

Хипотиреоидизъм при новородени

Петя Гамакова, Нина Радкова, Кирил Панайотов

***Hypothyroidism in Neonates:** The paper describes hypothyroidism which is characterized by low production of thyroid hormones. There is information concerning the pathophysiology, frequency, clinical representation as well as treatment. There is also a description of a clinical case of hypothyroidism in a neonate born at the Regional hospital of Ruse.*

Key words: hypothyroidism, thyroid, TSH, T3, T4, hormones.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хипотиреоидизмът при новородени се характеризира с намалено производство на хормони от щитовидната жлеза, а в редки случаи и с липса на производство. Постнатално хормоните на щитовидната жлеза влияят върху растежа, развитието и термогенезата на индивида, като повишават основната обмяна, влияят върху възбудимостта на нервната система, стимулират калциевата и фосфорната обмяна, повишават катехоламиновата чувствителност на сърцето, действат върху мускулните и сухожилни рефлексии.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Функцията на щитовидната жлеза се регулира от хипофизата и хипоталамуса. Хипофизата отделя тиреотропен хормон (TSH), който стимулира производството на двата хормона на щитовидната жлеза: тироксин (T4) и трийодтиронин (T3). Отделянето на TSH се контролира от освобождаващ хормон (TRH), произвеждан от хипоталамуса. T3 и T4 в кръвта също оказват ефект върху TSH. Това е така наречената отрицателна обратна връзка – при ниски T3 и T4, секрецията на TSH се увеличава и обратно, при високи T3 и T4 - TSH намалява [1].

При здрави хора този кръг на взаимодействие държи T3 и T4 в определени стойности-еутиреоидно състояние. Ако продукцията на T3 и T4 е намалена е налице хипотиреоидизъм. Най-чувствителният параметър за определяне функцията на щитовидната жлеза е TSH. Повишаването му в кръвта е първият знак за хипотиреоидизъм – т.нар. латентен хипотиреоидизъм. Ако въпреки повишената стимулация, T3 и T4 спаднат - е налице манифестен хипотиреоидизъм [1].

Вроден хипотиреоидизъм

Вроденият хипотиреоидизъм е заболяване с недостатъчно производство на хормони от щитовидната жлеза поради анатомичен дефект, вродена грешка на метаболизма или недостиг на йод.

Терминът ендемичен кретенизъм се използва за деца с гуша и хипотиреоидизъм в географски зони с ниско съдържание на йод. През 20-те години на миналия век е установен адекватният хранителен прием на йод за предотвратяване на ендемична гуша и кретенизъм, които все още се наблюдават в някои райони на Бангладеш, Чад, Китай, Индонезия, Непал, Перу и Заир [1].

Терминът спорадичен кретенизъм е използван първоначално за случаи с кретенизъм в неендемични области. Причината за тези нарушения обаче е неработеща или липсваща щитовидна жлеза, което налага замяна на термина спорадичен кретенизъм с вроден хипотиреоидизъм.

Заболеваемостта от вроден хипотиреозидизъм може да бъде намалена с ранна диагностика и лечение. Масовият скрининг става възможен с развитието на радиоимуноизследване за TSH и тироксин (T4) от петна кръв върху филтърна хартия, използвана за неонатални скринингови тестове [2].

Патофизиология

Щитовидната жлеза се развива между 4 и 10 седмица на бременността и представлява орган с два лоба в областта на шията. Грешки в образуването на жлезата водят до аплазия, дисплазия или ектопия. От 10-11 седмица на бременността, щитовидната жлеза на плода произвежда хормони. През 18-20 седмица, кръвните нива на T4 са вече в норма. Смята се, че феталната хипофизо-щитовидна ос функционира независимо от хипофизо-щитовидната ос на майката. Вродени аномалии в метаболизма на щитовидната жлеза могат да доведат до вроден хипотиреозидизъм при деца с анатомично нормална щитовидна жлеза [1].

Клетките на щитовидната жлеза изграждат белтъка тиреоглобулин. Тирозиновите остатъци на този белтък се йодират. Според степента на йодиране се получават трийодтиронин (T3) и тироксин (T4). Свързването с тиреоглобулина се запазва и хормоните се отлагат в колоида на щитовидната жлеза като T3-тиреоглобулин и T4-тиреоглобулин. Преди секретирането в кръвния ток протеази "изрязват" хормоните от тиреоглобулина. В кръвта те се пренасят свързани с белтъци - тироксиносвързващ глобулин (TBG), преалбумин и албумин. Свободният T4 е едва 0,1% (метаболитно активна част), а свързани с белтъци (предимно TBG) са 99,9% от T4. Свободният T3 е 0,3 %. Свързва се с албумин и преалбумин [1].

Щитовидната жлеза секретира ежедневно по около 100 pmol T4 и 50 pmol T3. Вероятно само T3 (изграден в резултат на секрецията на жлезата и чрез периферно дейодиране на T4) е активният хормон и постига това чрез взаимодействие с определен ядрен рецептор. Рецепторните аномалии могат да доведат до резистентност на тиреоидния хормон.

