

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE

• CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION (CME)

Postępowanie w subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet ciężarnych i dzieci

Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children

ALEKSANDRA ZDROJOWY-WEŁNA^{1, B, D-F}, NATALIA ROGALA^{1, B, D, F}, KATARZYNA ZATOŃSKA^{2, B, D}, GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA^{1, B, D}

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Subkliniczna niedoczynność tarczycy (*subclinical hypothyroidism* – SCH) występuje u około 2% ciężarnych i u 2% dzieci. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu podwyższonego stężenia tyreotropiny (TSH) przy prawidłowych stężeniach hormonów tarczycy, podczas gdy objawy kliniczne hipotyreozy są słabo wyrażone lub w ogóle nie występują. W ciąży za górną granicę prawidłowego stężenia TSH uznaje się 2,5 mIU/l w pierwszym trymestrze, w drugim – 3,0 mIU/l, a w trzecim – 3,5 mIU/l. U dzieci stężenie TSH zależy od wieku. Wystąpienie SCH w ciąży może sprzyjać powikłaniom położniczym, a szczególnie poronieniu, przedwczesnemu porodowi, cukrzycy ciążowej lub innym. Znaczenie SCH u dzieci wynika z możliwego wpływu na zaburzenia neuropsychologiczne, zarówno w przypadku pojawienia się jej w okresie płodowym, jak i w pierwszych latach życia. U wszystkich ciężarnych z SCH zaleca się leczenie substytucyjne, którego celem jest osiągnięcie optymalnego stężenia TSH. Postępowanie u dzieci z SCH jest kontrowersyjne, ponieważ często podwyższone stężenie TSH ulega samoistnej normalizacji i nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na korzyści z leczenia. Terapię u dzieci zaleca się wtedy, gdy stężenie TSH przekracza 10 mIU/l i nie ulega samoistnej normalizacji, gdy obecne jest wole lub kliniczne symptomy hipotyreozy lub występują choroby sprzyjające współistnieniu hipotykozy, np. zespół Downa. Lekiem z wyboru u ciężarnych i u dzieci jest L-tyroksyna. Nadal nie rozstrzygnięto jednoznacznie kwestii obowiązkowego wykonywania badań przesiewowych stężenia TSH u ciężarnych. Nie ma takich zaleceń, choć propagują je niektóre towarzystwa endokrynologiczne i często zlecane są przez lekarzy praktyków. Obowiązkowym badaniem przesiewowym stężenia TSH objęte są wszystkie noworodki.

Słowa kluczowe: subkliniczna hipotyreoza, ciąża, dzieci, leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy.

Summary *Subclinical hypothyroidism* (SCH) affects around 2% of pregnant women and 2% of children. The diagnosis is based on elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration in the presence of thyroid hormones concentrations within the population reference ranges, while clinical manifestation is very subtle. The serum thyroid-stimulating hormone (TSH) upper reference range is 2.5 mIU/l in the first, 3.0 mIU/l in the second, and 3.5 mIU/l in the third trimester. In children TSH levels varies according to age. SCH in pregnancy is unfavourable, because it may be associated with miscarriage, gestational diabetes, preterm delivery and other complications. The influence on children's neuropsychological development remains unclear. It is believed that SCH in pregnancy should be treated, the aim is TSH level below trimester-specific reference ranges. Hormonal substitution in children with SCH is more controversial, because elevated TSH level often decreases spontaneously and the benefits of treatment are unclear. It is recommended to treat children with TSH over 10 mIU/l that does not normalize, with goiter, symptoms of hypothyroidism or chronic comorbidities associated with SCH, such as Down syndrome. L-thyroxine is the first-line drug. In Poland every newborn is screened for hypothyroidism after birth. Such test is not obligatory during pregnancy, although some endocrine societies recommend it and many physicians order TSH measurement during pregnancy.

Key words: subclinical hypothyroidism, pregnancy, children, treatment of subclinical hypothyroidism.

