

# Niedoczynność tarczycy u dzieci

Debra Counts, MD\*,  
Surendra K. Varma, MD†

Autorki Counts i Varma deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

\*Associate Professor of Pediatrics,  
Chief Division of Pediatric  
Endocrinology, Department of  
Pediatrics, University of Maryland  
School of Medicine, Baltimore, Md  
†Komitet redakcyjny

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać przyczyny niedoczynności tarczycy u małych i u starszych dzieci.
2. Omówić obraz kliniczny i postępowanie diagnostyczne w przypadkach niedoczynności tarczycy.
3. Odróżniać zespół niskiej trijodotyroniny (T3) spowodowany ciężką chorobą niedotyczącą tarczycy od niedoczynności tarczycy.
4. Rozpoznawać niedobór globuliny wiążącej tyroksynę jako stan eutyreozy.
5. Rozumieć znaczenie leczenia oraz znać następstwa niedostatecznego leczenia niedoczynności tarczycy u noworodków i małych dzieci.

## Wprowadzenie

Hormony tarczycy są niezbędne dla wzrastania i rozwoju neurologicznego dzieci. Morfogeneza tarczycy przypada na siedem pierwszych tygodni życia płodowego, a w dwunastym tygodniu tarczyca rozpoczyna czynność hormonalną (wydzielanie T4, tyroksyny). Zaburzenia czynności tarczycy u noworodka, niemowlęcia lub starszego dziecka mają istotny wpływ na ich rozwój. Celem leczenia jest zapewnienie prawidłowego wzrastania i uniknięcie opóźnienia w rozwoju dziecka.

## Niedoczynność tarczycy u noworodka

### Definicja

Niedoczynność tarczycy w okresie noworodkowym spowodowana jest niewystarczającą syntezą T4. Jest to przyczyna potencjalnego upośledzenia intelektualnego dziecka, która najlepiej poddaje się postępowaniu zapobiegawczemu. Tyroksyna jest niezbędna dla procesu mielinizacji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zachodzącego w ciągu trzech pierwszych lat życia. U zdrowego dziecka, urodzonego o czasie, w ciągu 30-60 minut po urodzeniu stężenie tyreotropiny (TSH) wzrasta gwałtownie do 60-80 mIU/l. Do zakończenia pierwszej doby życia pozałożonowego stężenie TSH w surowicy noworodka spada szybko do około 20 mIU/l, a następnie, do końca pierwszego tygodnia życia – wolniej – do 6-10 mIU/l. Wzrost wydzielania TSH pobudza syntezę T4, której stężenie w surowicy w 24-36 h po urodzeniu osiąga wartość 10-22 µg/dl (128,7-283,2 nmol/l). Nasiloną konwersja T4 do T3 w tkankach obwodowych, jak również wydzielanie T3 przez tarczycę sprawiają, że jej stężenie wzrasta w tym czasie do około 250 ng/ml (3,9 nmol/l). W ciągu czterech pierwszych tygodni po urodzeniu stężenie T4, wolnej T4 oraz T3 stopniowo spada do wartości nadal wyższych niż stwierdzane u dorosłych: T4 7-16 µg/dl (90,1-205,9 nmol/l), wolna T4 0,8-2,0 ng/ml (10,3-25,7 pmol/l), TSH 0,9-7,7 mIU/l.

U dzieci urodzonych przedwcześnie (zwłaszcza w 24-27 tygodniu ciąży), z racji niedojrzałości osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, stężenie TSH i wolnej T4 w surowicy wzrasta w mniejszym stopniu niż u urodzonych o czasie. We krwi pępowinowej wcześniaków stwierdza się w chwili narodzin niższe stężenia T4, a z powodu ich niedojrzałości i towarzyszących stanów chorobowych niedotyczących tarczycy prawidłowy pourodzeniowy wzrost stężenia T4 zostaje opóźniony. Nieprawidłowe wyniki przesiewowych badań czynności tarczycy u noworodków stwierdza się w grupie wcześniaków nieproporcjonalnie często, zwłaszcza w przypadku paskowych pomiarów stężenia T4 we krwi pobranej przez ukłucie pięty dziecka.

## Epidemiologia

Około 85% przypadków wrodzonej niedoczynności tarczycy występuje jako postać sporadyczna (czyli niewystępująca dziedzicznie – przyp. tłum.), 15% stanowią przypadki dziedziczne jako cecha autosomalna

### Skróty:

AAP – American Academy of Pediatrics  
OUN – ośrodkowy układ nerwowy  
IQ – iloraz inteligencji  
T3 – trijodotyronina  
T4 – tyroksyna  
TBG – globulina wiążąca tyroksynę  
TRH – tyreoliberyna  
TSH – tyreotropina

recesywna. W Stanach Zjednoczonych badania przesiewowe wykonywane są u ponad 4 mln dzieci rocznie. Wrodzoną niedoczynność tarczycy rozpoznaje się u 1000 dzieci w ciągu roku, co odpowiada chorobowości około 1:4000 noworodków. W jednym z badań wrodzoną niedoczynność tarczycy stwierdzono u 1 na 4000 noworodków rasy białej, u 1 na 2000 noworodków pochodzenia latynoskiego oraz 1 na 32 000 u noworodków afroamerykańskich. Dwukrotnie częściej występuje u dziewcząt. Wrodzona niedoczynność tarczycy częściej też występuje u bliźniąt. Im większe jest opóźnienie rozpoznania i leczenia wrodzonej niedoczynności tarczycy, tym niższy iloraz inteligencji (IQ) w stosunku do oczekiwanego.

