

Hipotyroksynemia u wcześniaków

Nikta Forghani, MD,
Tandy Aye, MD

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących tego artykułu

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać rozwój i fizjologię tarczycy w okresie płodowym.
2. Omówić czynność tarczycy u wcześniaka.
3. Przedstawić wiadomości z piśmiennictwa dotyczące zależności między hipotyroksynemią a stanem zdrowia wcześniaków.
4. Omówić leczenie hipotyroksynemii u wcześniaków.

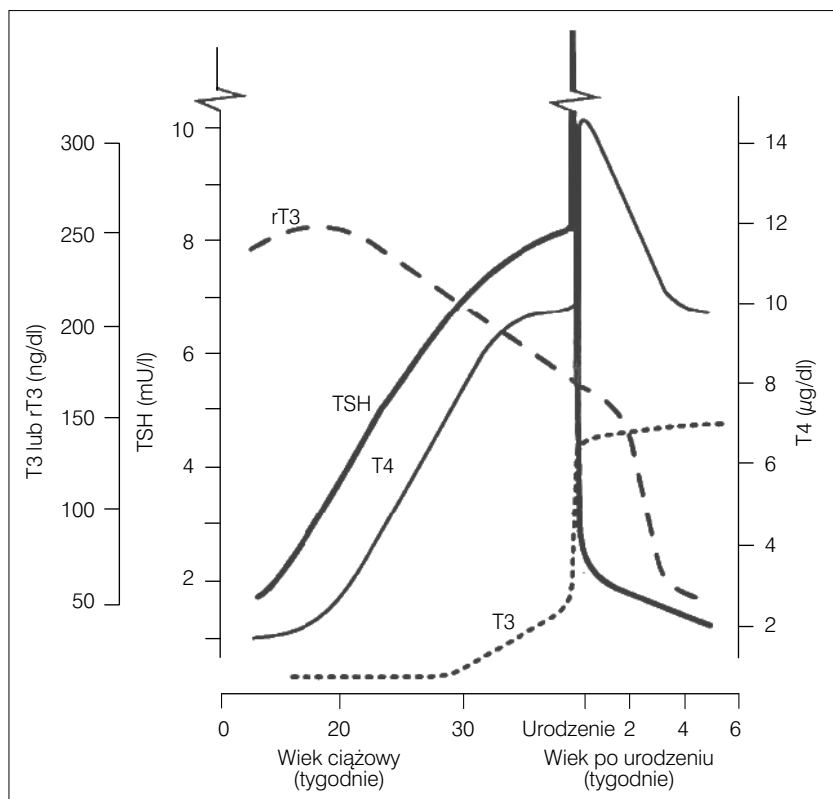
STRESZCZENIE

Jednym z czynników niezbędnych dla prawidłowego rozwoju płodu jest dostępność odpowiedniej ilości hormonów tarczycy, która zależy od przepływu matczynych hormonów przez łożysko oraz prawidłowego rozwoju płodowej osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Nieleczona wrodzona niedoczynność tarczycy może prowadzić do ciężkich zaburzeń rozwoju układu nerwowego, w tym opóźnienia rozwoju umysłowego, niedosłuchu i spastycznego porażenia kończyn. Większość danych dotyczących odległych skutków wrodzonej niedoczynności tarczycy wskazuje, że nieprawidłowości te utrzymują się, acz mniej nasilone, aż u 10% dzieci, u których leczenie podjęto wkrótce po badaniu przesiewowym noworodków. U wcześniaków, we wczesnym okresie noworodkowym, stężenie hormonów tarczycy w surowicy jest niższe niż u dzieci w tym samym wieku, urodzonych o czasie. Istnieją obawy, że ta przemijająca hipotyroksynemia może częściowo odpowiadać za towarzyszące wcześniactwu upośledzenie rozwoju układu nerwowego. Wielu badaczy zajęło się tą zależnością oraz perspektywami stosowania hormonów tarczycy u wcześniaków w celu uzyskania przez nie lepszych wyników rozwoju. W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa na ten temat i omówiono kierunki postępowania, które mogą okazać się wartościowe w przeszłości.