Wstęp

Subkliniczna niedoczynność tarczycy (*subclinical hypothyroidism* – SCH) to stan, w którym podwyższonemu stężeniu tyreotropiny (TSH) towarzyszą prawidłowe stężenia wolnej tyroksyny i trójjodotyroniny (fT4, fT3) oraz brak objawów klinicznych hipotyreozy lub są one słabo wyrażone. Rozpoznanie opiera się więc na ocenie wyników badań hormonalnych. SCH dotyczy około 2% ciężarnych kobiet i dzieci. Konieczność objęcia specjalną opieką tych osób spowodowane jest możliwymi niekorzystnymi skutkami położniczymi i zaburzeniami rozwoju dziecka w przypadku nielezonego zaburzenia. W roku 2014 ukazały się wytyczne Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego

– ETA, przedstawiające najnowszy stan wiedzy i zalecenia dotyczące postępowania [1]. W niniejszej publikacji zostaną one omówione w odniesieniu do zaleceń Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) [2]. Problem ten jest ważny zarówno dla endokrynologów, ginekologów, pediatrów, jak i lekarzy rodzinnych. Optymalizacja postępowania i leczenie substytucyjne pozostaje przedmiotem dyskusji w różnych gremiach specjalistów.

Rozpoznanie SCH w ciąży

Fizjologiczna ciąża powoduje zmiany stężeń TSH i hormonów tarczycy. Zakres referencyjny stężenia TSH oraz wolnych hormonów tarczycy są więc nieco inne niż dla

ogólnej populacji, jak również zmieniają się w kolejnych trymestrach ciąży. Pewną rolę odgrywa też wpływ środowiska (szczególnie spożycie jodu), czynnik etniczny [3], a także różnice metodologiczne oznaczeń w poszczególnych laboratoriach [4]. Dlatego towarzystwa naukowe zalecają opracowanie obowiązujących na danym terenie lokalnych norm dla stężenia TSH, fT3, fT4 podczas ciąży [1, 2].

W pierwszym trymestrze stężenie TSH w krwi zwykle obniża się, głównie w wyniku tyreotropowego działania wysokich stężeń gonadotropiny kosmówkowej (hCG) na komórki tarczycy. Następnie wzrasta w II i III trymestrze. W przypadku braku ustalonych lokalnie wartości referencyjnych ETA zaleca, aby za górną granicę normy w pierwszym trymestrze uznać 2,5 mIU/l, w drugim – 3,0 mIU/l, w trzecim – 3,5 mIU/l [1]. Wartości te są takie same, jak podawane przez towarzystwo amerykańskie (American Thyroid Association – ATA) [5]. Natomiast w zaleceniach PTE z 2011 r. podaje się tylko jedną wartość – 2,5 mIU/l, bez względu na okres ciąży (tab. 1).

W ciąży zmianie ulega również stężenie fT4, które zwykle wzrasta w pierwszym trymestrze i obniża się w kolejnych. Niektórzy autorzy uważają, że standardowy pomiar fT4 jest wiarygodny w ciąży, podczas, gdy inni podważają jego wartość. Zalecenia PTE sugerują ostrożną interpretację tego wyniku. Wytyczne europejskie wskazują, że dolna granica prawidłowego stężenia fT4 oznaczana metodą immunologiczną w pierwszym trymestrze to zwykle około 0,8 ng/dl (10,3 pmol/l). W przypadkach wątpliwych obydwie towarzystwa dopuszczają oznaczanie całkowitego stężenia tyroksyny w krwi (TT4) przy założeniu, że górna norma dla kobiet ciężarnych to 150% wartości przyjętej dla populacji ogólnej. Poza tym, PTE preferuje raczej oznaczenie wolnych hormonów tarczycy, natomiast ETA uznaje całkowite T4 (TT4) i fT4 za metody równoważne w ciąży [1, 2].

U ciężarnych definiuje się także tzw. izolowaną hipotyroksynemię, czyli stężenie wolnej lub całkowitej tyroksyny poniżej normy z towarzyszącym prawidłowym stężeniem TSH. Jej wpływ na przebieg ciąży i rozwój dziecka pozostaje niejasny.

W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia TSH u kobiety ciężarnej, ETA oraz PTE zalecają wykonanie badania fT4, jak również przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (anty-TPO). Jest to spowodowane faktem, iż najczęstszą przyczyną hipotyreozy w ciąży w krajach rozwiniętym jest autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Dodatkowo miano przeciwciał stwierdza się u około 50% ciężarnych z SCH i u 80% z jawną hipotyreozą [6]. W przypadku stwierdzenia SCH przy ujemnym mianie anty-TPO, ETA zaleca dodatkowe oznaczenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie – anty-Tg. Ze względu na występującą w ciąży immunosupresję miano przeciwciał mogą być niskie w II i III trymestrze. W takich przypadkach pomocne może być badanie ultrasonograficzne, w którym obecność hipoechogenego miąższu sugeruje proces autoimmunologiczny w tarczycy.

