

Pajzsmirigy betegségek

Dr. Patócs Attila, PhD, DSc

Laboratóriumi Medicina Intézet

MTA-SE Lendület Örökletes Endokrin Daganatok
Kutatócsoport

HORMONÁLIS SZABÁLYOZÁSI TENGELEK

Adrenocorticotropin
(ACTH)

Thyroides
Stimuláló
(TSH)

Gonadotropinok
(LH, FSH)

Prolactin
(PRL)

Növekedési
hormon (GH)

Mellékvesekéreg

Pajzsmirigy

Gonádok (here, petefészek)

Máj



Aldoszteron Kortizol Androgének

T3, T4

Ösztrogének (-diol, triol)
progeszteron

IGF1

Szérum TSH vizsgálatok érzékenysége

Módszer	Érzékenység, SI egység
I. generációs immunoassay (IA)	0,6 -1,2 mU/l
II. generációs IA	0,05 - 0,15 mU/l
III. generációs IA	0,005 - 0,015 mU/l
IV. generációs IA	< 0,005 mU/l

PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK LABORATÓRIUMI DIGANOSZTIKÁJA

- A leggyakoribb hormon vizsgálatok
- TSH mérés az összes hormonvizsgálatok 80-90%-a
- Számos népbetegség kivizsgálása során indokolt a pajzsmirigy működés ellenőrzése

PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK LABORATÓRIUM DIAGNOSZTIKÁJA

Alulműködés (hipotireózis)

Primér: alacsony T4, T3 és
magas TSH

Szekunder: alacsony T4, T3 és
alacsony TSH

Túlműködés (hipertireózis)

Primér: magas T4, T3 és
alacsony (szupprimált) TSH

Szekunder: magas T4 és/vagy
T3 és magas TSH

Daganatok

A T4, T3 és TSH is lehet
normális

DE

Kalcitonin: medulláris cc

Tireoglobulin: follik/papill cc

**Az összes többi pajzsmirigyhez kapcsolatos paraméter pl.
antitestek az etiológia tisztázásában játszik szerepet.**

HIPERTIREÓZIS



SZUBKLINIKUS HIPOTIREÓZIS/HIPERTIREÓZIS HORMON ELTÉRÉSEI

Szubklinikus hipertireózis

alacsony TSH

normális FT_4

normális FT_3

Szubklinikus hipotireózis

emelkedett TSH

normális FT_4

normális FT_3

SZUBKLINIKUS HIPOTIREÓZIS INCIDENCIÁJA

Table. Estimated Prevalence of Hypothyroidism and Hyperthyroidism in the United States, 1988 to 1994.

	Hypothyroidism			Hyperthyroidism		
	Total (%)	Clinical (%)	Subclinical (%)	Total (%)	Clinical (%)	Subclinical (%)
Total	4.6	0.3	4.3	1.3	0.5	0.7
Whites	5.1	0.4	4.8	1.4	0.6	0.8
Blacks	1.7	0.1	1.6	1.1	0.5	0.6
Hispanics	4.1	0.2	3.9	0.7	0.2	0.5
Other	4.2	0.2	4.0	0.7	0.4	0.2