Rozwój tarczycy w okresie płodowym

Tarczycza jest pierwszym gruczołem wewnętrznego wydzielania rozwijającym się w okresie życia płodowego. Powstaje około 3-4 tygodnia ciąży w wyniku proliferacji komórek nabłonka endodermalnego. Od pierwszego miesiąca ciąży tarczycza płodu zaczyna syntetyzować tyreoglobulinę, od 8-10 tygodnia działa już mechanizm pułapki jodowej, a synteza tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3) rozpoczyna się w 12 tygodniu życia płodowego. Możliwość syntezy hormonów tarczycy przez tarczycę płodu zależy od tego, ile jodu otrzymuje on w drodze transferu przezłożyskowego. Oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa płodu zaczyna się rozwijać wcześniej w pierwszym trymestrze ciąży. W 6-8 tygodniu życia płodowego komórki nerwowe podwzgórza zaczynają wydzielać tyreoliberynę (TRH), gdy płód ma 8-10 tygodni zaczyna rozwijać się układ naczyń wrotnych przysadki, a w 12 tygodniu przysadka płodu zaczyna wydzielać tyreotropinę (TSH). We wczesnym okresie ciąży TRH wydzielana jest również przez trzustkę płodu. Między 18 a 28 tygodniem ciąży stężenie TSH u płodu może wzrastać do 15 mU/ml, a później, blisko porodu, spada do około 10 mU/ml. Oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowa płodu dojrzewa w drugiej połowie ciąży, ale zależności ujemnego sprzężenia ustalają się do 1-2 miesiąca życia po urodzeniu. Do czasu gdy ten układ osiągnie dojrzałość, umożliwiając płodowi wytworzenie odpowiedniej ilości hormonów tarczycy, jego rozwój zależy od zgodnego z gradientem przechodzenia T4 i T3 przez łożysko. Jeszcze w chwili narodzin 30% hormonów tarczycy obecnych we krwi noworodka pochodzi od matki. Wskazuje to, jak ważne dla rozwoju płodu jest prawidłowe stężenie hormonów tarczycy we krwi matki.

Stężenie T4 w surowicy płodu wzrasta od średnio 2 $\mu\text{g/dl}$ (25,7 nmol/l) w 12 tygodniu ciąży do 10 $\mu\text{g/dl}$ (128,7 nmol/l) w chwili porodu. Stężenie wolnej T4 zmienia się równolegle do stężenia tyroksyny całkowitej od 0,1 ng/ml (1,29 pmol/l) w 12 tygodniu ciąży do 1,5 ng/dl (19,3 pmol/l) w chwili urodzenia. Uważa się, że ten wzrost stężenia zachodzi pod wpływem zwiększonego wydzielania TSH i rozwijającej się zdolności odpowiedzi tarczycy na TSH. Takie zależności są ważne dla płodu na krótko przed urodzeniem, ponieważ



RYCINA 1. Kierunki zmian czynności tarczycy u płodu i po urodzeniu. Stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) osiąga około 80 mU/l. T3 – trijodotyronina, T4 – tyroksyna. Przedruk za zgodą z Wilson JD, Foster DW. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1992. Copyright Elsevier 1992.

niedostateczny rozwój tej zdolności prowadzi do niższych stężeń tyroksyny. Stężenie TSH i T4 we krwi sznura pępowinowego pozostają w bezpośredniej proporcji do masy urodzeniowej i wieku ciążowego (ryc. 1).

Czynność tarczycy po urodzeniu

Po urodzeniu, we krwi dziecka urodzonego o czasie dochodzi do gwałtownego wzrostu stężenia TSH, co odzwierciedla proces przystosowawczy do nowego środowiska niskich temperatur i zamknięcia sznura pępowinowego. Stężenie TSH może wzrosnąć do 80 mU/l, szybko się obniża w ciągu pierwszej doby życia, a następnie stopniowo obniża do poziomu poniżej 10 mU/l po pierwszym tygodniu życia dziecka. Wzrost stężenia TSH prowadzi do zwiększonego wydzielania tyroksyny, co można zaobserwować jako wzrost stężenia T4 do 17 µg/dl (218,8 nmol/l) i wolnej T4 do 3,5 ng/dl (45,0 pmol/l) w 24-36 h po urodzeniu (ryc. 2). U dzieci urodzonych przedwcześnie zwiększenie wydzielania TSH pod wpływem zmiany środowiska życia nie sięga tak wysoko (do około 40 mU/l), w związku z czym również stężenie T4 zwiększa się w mniejszym stopniu. U dzieci urodzonych w 25-30 tygodniu życia płodowego stężenie wolnej tyroksyny mieści się w zakresie 0,5-3,3 nl/dl