Tabela 1. Rozpoznanie SCH w ciąży

Podwyższone stężenie TSH przy prawidłowym stężeniu wolnych hormonów tarczycy	
Górna granica prawidłowego stężenia TSH według ETA i ATA	I trymestr – 2,5 mIU/l II trymestr – 3,0 mIU/l III trymestr – 3,5 mIU/l
Górna granica prawidłowego stężenia TSH według PTE	2,5 mIU/l

Konsekwencje SCH w ciąży

Negatywne skutki jawnej hipotyreozy w ciąży nie podlegają dyskusji, jednakże informacje na temat wpływu za-

burzenia subklinicznego na konkretne stany patologiczne u ciężarnych i ich dzieci są dość niejednoznaczne. Ogólnie zakłada się, że potencjalna korzyść z leczenia znacznie przewyższa możliwe działania niepożądane L-tyroksyny.

Istnieją dane sugerujące, że nieleczona SCH zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej (*gestational diabetes mellitus* – GDM) [7]. W badaniu obejmującym ponad 24 tysiące ciężarnych stwierdzono, że wraz ze zwiększeniem stężenia TSH z 0,001 do 10 mIU/l, ryzyko GDM rośnie z 1,9 do 4,9% [8]. Nie wszyscy badacze potwierdzili jednak te doniesienia [9, 10].

Próbowano również odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje związek między SCH a ryzykiem utraty ciąży. W badaniu obserwacyjnym, obejmującym ponad 4 tysiące ciężarnych, częstość poronienia była istotnie niższa w grupie z TSH poniżej 2,5 mIU/l w porównaniu do grupy z TSH w zakresie 2,5–5 mIU/l przy ujemnym mianie anty-TPO [11]. Podobnie w badaniu Benhadi i wsp. stwierdzono, że wraz z dwukrotnym wzrostem stężenia TSH w krwi ryzyko utraty ciąży wzrastało o 60%, niezależnie od obecności czynników takich, jak: przeciwciała anty-TPO, wiek matki, nikotynizm, cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze [12]. A jednocześnie w prospektywnym badaniu amerykańskim (240 ciężarnych z SCH vs. 10 518 z eutyreozą) nie stwierdzono takiej zależności [10].

Uważa się, że SCH wiąże się z występowaniem nadciśnienia tętniczego w ciąży oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego stanu przedrzucawkowego [13].

Sugeruje się także wpływ SCH na wystąpienie przedwczesnego porodu [14, 15]. W badaniu obejmującym ponad 5 tysięcy kobiet we wczesnej ciąży wykryto związek między SCH i przedwczesnym porodem, jednakże stał się on nieistotny po wyłączeniu wpływu przeciwciał anty-TPO [16]. Również badanie Negro i wsp. sugeruje kluczową rolę podwyższonego stężenia anty-TPO w występowaniu przedwczesnych porodów [11], a wyniki dużego badania fińskiego podkreślają ich znaczenie jako czynnika ryzyka śmiertelności okołoporodowej [9].

Niektórzy badacze sugerują także związek SCH w ciąży z niską masą urodzeniową dziecka [7] czy przedwczesnym odklejeniem się łożyska [14].