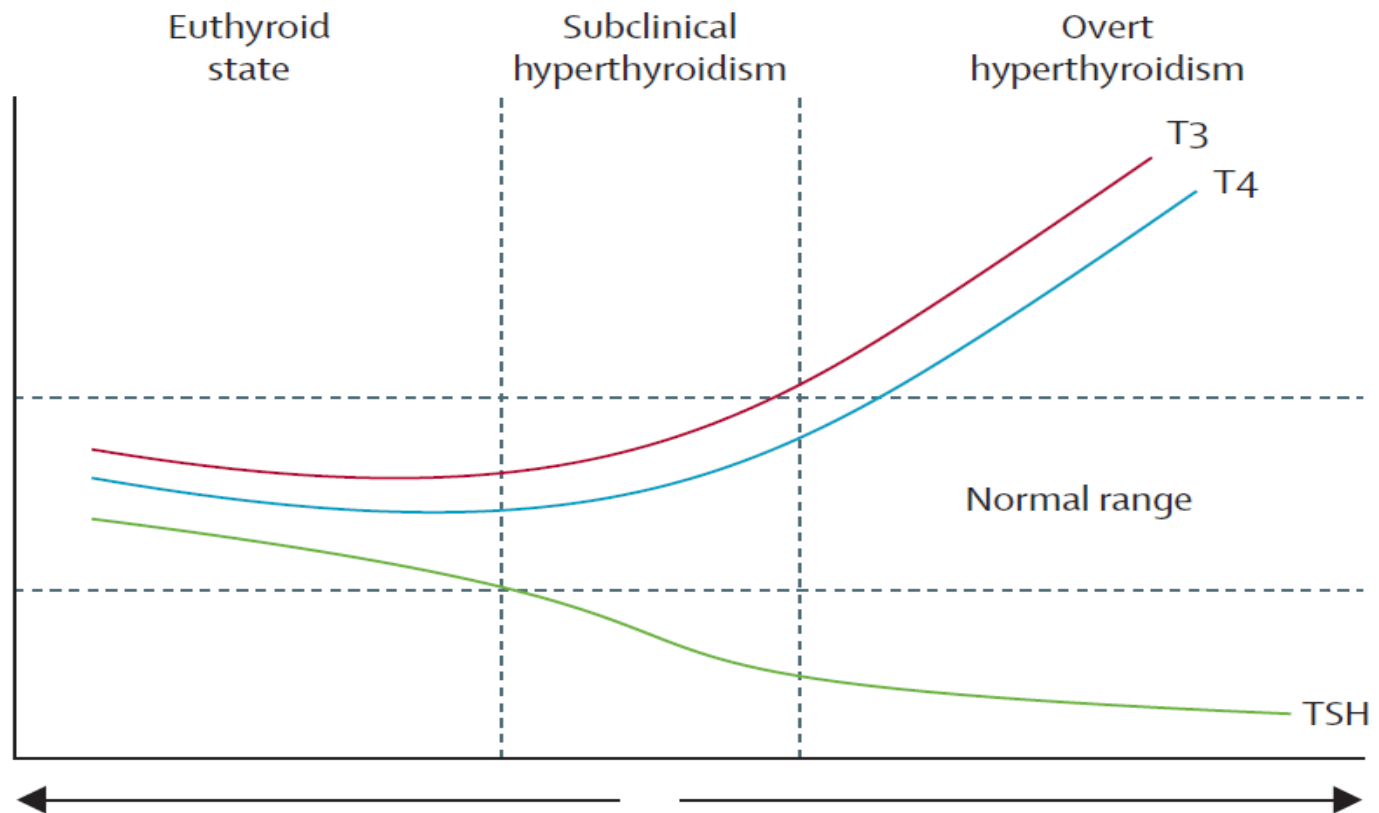
Németország

0.5

2.2

Pajzsmirigy működészavar 5.9 %
2-es típusú cukorbetegség 8.1 %

PAJZSIMIRIGYMŰKÖDÉS MEGÍTÉLÉSE A TSH ÉS SZABAD PAJZSMIRIGYHORMONOK ALAPJÁN



5 év alatt 50 %

- thyreoiditis
- Graves'

