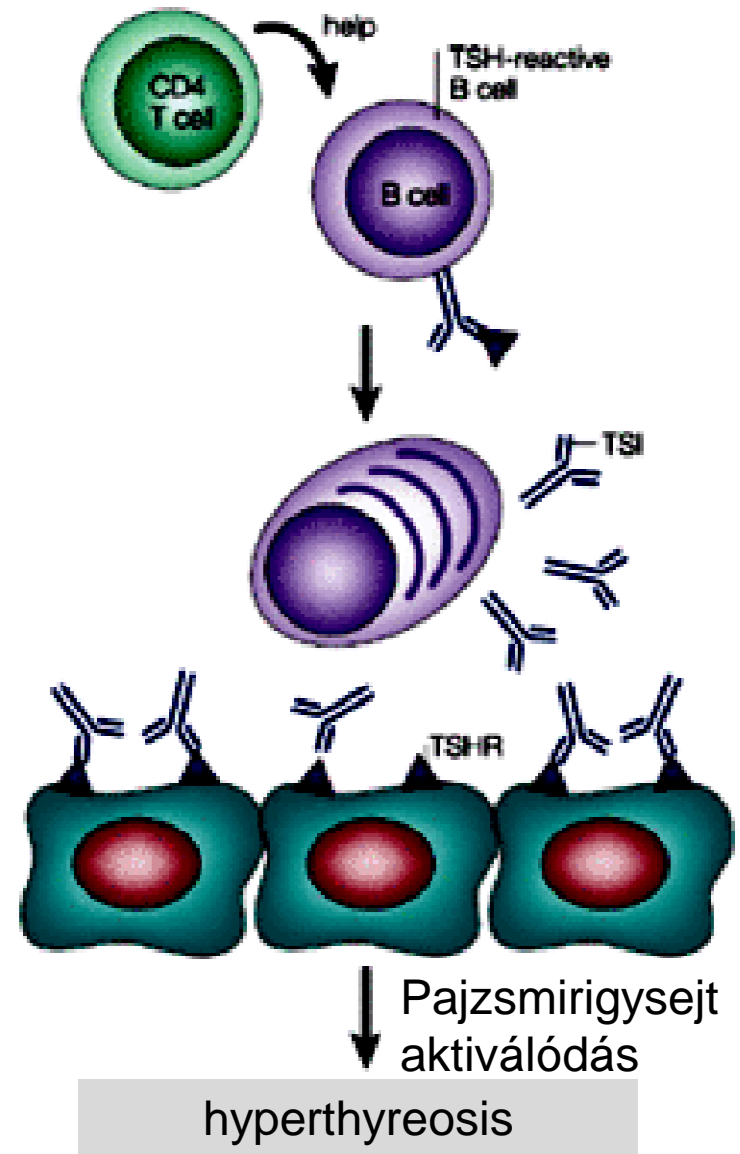


- A: normális pajzsmirigy
- B: Graves'-Basedow kór
- C: Multinodularis toxicus golyva
- D: toxicus adenoma
- E: destruktív thyreoiditis (pl. DeQuervain)