(6,4-42,5 pmol/l), w 31-36 tygodniu życia płodowego – stężenie T4 wynosi 1,3-4,7 ng/dl (16,7-60,5 pmol/l). W badaniach wykazano także, że u noworodków z małą masą urodzeniową, które przysły na świat w 25-28 tygodniu życia płodowego, dochodzi w pierwszym tygodniu po urodzeniu do istotnego spadku stężenia T4 do 4 µg/dl (51,5 nmol/l). To zjawisko odzwierciedla najprawdopodobniej niedorozwój osi podwórzowo-przysadkowo-tarczycowej niezdolnej do skompensowania utraty hormonów matczynych.

U wcześniaków można spodziewać się poważnych powikłań zdrowotnych, które prowadzą do dalszego obniżenia się stężenia TSH i T4 w surowicy. Zespół niskiej trijodotyroniny stanowi odzwierciedlenie zahamowania odpowiedzi przysadki na TRH, które skutkuje nieprawidłowo niskim stężeniem TSH w sytuacji kiedy stężenie T3, a w poważniejszych przypadkach również T4 są niskie. Zespół błon szklistych noworodków (RDS), posocznica, niedożywienie i inne, często stwierdzane u wcześniaków stany chorobowe, prowadzą do zespołu niskiej trijodotyroniny, który utrudnia interpretację stanu czynnościowego tarczycy.

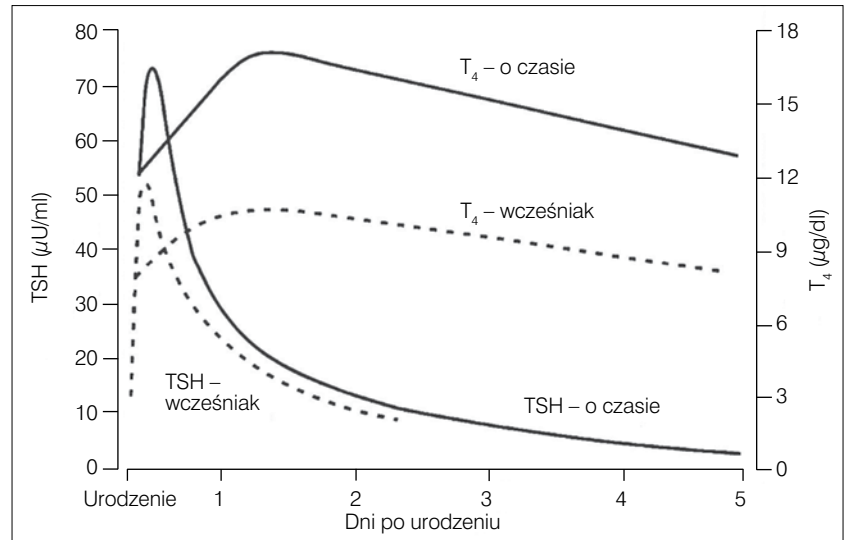
Niedożywienie, niedojrzałość wątroby i inne powikłania przedwczesnych narodzin, takie jak zespół błon szklistych, wiążą się także z nieprawidłowo niskim stężeniem globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co sprawia, że stężenie całkowitej tyroksyny jest niskie. Wielu autorów zaleca, aby w celu określenia stanu czynnościowego tarczycy w tej grupie pacjentów oznaczać jedynie stężenie wolnej tyroksyny. Ze wszystkich wymienionych powyżej powodów nie ma zgody odnośnie do prawidłowych zakresów stężeń hormonów tarczycy u dzieci urodzonych przedwcześnie. Chociaż w tabeli przedstawiono zakresy stężeń uważane za prawidłowe, każdą sytuację kliniczną należy interpretować w świetle czynników, które mają wpływ na stężenie hormonów tarczycy.

Niższe stężenie hormonów tarczycy stwierdzone w wymienionych sytuacjach klinicznych jest różnicowane z prawdziwą wrodzoną niedoczynnością tarczycy i często nazywane hipotyroksynemią.