Wiadomo, że hormony tarczycy mają istotne znaczenie w prawidłowym rozwoju układu nerwowego. Stąd przypuszczenie, że SCH, podobnie jak jawna hipotyreozą, może mieć negatywny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy płodu. Jednakże metodologia w tym przypadku jest dość trudna, różni się także znacząco między poszczególnymi badaniami, stąd ich wyniki pozostają rozbieżne. W prospektywnym badaniu obejmującym 1017 kobiet stwierdzono związek SCH we wczesnej ciąży (20 hbd) z gorszym rozwojem wzroku i spowolnieniem rozwoju neurologicznego u dzieci (badanie w 6. i 9. miesiącu życia) [15]. Zaobserwowano także bardziej nasilone zaburzenia zachowania w 3. roku życia u dzieci matek z podwyższonym TSH w pierwszej połowie ciąży [17]. Z kolei duże badanie europejskie, w którym objęto skriningiem ponad 21 tysięcy kobiet przed 15. tygodniem ciąży, przyniosło odmienne wyniki. Nie stwierdzono znaczących różnic w ilorazie inteligencji w 3. roku życia między 390 dziećmi matek z SCH leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej – 404 dziećmi matek z nieleczoną SCH [18]. Również badacze hiszpańscy nie stwierdzili związku między występowaniem SCH a pogorszeniem rozwoju psychomotorycznego w 2. roku życia [19].

ETA podsumowuje, iż SCH ma zapewne wpływ na niekorzystne powikłania ciąży, a związek z pogorszeniem rozwoju psychomotorycznego dziecka jest niejasny [1].

Izolowana hipotyroksynemia może mieć wpływ na upośledzenie rozwoju psychomotorycznego, a mniej na powikłania samej ciąży [1].

Leczenie SCH w ciąży

Wytyczne PTE z roku 2011 zalecają leczenie SCH wykrytej w ciąży – u pacjentek ze stężeniem TSH powyżej 2–2,5 mIU/l, szczególnie przy dodatnim mianie przeciwciał anti-TPO [2]. Zalecenia ETA są podobne, różnią się jedynie przyjętą górną granicą zakresu normy TSH, zależną od trymestru (tab. 1) [1]. Podkreśla się także, że już w okresie prekonceptyjnym optymalne jest osiągnięcie stężenia TSH < 2,5 mIU/l. W leczeniu należy stosować doustny preparat L-tyroksyny, nie zaleca się preparatów łączonych z trijodotyroniną ani wyciągów z suszonej tarczycy. W przypadku nasilonych wymiotów porannych można stosować tabletkę L-tyroksyny późnym wieczorem.

Jeśli do rozpoznania SCH dojdzie w ciąży, ETA zaleca rozpoczęcie od dawki L-tyroksyny 1,2 µg/kg/dobę przy TSH < 4,2 mIU/l, przy TSH w zakresie 4,2–10 mIU/l – 1,42 µg/kg/dobę, a przy jawnej hipertyreozie – 2,33 µg/kg/dobę. W przypadku kobiet przyjmujących hormony tarczycy przed ciążą należy zwiększyć dotychczasową dawkę średnio o 30–50%. ETA zaleca monitorowanie stężenia TSH co 4–6 tygodni w pierwszym trymestrze i następnie raz na trymestr, podczas gdy PTE sugeruje badanie TSH co 4 tygodnie. Celem leczenia jest osiągnięcie w krwi stężeń poniżej górnej normy dla danego trymestru.

Po porodzie należy wrócić do dawek L-tyroksyny stosowanych przed ciążą. Jeśli zaś rozpoznanie SCH nastąpiło po raz pierwszy w trakcie ciąży, a TSH nie przekracza 5 mIU/l i ujemne jest miano anti-TPO, ETA zaleca całkowite odstawienie substytucji hormonalnej i kontrolę TSH po 6 tygodniach. Następnie należy powtórzyć badania kontrolne po 6 miesiącach i rok po porodzie [1].

Europejskie i polskie towarzystwa endokrynologiczne są zgodne, że nie zaleca się leczenia izolowanej hipotyroksynemii w II i III trymestrze ciąży. ETA sugeruje, że pewne korzyści można odnieść z leczenia hipotyroksynemii w pierwszym trymestrze ciąży, ponieważ może to mieć wpływ na rozwój neuropsychologiczny dziecka. PTE zaleca w tym przypadku jedynie odpowiednią profilaktykę jodową.