évente 10 %

- toxicus adenoma
- toxicus multinodularis struma

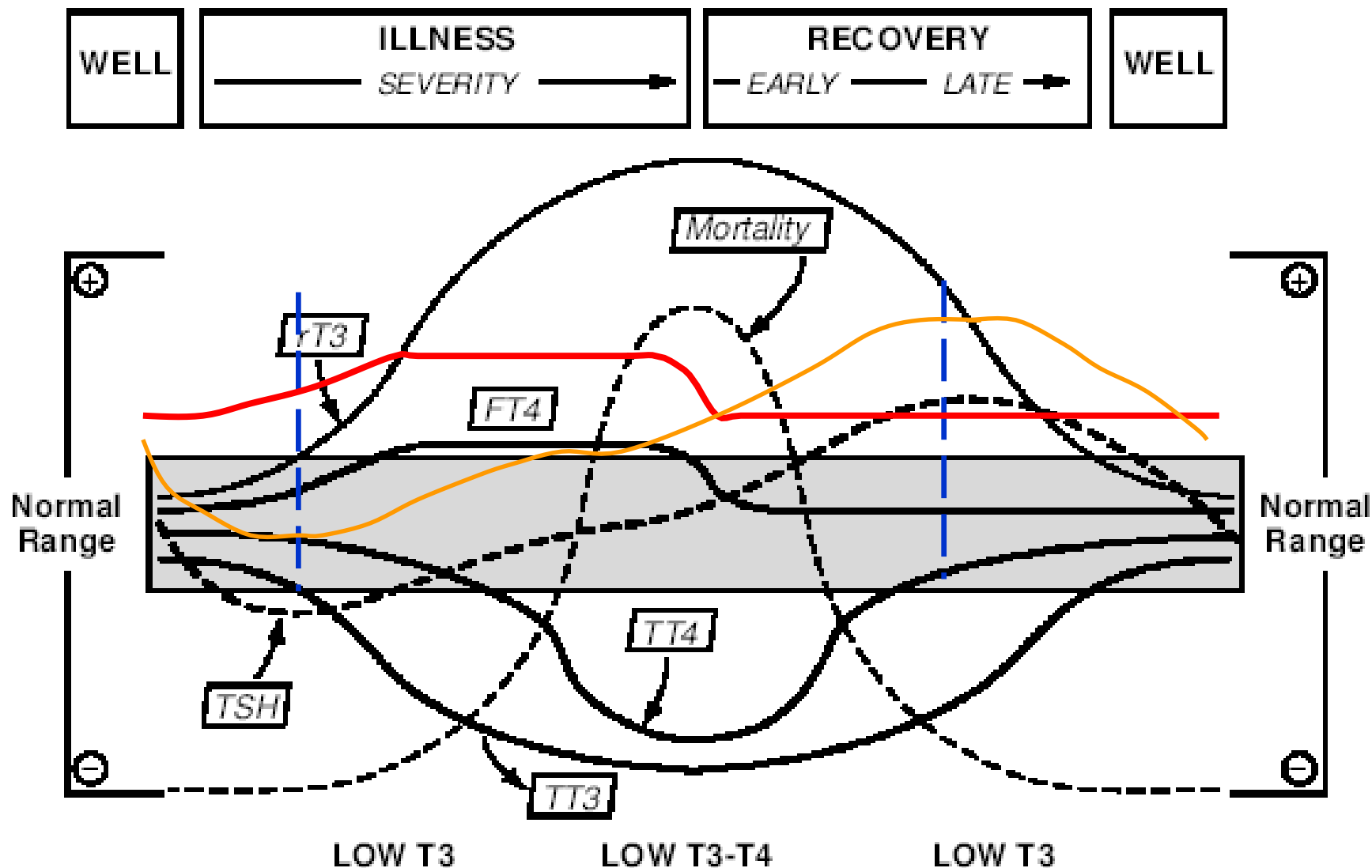
HIPERTIREÓZIS LEGGYAKORIBB OKAI

- multinodularis struma**
- toxicus adenoma**

- tireoiditiszek**
- exogen (thyroxin kezelés)**

- amiodaron (I., II.)**
- Graves-Basedow kór**

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ÖSSZEFÜGGÉSE EGYÉB, NEM-PAJZSMIRIGY BETEGSÉGBEN



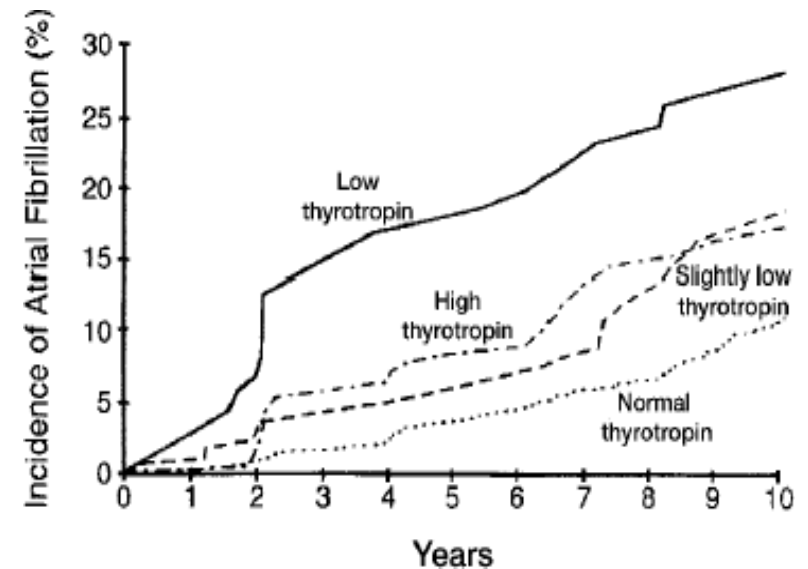
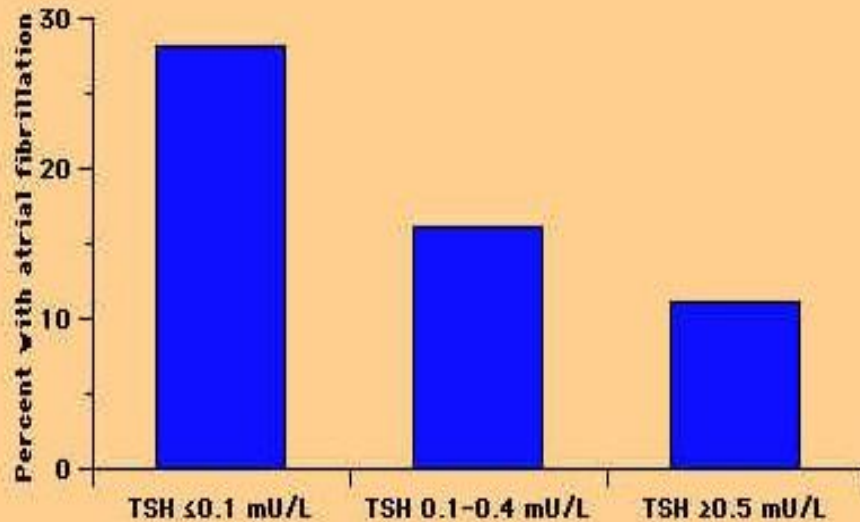
SZUBKLINIKAI HIPERTIREÓZIS: KELL KEZELNI VAGY NEM?