### Patogeneza i patofizjologia

U jednego na 4500 dzieci rozpoznaje się dysgenезję tarczycy, czyli jej ektopię, aplazję lub hipoplazję, do których dochodzi w wyniku procesów zakłócających jej rozwój. Dysgenезji tarczycy towarzyszą czasami (ok. 5% przypadków) inne zaburzenia wrodzone. Najpowszechniejszą genetycznie uwarunkowaną przyczynę wrodzonej niedoczynności tarczycy stanowią wrodzone błędy syntezy tyroksyny (dysmogenезja), które stwierdza się u 1 na 30 000 dzieci, czyli w 10% rozpoznanych przypadków niedoczynności. Należą do nich: zmniejszenie aktywności peroksydazy tarczycowej (upośledzenie utleniania i organifikacji jodu), zaburzenia transportu jodu, synteza nieprawidłowych cząsteczek tyreoglobuliny i niedobór dejodynazy jodotyrozynowej.

Do rzadziej spotykanych przyczyn wrodzonej niedoczynności tarczycy należą: niedoczynność tarczycy spowodowana przeciwciałami matki (1:25 000-1:100 000 dzieci), wtórna niedoczynność tarczycy (1:25 000-1:100 000 dzieci), przemijająca niedoczynność tarczycy, niedobór jodu (spotykany w niektórych częściach Europy, 1 na 100 dzieci), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (1:50 000 dzieci) oraz nadmiar jodu (1:50 000). Wszystkim tym postaciom wrodzonej niedoczynności tarczycy, z wyjątkiem niedoczynności wtórnej, towarzyszy niskie stężenie T4 i podwyższone TSH w surowicy. W przypadkach wtórnej niedoczynności tarczycy zarówno stężenie T4, jak i TSH są niskie.

Wtórnej niedoczynności tarczycy mogą towarzyszyć niedobory innych hormonów przysadki oraz inne zespoły wad wrodzonych (zwłaszcza wady linii pośrodkowej, takie jak dysplazja przegrodowo-wzrokowa, pośrodkowy rozszczep wargi i podniebienia), uraz lub niedotlenienie porodowe oraz niedostatecznie leczona nadczynność tarczycy u matki w wywiadzie. Programy przesiewowe dla noworodków, które opierają się wyłącznie na pomiarze stężenia TSH, nie pozwalają na identyfikację dzieci obciążonych wtórną niedoczynnością tarczycy. Wtórnej niedoczynności tarczycy nie należy mylić z niedoborem globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), występującym u 1 na 4300 dzieci. Niedobór TBG stanowi przyczynę niskiego stężenia T4 w surowicy bez towarzyszącego podwyższenia TSH, ale nie prowadzi do niedoczynności tarczycy.

U ciężko chorych dzieci można stwierdzić nieprawidłowe wyniki czynności tarczycy z powodu zespołu niskiej trijodotyroniny niezwiązanej z chorobą tarczycy. U tych dzieci niskie stężenie T3 spowodowane jest spowolnieniem konwersji obwodowej T4 do T3 w następstwie zahamowania aktywności 5'-monodejodynacji wskutek działania leków (glikokortykosteroidy, amiodaron, propranolol, dopamina, dobutamina, furosemid), cytokin i innych obecnych w krążeniu czynników towarzyszących chorobie podstawowej. Stężenie całkowitej T4 w surowicy jest niskie z powodu zmniejszonego wiązania z białkami wiążącymi hormony tarczycy, ale stężenie wolnej T4 jest prawidłowe (lub nawet nieco podwyższone), a testem, który pozwala na najbardziej miarodajne jej oznaczenie, jest dializa równowagowa. Stężenie TSH jest niskie podczas choroby i typowo podnosi się w okresie zdrowienia. Aby odróżnić zespół niskiej trijodotyroniny od niedoczynności tarczycy, zwłaszcza od niedoczynności wtórnej, potrzebny jest pomiar T3, wolnej T4 metodą dializy równowagowej oraz TSH. W przypadkach zespołu niskiej trijodotyroniny prawidłowe stężenie wolnej T4 mierzone metodą dializy równowagowej pomaga w ustaleniu rozpoznania. W tych przypadkach niewskazane jest uzupełnianie stosowanie tyroksyny.

U wcześniaków, u których rozwinął się zespół niewydolności oddechowej (respiratory distress syndrome, RDS) i doszło do opóźnienia wzrastania wewnątrzmacicznego lub innych problemów zdrowotnych, nie obserwuje się pourodzeniowego wzrostu stężenia T4, T3 i TSH w surowicy. Stężenia T4 i T3 u tych dzieci mogą obniżyć się po urodzeniu i pozostawać niskie aż do czasu poprawy ich stanu zdrowia i przyrostu masy ciała, gdy stężenia tych hormonów zaczynają powoli wzrastać. Obniżenie stężenia T4 w surowicy może być częściowo spowodowane obniżeniem stężenia białka wiążącego w surowicy (rezerwuaru hormonów), ale stężenie wolnej T4 u dzieci urodzonych przedwcześnie jest raczej prawidłowe. Obniżenie stężenia T3 spowodowane jest zmniejszeniem konwersji obwodowej T4 do T3. Wydzielanie TSH jest u dzieci chorych oraz leczonych glikokortykosteroidami lub dopaminą zahamowane, co dodatkowo przyczynia się do obniżenia stężeń T4 i T3 w surowicy.