Badania przesiewowe SCH w ciąży

PTE zaleca przesiewowe badanie TSH u każdej kobiety planującej ciążę oraz podczas pierwszej wizyty położniczej

w 4.–8. tygodniu ciąży [2]. Wyróżnia także sytuacje, kiedy oznaczenie TSH jest bezwzględnie wskazane (patrz tab. 2). W przeciwieństwie do tego, towarzystwa europejskie i amerykańskie nie rekomendują jednoznacznie badania TSH u wszystkich ciężarnych. Autorzy wytycznych ETA wskazują, że brakuje przekonujących dowodów na korzyść takich rekomendacji [1]. Zalecenia amerykańskie podkreślają znaczenie poszukiwania hipotyreozy u kobiet z grup podwyższonego ryzyka (patrz tab. 2). Ponadto ze względu na zwiększone ryzyko hipotyreozy u kobiet z dodatnim mianem przeciwciał anti-TPO i eutyreozą towarzystwo amerykańskie zaleca u nich monitorowanie TSH – co 4 tygodnie w pierwszej połowie ciąży i przynajmniej raz między 26. a 32. hbd [5].

Rozpoznanie i przyczyny SCH u dzieci

Definicja SCH u dzieci jest taka jak u dorosłych, ale wymaga posługiwania się zakresem stężeń TSH i fT4 lub TT4 dla danego wieku (tab. 3).

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w okresie życia wewnątrzłonowego, ujawniają się tuż po urodzeniu i określane są jako wrodzone lub dochodzi do nich później i określane są jako nabyte. Częstość występowania SCH u dzieci to około 2%, a u dzieci z zespołem Downa – od 25,3 do 60% [1]. Najczęstsze przyczyny to: wśród niemowląt oraz dzieci młodszych – idiopatyczne, uwarunkowane genetycznie lub czynnikami oddziałującymi w okresie okołoporodowym, u dzieci powyżej 8. r.ż. oraz w wieku młodzieńczym – przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy, ponadto przebyte leczenie przeciwrtarczycowe, niedobór jodu czy w następstwie naświetlania złośliwych nowotworów głowy i szyi (szczególnie poniżej 10. r.ż.). Rzadziej SCH występuje na skutek hipoplazji tarczycy czy wrodzonych defektów enzymów tarczycy [20].

Konsekwencje SCH u dzieci

Nieleczona wrodzona niedoczynność tarczycy w okresie pierwszych trzech lat życia powoduje opóźnienie rozwoju psychoruchowego, z głębokim upośledzeniem umysłowym. Badania przesiewowe w kierunku hipotyreozy,

Tabela 2. Wskazania do przesiewowego badania TSH u ciężarnych według zaleceń polskich i amerykańskich

Zalecenia polskie [2]	Zalecenia amerykańskie [5]
<p>Oznaczenie rutynowo w 4.–8. hbd oraz bezwzględnie w przypadku czynników ryzyka takich, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatni wywiad w kierunku chorób tarczycy, • wole, • dodatnie miano anti-TPO, • objawy hipotyreozy, • wyniki badań sugerujące hipotyreozę (lipidogram, elektrolity), • niepowściągliwe wymioty, • cukrzyca typu 1, • choroby autoimmunologiczne, • przebyte poronienia i przedwczesne porody, • dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób tarczycy, • przebyte naświetlanie głowy i szyi. 	<p>Nie zaleca się rutynowego oznaczenia TSH w ciąży, ale należy poszukiwać hipotyreozy w przypadku obecności czynników ryzyka takich, jak według zaleceń polskich oraz dodatkowo w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wieku > 30 lat, • otyłości III stopnia (BMI > 40 kg/m²), • stosowania amiodaronu, litu, niedawnego podania kontrastu jodowego, • niepłodności, • zamieszkania na obszarze niedoboru jodu.

Tabela 3. Zakresy referencyjne stężeń TSH i fT4 dla dzieci w zależności od wieku

	noworodki do 3. d.ż.	niemowlęta od 1. do 11. m.ż.	dzieci od 1. r.ż. do okresu pokwitania	dzieci po okresie pokwitania
TSH [mIU/l]	1,3–16	0,9–7,7	0,6–5,5	0,5–4,8
fT4 [pmol/L]	26–65	12–30	10–26	10–26

rozpowszechnione w Polsce od 1995 r., pozwalają na wczesne rozpoznanie i leczenie, co zapobiega tym powikłaniom [21]. Większą trudność stanowi SCH, która najczęściej przebiega bezobjawowo lub z niecharakterystycznymi zaburzeniami u dzieci (spowolnienie wzrastania, opóźnienie ząbkowania, trudności szkolne). Z tego względu najczęściej wykrywana jest przypadkowo, ponadto trudno jest jednoznacznie wiązać przyczynowo subtelne objawy z niewielkimi nieprawidłowościami w oznaczeniach hormonalnych [22, 23].