Kezelés ellen szól: ÖT ÉV MÚLVA ÚJRA VIZSGÁLVA 50 % NORM. TSH

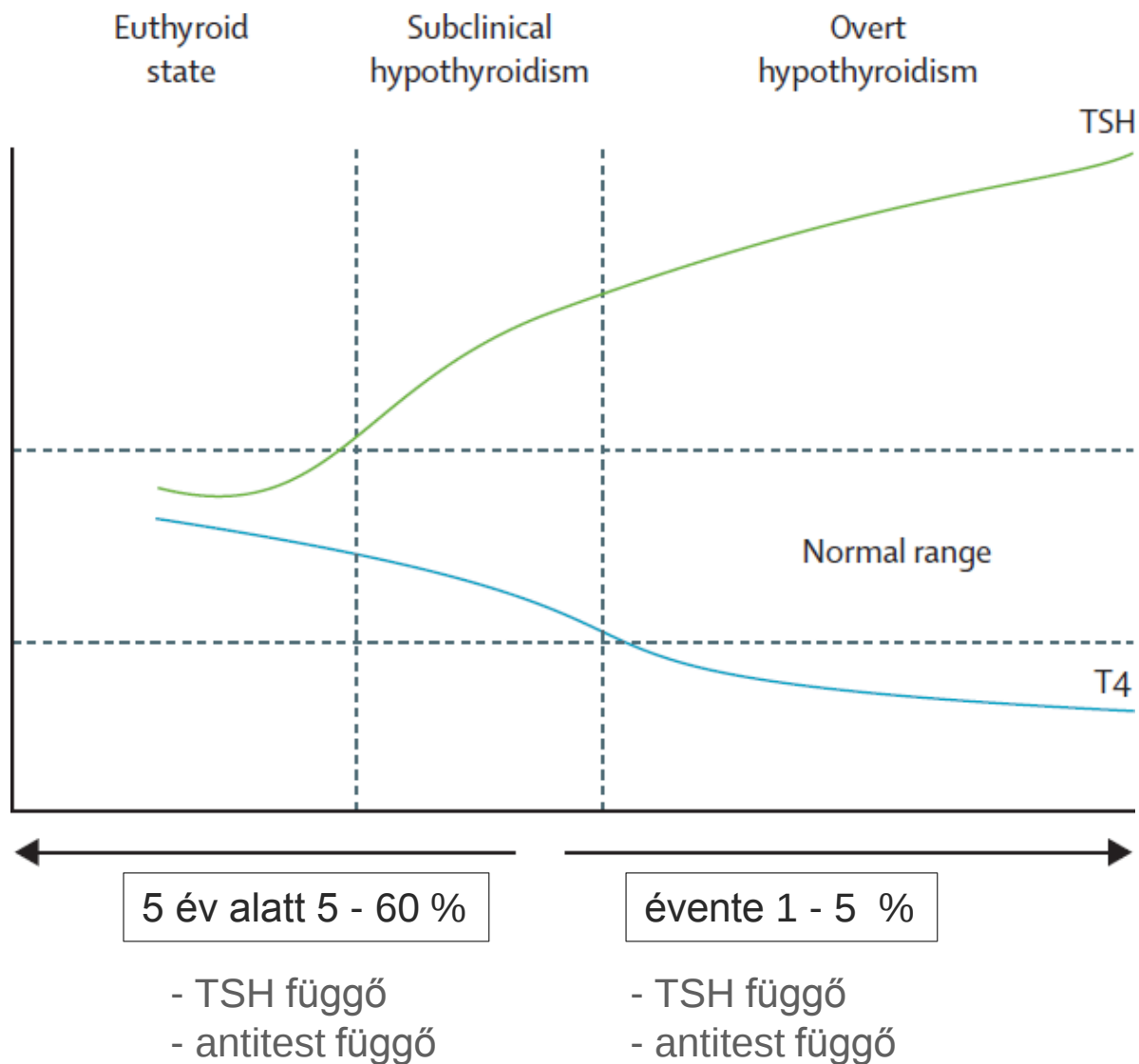
Kezelés mellett szól:

- multinoduláris struma: évente 5 % manifesztté válik
- pitvarfibrillatio RR: 3.1
- bal kamra hipertrófia, diasztolés diszfunkció
- osteoporózis: -2 % denzitás csökk./év- posztmenopauza
- demencia, Alzheimer gyakoribb, ha a szubklinikai hipertireózis 55 év feletti, a-TPO pozitívokban áll fenn

A PITVARFIBRILLÁCIÓ GYAKORISÁGA SZUBKLINIKAI HIPERTIREÓZISBAN 60 ÉVES KOR FÖLÖTT



SZUBKLINIKUS HIPOTIREÓZIS



SZUBKLINIKAI HIPOTIREÓZIS

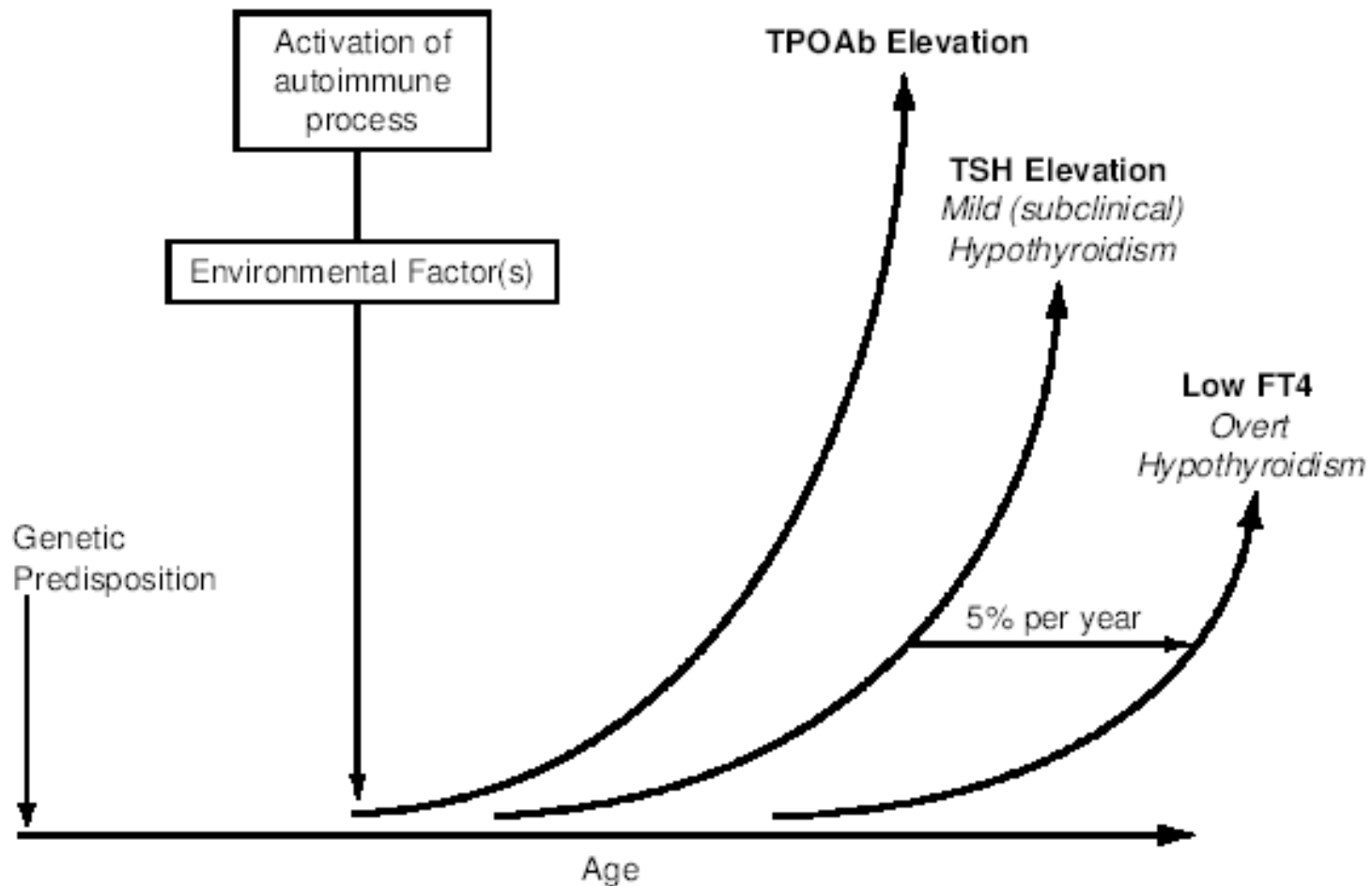
Okai

- primer hipotireózis kezdete
- kezelt hipertireózis
- nyaki irradiáció
- tireoiditiszek
- gyógyszerek (amiodaron, lithium, alfa interferon)
- tiroxin kezelés során compliance hiánya

Hajlamosító faktorok

- pajzsmirigy- antitest pozitivitás (szubkl. ht.-ban >50 %)
- I-es típusú diabétesz

PAJZSMIRIGYHORMONOK ÉS AZ anti-TPO ÉLETKOR FÜGGÉSE



ÉRDEMES-E KEZELNI?

A KEZELÉS KEDVEZŐ HATÁSAI

1. Gátolja a progressziót manifeszt hipotireózisba

Kezelés nélkül antitest negatívokban: 2.6 % / év

Kezelés nélkül antitest pozitívokban: 4.3 % / év

Kezelés nélkül TSH normalizálódik: 5 % / év

2. Javítja a lipid profilt, csökken a kardiovaszkuláris rizikó¹

Aorta kalcifikáció 2x gyakoribb - Lp(a)? homocistein?

Kezelve koleszterin csökk. 0,2 mmol/l, LDL csökk. 0,26 mmol/l

3. Enyhe tünetek

javulnak

depresszió

szemnyomás

szív funkciók

perif. neuron funkció

fertilitás

nem javulnak

testsúly

kognitív funkció

¹A lipid hatások csak >10 mU/L induló TSH esetén bizonyítottak