Hashimoto thyroiditis



Graves – Basedow kór



The Pathogenesis Of Graves Disease

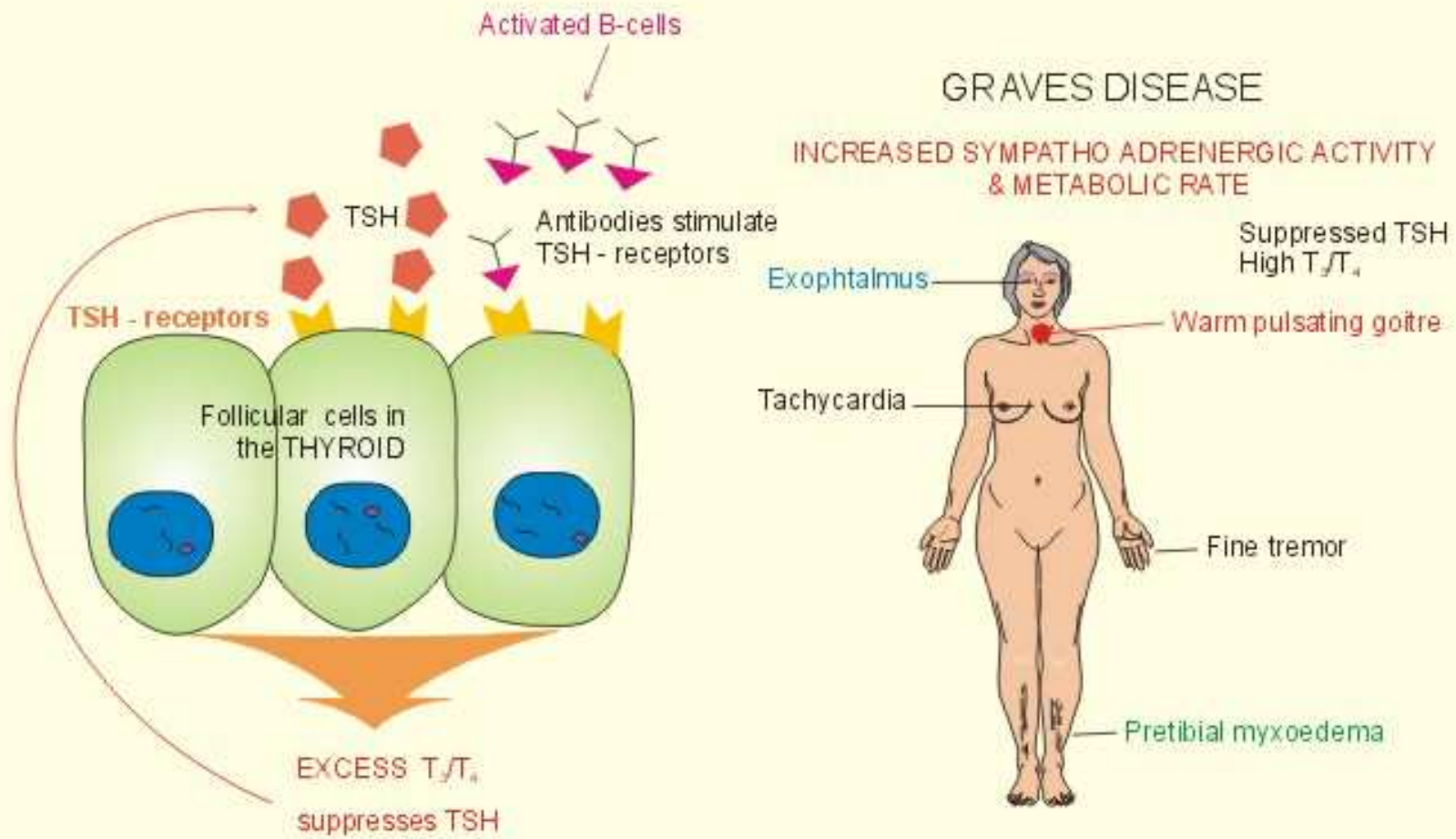


Fig.28-3

Hashimoto thyreoiditis

A [T-limfociták](#) hibás működése okozza. A fehérvérsejtek a betegség során pajzsmirigysejtekben található fehérjék ellen (például [tireoperoxidáz](#), illetve [tireoglobulin](#)) [antitesteket](#) termelnek, aminek következtében az immunrendszer a pajzsmirigysejteket elpusztítja.

A betegség családon belül való halmozódása genetikai tényezőket feltételez. (HLA DR3)

Ismert rizikótényezők a [stressz](#), légúti vírusfertőzések, a túlzott [jódbevitel](#). Gyakran az [autoimmun polyglandularis syndroma \(I, II\) részjelensége](#) – más autoimmun betegségekkel együtt.

Gyakoriság, előfordulás

- A Hashimoto-thyreoiditis az egyik leggyakoribb [autoimmun betegség](#), valamint a primer pajzsmirigy-alulműködés leggyakoribb kiváltó oka. Az európai lakosság 1-2%-át érinti, 6-8% szubklinikai tüneteket mutat (látens hypothyreosis).

USA-ban a lakosság 10%-ánál emelkedett az antitestszint, 5%-ánál látens (szubklinikai) pajzsmirigy-alulműködés, 0,3%-ánál tényleges alulműködés észlelhető. ([Hollowell, J.G. et al. \(2002\): Serum TSH, T\(4\), and thyroid antibodies in the United States population \(1988 to 1994\): National Health and Nutrition Examination Survey \(NHANES III\). J Clin Endocrinol Metab 87: 489-499.](#))

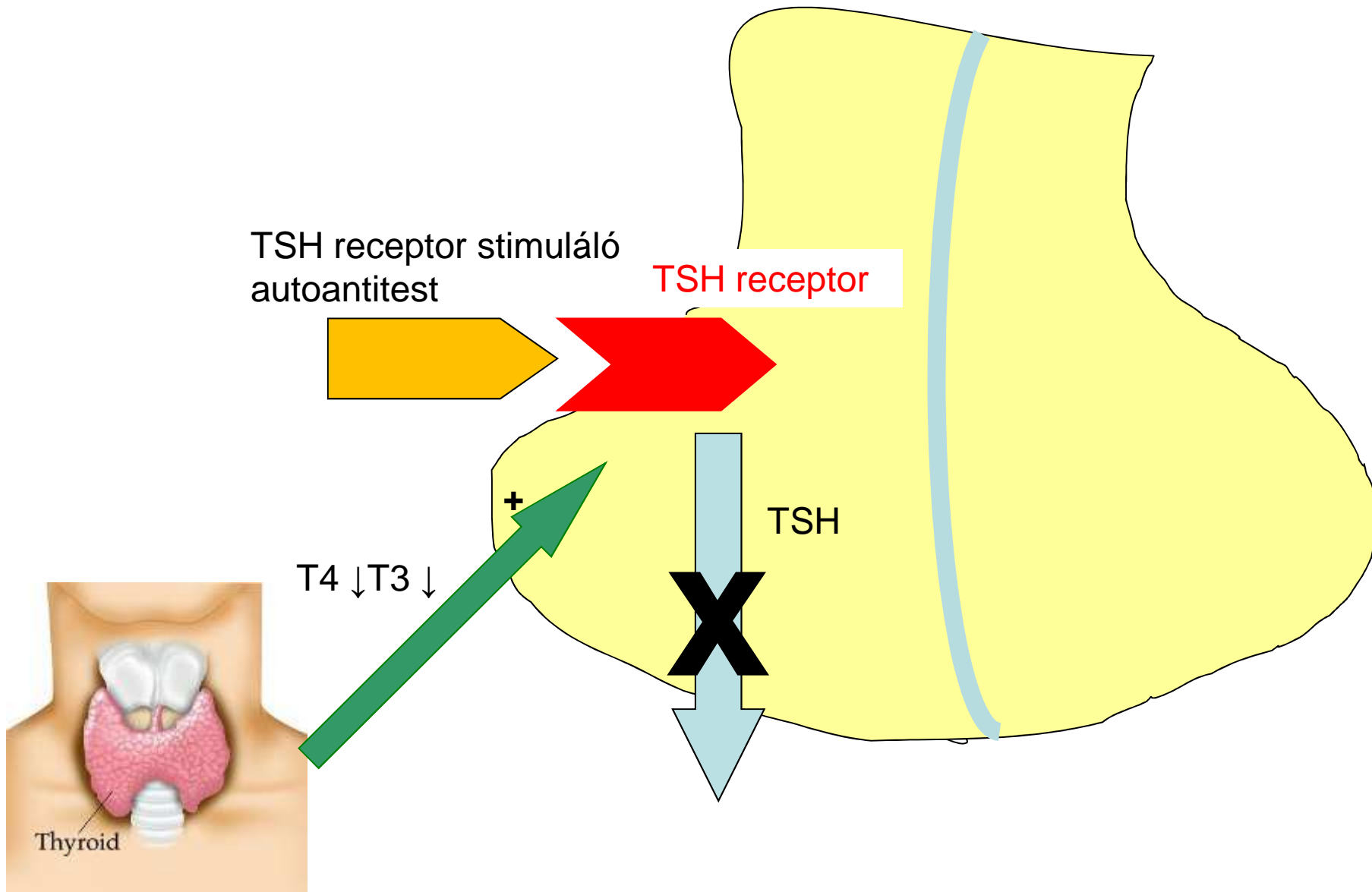
A nők gyakrabban betegszenek meg, mint férfiak (**kb. 8-10:1 arányban**).