### Objawy

U ponad 95% noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy objawy stwierdzone wkrótce po urodzeniu są znikome. Tyroksyna matki przechodzi w pewnym stopniu przez łożysko, dlatego stężenie T4 w surowicy dzieci, których tarczycy nie wytwarza hormonów tarczycy, sięgają 25-50% normy. Długość ciała i masa urodzeniowa mieszczą się w zakresie wartości prawidłowych, ale obwód głowy może być zwiększony. Na wrodzoną niedoczynność tarczycy u dziecka urodzonego o czasie może wskazywać niezarośnięte ciemiączko tylne. Można obserwować u dziecka ospałość, hipotonię, chrapliwy płacz, trudności z karmieniem, zaparcia, powiększenie języka, przepuklinę

pępkową, suchość skóry, hipotermię i przedłużanie się fizjologicznej żółtaczki. Nie obserwuje się wola. U noworodków z wrodzoną dyshormonogenezą można stwierdzać wyczuwalne powiększenie tarczycy, ale najczęściej wole rozwija się później u dzieci nieleczonych.

### Badania laboratoryjne

W ramach badań przesiewowych u noworodków w większości ośrodków w Stanach Zjednoczonych wykonywany jest pomiar stężenia T4, a następnie badanie TSH, choć w niektórych obecnie najpierw przeprowadza się badanie TSH. Między 1 a 4 dniem życia pozalonowego stężenie całkowitej T4 w surowicy mieści się prawidłowo w zakresie 10-22  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (128,7-283,2  $\text{nmol}/\text{l}$ ). Między 1 a 4 tygodniem życia zakres prawidłowych stężeń całkowitej T4 w surowicy wynosi 7-16  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (90,1-205,9  $\text{nmol}/\text{l}$ ).

Subkliniczną niedoczynność tarczycy rozpoznaje się wtedy, gdy prawidłowemu stężeniu całkowitej lub wolnej T4 w surowicy towarzyszy wysokie stężenie TSH. Choć nie ustalono, czy jest to zaburzenie wymagające leczenia, mając na uwadze zależność procesu mielinizacji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego od hormonów tarczycy, zalecamy, aby u małych dzieci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy prowadzić leczenie przez pierwsze trzy lata życia.

Niektórzy specjaliści zalecają, aby do badań wstępnych włączać scyntyografię tarczycy jodem promieniotwórczym, jednak American Academy of Pediatrics (AAP), formułując swoje zalecenia, uznała te badania za opcjonalne.

### Postępowanie

Leczenie prowadzi się, aby umożliwić dziecku prawidłowe wzrastanie i zadowalający rozwój funkcji poznawczych. Należy dążyć do szybkiej normalizacji stężenia T4, a później utrzymywać stan prawidłowego wyrównania niedoczynności tarczycy. Celem leczenia jest utrzymanie stężenia T4 lub wolnej T4 w górnej połowie zakresu normy dla wieku. Wiele laboratoriów komercyjnych nie podaje na wynikach badań zakresu normy właściwego dla wieku dziecka. W pierwszym roku życia stężenie T4 w surowicy powinno mieścić się w zakresie 10-16  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (128,7-205,9  $\text{nmol}/\text{l}$ ), a wolnej T4 – w zakresie 1,4-2,3  $\text{ng}/\text{dl}$  (18,0-29,6  $\text{pmol}/\text{l}$ ). Stężenie TSH nie powinno sięgać 5 mIU/l.

Leczeniem z wyboru jest doustne podawanie T4 (lewotyroksyny). Zgodnie z zaleceniami AAP dawka początkowa wynosi 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{ h}$ , co oznacza 37,5-50  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ . Dzieci urodzone o czasie, u których leczenie rozpoczęto od dawki 50  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , osiągały IQ o 11 punktów wyższy niż dzieci, u których leczenie rozpoczęto od dawki 37,5  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , w związku z czym u wszystkich prawidłowo rozwiniętych dzieci urodzonych o czasie zaleca się stosowanie dawki 50  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ . U dzieci urodzonych przedwcześnie oraz o małej masie urodzeniowej dawkę dobową lewotyroksyny należy obliczyć, przyjmując 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , przy czym większe dawki z tego zakresu przeznaczone są dla dzieci z niskim stężeniem T4. Należy stosować wyłącznie T4 w tabletkach, ponieważ zawiesiny zawierające T4 przygotowywane w aptekach mogą nie

zapewniać miarodajnego dawkowania. Należy doradzić rodzicom, aby miażdżyli tabletkę T4 i rozpuszczali ją w niewielkiej objętości mleka matczynego, mieszanki lub wody. Nie należy rozpuszczać tyroksyny w mieszankach sojowych ani w żadnym preparacie zawierającym dużą ilość jonów żelaza lub wapnia, ponieważ ograniczają one wchłanianie T4.