ZAVARÓ TÉNYEZŐK A TSH REFERENCIA-TARTOMÁNY FELSŐ HATÁRÁVAL KAPCSOLATBAN

- fiatalokban 2.4 mU/L a felső határ
- Amerikában feketékben 1.18 mU/L az átlag TSH
- idősekben a TSH görbe jobbra tolódik
 - korfüggő?
 - a-TPO-függő?
- 100-évesekben nagyon gyakori a magas TSH
 - a hosszú élet oka vagy következménye?

R.E., 55 éves nőbeteg, egészségügyi dolgozó

Bőrklinikán nővér

Famill: papa -+ 65 agyvérzés

mama+ szívbetegség, 75é

testvér:+ szívbeteg

szívritmuszavar 20 éve: azóta Locrent szed

2015-ben agyi lacunáris inf derült ki CT-n (Szt Imre kh) -

Jelen betegsége:

labor vizsgálatok kapcsán derült ki emelkedett koleszterin.

Hiperlipidémiák milyen anyagcserebetegséghez társulnak leggyakrabban?

Glükóz	4.7	mmol/L		4.1-5.9	F
Triglicerid	1.69	mmol/L		0.00-1.70	F
T.bilirubin	7.4	umol/L		5.0-21.0	F
D.Bilirubin	1.1	umol/L		0.0-3.4	F
Karbamid	4.5	mmol/L		2.8-7.2	F
Kreatinin	76	umol/L		45-84	F
	Érték	Egység		Abn. Ref. tart.	
GFR-EPI	77.0	ml/min/1.73 m2L		90.0-120.0	F
	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
Se Húgysav	325	umol/L		154-357	F
LDH (IFCC)	218	U/L		0-248	F
GOT	26	U/L		0-35	F
GPT	26	U/L		0-35	F
GGT	44	U/L	H	0-38	F
Koleszterin (össz)	6.9	mmol/L	H	2.0-5.2	F
Nátrium	140	mmol/L		135-146	F
Kálium	4.3	mmol/L		3.5-5.1	F
Vas	14.4	umol/L		10.7-32.2	F
CRP	7.00	mg/L	H	0.00-5.00	F

Eredmény:

BMI számítás (tizedes)

Testsúly (kg): 65.00

Magasság (m!): 1.60

BMI érték: 25.39

NRS 2

Derék körfogat 85 cm

A beteg tápláltsági állapota életkorának, nemének megfelelő. Malnutricióra utaló jel nincs.