A Hashimoto-thyreoiditis kialakulása gyakran hormonális változással ([pubertás](#), [szülés](#), [menopauza](#)) vagy [stresszel](#) függ össze.

- **Kezdetben lehet hyperthyreosis, de többnyire csak a már lezajlott gyulladás után hypothyreosis fázisában látjuk a beteget.**

Graves'-Basedow kór

- Miért marad a TSH sokáig szupprimált akkor is, amikor már a T4 és T3 normalizálódott?
- [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2001 Oct;86(10):4814-7 **Suppression of serum TSH by Graves' Ig: evidence for a functional pituitary TSH receptor (Brokken LJ et al.)**
- Az agyalapi mirigy felszínén is vannak TSH receptorok, amelyekhez ugyancsak kapcsolódnak TSH receptor elleni antitestek és így parakrin hatással gátolják a további TSH szekrécióját, így a TSH szekréció átmenetileg függetlenné válik a tényleges T4 és T3 feedback szabályozástól.



TSH receptor stimuláló
autoantitest

TSH receptor

TSH

T4 ↓ T3 ↓

+

Thyroid

De Quervain thyreoiditis

- A de Quervain thyreoiditis (dQT) ritka betegség, amelyet vírusfertőzésre vezetnek vissza. A betegség diagnózisának felállítása, a kórkép szezonális ingadozása, a betegség optimális kezelése, esetleges szövődményei nem pontosan ismertek.
- A diagnózishoz vezető kulcslépések: láz-hőemelkedés, nyaki fájdalom, felsőlégúti vírusfertőzés az anamnézisben, gyorsult süllyedés és CRP, hyperthyreosis.

Vizsgálatunkban:

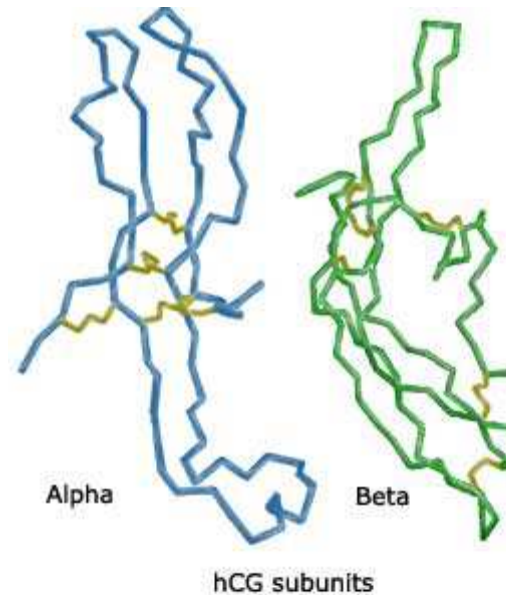
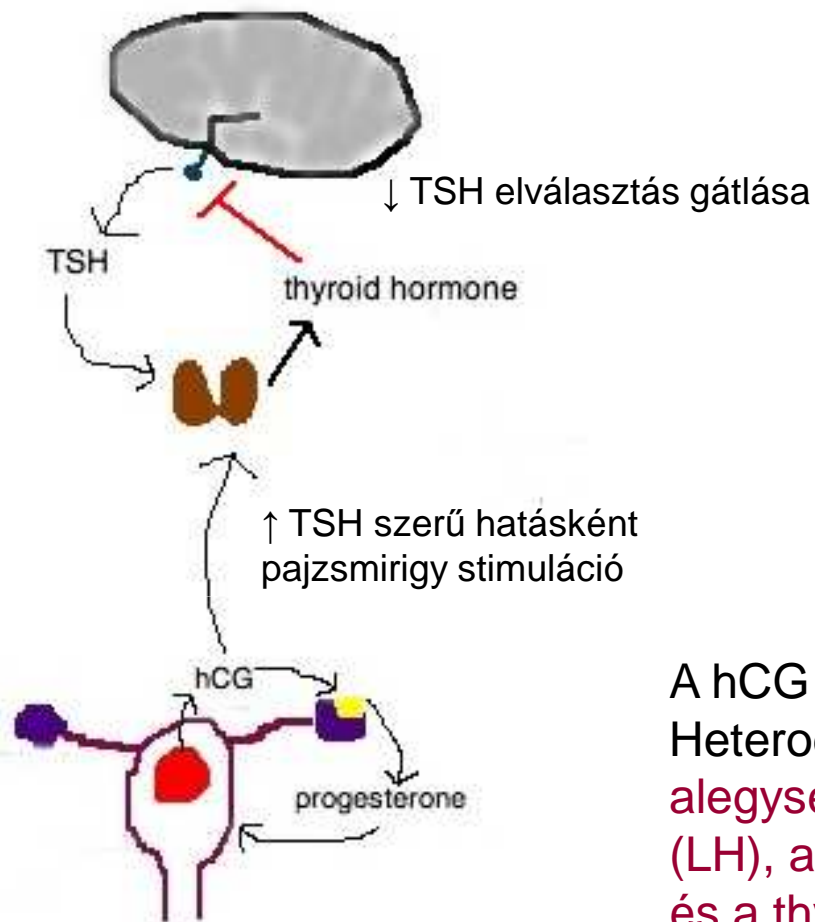
- Szezonális ingadozást nem találtunk: december-január n=2, február-május n=2, június-november n= 5. A nők mindegyike június-novemberben, a férfiak 5/4 esetben december-május időszakban lett beteg.
- A kiindulási átlagos TSH 0,034 μ IU/ml; fT4 46,412 pmol/l; fT3 11,383 pmol/l; **CRP 80,81 mg/l; süllyedés 67 mm/h.**
- A kezelés befejezését követő fél-1 évvel ellenőrizve a betegek mindegyike euthyreoid volt (átlagos TSH 2,466 μ IU/ml, nők:2,26 μ IU/ml, férfiak 2,63 μ IU/ml).
- A betegek mindegyikét methylprednisolonnal kezeltük és csak egy esetben észleltünk szövődményt (kórházi kezelés magasabb vércukorszint miatt). A methylprednisolon induló dózisa: 7 betegnél 2x16mg, további 2 betegnél 2x4mg; az összdózis nem haladta meg a 600 mg-t. (4. táblázat)
- A 9 esetből 6-nál tapasztaltunk **HLA B35** pozitivitást