Im szybciej dochodzi do prawidłowego stężenia T4 w surowicy, tym lepsze jest rokowanie dla rozwoju neurologicznego dziecka. W jednym z badań u dzieci, u których normalizację stężenia T4 osiągnięto w czasie krótszym niż 2 tygodnie, stwierdzono, że uzyskują one lepsze wyniki testów sprawdzających zdolności poznawcze, możliwość koncentracji uwagi i osiągnięcia rozwojowe niż dzieci, u których normalizacja stężenia T4 zabrała więcej czasu. Jest również sprawą oczywistą, że u dzieci z cięższą postacią niedoczynności tarczycy stosuje się tyroksynę w większych dawkach początkowych, a wyrównanie niedoczynności tarczycy wiąże się z poprawą rozwoju neurologicznego dzieci.<sup>1</sup>

AAP zaleca dokonywanie pomiaru stężenia T4 lub wolnej T4 oraz TSH z następującą częstotliwością:

- Po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia stosowania T4
- Co 1-2 miesiące przez pierwsze 6 miesięcy życia dziecka
- Co 3-4 miesiące od 6 miesiąca do 3 r.ż. dziecka
- Co 6-12 miesięcy do czasu zakończenia wzrastania
- 2 tygodnie po każdej zmianie dawki
- Częściej w przypadku wątpliwości dotyczących stosowania się do zaleceń lub nieprawidłowych wyników badań.

U około 10-20% dzieci rozpoznana wrodzona niedoczynność tarczycy okazuje się przemijająca. Jeśli rozpoznanie trwałej niedoczynności tarczycy nie jest pewne, po ukończeniu przez dziecko 3 roku życia można na miesiąc odstawić T4 i powtórnie sprawdzić czynność tarczycy. Stwierdzenie niskiego stężenia T4 w surowicy i podwyższonego TSH przemawia za trwałą niedoczynnością tarczycy, a to oznacza konieczność powrotu do stosowania T4. Jeśli stężenie T4 i TSH są prawidłowe, można przyjąć, że rozpoznana wcześniej niedoczynność tarczycy ustąpiła.

### Rokowanie

Dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, u których wkrótce po urodzeniu (w pierwszych 2-6 tygodniach) rozpoczęto odpowiednie leczenie, rosły i rozwijały się prawidłowo. Gdy rozwój tych dzieci porównuje się ze stwierdzanym u osób urodzonych przed wprowadzeniem badań przesiewowych, zauważa się znaczną poprawę wyników psychometrycznych. U dzieci otrzymujących niedostateczne dawki T4 w 2-3 r.ż. IQ jest jednak niższy niż u dzieci zdrowych. W przeglądzie piśmiennictwa obejmującym 10 badań, w których porównywano rozwój dzieci dotkniętych ciężką, umiarkowaną lub łagodną postacią niedoczynności tarczycy, stwierdzono, że w sześciu badaniach nie udało się wykazać różnicy wyników IQ, a w czterech donoszono o wynikach o 6-15 punktów niższych u dzieci z głęboką niedoczynnością tarczycy.<sup>2</sup>

U 18 dzieci, u których z powodu zaniedbań rodzicielskich, przez pierwsze 3 lata życia stosowano T4 w dawkach niedostatecznych (dawka T4  $<5 \mu\text{g}/\text{kg}/24 \text{ h}$ ), średnie stężenie T4 w surowicy wynosiło  $8,6 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $110,7 \text{ nmol}/\text{l}$ ), a średni IQ – 87, natomiast u dzieci leczonych dostatecznie średnie stężenie T4 w surowicy wynosiło  $11,2 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $114,2 \text{ nmol}/\text{l}$ ), a średni IQ – 105.<sup>3</sup>

W innych badaniach wykazano, że nawet wtedy, gdy nie stwierdza się różnic w całkowitym IQ, ograniczenia uwidaczniają się w tych komponentach testu, na których rozwiązanie wpływa niedoczynność tarczycy. U niektórych dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, również u tych z prawidłowym wynikiem IQ, mogą występować inne zaburzenia neurologiczne, takie jak trudności z dużą i małą koordynacją ruchową, niezborność ruchowa, zmiany napięcia mięśniowego, zez, zmniejszona możliwość skupienia uwagi i gorszy rozwój mowy. W programie badań przesiewowych w Toronto stwierdzono, że u dzieci w wieku 3 lat występuje upośledzenie rozwoju mowy, które zmniejsza się z wiekiem, oraz gorsze zdolności wzrokowo-przestrzenne i werbalne w 5 r.ż.<sup>4</sup>

### Niedobór białka wiążącego tyroksynę

Niedobór TBG przejawia się współwystępowaniem niskiego stężenia całkowitej T4 w surowicy, niskiego lub prawidłowego wolnej T4 oraz prawidłowego TSH. To zaburzenie należy odróżniać od wtórnej lub trzeciorzędowej niedoczynności tarczycy (niskie stężenie T4 i „prawidłowe” TSH z powodu niedoczynności przysadki lub podwzgórza), oznaczając stężenie wolnej T4 metodą dializy równowagowej. Badanie to pozwala na korektę niedokładności pomiaru T4 i wolnej T4 metodą radioimmunologiczną spowodowanej niskim stężeniem białka wiążącego. Test oznaczania wolnej T4 metodą dializy wykorzystywany jest w Stanach Zjednoczonych w dwóch laboratoriach komercyjnych: Esoterix (laboratorium referencyjne Labcorp) i Nichols (laboratorium referencyjne Quest). Można również dokonać pomiaru stężenia TBG w surowicy, które na ogół okazuje się niskie. Niedobór TBG jest nieprawidłowością dziedziczną jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X, która występuje u 1 na około 4300 noworodków, zwłaszcza płci męskiej. Dzieci z niedoborem TBG są w stanie eutyreozy i nie wymagają leczenia.