Hipotyroksynemia u dziecka urodzonego przedwcześnie a rozwój układu nerwowego

Nieleczona wrodzona niedoczynność tarczycy jest przyczynowo związana z bardzo niezadowalającym rozwojem układu nerwowego, w tym z ciężkim niedorozwojem umysłowym i opóźnieniem wzrastania. Logicznym następstwem tego jest doszukiwanie się przyczyny upośledzenia

rozwoju układu nerwowego u dzieci urodzonych przedwcześnie w powszechnie u nich obserwowanym niskim stężeniu hormonów tarczycy. W niektórych badaniach wskazywano, że hipotyroksynemia przyczynia się do zachorowalności i umieralności noworodków. W jednym z badań obserwowano 717 niemowląt, które urodziły się przed 32 tygodniem ciąży lub były noworodkami o bardzo małej masie urodzeniowej (<1500 g). Obserwację prowadzono do 5 i 9 roku życia. Od pierwszego tygodnia po urodzeniu u dzieci wykonywano pomiary stężenia całkowitej tyroksyny w eluatach bibułowców. U około 96% stwierdzono nieprawidłowo niskie stężenia hormonów tarczycy, przy czym u 32% stężenie całkowitej tyroksyny było o ponad trzy odchylenia standardowe niższe od średniej (<4,7 ng/ml [60 nmol/l]). Wiek ciążowy dzieci w chwili narodzin był odwrotnie proporcjonalny do odsetka dzieci z tak niskimi stężeniami tyroksyny całkowitej. U 96% spośród dzieci, które przeżyły do 5 r.ż., wykonano rozszerzone badania rozwoju układu nerwowego. Autorzy donoszą, że opóźnienie rozwoju stwierdzono u prawie 30% pacjentów. Gdy dzieci wkroczyły w 9 r.ż., 83% z nich wypełniło kwestionariusz dotyczący postępów w nauce. Stwierdzono, że 45% dzieci wykazywało opóźnienie w nauce lub też były poddane kształceniu specjalnemu. Zarówno zaburzenia neurologiczne w wieku pięciu lat, jak i niepowodzenia szkolne u 9-latków wykazywały istotną zależność od niższych wartości T4 stwierdzanych w wieku noworodkowym, nawet po uwzględnieniu innych czynników okresu okołourodzeniowego (iloraz szans [OR] 1,3). Biorąc pod uwagę duży odsetek dzieci, u których początkowo stwierdzano niskie stężenie T4, nie można ustalić związku przyczynowego tych obserwacji.



RYCINA 2. Zmiany stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) i tyroksyny (T4) u wcześniaków i dzieci urodzonych o czasie w ciągu pierwszych pięciu dni po urodzeniu. Przedruk za zgodą z Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med.* 1981;304:702-712

W innym badaniu obserwację 463 dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2000 g prowadzono do ukończenia 2 roku życia. W tym historycznym już badaniu autorzy śledzili losy tylko tych dzieci, u których znane były wyniki stężenia całkowitej tyroksyny przed 7 dniem życia. Gdy uwzględniono wiek ciążowy, okazało się, że dzieci z ciężką hipotyroksynemią były jedenastokrotnie bardziej zagrożone porażeniem mózgowym prowadzącym do kalectwa w porównaniu z dziećmi bez hipotyroksynemii (OR 10,8; 95% przedział ufności [PU]: 3,0, 39,3). Średnia wyników badania rozwoju umysłowego w wieku 2 lat była o 15,4 punktu niższa (95% PU: 8,1, 22,6) u dzieci z hipotyroksynemią w porównaniu z wynikami u dzieci, które w okresie noworodkowym miały prawidłowe stężenie T4 we krwi. Po uwzględnieniu wieku ciążowego

TABELA. Prawidłowe wartości stężenia wolnej tyroksyny u noworodków

	Wiek ciążowy (tygodnie)				
	25-27	28-30	31-33	34-36	37-40
Liczba dzieci	12	33	65	64	45
Średnia masa ciała (g)	772±233	1260±238	1786±255	2125±376	>2500
Średnie stężenia wolnej tyroksyny (ng/dl) [pmol/l]	1,4 (18,0)	2,0 (25,7)	2,4 (30,9)	2,8 (36,0)	3,8 (48,9)
Zakres normy stężenia wolnej tyroksyny (ng/dl) [pmol/l]	0,6-2,2 (7,7-28,3)	0,6-3,4 (7,7-43,8)	1,0-3,8 (12,9-48,9)	1,2-4,4 (15,4-56,6)	2,0-5,3 (25,7-68,2)