A leggyakoribb primer hyperthyreosisok laboratóriumi differenciáldiagnózisa

betegség	TSH	fT4	fT3	antiTPO	TgAb	TRAK
Toxicus adenoma	↓	↑	↑↑	↔	↔	↔
Multinodularis toxicus adenoma	↓	↑	↑↑	↔	↔	↔
Graves'-Basedow	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↑↔	↑↔	↑
Hashimoto thyreoiditis (akut)	↓	↑	↑	↑↑	↑	↔
DeQuervain thyreoiditis	↓	↑↑	↑	↑↔	↔	↔

Egyéb hyperthyreosis fajták

- terhesség (β hCG TSH szerű hatás)
- choriocarcinoma
- mola hydatiosa
- hereteratoma
- struma ovarii
- exogen (pl. hamburger „hús” -ban levő sok pajzsmirigyből adódóan)



A hCG 244 aminosavból álló molekula. Heterodimer formátum: az α (alpha) alegység megegyezik a luteinizáló hormon (LH), a folliculus stimuláló hormon (FSH), és a thyroid (pajzsmirigy)-stimuláló hormon (TSH) α alegységével, míg a β (beta) alegység a hCG-re specifikus.

Többnyire az első trimeszter végére megszűnik a β hCG hyperthyreosist utánzó hatása, de fontos az elkülönítése Basedow kórtól és aktív Hashimoto thyreoiditistől.

Amiodaron és interferon α
okozta pajzsmirigy dysfunctiok

Amiodaron okozta pajzsmirigy diszfunkció

- Thyreotoxicosis a kezelték mintegy 3-10 %-ban
 - jódhiányos területen az incidencia magasabb
- Hypothyreosis mintegy 6%-ban
- Hyperthyreosist okozó hatás:
 - nagy adag jódbevitel (200mg-os tablettában 75mg jód, ebből mintegy 10 % épül be, mint szabad jodid 6-7.5mg (=6-7500 µg!))
 - gátolja az I. típusú 5' monodejodináz hatását, csökkentve a T3 képzést és a rT3 lebontást
 - direkt toxikus hatás a thyreoiditist okoz

I. típusú hyperthyreosis

- Jódbevitel hatására fokozódik a hormontermelés (pl korábban már fennálló göbös struma, autonómia)/ jód-Basedow kór
- Diagnózis:
 - mérhető 24 órás jódfelvétel
 - korábbról ismert göbös struma
 - nagy **thyreoglobulin** koncentráció
 - fokozott vaszkularizáció az ultrahang képen.

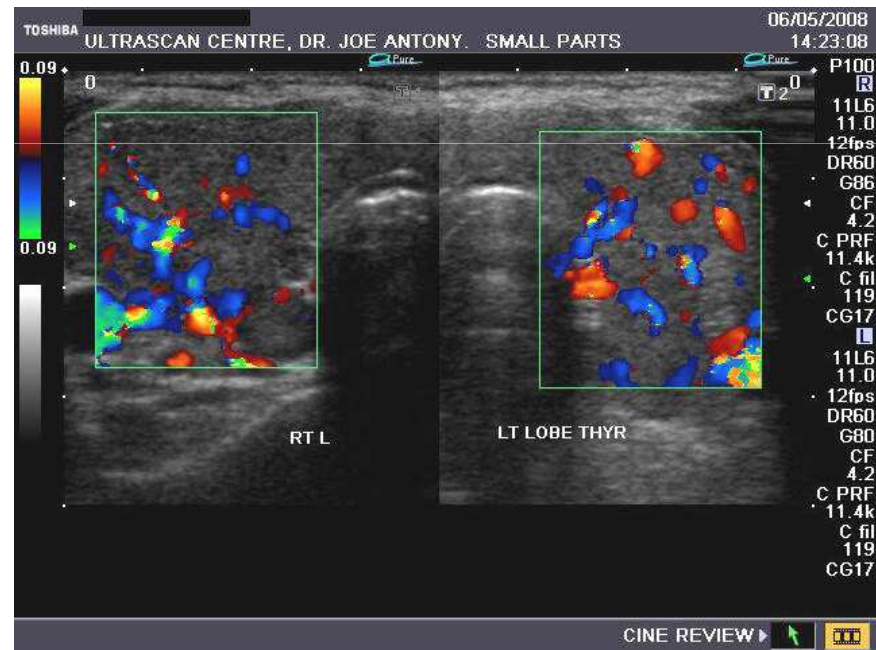
II. típusú hyperthyreosis

- destruktív thyreoiditis /DeQuervain thyreoiditishez hasonló kép (a széteső sejtekből nagy mennyiségű T3 és T4 kerül a keringésbe.)
- a betegeknek nincs hajlamosító tényező
- 2-3 évvel a kezelés indítása után is indulhat
- jódban gazdag területen a II. típus gyakoribb (pl USA-ban)

CFDS

- 0: hiányzó vascularitás
- 1: fokális parenchymalis áramlás
- 2: diffúz, homogén, enyhén fokozott áramlás
- 3: erőteljesen emelkedett diffúz áramlás

- 0-1: type II
- 2-3: type I



Thyrotoxicosis on amiodarone
History/physical for evidence of pre-existing thyroid disease

High I-131 Uptake
Increased vascularity on color flow dopplers
Normal IL-6 levels
Thyrotropin receptor antibodies

Type 1 AIT

Stop amiodarone*
Antithyroid drugs

(methimazole, propylthiouracil, potassium perchlorate)

Poor response
Potassium perchlorate
Lithium

Thyroidectomy

Low I-131 Uptake
Decreased vascularity on color flow dopplers
Elevated IL-6 levels