### Niedoczynność tarczycy w wieku dziecięcym (nabyta)

#### Definicja

Niedoczynność tarczycy wieku dziecięcego nazywana jest również nabytą niedoczynnością tarczycy. Choroba rozpoznawana jest zazwyczaj po 6 miesiącu życia dziecka. Przyczyną niedoczynności tarczycy jest niewydolność osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, która prowadzi do zmniejszonej syntezy hormonów tarczycy. Niedoczynność tarczycy może mieć charakter pierwotny (na poziomie tarczycy), wtórny (na poziomie przysadki) lub trzeciorzędowy (na poziomie podwzgórza).

## TABELA 1. Nabyta niedoczynność tarczycy

### Pierwotna (gruczoł tarczowy)

- Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto)
  - Występowanie częstsze w przypadkach niektórych zaburzeń chromosomowych
  - Zespół Downa
  - Zespół Turnera
- Poablacyjna
  - Po leczeniu chirurgicznym
  - Po leczeniu jodem promieniotwórczym
- Napromienianie szyi
- Następstwo działania leków
  - Tionamidy (propyltiouracyl, metimazol, karbimazol)
  - Sole litu
  - Leki przeciwdrgawkowe
  - Amiodaron
- Niedobór jodu
- Późno ujawniająca się wrodzona niedoczynność tarczycy
  - Dysgeneza tarczycy
  - Wrodzone błędy metabolizmu w obrębie tarczycy

### Wtórna (przysadka) i trzeciorzędowa (podwzgórze)

- Centralna niedoczynność tarczycy spowodowana:
  - Czaszkogardlakiem i innymi guzami uciskającymi podwzgórze/przysadkę
  - Zabiegiem neurochirurgicznym
  - Napromienianiem głowy
  - Urazem głowy

### Inne

- Oporność na hormony tarczycy

## Epidemiologia

Nabyta niedoczynność tarczycy w wieku dziecięcym najczęściej występuje sporadycznie. Tylko w 10-15% przypadków spowodowana jest dziedzicznymi zaburzeniami syntezy hormonów tarczycy lub wrodzonymi błędami me-

## TABELA 2. Dolegliwości i objawy spowodowane nabytą niedoczynnością tarczycy

- Zmęczenie
- Nietolerancja niskich temperatur
- Senność
- Osłabienie proksymalnych mięśni kończyn
- Opóźniona faza relaksacji odruchu ze ścięgna Achillesa
- Zaparcia
- Opóźnienie wzrastania
- Nadmierna masa ciała w stosunku do wzrostu
- Bładość skóry
- Szorstka, pogrubiała skóra
- Zwiększone owłosienie ciała
- Powiększenie tarczycy
- Bradykardia
- Nieregularne cykle miesiączkowe
- Opóźnione dojrzewanie płciowe (rzadko dojrzewanie przedwczesne)

tabolizmu tarczycy. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zwane również chorobą Hashimoto, najczęstsza przyczyna nabytej niedoczynności tarczycy wieku dziecięcego, częściej dotyka dziewczęta i rozpoczyna się zazwyczaj we wczesnym lub środkowym okresie pokwitania. Dziewczęta chorują dwa razy częściej niż chłopcy. Częstość występowania choroby Hashimoto w okresie dojrzewania wynosi 1-2%. Może występować sama lub wraz z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, takimi jak: cukrzyca typu 1, choroba Addisona, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy. Choroba Hashimoto powszechnie dotyczy dzieci z zespołem Downa oraz dziewczęta z zespołem Turnera.

W patogenezie choroby Hashimoto biorą udział zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Uważa się, że proces autoimmunologiczny rozpoczyna się od pobudzenia limfocytów CD4 (pomocniczych) swoistych dla antygenów tarczycy. Inne przyczyny nabytej niedoczynności tarczycy wieku dziecięcego wymienione są w tabeli 1.

## Aspekty kliniczne

Do objawów klinicznych niedoczynności tarczycy należą: spowolnienie wzrastania, uczucie zmęczenia, zaparcia, nietolerancja niskich temperatur, złe wyniki w nauce, przyrost masy ciała, nieregularne miesiączki i senność (tab. 2). U dzieci z chorobą Hashimoto mogą występować również inne choroby autoimmunologiczne, a rodzinne wywiady chorób autoimmunologicznych tarczycy i innych z tej grupy stanowią potwierdzenie rozpoznania.

Do innych objawów klinicznych nabytej niedoczynności tarczycy należą: bradykardia, niskorosłość, zwiększona masa ciała w stosunku do wzrostu, suchość skóry, zwiększone owłosienie ciała, błądliwość skóry, obrzęk śluzowaty twarzy, powiększenie tarczycy, osłabienie mięśni proksymalnych, opóźniona faza relaksacji w odruchu ścięgnistym kostki oraz opóźnienie dojrzewania płciowego. Niekiedy u dzieci z nabytą niedoczynnością tarczycy obserwuje się przedwczesne dojrzewanie. Na ogół stwierdza się rozlane powiększenie niebolesnej tarczycy, niekiedy jej zwiększoną twardość.

Nabyta niedoczynność tarczycy wieku dziecięcego rozpoczyna się zazwyczaj bardzo dyskretnie. Patrząc wstecz, może wydawać się oczywiste, że dolegliwości i objawy niedoczynności tarczycy występowały już od dawna, czasami od 2-3 lub więcej lat. Jeśli dostępne są wyniki wcześniejszych pomiarów wzrostu, można zauważyć spowolnienie wzrastania od czasu rozwinięcia się niedoczynności tarczycy.