Влиянието на майчините щитовидни хормони върху плода е минимално, но заболяване на щитовидната жлеза на майката влияе върху функцията на щитовидната жлеза на новороденото. Повечето от тези ефекти са преходни.

Значението на тиреоидния хормон за растежа и развитието на мозъка е доказано чрез сравняване на лекувани и нелекувани деца с вроден хипотиреозидизъм. Тиреоидния хормон е необходим за нормалния растеж на мозъка, миелинизацията, нормалните невронни връзки. Първите месеци след раждането са най – критични за ефекта на хормона върху развитието на мозъка.

Разпространение

Данните показват честота на вродения хипотиреозидизъм от около 1 на 3000 – 4000 деца. За САЩ - 1:4000 раждания, за България – 1:5000. Високите проценти (1 на 1400 до 1 на 2000) се наблюдават в Близкия изток [3].

Етиологията варира, но границите са както следва: ектопична щитовидна жлеза – 25-50%; тиреоидна агенезия – 20-50%; дисхормоногенеза – 4-15%; хипоталамо - хипофизна дисфункция – 10-15% [3].

Обясненията за разликите в честотата по света включват демографски промени в раждаемостта, расата, етническата принадлежност, недоносеността. При близнаци вероятността за вроден хипотиреозидизъм е около 12 пъти по-голяма, отколкото при едноплодна бременност. Обикновено, само единият от близнаците е с хипотиреозидизъм, но е възможно да са засегнати и двете деца [3].

По пол съотношението жени към мъже е 2:1, като разликата се дължи най вече на щитовидна ектопия [3].

По дефиниция, вроденият хипотиреоидизъм се наблюдава във възрастта по време или преди раждането. Децата с първичен хипотиреоидизъм на 2 годишна възраст или като по-възрастни имат забавен растеж, но не проявяват сериозните неврологични аномалии при нелекуван вроден хипотиреоидизъм.

Някои новородени с първичен вроден хипотиреоидизъм може да имат преходна болест, а не постоянен вроден хипотиреоидизъм.

Смъртност/ Заболеваемост

Дълбоката умствена изостаналост, тежкото увреждане на растежа и костното съзряване са най-сериозните дефекти от нелекувания вроден хипотиреоидизъм. Забавеното лечение води до неврологични проблеми, като спастичност и нарушения в походката, дизартрия или мутизъм, аутистично поведение.

Анамнеза и преглед

- Майка - диета, медикаментозна история, авто-имунно заболяване.
- Новородено - симптоми на вроден хипотиреоидизъм, жълтеница, гуша, параметри на растежа, други вродени проблеми.

Параклиника

- Основните тестове за определяне функцията на щитовидната жлеза са TSH, FT4, FT3, TAT, MAT, TSH-рецепторни антитела.
- Серумен билирубин (SBR) - по клинични показания.
- Сканиране на щитовидната жлеза (с натрупване на радиоизотоп)
- Скрининг програма
- Дискретната симптоматика отлага диагнозата с 6-12 седмици. Скрининг тестът на Гътри взет на 4 ден изследва TSH директно.
- При положителен тест диагнозата вроден хипотиреоидизъм се поставя след 7-мия ден при T4 по-ниско от $6 \mu\text{g/dl}$ и TSH повече от $50 \mu\text{IU/ml}$
- При необходимост от хемотрансфузия, тя се провежда след вземането на Гътри, независимо от възрастта на детето. Втората проба е на 4 дневна възраст - за фенилкетонурия и галактоземия. Третата проба е след 2 месеца, когато донорните еритроцити са вече заместени [2].

Интерпретация на лабораторните резултати

Щитовидната жлеза разполага с резерв на йод и прекурсори на тиреоидни хормони за около 2 месеца, което се съобразява при интерпретация на лабораторните резултати. След стимулация от TSH, щитовидната жлеза секретира по-големи количества T4, който има и по - дълъг полуживот. Затова в плазмата съотношението T4/T3 е около 20/1. От друга страна T3 е по-активният хормон в тъканите и клетките на организма. Изследването на TSH се препоръчва като скрининг при съмнение за заболяване на щитовидната жлеза и е по удачно от изследване на свободния T4 (FT4), чиято минимална промяна води до значителни изменения на TSH. Смята се, че двукратното намаление на свободния T4 може да предизвика стократно увеличение на TSH. При лечение, TSH не винаги корелира с моментния тиреоиден статус на пациента, за разлика от свободния T4. При терапия на хипотиреоидизъм с L-тироксин TSH спада по-бавно от свободния T4 [2].