Eredmény:

	Érték	Egység	Abn Referencia tart.
HBA1C (IFCC kalibrált)	39.0	mmol/mol	20.0-42.0
	Érték	Egység	Abn Referencia tart.
HBA1C (visszaszámolt)	5.7	%	4.0-6.0

Terápia?

Th javaslat. e

este 10 mg Rosuvastatin - 3 hét múlva májfunkció és CK kontroll

Miért fontos rendszeresen ellenőriztetni a májfunkciót statinok szedése esetén?

Glükóz	5.0	mmol/L		4.1-5.9
Triglicerid	2.27	mmol/L	H	0.00-1.70
HDL-koleszterin	1.21	mmol/L		1.03-1.55
LDL-koleszterin	2.31	mmol/L		0.00-3.30
T.bilirubin	9.7	umol/L		5.0-21.0
Karbamid	4.9	mmol/L		2.8-7.2
Kreatinin	71	umol/L		45-84
	Érték	Egység		Abn. Ref. tart.
GFR-EPI	83.6	ml/min/1.73 m2L		90.0-120.0
	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
Se Húgysav	384	umol/L	H	154-357
GOT	30	U/L		0-35
GPT	25	U/L		0-35
GGT	39	U/L	H	0-38
Koleszterin (össz)	3.8	mmol/L		2.0-5.2
Nátrium	143	mmol/L		135-146
Kálium	4.3	mmol/L		3.5-5.1
AST	79	U/mL		0-200
CRP	3.30	mg/L		0.00-5.00

Milyen – viszonylag gyakori- endokrin kórképre kell gondolni hiperlipidémia esetén?

Eredmény

	Érték	Egység	Abn Referencia tart.
TSH Supersens. meghat.	2.339	mU/L	0.350-4.940
T3 szabadfrakció meghat.	3.80	pmol/L	2.63-5.70
T4 szabadfrakció meghat.	13.73	pmol/L	9.00-23.20

Eredmény

	Érték	Egység	Abn Referencia tart.
TSH Supersens. meghat.	1.786	mU/L	0.350-4.940

Vélemény:

Lacunaris infarctusok nem igazolódtak (tágabb perivascularis űrök láthatók).
A kétoldali hippocampalis eltérés lehet normális variáns, a klinikum függvényében értékelendő.
Egyebekben negatív lelet.

vándorló ízületi fájdalmai vannak

???

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
T3 szabadfrakció meghat.	4.71	pmol/L		2.63-5.70
T4 szabadfrakció meghat.	12.07	pmol/L		9.00-23.20
TSH Supersens. meghat.	0.137	mU/L	L	0.350-4.940

Eredmény:

Pajzsmirigy ultrahang (Mindray Z5): Normális nagyságú lebenyek, szerkezete kifejezetten inhomogén, a lebenyek döntő része kifejezetten echoszegény, egy-egy területen még megkímélet isoechogén területek láthatóak, mindkét lebenyben egy-egy 5 mm-es echodens pseudogöb látható. Vascularizáció diffúzan csökkent. Trachea középvonalban, perivascularisan kóros nyirokcsomó nem látható.

Vélemény:

Thyreoiditisre jellegzetes ultrahangkép. (aTPO?)

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
TSH Supersens. meghat.	30.646	mU/L	H	0.350-4.940
T4 szabadfrakció meghat.	8.56	pmol/L	L	9.00-23.20
ATPO	5765.74	U/mL	H	<5.60

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
TSH receptor AT (TRAK)	0.320	IU/L		< 1 Negatív

Érdemes volt-e egy pajzsmirigy-autoantitest pozitivitása esetén (anti-TPO) egy másikat is (TRAK) elvégeztetni? Miért/miért nem?

Van-e ellentmondás a pajzsmirigy UH vizsgálat előtt észlelt enyhe fokú hipotireózis és a rövid időn belül laboratóriumi vizsgálatokkal is igazolt hipertireózis között?

Gyanítható-e laborhiba, vagy ez a jelenség belefér a körvonalazódni látszó betegség tüneteibe?

Milyen diagnózis a legvalószínűbb?

Beleférnek-e a betegség tünetei közé a csont- és izomfájdalmak, amelyekre panaszkodott?

A beteg felvételére gyengeség izom és csontfájdalmak miatt került sor. Vizsgálataink kórosat nem igazoltak.

rosuvastatint hagyja el. (10 mg)

A rosuvastatin elhagyására izomgörcsei megszűntek

2018,02,26

panaszai nagyrészt megszűntek.