## Niedoczynność tarczycy w wyniku leczenia ablacyjnego

Niedoczynność tarczycy w wyniku leczenia może rozwinąć się po zabiegu chirurgicznym, po leczeniu jodem promieniotwórczym lub po napromienianiu okolicy szyi. Po subtotalnym lub całkowitym wycięciu tarczycy rozwija się jej niedoczynność. Wskazanie do takiego leczenia stanowią nowotwory tarczycy lub choroba Gravesa-Base-dowa. Również u większości dzieci z nadczynnością tar-

czycy leczonych jodem promieniotwórczym rozwija się niedoczynność. Stwierdza się ją u 10-20% dzieci w pierwszym roku po leczeniu. Każde napromienianie szyi zwiększa ryzyko niedoczynności tarczycy w stopniu zależnym od dawki napromieniania.

### Niedoczynność tarczycy spowodowana przyjmowanymi lekami

Leki przeciwtarczycowe, takie jak tionamidy, do których należą: propyltiouracyl, metimazol i karbimazol hamują czynność tarczycy, a jeśli stosowane są w dużych dawkach lub po ustąpieniu nadczynności tarczycy, prowadzą do jej niedoczynności. Lit, stosowany w leczeniu choroby dwubiegunowej, zakłóca syntezę i wydzielanie hormonów tarczycy, prowadząc do jej niedoczynności. Subkliniczną niedoczynność tarczycy stwierdza się u około jednej trzeciej leczonych litem, a u jednej szóstej chorych dochodzi do jawnej klinicznie niedoczynności. Większość leków przeciwdrgawkowych pobudza metabolizm wątrobowy i wydalanie tyroksyny, co mogłoby prowadzić do niedoczynności tarczycy, jednak chorzy powinni otrzymywać lewotyrosynę tylko w przypadku wzrostu stężenia TSH.

### Zaburzenia chromosomowe

Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym częściej rozwija się u dzieci z zespołem Downa i z zespołem Turnera. U tych dzieci należy prowadzić systematyczną kontrolę czynności tarczycy.

### Niedobór jodu

Niedobór jodu jest niezmiernie rzadki w Ameryce Północnej, jednak z towarzyszącym wolem stanowi najczęstszą przyczynę niedoczynności tarczycy na świecie.

### Późno ujawniająca się wrodzona niedoczynność tarczycy

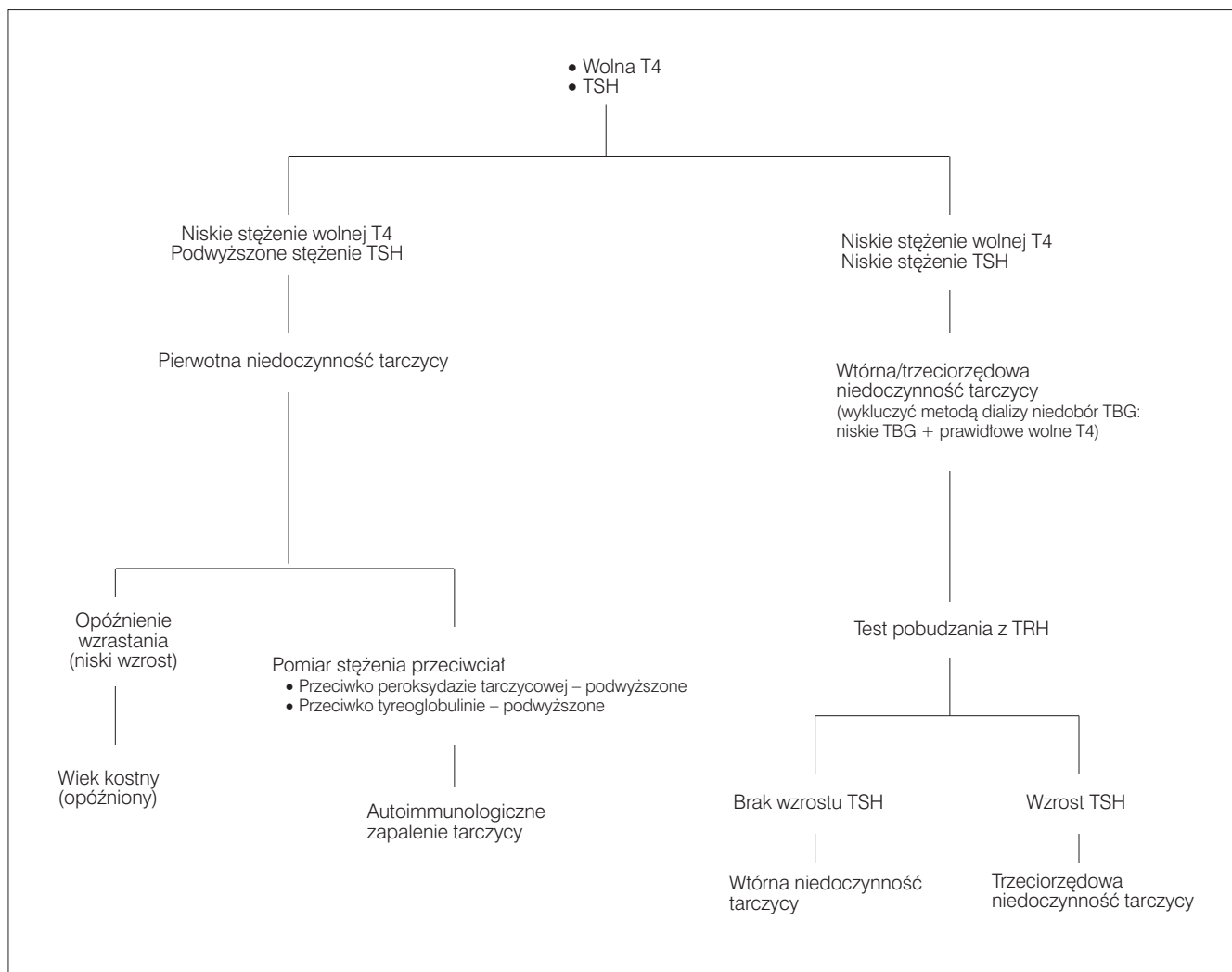
Późno ujawniające się, łagodne postaci wrodzonej niedoczynności tarczycy ujawniają się po 6 miesiącu życia. Do najczęstszych przyczyn należą: ektopowe położenie gruczołu tarczowego albo jeden lub więcej wrodzonych błędów syntezy hormonów tarczycy.