Przedruk z Adams LM, et al. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr.* 1995;126:122-127, Copyright 1995, za zgodą wydawnictwa Elsevier.

i wielu czynników, które mogą zadziałać przed urodzeniem, w okresie okołourodzeniowym oraz we wczesnym i późnym okresie noworodkowym stwierdzono, że ciężka hipotyroksynemia w wieku noworodkowym nadal wiązała się ze zwiększonym ryzykiem porażenia mózgowego prowadzącego do kalectwa (OR 4,4, 95% PU: 1,0, 18,6) oraz obniżenia wyniku rozwoju umysłowego o prawie 7 punktów (95% PU: 0,3, 13,2). W tym badaniu ponownie skorelowano niskie stężenia T4 z ryzykiem porażenia mózgowego i niższymi wynikami w skali rozwoju, jednak zależność przyczynowa pozostaje niewyjaśniona.

Wreszcie w badaniu z udziałem 342 dzieci o masie urodzeniowej poniżej 1500 g, przyjętych do tego samego oddziału intensywnej opieki noworodkowej trzeciego stopnia referencyjności, porównywano stężenie tyroksyny całkowitej w surowicy w czasie pierwszego badania przesiewowego noworodków stwierdzone u dzieci, które zmarły przed wypisaniem ze szpitala, do wartości stężenia u dzieci, które przeżyły. Porównywano również wartości stężenia tyroksyny całkowitej u dzieci, u których doszło do krwotoku dokomorowego i malacji okołokomorowej ze stężeniami u dzieci bez tych powikłań. Łącznie niskie stężenie T4 stwierdzono u 85% dzieci, jednak u żadnego nie rozpoznano prawdziwej wrodzonej niedoczynności tarczycy. Dzieci, które zmarły przed wypisaniem ze szpitala ($n = 24$), miały niższe stężenia T4 niż wypisane do domu (odpowiednio 3,4 vs 7,9 $\mu\text{g/dl}$ [43,8 vs 101,7 nmol/l]). Po uwzględnieniu czynników, które mogły wpływać na trzymane wyniki, niskiemu stężeniu T4 nadal towarzyszyło zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku dokomorowego (OR 1,2, 95% PU: 1,05, 1,4) i większa umieralność (OR 2,3, 95% PU: 1,6, 3,4) Autorzy konkludują, że niższe stężenie całkowitej tyroksyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku dokomorowego i zgonu, ale na podstawie dostępnych danych nie można określić, czy jest to zależność przyczynowa, czy też tylko czynnik towarzyszący jakiejś innej przyczynie.

Krytycy tego badania wskazują, że oceny środowiska hormonalnego dokonywano na podstawie stężenia tyroksyny całkowitej, które w tej grupie pacjentów może być niemiarodajne ze względu na niższe od prawidłowych stężenia globuliny wiążącej tyroksynę z powodu niedożywienia, zespołu błon szklanych i innych, wymienionych wcześniej stanów chorobowych. Dodatkowo, autorzy sprawdzali jedynie wyjściowe stężenia T4, tymczasem badane wydarzenia mogły być związane z rzeczywistym czasem utrzymywania się hipotyroksynemii.

Suplementacja hormonów tarczycy u wcześniaków z hipotyroksynemią

Autorzy wymienionych w artykule badań oraz innych poświęconych temu zagadnieniu wskazują na możliwość związku przyczynowego między zjawiskiem, które dawniej uważano za niegroźną przemijającą hipotyroksynemią u dzieci urodzonych przedwcześnie, a gorszymi postępami

w rozwoju układu nerwowego i umieralnością. W wielu badaniach starano się ustalić związek przyczynowy, stosując u wcześniaków lewotyroksynę.