Letrox terápia mellett:

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
TSH Supersens. meghat.	2.472	mU/L		0.350-4.940
T3 szabadfrakció meghat.	3.20	pmol/L		2.63-5.70
T4 szabadfrakció meghat.	16.85	pmol/L		9.00-23.20
Folsav meghat.	80.9	nmol/L	H	7.0-46.4
ATPO	1344.18	U/mL	H	<5.60

2018.05.24

25 ÉVES NŐ BETEG

AMAMNÉZIS:

Pajzsmirigy műtét utáni állapot

SZÖVETTAN

Medullaris cc.

JELEN PANASZOK. Nyaki fájdalom, fogyás, gyengeség

B2EN Endocrin Labor

2013.11.14 08:00 - (B2ENRUT) Endocrin labor rutin kérőlap

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
Parathormon	19.0	pg/mL		15.0-65.0	F
Chromogranin A	62.6	ng/mL		19.4-98.1	F

KPLA Központi Laboratórium (Pest)

2013.11.14 07:55 - (KPLAHORM) Központi Labor hormon kérő

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
calcitonin	11300	pg/mL	H	0-6	F
TSH Supersens. meghat.	18.245	mU/L	H	0.350-4.940	F
T4 szabadfrakció meghat.	16.43	pmol/L		9.00-23.20	F

2013.11.14 08:00 - (KPLATUM) Központi TUMORMARKER kérőlap

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
CEA meghat.	61.4	ng/mL	H	0.0-4.3	F

TEENDŐK

Recidiva?

Reoperáció?

kemoterápia?

Genetikai eredet?

Eredmény

Archiválási szám: 3200-2013

Elvégzett vizsgálat:

Szomatosztatin receptor szcintigráfia

Alkalmazott radiopharmakon: In-111 OctreoScan mennyisége:100 MBq

Lelet:

A jelölt pentetreotide beadása után 24 órával egésztest felvételeket és a hasi régióról SPECT/CT (alacsony dózisu, nativ CT) vizsgálatot készítettünk.

A felvételeken a máj aktivitásfelvétele kissé inhomogén, de körülírt, kóros aktivitásdúsulás sem a májban, sem extrahepatikusan nem látható.

Vélemény:

Szomatosztatin-receptort expresszáló, kóros képlet nem ábrázolódott.

**RET protoonkogén mutációk
szűrése javasolt**

**Eredmény: nincs patogén RET
mutáció**

Teendők:

**Progresszió, folyamatosan
emelkedő calcitonin és CEA
szintek**

**Célzott terápia:
Szomatikus RET mutáció: pozitív,
Vandetinib terápia**

**Kimenet:
Uralhatatlan kórkép, halál**

Szomatikus *RET* 918 mutáció vizsgálat indikációja

- **RET 918-as kodon mutáció** a sporadikus MTC-k 63%-ában igazolható (csak a tumorszövetben NEM csírasejtesen)
- Összefügg a rossz prognózissal, távoliáttétekkel és a tumor recidivával ($p < 10^{-4}$).

Betegünkben

DNA extracted from FFPE tissues (tumor and lymph nodes)

RET codon 918 was evaluated by direct sequencing

Result: mutation could be detected both in tumor and lymph nodes, but the tumor heterogeneity was aprox. 25-45%.

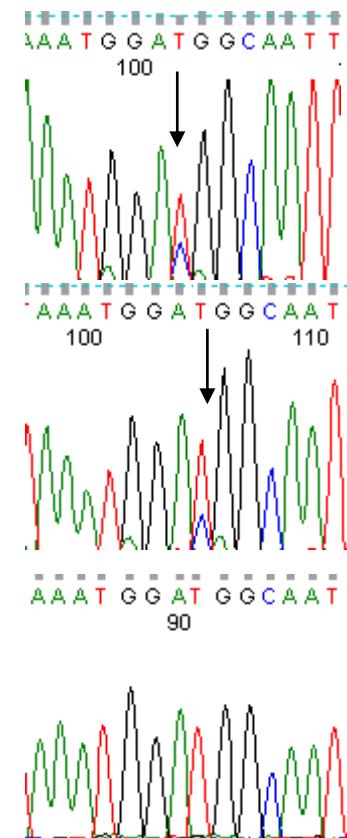
DNA from tumor tissue

DNA from lymph node

DNA from blood

Wild type

ATG917ACG
(Met918Thr)



Biokémia válasz Vandetanib terápia során