### Wtórna/trzecziorzędowa niedoczynność tarczycy

Objawy kliniczne centralnych postaci niedoczynności tarczycy spowodowanych niedoczynnością przysadki lub podwzgórza są bardzo subtelne. Przyczyną niedoczynności tarczycy może być czaszkogardlak lub inny guz uciskający elementy osi podwzgórzowo-przysadkowej. Przyczynę niedoczynności tarczycy może również stanowić zabieg neurochirurgiczny lub napromienianie głowy.

### Oporność na hormony tarczycy

Oporność na hormony tarczycy stanowi nieprawidłowość dziedziczną jako cecha autosomalna dominująca. Jej



RYCINA. Kliniczne aspekty nabytej niedoczynności tarczycy. T4 – tyroksyna, TSH – hormon tyreotropowy, TBG – globulina wiążąca tyroksynę, TRH – tyreoliberyna

przyczyną jest mutacja w obrębie genu receptora  $\beta$  dla hormonu tarczycy. Stwierdza się objawy kliniczne niedoczynności tarczycy, które spowodowane są faktem, że hormony tarczycy nie osiągają stężeń, przy którym byłoby przezwyciężenie defektu wiązania z receptorem.

### Badania laboratoryjne

Pierwotną niedoczynność tarczycy w badaniach jej czynności odzwierciedlają: niskie stężenie T4 lub wolnej T4 w surowicy i podwyższone TSH. Jeśli zarówno stężenia T4, jak i wolnej T4 w surowicy są niskie, a TSH również jest niskie lub prawidłowe, może to świadczyć o wtórnej lub trzeciorzędowej niedoczynności tarczycy, które należy jednak odróżnić od niedoboru TBG. W tych przypadkach niedoczynność tarczycy wtórną od trzeciorzędowej można odróżnić na podstawie wyniku testu pobudzania tyreoliberyną (TRH). W przypadku wtórnej niedoczynności tarczycy po zastosowaniu tyreoliberyny nie stwierdza się

istotnych zmian w stężeniu TSH, natomiast w przypadkach niedoczynności tarczycy pochodzenia podwzgórzowego (trzeciorzędowej) stężenie TSH wzrasta. Istotne jest, aby interpretacja wyników badań opierała się na znajomości zakresu normy dla wieku. Istotne dla autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest podwyższone miano przeciwciał przeciwtarczycowych (przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej, przeciwmikrosomalnych, przeciwno tyreoglobulinie). Badanie ultrasonograficzne i scyntygrafia tarczycy nie są na ogół potrzebne do ustalenia rozpoznania, ale w przypadku stwierdzenia guzka w tarczycy badanie ultrasonograficzne może okazać się konieczne. Dodatkowych informacji potwierdzających rozpoznanie może dostarczyć określenie wieku kostnego u niskorosłych dzieci. Na rycinie przedstawiono schemat postępowania diagnostycznego w przypadkach oceny stanu zdrowia dzieci, u których podejrzewa się nabytą niedoczynność tarczycy.

## Postępowanie

Leczenie w przypadkach niedoczynności tarczycy wieku dziecięcego polega na stosowaniu lewotyroksyny. U dzieci w wieku 6-12 miesięcy stosuje się ją w dawce 5-8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała, u dzieci w wieku 1-3 r.ż. w dawce 4-6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała, w wieku 3-10 r.ż. w dawce 3-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała, a w wieku 10-18 r.ż. w dawce 2-4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb dziecka, ponieważ wchłanianie i metabolizm T4 mogą wykazywać znaczne różnice osobnicze. Należy okresowo, najlepiej w odstępach 3-6-miesięcznych, kontrolować stężenie wolnej T4 i TSH w surowicy. Celem leczenia jest utrzymanie stężenia wolnej T4 w surowicy w środkowym przedziale wartości prawidłowych, a TSH – w normie. Po osiągnięciu eutyreozy wiele objawów chorobowych ustępuje.