Type 2 AIT

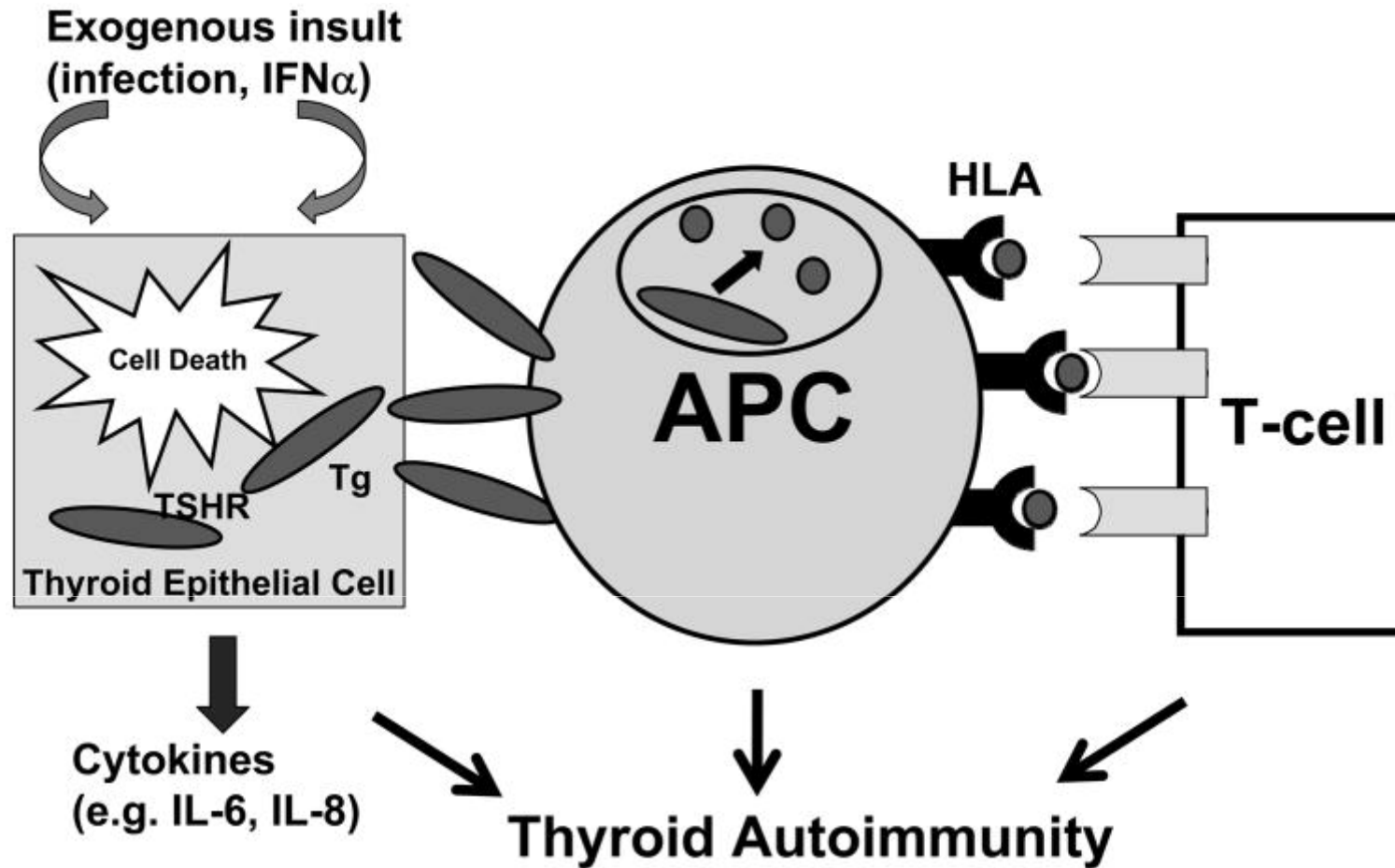
Stop amiodarone*
Prednisone 40-60 mg/day

Poor response
Lithium

Thyroidectomy

Interferon α okozta pajzsmirigy betegségek

- Az INF-ok csökkentik a tumornagyságot, módosítják az immunválaszt, cytotoxicitást provokálnak
- IFN gátolja a thyroxin szintézist és metabolizmust.
- Valószínűleg genetikai predispozíció is szükséges az INF indukált pajzsmirigy betegségek kialakulásához.
- Feltehetőleg aberrans HLA expressziót is eredményez a pm folliculusok felszínén.



A HCV infekció és az IFN α kezelés cytokin szekréciót indukál a pajzsmirigy sejtekből illetve sejthalált-sejtszétesést provokál, amelynek során pajzsmirigy antigének kerülnek a keringésbe. Ezeket az antigéneket az antigén prezentáló sejtek felveszik, megjelenítik a T sejtekenek, ami pedig thyreoiditist provokál.

Interferon indukált thyreoiditis (IIT)

- INF α receptorokhoz kötődve JAK/STAT utat, a MAP kináz utat aktiválva immun és antitumor hatást okoz.
- 20-40%-ban szubklinikus IIT; 5-10%-ban klinikai IIT alakul ki.
- **KÉT TÍPUS:**
 - Autoimmun IIT (Graves-Basedow-kórhoz , Hashimoto thyreoiditishez hasonló) - 50%
 - Nem autoimmun IIT (DeQuervain thyreoiditishez hasonló, ún. destruktív thyreoiditis), vagy hypothyreosis ; TRAb negatív– 50%

Secundaer hyperthyreosis

- TSH termelő hypophysis adenoma (TSH normális vagy magas; T3, T4 magas)
- **Pajzsmirigyhormon-rezisztencia:**
 - generalizált (klinikai kép euthyreosis, esetleg hypothyreosis); a nuclearis TR β receptor mutációjára visszavezethetően
 - szelektív: agyalapi mirigyben levő receptordefektus miatt a perifériás hormon nem szupprimálja a TSH-t, így az még tovább emelkedik és thyreotoxicosis alakul ki
 - Differenciáldiagnózis **rezisztencia vs. centrális hyperthyreosis:**
 - TRH teszt: iv beadott TRH (Antepan®) 30 perc alatt 5-15 mIU/l TSh emelkedést vált ki
 - Értékelése:
 - (primaer és terciar hypothyreosisban emelkedik, secundaer hypothyreosisban késik)
 - Pajzsmirigyhormon rezisztenciában TSH emelkedést látunk, míg TSH termelő adenomában TRH hatására TSH szint emelkedést nem látunk.