Tylko do jednego prowadzonego dotychczas badania kwalifikowano dzieci w zależności od ich wieku ciążowego w chwili narodzin i niskich stężeń hormonów tarczycy. Autorzy włączyli do badania 23 dzieci urodzonych między 25 a 28 tygodniem życia płodowego, o masie urodzeniowej poniżej 1250 g oraz z hipotyroksynemią określoną jako stężenie tyroksyny poniżej 4 $\mu\text{g/dl}$ (51,5 nmol/l) i TSH poniżej 20 IU/l. Dzieci losowo podzielono na grupy: w jednej stosowano lewotyroksynę dożylnie lub doustnie w dawce dobowej 10 $\mu\text{g/kg}$ m.c., natomiast w drugiej otrzymywały placebo. Postępowanie to prowadzono od 15 dnia po urodzeniu do 7 tygodnia życia. Oceniano umieralność w okresie noworodkowym, przyrost masy ciała i parametrów antropometrycznych. W obu grupach dzieci doszło do jednego zgonu przed wypisaniem ze szpitala, co świadczyło o braku wpływu takiego postępowania na umieralność. Nie stwierdzono również istotnych różnic w przyroście masy ciała ani zwiększeniu obwodu głowy czy długości ciała. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie innych powikłań wcześniactwa, takich jak przewlekła choroba płuc, drożny przewód tętniczy, martwicze zapalenie jelit lub retinopatia wcześniacza. Badacze prowadzili obserwację ośmiorga dzieci do 12 miesiąca życia i czworga do 24 miesiąca życia, co jednak nie pozwoliło pozyskać ważnych informacji na temat rozwoju neurologicznego, ponieważ stanowiły one bardzo nieliczną grupę na tle wszystkich dzieci urodzonych przedwcześnie. Można więc powiedzieć, że autorzy nie wykazali różnic między dwiema grupami w zakresie chorobowości i umieralności, natomiast dane dotyczące rozwoju neurologicznego były niedostateczne, a obserwowane grupy zbyt małe.

W innych badaniach oceniano wpływ suplementacji lewotyroksyny, którą prowadzono u wcześniaków niezależnie od stanu hormonalnego. W największym przeprowadzonym dotychczas badaniu 200 dzieci urodzonych między 25 a 30 tygodniem życia płodowego podzielono losowo na dwie grupy. W jednej z nich stosowano doustnie lewotyroksynę w dawce dobowej 8 $\mu\text{g/kg}$ m.c., natomiast w drugiej stosowano placebo. To postępowanie prowadzono od 12-24 h do szóstego tygodnia życia. Co tydzień sprawdzano stężenie wolnej tyroksyny w osoczu. Obserwację 157 dzieci prowadzono do 24 miesiąca życia. W 6, 12 i 24 miesiącu życia przeprowadzono badania z wykorzystaniem wskaźników rozwoju umysłowego i psychoruchowego Bayleya (Bayley Mental and Psychomotor Development Index). W żadnym punkcie czasowym nie stwierdzono różnic w zakresie rozwoju umysłowego ani psychoruchowego między dziećmi z obu grup. Gdy badacze analizowali wyniki uzyskane u dzieci urodzonych przed 27 tygodniem ciąży, okazało się, że w 24 miesiącu życia dzieci w grupie leczonej zdobyły o 18 punktów więcej w tej skali ($p=0,01$). Dzieci le-

czone urodzone po 27 tygodniu ciąży otrzymywały jednak paradoksalnie o 10 punktów mniej niż otrzymujące placebo ($p=0,03$). Nie stwierdzono zależności między wyjściowymi stężeniami wolnej tyroksyny a końcowymi wynikami leczenia. Autorzy doszli do wniosku, że w przypadku dzieci urodzonych przed 30 tygodniem ciąży suplementacja lewotyroksyny nie powodowała poprawy osiągnięć rozwojowych w 24 miesiącu życia. Biorąc pod uwagę rozbieżność między dziećmi urodzonymi przed 27 tygodniem życia płodowego a dziećmi urodzonymi później, autorzy sugerowali, że wartość leczenia prowadzonego u tych pierwszych wymaga dalszych badań. Ich odkrycie, że gorsze wyniki osiągały dzieci urodzone później, wskazuje na możliwość niekorzystnych następstw wywołanej u nich hipertyreozy. Badacze stwierdzili utrzymywanie się stabilnych wyników w ciągu 10-letniej obserwacji, którą prowadzono po zamknięciu właściwego badania. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wyników w nauce, zachowaniu, jakości życia, sprawności ruchowej i stresu rodzicielskiego, które można by przypisać stosowaniu u dzieci lewotyroksyny. Choć u dzieci urodzonych przed 28 tygodniem wieku ciążowego stwierdzono nieco lepsze wyniki w nauce oraz lepszą sprawność ruchową, żadna z tych różnic nie uzyskała istotności statystycznej. Zauważono niepokojące zjawisko, że dzieci urodzone w 29 tygodniu życia płodowego statystycznie częściej wymagały nauczania specjalnego ($p=0,05$).