Przebieg SCH u dzieci jest zwykle łagodny, z dużą tendencją do normalizacji stężenia TSH i stosunkowo rzadko ulega progresji do jawnej hipotyreozy. W badaniu Lazar i wsp., podczas 5 lat obserwacji ponad 121 tysięcy dzieci z wyjściowo podwyższonym stężeniem TSH, u znacznej większości doszło do jego normalizacji lub stabilizacji [24]. Większe ryzyko przejścia SCH w jawną niedoczynność obserwuje się u chorych z wyższymi stężeniami TSH w surowicy [24], obecnością wola czy dodatnim mianem przeciwciał anty-TPO i anty-Tg [23].

Wpływ SCH w dużej mierze zależy od wieku dziecka. Optymalne stężenie hormonów tarczycy w pierwszych 3 latach życia ma istotne znaczenie w prawidłowym rozwoju centralnego układu nerwowego. Brakuje jednakże dowodów na znaczący wpływ SCH w tej grupie pacjentów. Nie potwierdzono jednoznacznie związku z pogorszeniem funkcji poznawczych, umiejętności werbalnych, osiągnięciami czy niższym ilorazem inteligencji [25, 26]. Z kolei w innych badaniach wykazano pogorszenie uwagi u dzieci z SCH [26, 27].

Wpływ SCH na gęstość kości jest raczej niewielki [28]. Podobnie, nie udało się wykazać zależności z niskim wzrostem dzieci [29].

Dane na temat związku SCH z otyłością są rozbieżne. Część badań potwierdziła jej wpływ na nadmierną masę ciała, inne badania wydają się temu zaprzeczać [29–31]. Sugeruje się, że podwyższone stężenie TSH może być skutkiem otyłości, a nie jej przyczyną [32]. Stwierdzono natomiast znaczący wzrost stężenia całkowitego cholesterolu oraz cholesterolu LDL u dzieci z SCH w porównaniu z grupą pacjentów w eutyreozy [33]. Wykazano także związek SCH ze wzrostem ryzyka nadciśnienia tętniczego [34] oraz dysfunkcją rozkurczową serca [35].

Ze względu na brak jednoznacznych danych potrzebne są dalsze randomizowane badania na większych populacjach.

Leczenie i monitorowanie

Leczenie dzieci z SCH L-tyroksyną budzi wiele kontrowersji. Jego zwolennicy podkreślają wpływ eutyreozy na rozwój dziecka i postulują leczenie w większości przypadków. Z kolei inni autorzy twierdzą, że zbyt mało jest badań potwierdzających korzyści z terapii. Według ETA decyzję należy podejmować indywidualnie, na podstawie szacowanego ryzyka progresji do jawnej hipotyreozy oraz możliwych skutków terapii. Leczenie SCH u dzieci wydaje się korzystne w następujących przypadkach:

- gdy stężenie TSH przekracza 10 mIU/l,
- u dzieci powyżej 1. miesiąca życia do 3. r.ż., gdy TSH nie uległo samoistnej normalizacji,

- w przypadku objawów klinicznych sugerujących hipotyreozę,
- gdy obecne jest wola,
- przy współistnieniu innych schorzeń przewlekłych.

U dzieci z SCH powyżej 3. roku życia, bez objawów hipotyreozy, bez obecności wola, z ujemnym mianem anty-TPO i stężeniem TSH w zakresie 5–10 mIU/l, włączenie terapii raczej nie jest uzasadnione. ETA zaleca monitorowanie takich pacjentów (pomiar TSH po roku) ze względu na duże prawdopodobieństwo spontanicznej normalizacji TSH. Pewną korzyść z leczenia L-tyroksyną wydają się odnosić dzieci z niskim wzrostem, ponieważ badania wykazały, że substytucja hormonalna może poprawić szybkość wzrastania, ponadto sugeruje się zmniejszenie częstości incydentów hipoglikemii u dzieci z SCH i cukrzycą typu 1 [36, 37]. Chociaż nie ma wystarczających dowodów, leczenie substytucyjne winno być także rozważone u osób z SCH, które w dzieciństwie przebyły naświetlanie z powodu raka tarczycy [1].