Клинична картина

- 1-7 ден - пролонгиран иктер > 3 дни - 73%, тегло при раждането > 4кг - 40%, лошо хранене - 40%, преходна хипотония - 38%, отворена задна фонтанела - 32% [4]

- 1-4 седмици - ненаддаване на тегло - 45%, констипация - 35%, понижен тонус - 33% [4]
- 1-3 месеца - ненаддаване на тегло - 90%, пъпна херния - 49%, макроглосия 43%, микседем - 40%, дрезгав глас - 30% [4]

Новородените могат да имат и жълтеница, поради неконюгирана хипербилирубинемия (дефицит на глюкоронил трансфераза).

Генните мутации се срещат при всички форми на вроден хипотирозидизъм, и в някои случаи водят до фенотип включващ: респираторен дистрес, атрезия на хоаните, бъбречни малформации и умствено изоставане.

Лечение

- Насочване към ендокринолог
- Заместителна терапия с L - thyroxin в доза 10 - 15 µg/kg дневно- рутинно 50 µg.
- Таблетките се стриват и смесват с капки мляко в лъжичка преди хранене.
- Готовите суспензии на тироксин не са стабилни.
- Дозата се коригира с цел поддържане серумно ниво на T4 от 10 до 16 µg/dl, което нормализира и нивото на T3 (70-220 ng/dl) [1].

Прогноза за новородени

- Нормален интелект и физическо развитие - при своевременно лечение.
- Предозираното лечение може да доведе до краниосиностоза и хиперактивно разстройство с дефицит на вниманието.

Проследяване

- На 2 – 6 седмици за 3 месеца и на 2-3 месеца за първата година. Изследванията са при всяко посещение и дозата на тироксина се коригира.
- Растежът и развитието се проследяват внимателно.
- Тестове за слух
- Оценка на развитието по клиничните показания [1].

Преходен неонатален хипотирозидизъм - разделя се в четири категории [1]:

1. Преходна хипотироксинемия:
 - ниски серумни нива на T4 при около 50% от родените преди 30 г.с.
 - нормални или ниски стойности на TSH
 - коригира се спонтанно за 4-8 седмици
 - не налага лечение
2. Преходно първичен хипотирозидизъм
 - ниски нива на T4, високи на TSH
 - при около 20% от недоносените (по-малката гестационна възраст)
 - развива се в първите 1-2 седмици след раждането и често се появява при преходна хипотироксинемия
 - повтарен скрининг се прави на всички новородени <1500g; препоръчително е да се повтори 2 седмици след раждането при новородени 1000-1500g и на 4 седмици при тегло <1000g.
 - хипотирозидизмът е с продължителност 2-3 месеца
 - препоръчва се лечение
3. Преходна хипертиротропинемия
 - рядко (1 на 16-19000 раждания)

- повишен TSH за 3-9 месеца, след което спонтанно намалява
 - не налага лечение, но се проследява, за да се изключи частична дисхормоногенеза или ектопия
4. Синдром на ниски Т3/Т4 ("еутиреоидно болни")
- не-тиреоидно заболяване
 - не налага лечение

Клиничен случай

Представяме случай на доносно дете И.С.Н. с тегло 3600 г, ръст-52 см, родено в средно тежко депресивно състояние чрез секцио цезареа на 27.07.10 г в МБАЛ-Русе-АД. Клинично е с персистираща хипотония, суха кожа, пролонгиран иктер, вяло сукане. Поради липса на спонтанна дефекация на 8-я ден е оперирано с диагноза висока чревна (дуоденална) непроходимост.

Пробата на Гътри е взета на 13-я ден. На 18-я ден е получен резултат - TSH 82,8 mE/l (при норма до 15 mE/l) и е започнато лечение с L-thyroxin.

Диагнозата Вроден хипотиреоидизъм е потвърдена с графия на коляно и стъпало (профил) за определяне костната възраст, изследван серум за TSH и свободен Т4, повторна филтърна бланка за TSH.

На 1 г. 3 мес. детето е с тегло 11 600 гр, ръст - 81см., еутрофично, с дискретен лицев дисморфизъм, с леко изразена макроглия и отговарящо на календарната възраст психомоторно развитие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият случай потвърждава факта, че дискретната клинична изява веднага след раждането отлага диагнозата и води до грешки, включително оперативни. Доброто физическо и нервно - психическо развитие на детето, резултат от лечението, потвърждава ползата от скрининга за вроден хипотиреоидизъм.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn, *New Eng. J. Med.* 304 (1981) 702–712.
- [2] Klein RZ. Infantile hypothyroidism then and now: The results of neonatal screening, *Cur. Prob. Pediatr.* 15 (1985) 1–58.
- [3] Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetics* 105 4 (1997) 19–25.
- [4] Virtanen M. Manifestations of congenital hypothyroidism during the first week of life, *Eur. J. Pediatr.* 147 (1988) 270–274.

За контакти:

ас. д-р Нина Радкова, д.м. Катедра "Обществено здраве", Русенски университет "Ангел Кънчев"; Началник Неонатологично отделение, МБАЛ-Русе-АД, тел.: 0887-499 892, e-mail: nina_radkova@abv.bg

Докладът е рецензиран.