Podobne wyniki otrzymano w badaniach z udziałem mniejszej liczby dzieci, w których przyjęto różne plany lecznicze, a ich skuteczność sprawdzano różnymi metodami. W opublikowanym niedawno przeglądzie badań w bazie Cochrane stwierdzono, że dostępne dane „nie uzasadniają zapobiegawczego stosowania hormonów tarczycy w celu zmniejszenia umieralności, chorobowości noworodków ani poprawienia rozwoju układu nerwowego u dzieci urodzonych przedwcześnie”.

Podsumowanie

Nie ulega wątpliwości, że dostateczny transport przezłożyskowy matczynych hormonów tarczycy, a później synteza hormonów w tarczycy płodu, mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju jego mózgu. Jest również jasne, że fizjologia wydzielania hormonów tarczycy u dzieci urodzonych o czasie jest inna niż u urodzonych przedwcześnie. Co więcej, nie ustalono zakresów prawidłowych stężeń wolnej i całkowitej tyroksyny dla każdego okresu ciąży ani też w zależności od masy urodzeniowej. Dalszych badań, zwłaszcza z wykorzystaniem oznaczeń stężenia wolnej tyroksyny, wymaga zagadnienie związku przyczynowego między względną hipotyroksynemią a rozwojem układu nerwowego. Stosowanie lewotyroksyny z zamiarem uzyskania „normalizacji” jej stężenia w osoczu pozostaje kontrowersyjne, ponieważ nie ma dostatecznych danych, aby wczesne rozpoczęcie leczenia hormonami tar-

czyzy prowadziło do poprawy wyników. Z pewnością potrzeba więcej badań, które pozwolą na ocenę zasadności stosowania hormonu tarczycy, przy czym trzeba w nich zwrócić szczególną uwagę na stosowane dawki lewotyroksyny, a wyniki leczenia korelować z wiekiem ciążowym oraz czasem prowadzenia leczenia.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 9, No. 2, February 2008, p. e66: Hypothyroxinemia and prematurity, 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.

Zalecane piśmiennictwo

- Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr*. 1995;126:122–127
- Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics*. 1984;73:301–305
- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med*. 1981;304:702–712
- LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid*. 1999;9:71–78
- Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005948
- Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005945
- Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;101:903–907
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996;334:821–827
- Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol*. 2000;20:427–431
- Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2002
- Valerio PG, van Wassenae AG, de Vijlder JJ, Kok JH. A randomized, masked study of triiodothyronine plus thyroxine administration in preterm infants less than 28 weeks of gestational age: hormonal and clinical effects. *Pediatr Res*. 2004;55:248–253
- van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med*. 1997;336:21–26
- van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116:e613–e618
- Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, et al. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res*. 1997;42:87–92
- Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5314–5320
- Wilson J, Foster DW. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1992

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Leszek Szewczyk, Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej UM w Lublinie



Normalizacja czynności tarczycy ma istotne znaczenie w okresach życia i sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na hormony tarczycy, m. in. w okresie ciąży i dojrzewania. We wczesnym okresie zarodkowym, zanim tarczyca płodu rozpocznie czynność wydzielniczą, dostarczycielką tyroksyny niezbędnej do rozwoju układu nerwowego płodu jest matka. Od 11-12 tygodnia życia płodowego łożysko staje się słabo przepuszczalne dla hormonów tarczycy i płód staje się prawie samowystarczalny, jeśli chodzi o ich wytwarzanie. Łožysko jest natomiast łatwo przepuszczalne dla jodu, ale i dla leków o działaniu wolotwórczym czy przeciwciał tarczycowych.

Autorzy podkreślają, że oś podwzgórze-przysadka-tarczyca dojrzewa w drugiej połowie ciąży. Istotną rzeczą jest zależność od wydzielania TSH i stopnia rozwoju zdolności odpowiedzi receptorowej tarczycy na TSH, a według najnowszych danych, jeszcze w chwili narodzin ok. 30% hormonów tarczycy donoszonego noworodka pochodzi od matki. Zatem ważne jest prawidłowe stężenie hormonów tarczycy u matki.