Regularne monitorowanie funkcji tarczycy jest zalecane w przypadku zespołu Downa oraz dodatniego miana anty-TPO i/lub anty-Tg. Wynika to ze zwiększonego ryzyka progresji do jawnej hipotyreozy u tych chorych. Również, jeśli przy TSH > 10 mIU/l podjęto decyzję o obserwacji bez leczenia należy kontrolować stężenie TSH nieco częściej [1].

Podobnie jak w przypadku dorosłych z SCH, lekiem z wyboru jest L-tyroksyna. Zalecane jest stosowanie najniższej możliwej dawki pozwalającej na normalizację stężenia TSH, ustąpienie objawów i uniknięcie działań niepożądanych [20].

Rekomendacje dla lekarzy rodzinnych

Rola lekarza rodzinnego w kwestii rozpoznawania i leczenia SCH u kobiet ciężarnych i u dzieci jest kluczowa ze względu na częsty kontakt z pacjentami i możliwość wczesnego wykrycia zaburzenia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2014 r. [38] poszerzyło możliwości diagnostyczne lekarzy pierwszego kontaktu w zakresie zaburzeń funkcji tarczycy – oprócz TSH mogą oni teraz zlecać również oznaczenia fT3 i fT4, a także USG tarczycy. Wydaje się więc rozsądne, aby lekarze POZ wykonywali przesiewowo badania TSH u kobiet w ciąży i planujących ciążę, szczególnie przy współistnieniu czynników ryzyka dysfunkcji tarczycy (tab. 2). W przypadku nieprawidłowego wyniku badania warto dodatkowo wykonać oznaczenie fT4 i samodzielnie podjąć terapię lub skierować pacjenta do endokrynologa. W pakiecie badań lekarza POZ nie znalazło się oznaczenia miana przeciwciał anty-TPO, choć w przypadku najczęstszej patologii będącej przyczyną SCH, czyli autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, pomocne może być samo badanie ultrasonograficzne. Należy je zawsze wykonać przy każdym podejrzeniu wola lub guzków tarczycy. U dzieci zasadne wydaje się przesiewowe badanie funkcji tarczycy przy istnieniu objawów sugerujących hipotyreozę, obecności wola, przebytej radioterapii czy współistnieniu chorób przewlekłych związanych ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń funkcji tarczycy. Leczenie i monitorowanie terapii u dzieci, a szczególnie noworodków, niemowląt i małych dzieci, zwykle odbywa się w specjalistycznych poradniach endokrynologii pediatricznej.

Piśmiennictwo

1. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76–94.
2. Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A, i wsp. Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 362–381.
3. Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 73–79.

4. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, et al. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroidstatus: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2013; 170: 329–339.
5. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125.
6. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–130.
7. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4464–4472.
8. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 983–988.
9. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 772–779.
10. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 85–92.
11. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 44–48.
12. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–991.
13. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 315–320.
14. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–245.
15. Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3234–3241.
16. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4382–4390.
17. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res* 2011; 69: 454–459.
18. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366: 493–501.
19. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology* 2013; 24: 150–157.
20. Pawłowicz R, Iwańczak B. Subklinikzna niedoczynność tarczycy u dzieci. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13: 171–176.
21. Januszek-Trzącikowska A, Małecka-Tendera E. Subklinikzna niedoczynność tarczycy u otyłych dzieci. *Post Hig Med Dośw* (online) 2013; 67: 770–774.
22. Iwańczak B, Krzesiek E, Barg E. Subklinikzna niedoczynność tarczycy u niemowląt i małych dzieci – analiza kliniczna. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13: 279–283.
23. Bednarek-Tupikowska G, Adamarczuk-Janczyszyn M., Rakowska-Chort A, i wsp. Utajona niedoczynność tarczycy. *Pol Arch Med Wew* 2006; 116: 974–979.
24. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1678–1682.
25. Wu T, Fowers JW., Tudiver F, et al. Subclinical disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6: 1–6.
26. Ergur AT, Taner Y, Ata E, et al. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 21–24.
27. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T, et al. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord* 2006; 6: 2–8.
28. Di Mase R, Cerbone M, Improda N, et al. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 56–61.
29. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 591–597.
30. Rapa A, Monzani A, Moia S, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2414–2420.
31. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 417–421.
32. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 415–420.
33. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008; 70: 51–57.
34. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 828–834.
35. Brienza C, Grandone A, Di Salvo G, et al. Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 898–902.
36. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlislan S, et al. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003; 45: 534–537.
37. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70–73.
38. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2014 r., poz. 1440).