## Rokowanie

Rokowanie dotyczące dogonienia rówieśników pod względem wzrostu zależy od czasu trwania niedoczynności tarczycy oraz wieku dziecka, w którym rozpoczęto leczenie. Jeśli rozpoczęto je w okresie dojrzewania, dziecko może nie osiągnąć prawidłowego wzrostu. W przypadkach długo utrzymującej się niedoczynności tarczycy uzupełnienie niedoboru hormonów tarczycy nie pozwoli na nadrobienie utraconego okresu wzrastania. Jeśli początek niedoczynności tarczycy przypada po 2-3 r.ż., prawdopodobnie nie doszło do trwałego upośledzenia rozwoju intelektualnego ani neurologicznego. U dzieci chorych na cukrzycę typu 1 należy raz w roku wykonywać badania czynności tarczycy, aby wykluczyć jej niedoczynność jako składową wielogruzołowego procesu autoimmunologicznego. Rokowanie w przypadkach nabytej niedoczynności tarczycy jest dobre, jeśli choroba została w porę rozpoznana i dziecko nie pozostawało długo w stanie niedoczynności.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 7, July 2009, p. 251: Hypothyroidism in Children, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Podsumowanie

- W badaniach klinicznych udowodniono bez wątpliwości, że wrodzona niedoczynność tarczycy stanowi najlepiej poddającą się leczeniu i prewencji przyczynę niesprawności intelektualnej.<sup>5</sup>
- Jak dowiedziono w licznych badaniach klinicznych, prawidłowe wartości wykładników czynności tarczycy są zróżnicowane zależnie od wieku, a wartości T4 u noworodków i małych dzieci są znacznie wyższe niż u starszych dzieci i u dorosłych.<sup>6</sup>
- Końcowe cele leczenia stanowią: prawidłowy wzrost i prawidłowy rozwój zdolności poznawczych.<sup>7</sup>
- Aktualne standardy postępowania oraz dowody kliniczne wskazują, że normalizacja stężenia TSH stanowi najlepszy miernik odpowiedniej dawki tyroksyny stosowanej u chorych na pierwotną niedoczynność tarczycy.<sup>8</sup>
- W badaniach wykazano, że dysgeneza tarczycy stanowi najczęstszą przyczynę wrodzonej niedoczynności tarczycy, natomiast zapalenie autoimmunologiczne tarczycy – nabytej niedoczynności tarczycy u dzieci.<sup>8</sup>
- Niedobór TBG wyraża się niskim stężeniem T4, prawidłowym TSH, niskim TBG i prawidłowym stężeniem wolnej T4 (oznaczonej metodą dializy).<sup>6</sup>

## Piśmiennictwo

1. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005;147:775-780
2. Grant DB, Fuggle P, Tokar S, Smith I. Psychomotor development in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Med Austriaca*. 1992;19 (suppl 1):54
3. Neonatal hypothyroidism screening: status of patients at 6 years of age. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. *J Pediatr*. 1985;107:915
4. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol*. 1992;17:187-213
5. Foley TP. Hypothyroidism. *Pediatr Rev*. 2004;25:94-100
6. DeBoer MD, LaFranchi SH. Pediatric thyroid testing issues. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5:570-577
7. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Hintz R. Thyroid disorders. In: *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*. London, United Kingdom: Blackwell; 2006: 91-108
8. LaFranchi SH, Hanna CE. The thyroid gland and its disorders. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, ed. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*. Boston, Mass: Charles C Thomas. 2005;279-356



## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny



Zasadniczym celem autorów jest prezentacja etiopatogenezy, symptomatologii klinicznej i postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w niedoczynności tarczycy u chorych w wieku rozwojowym.

Ważkość omawianej problematyki wynika z faktu, iż fizjologiczne stężenie hormonów tarczycy warunkuje prawdziwy rozwój psychofizyczny dziecka. Dlatego też autorzy publikacji bardzo dużo uwagi poświęcają wczesnej diagnostyce niedoczynności tarczycy, analizując: stężenie hormonów tarczycy w uzależnieniu od wieku badanego, precyzując kryteria wrodzonej i nabytej niedoczynności tarczycy oraz specyfikę stosowanych testów przesiewowych.

Przedstawiając diagnostykę laboratoryjną, symptomatologię kliniczną niedoczynności tarczycy w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym, opisują odrębność dzieci przedwcześnie urodzonych (przed 27 tygodniem ciąży), epidemiologię przypadków wrodzonej niedoczynności tarczycy oraz przyczyny pierwotnej nabytej niedoczynności tarczycy. Odrębnie omówiono niedoczynność tarczycy wieku dziecięcego (rozpoznaną powyżej 6 m.ż.) określoną również w piśmiennictwie jako nabytą, co pozwala na wykazanie różnic patogenetycznych oraz obrazu

klinicznego poszczególnych postaci niedoczynności tarczycy.

Za najcenniejsze uważam zawarte w publikacji wskazówki określające postępowanie terapeutyczne oraz monitorowanie uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie niedoczynności tarczycy, w tym dobór optymalnej, indywidualnej dawki dobowej dla chorego.

Oceniając całość publikacji i jej wartość dydaktyczną wysoce pozytywnie, osobiście reprezentuję odmienne poglądy w kwestii przydatności oceny ultrasonograficznej tarczycy w diagnozowaniu przyczyn jej niedoczynności oraz uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie.

Uważam, że badanie to pozwala na:

- ocenę położenia, objętości, echogeniczności i echostruktury gruczołu oraz wykluczenie bądź potwierdzenie obecności zmian ogniskowych,
- w przypadkach udokumentowanej niedoczynności pozwala wykluczyć bądź potwierdzić (np. hemiagenezję) cechy zapalenia autoimmunologicznego lub współistnienia zmian ogniskowych.

A zatem, ocena ultrasonograficzna tarczycy, będąc badaniem nieinwazyjnym, dostarcza dodatkowych danych o wymiernym znaczeniu klinicznym i dlatego warto o nią poszerzyć profil diagnostyczny.