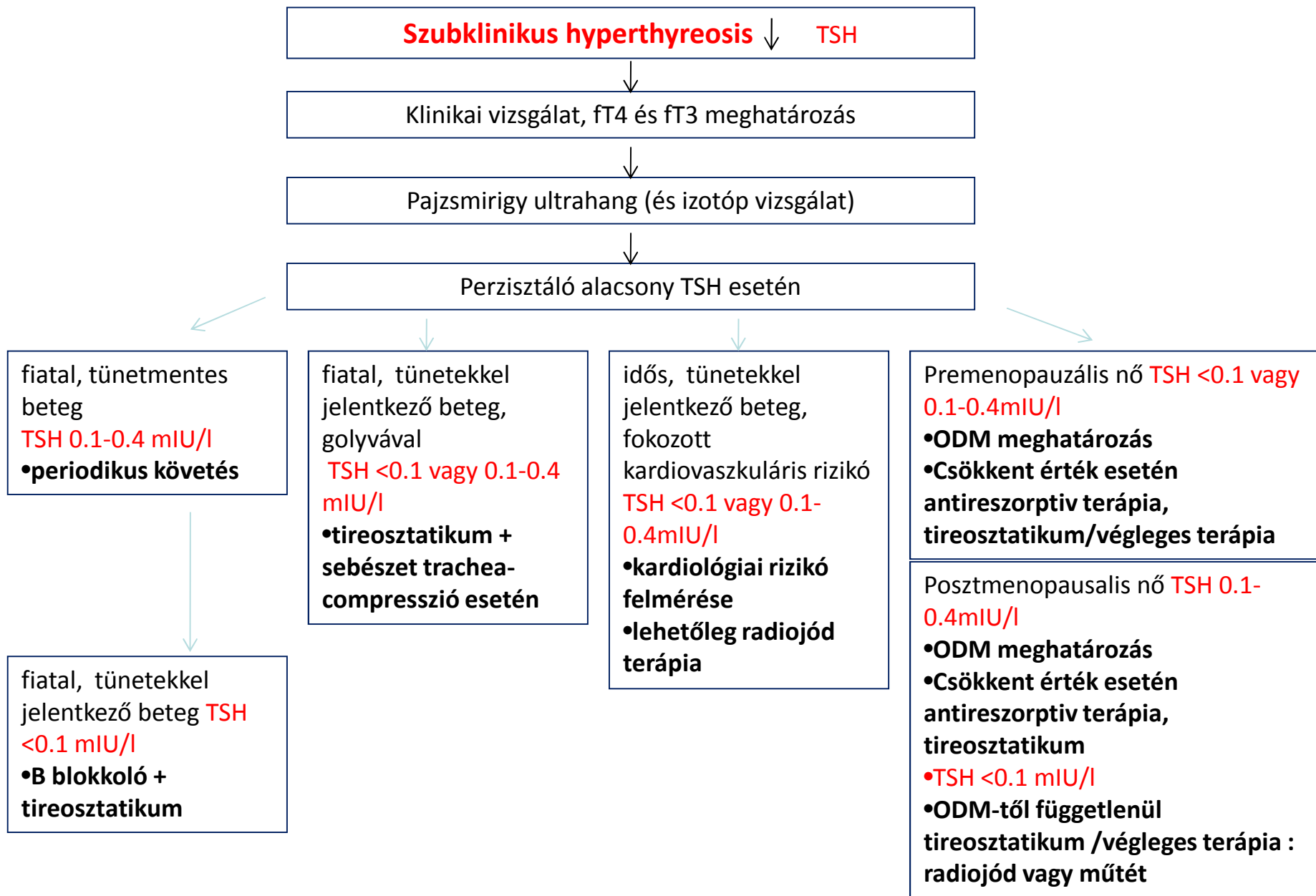
TSH termelő adenoma



Non thyreoideal illness (pajzsmirigy adaptációs szindróma)

- Éhezés
- Súlyos senyvesztő betegség
- Krónikus vesebetegség
 - a TSH többnyire alacsony / alacsony-normális
 - A T4 és T3 többnyire alacsony / alacsony-normális

Perifériás katabolizmust gátolja, védi a szervezetet?



Hypothyreosis

Primaer hypothyreosis: TSH \uparrow fT4 és fT3 \downarrow

Okai: Hashimoto thyreoiditis, kezelés után (radiojód th, sebészi beavatkozás következtében), egyéb thyreoiditisek után, tartós amiodaron therápia után stb.

Secundaer (hypophysaer) hypothyreosis: TSH $\downarrow \leftrightarrow$ fT4 és fT3 \downarrow

Okai: hypophysis műtét /besugarazás után, idiopathiás

Terciaer hypothyreosis: TSH $\downarrow \leftrightarrow$ fT4 és fT3 \downarrow

Okai: hypothalamus műtét /besugarazás után, idiopathiás

Differenciáldiagnózis: TRH teszt (lásd korábban)

Szubklinikus hypothyreosis: TSH \uparrow fT4 és fT3 \leftrightarrow

Szubklinikus hypothyreosis TSH <10 mIU/l

magas kardiovaszkuláris rizikó

- dokumentált diasztolés diszfunkció
- diasztolés hipertónia
- ateroszklerózis
- diszlipidémia
- cukorbetegség
- dohányzás

egyéb

- klinikai tünetek
- golyva
- **anti TPO pozitivitás**
- ultrahang alapján felmerülő autoimmun pajzsmirigy gyulladás lehetősége
- Terhesség, terhességi szándék
- infertilitás
- vetélés

alacsony kardiovaszkuláris rizikó

- nincs diasztolés diszfunkció / nincs hipertónia
- normális lipidprofil és szénhidrát anyagcsere
- nem dohányzik
- nincsenek klinikai tünetek
- nincs golyva, ultrahang negatív
- **anti TPO negatív**
- nem terhes, nincs terhességi szándék
- nem volt vetélése
- idős életkor