Istotne jest podkreślenie przez autorów znaczenia hipotyroksynemii dla zaburzeń rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, która występuje u wcześniaków – mimo że ma charakter przemijający.

Jak wynika z badań innych autorów, cytowanych w pracy, u dzieci urodzonych przedwcześnie wzrost stężenia TSH pod wpływem zmiany środowiska jest zdecydowanie niższy, a stężenie tyroksyny maleje. Wskazuje to prawdopodobnie na niedojrzałość (niedoczynność) osi podwzgórze-przysadka-tarczyca niezdolnej do skompensowania utraty hormonów tarczycy od matki.

Dlaczego tak istotna jest prawidłowa czynność tarczycy w okresie płodowym i tuż po urodzeniu?

Jodotyroniny wpływają na wzrost, dojrzewanie, migrację komórek nerwowych i glejowych. Na 18-20 tydzień życia płodowego przypada aktywny proces namnażania się neuroblastów i komórek glejowych. W tym czasie szybko wzrastają także i rozgałęziają się dendryty i włókna aksonalne budujące sieć połączeń neuronalnych odpowiedzialnych za procesy kojarzeniowe, a więc i stopień inteligencji.

Procesy te trwają do kilku miesięcy po urodzeniu. Stąd konieczność oceny stanu czynnościowego tarczycy w okresie płodowym (jeśli to możliwe matki i dziecka) i tuż po urodzeniu, ponieważ wczesna interwencja tyreologiczna umożliwi dziecku właściwy rozwój układu nerwowego i tym samym zadowalający rozwój psychofizyczny dziecka

(służą temu badania przesiewowe noworodków dla wczesnego wychwytywania wrodzonej niedoczynności tarczycy, zainicjowane przed laty przez prof. Marię Rybakową i Komisję Endokrynologii Rozwojowej PAN).

Autorzy komentowanego artykułu wskazują na opracowania stwierdzające obniżenie stężenia tyroksyny u wcześniaków lub noworodków z IUGR, które wiąże się często z opóźnieniem rozwoju dziecka. Powołują się także na obserwacje współlistnienia obniżonego stężenia tyroksyny i zwiększonego ryzyka wystąpienia krwotoku dokomorowego.

Moim zdaniem, w tej sytuacji trudno doszukiwać się zależności przyczynowej. Można raczej myśleć zarówno o ogólnej niedojrzałości wcześniaków, jak i w zakresie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca oraz niedojrzałości układu krzepnięcia (niższe parametry w zakresie czynników I, II i III fazy krzepnięcia).

Najważniejsze jest wskazanie przez autorów na niekorzystne konsekwencje, m. in. w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego tzw. przemijającej hipotyroksynemii u wcześniaków. Stąd słuszne – moim zdaniem – sugestie do stosowania u wcześniaków z niskim stężeniem hormonów tarczycy czy z podwyższonym umiarkowanie TSH – małych dawek L-tyroksyny (ok. 10 mg/24 h) przy równoczesnej obserwacji dziecka.

Nie ulega wątpliwości, że procesy mielinizacji i dendrytyzacji w ośrodkowym układzie nerwowym przebiegają jeszcze w pierwszych tygodniach, miesiącach po urodzeniu, a odpowiedzialne za nie są przede wszystkim hormony tarczycy. Stąd – pomimo rozbieżnych informacji dotyczących stosowania L-tyroksyny u wcześniaków – uważam, że więcej pożytku dla rozwoju układu nerwowego daje stosowanie uzupełniających dawek L-tyroksyny. Oczywiście uwzględniając całokształt tyreologicznej sytuacji matczyno-noworodkowej oraz obserwacji lekarskich. Trudno przy tym ustalić jednoznaczne schematy postępowania.

Artykuł ważny ze względu na wzrost liczby urodzeń przedwczesnych, trudności adaptacyjne do środowiska pozalonowego wcześniaków, ich niedojrzałość fizjologiczną oraz wiele problemów rozwojowych obserwowanych w dzieciństwie. Stąd dyskusyjny wydźwięk artykułu dotyczący stosowania L-tyroksyny u wcześniaków skłania do rozważnego oraz – moim zdaniem – zasadnego uzupełnienia niedoborów substancji biologicznie czynnych niezmiernie istotnych dla rozwoju ośrodkowego układu nerwowego w przypadkach hipotyroksynemii.