Adres do korespondencji:

Lek. Aleksandra Zdrojowy-Wełna
 Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami UM
 Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
 Tel.: 71 784-25-59, e-mail: aleksandrzdr@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.11.2014 r.

Po recenzji: 21.01.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 24.01.2015 r.

Pytania do artykułu

1. Górna granica normy hormonu tyreotropowego (TSH) dla kobiet planujących ciążę i ciężarnych jest:
 - a) taka sama jak dla populacji ogólnej
 - b) wyższa niż dla populacji ogólnej
 - c) niższa niż dla populacji ogólnej
 - d) pomiar TSH u kobiet planujących ciążę i w ciąży nie ma uzasadnienia
2. Czy według zaleceń polskich i europejskich towarzystw endokrynologicznych subkliniczną niedoczynność tarczycy w ciąży należy leczyć?
 - a) nie, ponieważ wzrost stężenia TSH w ciąży zwykle ustępuje samoistnie i nie ma znaczenia dla kobiety i płodu
 - b) nie, ponieważ leczenie L-tyroksyną w ciąży jest niebezpieczne dla kobiety i płodu
 - c) tak, w leczeniu dążymy do osiągnięcia stężenia TSH poniżej górnej normy dla danego trymestru
 - d) tak, w leczeniu dążymy do osiągnięcia stężenia TSH takiego jak dla populacji ogólnej
3. Czy należy modyfikować leczenie L-tyroksyną, jeśli przyjmująca ją kobieta zajdzie w ciążę?
 - a) nie, nie ma takiej potrzeby
 - b) należy po potwierdzeniu ciąży kontynuować dotychczasową dawkę, zlecić badanie TSH za około 4–6 tygodni i po uzyskaniu wyniku zmodyfikować dawkę
 - c) należy po potwierdzeniu ciąży zwiększyć dotychczasową dawkę L-tyroksyny średnio o 30–50% i zlecić kontrolę TSH za 4–6 tygodni
 - d) zwykle w ciąży zmniejsza się dawkę przyjmowanej L-tyroksyny
4. Kiedy należy wykonać badanie przesiewowe TSH w ciąży wg Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego?
 - a) w przypadku istnienia wola, dodatniego miana przeciwciał anti-TPO i cukrzycy typu 1
 - b) u każdej ciężarnej między 4. a 8. tygodniem ciąży
 - c) nie należy wykonywać przesiewowego badania TSH w ciąży
 - d) odpowiedzi a i b są prawidłowe
5. Jaki jest zwykle przebieg subklinicznej niedoczynności tarczycy u dzieci?
 - a) najczęściej przechodzi ona dość szybko w jawną, objawową niedoczynność tarczycy
 - b) przebieg zwykle jest łagodny i często dochodzi do samoistnej normalizacji podwyższonego stężenia TSH
 - c) u dzieci nie rozpoznaje się subklinicznej niedoczynności tarczycy, ponieważ normy stężenia TSH są trudne do ustalenia
 - d) brak prawidłowej odpowiedzi
6. Kiedy należy rozważyć leczenie subklinicznej hipotyreozy u dzieci?
 - a) subklinicznej niedoczynności tarczycy u dzieci nigdy się nie leczy
 - b) jeśli podwyższone stężenie TSH wynosi powyżej 10 mIU/l i nie normalizuje się samoistnie
 - c) tylko w przypadku obecnego wola i innych objawów hipotyreozy
 - d) w każdym przypadku podwyższonego stężenia TSH u dzieci należy rozpocząć terapię
7. Jakie preparaty stosujemy w leczeniu subklinicznej hipotyreozy u dzieci i ciężarnych?
 - a) doustne preparaty L-tyroksyny
 - b) dożylnie preparaty L-tyroksyny
 - c) doustne preparaty L-tyroksyny, trójiodotyroniny lub preparaty mieszane
 - d) naturalne wyciągi z suszonej tarczycy

Prawidłowe odpowiedzi do pytań do artykułu na s. 38