T4 pótló kezelés **javasolt** rendszeres ellenőrzés mellett

T4 pótló kezelés **nem javasolt**, de rendszeres ellenőrzés (TSH és kardiovaszkuláris rizikófelmérés) indokolt



A pajzsmirigy daganatok szövettani felosztása

- **papillaris** – a daganatok 70%-a; 20-50 év közötti életkor, nőkben 3x gyakoribb (jódszint hiányos területen)
 - [2-6/100000/év évi 5-600 új daganat M.o-n]
- **follicularis** – daganatok 20 %-a ; nőkben gyakoribb (jódszint gazdag területen)
 - Hürtle sejtes daganat
 - insularis típusú daganat
- **medullaris** – C sejtekből kiinduló (parafollicularis sejtekből) – a daganatok 5-10 %-a, bármely életkorban
 - 20 %-ban MEN szindrómához kapcsolódik
- **anaplasticus** – a daganatok 5-10%-a, folliculusokból kiinduló dedifferenciált; 7-8. évtizedben jelentkezik
- Pajzsmirigyben jelentkező **áttéti daganatok**
- Pajzsmirigy **ritka daganatai**: lymphoma, sarcoma, mucoepidermoid carcinoma stb.

terápia

- **Kétoldali radikális pajzsmirigyeltávolítás + nyirokcsomóeltávolítás**
- **Papillaris cc / follicularis carcinoma:** radiojód (^{131}I) terápia (1 cm-nél kisebb, egygóccú daganatoknál nem feltétlenül kell!)
- **Medullaris carcinoma :** radikális pajzsmirigyeltávolítás, külső besugarazás, kemoterápia, MIBG terápia
- **Anaplasticus carcinoma :** palliatív műtét, külső besugarazás

Gyógyszeres utókezelés

- Szuppresszív dózisú l-thyroxin terápia (cél TSH 0.05- 0.1 mIU/l)
- ¹³¹I terápia előtt 1 hónappal
 - a gyógyszer elhagyása (cél a magas TSH) **vagy**
 - rekombináns humán TSH (Thyrogen®)
 - *két adag 0,9 mg alfa-tirotropin, 24 órás időközzel, kizárólag intramuscularis injekcióban beadva.*
 - *Radiojód scintigráfias vizsgálathoz vagy ablációhoz a radioaktív jódizotópot az utolsó Thyrogen-injekció után 24 órával kell beadni. A diagnosztikus scintigráfiát 48—72 órával a radioaktív jódizotóp beadása után kell elkészíteni, míg az ablációt követő felvétel további pár nappal elhalasztható, hogy a háttéraktivitás időközben csökkenjen.*



A vérvétel napján a thyroxin bevétele nem ajánlott, mert belemérődik a T4 meghatározásba.

Thyreoglobulin (TG) / TGAbs (antitest) meghatározás

- A **papillaris és follicularis** daganat kiújulásának tumormarkere
- Műtét és izotópkezelés előtt nem alkalmazható tumorkutatásra / szűrővizsgálatra
- A pajzsmirigy a Tg egyetlen forrása, ezért a Tg szint nagyon alacsonyra vagy nem detektálható értékre csökken a teljes vagy közel teljes pajzsmirigy kimetszés és a maradék pajzsmirigy szövetek sikeres radioaktív jódos eltávolítása után.
- a Tg méréssel együtt alkalmazható a teljes test átvilágítás (WBS) ¹³¹I adagolása után.
- Remisszió esetén, mint **tumormarker, kívánatos értéke: < 1 - 2 ng/ml.**
- Emelkedett vagy emelkedő szérum Tg értékeknél, a klinikailag tumormentes esetekben is, indokoltnak tarthatja a beteget kezelő endokrinológus a **TSH-stimulált (off T4 / Thyrogen ®) Tg vizsgálat és radiojód egésztest szcintigráfia elvégzését.**

- Tg-szint adekvát értelmezéséhez a TgAb-meghatározás javasoltan szükséges. Emelkedett vagy emelkedő szérumszintű Tg-értékeknél (>2 ng/ml) – a klinikailag tumormentes esetekben is – indokolt a TSH-stimulált Tg-vizsgálatok elvégzése.
- A folyamatosan magas, illetve emelkedő TgAb-koncentráció az individuális betegkövetés során diagnosztikai értékkel bír, összefüggésbe hozható a papillaris/follicularis pajzsmirigyrákkal műtött betegek klinikai állapotával, a tumorrecidívák és/vagy a micrometastasisok megjelenésével.
- Kétoldali totális thyreoidectomiát követően állandó szupprimált TSH-szint esetében a markervizsgálatok során alkalmazott nagy érzékenységű analitikai módszerek már a Tg $<2-5$ ng/ml („cut off”) értéke felett jelzik a micrometastasis megjelenését.

Medullaris pajzsmirigy carcinoma

- Tumormarkere a calcitonin és a CEA (carcinoembryonalis antigén)
- Emelkedett calcitonin (>10 pg/ml) vagy CEA ($>10\mu\text{g/l}$) érték medullaris carcinomát / recidivát jelez
- Stimulációs teszttel érzékenyíthető a tumormarker-meghatározás:

Pentagastrin 25 ug/tskg

Calcium glukonát: 1 mg/tskg

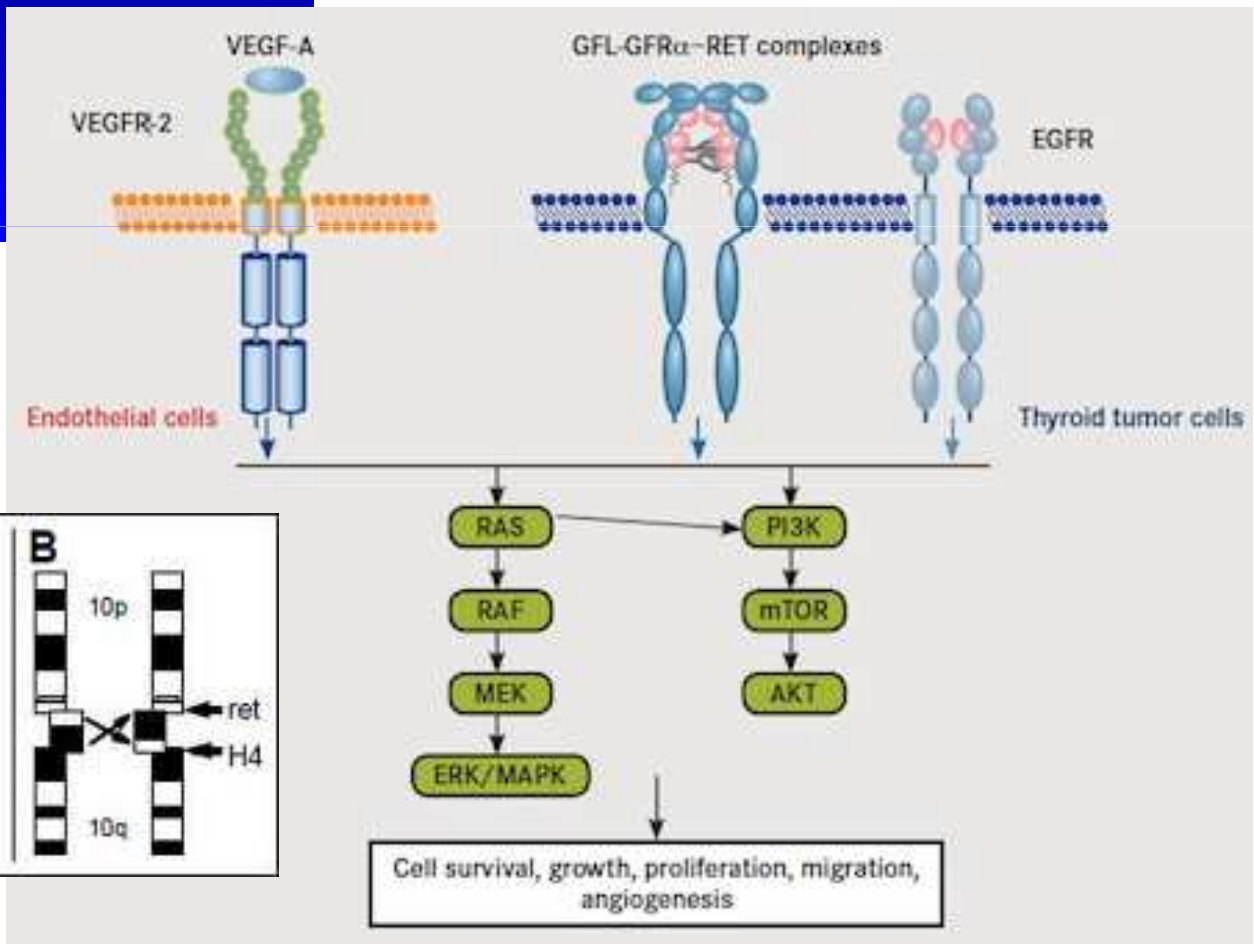
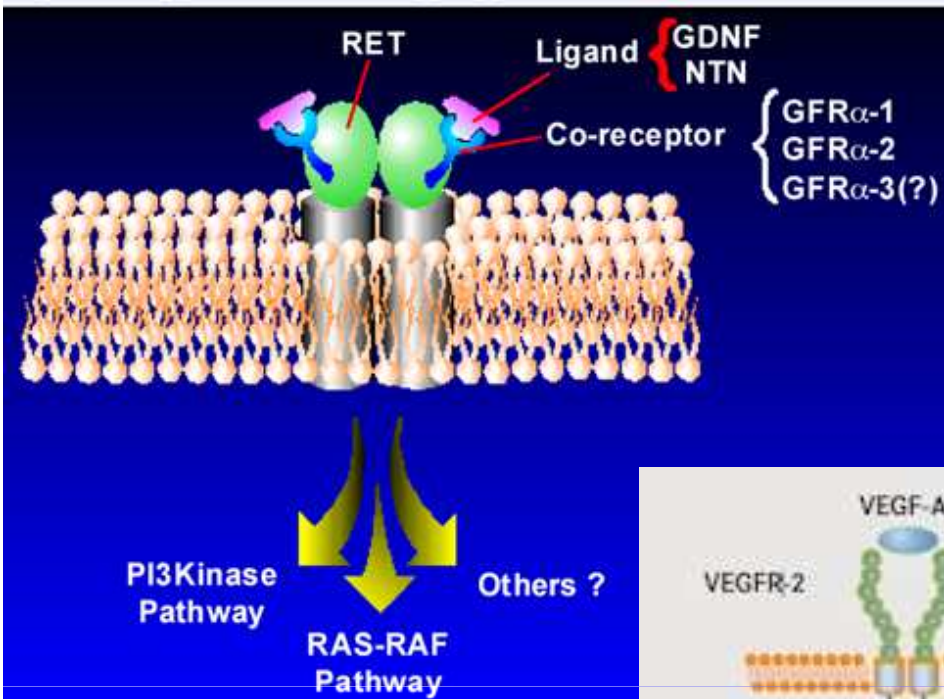
5 másodperc alatt bólusban

1-2 perc alatt bólusban

Calcitonin (jég között): 0-2-5-10-20 perccel a beadástól számítva

Calcium meghatározás is: 0-2-5-10-20 perccel a beadástól számítva

Fig 1: RET tyrosine kinase receptor protein activation



A

ret			
CD	Cys	TM	TK
ret/PTC 1	H4		TK
ret/PTC 2	R1alpha		TK
ret/PTC 3	RFG/le1		TK

B

10p
ret
H4
10q

Új terápiás szerek, multikináz gátlók

- Sunitinib tyrosine kinase inhibitor (KIT, PDGFR, VEGFR2)
- Sorafenib (Nexavar®) tyrosine protein kinase (VEGFR , PDGFR, Raf kinase) inhibitor
- AMG 706 orális multikináz-inhibitor anti angogenikus és antitumor hatású; target molekula: vascular endothelial growth factor (**VEGF**) receptors, platelet derived growth factor (**PDGF**) receptor és **Kit**
- Csak előrehaladott stádiumú/ terápiarezisztens tumorok esetén jön szóba a felhasználásuk.



Köszönöm a figyelmet!