

Leczenie i monitorowanie terapii wrodzonej niedoczynności tarczycy – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej*

The treatment and monitoring of the therapy of congenital hypothyroidism

¹Anna M. Kucharska, ²Iwona Beń-Skowronek, ³Mieczysław Walczak, ³Elżbieta Petriczko,
⁴Teresa Jackowska, ⁵Andrzej Lewiński, ⁶Artur Bossowski

¹Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wiekii Rozwojowego. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, konsultant krajowy w dziedzinie Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej

⁴Klinika Pediatrii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa, konsultant krajowy w dziedzinie Pediatrii

⁵Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, konsultant krajowy w dziedzinie Endokrynologii

⁶Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

*Praca napisana pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej

Streszczenie

Właściwe leczenie gwarantuje dziecku z wrodzoną niedoczynnością tarczycy prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny. W pracy przedstawiono zasady leczenia wrodzonej niedoczynności tarczycy, zalecane dawki lewotyroksyny oraz cele terapii wraz z uzasadnieniem. Opisano zasady właściwego monitorowania terapii i metody oceny skuteczności leczenia oraz zasady opieki specjalistycznej nad pacjentem. Na podstawie tych danych przygotowano rekomendacje dotyczące leczenia i monitorowania terapii u pacjentów z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. Podkreślono także rolę edukacji pacjenta i jego opiekunów jako podstawowego elementu skutecznej terapii.

Słowa kluczowe

wrodzona niedoczynność tarczycy, leczenie, monitorowanie, dzieci

Abstract

Suitable treatment of congenital hypothyroidism guarantees normal intellectual and physical development. The paper introduces the principles of treatment of congenital hypothyroidism, recommended left-thyroxine dosage and the aims of therapy with their motivation. Principles of suitable treatment, specialistic care of the patient and methods of evaluating the treatment effectiveness are described. Based on this data the recommendations concerning the treatment and monitoring of therapy in patients with congenital hypothyroidism have been formulated. The paper also highlights the importance of educating the patient as well as their caretakers as one of the basic elements of an effective therapy.

Key words

congenital hypothyroidism, treatment, monitoring, children

Leczenie wrodzonej niedoczynności tarczycy

U dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy należy jak najwcześniej wprowadzić substytucję hormonów tarczycowych. Rozpoczęcie leczenia w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia daje dziecku szansę na prawidłowy rozwój intelektualny i fizyczny [1–3]. W najczęściej występującej pierwotnej niedoczynności tarczycy uważa się za najkorzystniejsze podawanie preparatów lewoskrętnej tyroksyny (L-T4). Nie stwierdzono wyższości terapii preparatami złożonymi tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3) w porównaniu do preparatów samej L-T4 [4]. Tyroksyna, uważana za prohormon, jest produkowana wyłącznie w tarczycy, natomiast trijodotyronina, która jest aktywną biologicznie formą działającą na receptory obwodowe, powstaje w niewielkiej ilości w tarczycy. Większość zasobów trijodotyroniny pochodzi z obwodowego odjodowania T4 do T3 przez tkankowe dejodynazy. Ich aktywność zależy między innymi od regulacji przez TSH. Przy prawidłowej funkcji osi podwzgórze-przysadka-tarczyca aktywność dejodynaz jest zachowana w wystarczającym stopniu, aby umożliwić odpowiednią konwersję L-T4 do trijodotyroniny. Jedynie u pacjentów z wtórną niedoczynnością tarczycy może zachodzić potrzeba stosowania preparatów złożonych.

Dawka początkowa L-T4 w ilości 10–15 µg/kg/dobę powinna zagwarantować normalizację stężenia hormonów tarczycy w ciągu 1–2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Wysokość dawki zależy od stopnia niedoczynności. U dzieci z ciężką postacią hipotyreozy zaleca się stosowanie dawki wyższej (15 mg/kg/dobę), co zapewnia szybsze uzyskanie eutyreozy [5–9]. L-T4 jest dostępna w postaci tabletek o zróżnicowanej gramaturze. W niektórych krajach jest dostępna także w postaci fabrycznie produkowanych płynów o standaryzowanym, stabilnym stężeniu substancji czynnej. Te licencjonowane płynne postacie mogą być stosowane u niemowląt i młodszych dzieci jako wygodniejsze do precyzyjnego dawkowania [10]. Nie należy jednak stosować zawiesin przygotowywanych w aptekach, gdyż nie gwarantują one stabilnego stężenia leku. Według ostatnich badań (2013) w leczeniu wrodzonej niedoczynności tarczycy nie zaleca się także stosowania generyków z uwagi na ich niedostateczną biodostępność [11].

Wchłanianie syntetycznej tyroksyny jest lepsze przy niższym pH w żołądku, obniża się w obecności substancji chelatujących zawartych w pożywieniu. Podawanie wapnia, preparatów żelaza, dieta oparta na preparatach sojowych znacznie upośledzają wchłanianie L-T4.

L-T4 powinna być podawana na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem. U dorosłych efektywne wchłanianie można osiągnąć także przez podawanie leku wieczorem, przed zaśnięciem, po 2–3 godzinach od posiłku [12]. Stopień wchłaniania leku przy zachowaniu zalecanych warunków może osiągać 80%. Obecnie dopuszcza się podawanie leku dziecku także krótko przed karmieniem, ale warunki i czas podania leku oraz skład pokarmu podawanego z tyroksyną powinny być stałe, aby uzyskać podobny stopień wchłaniania i ustalić wysokość należyj dawki. W przypadku niemowląt i małych dzieci taka możliwość znacznie poprawia realizację zaleceń lekarskich.

Należy pamiętać, że u dzieci z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy istnieje wyższe ryzyko hiperkalcemii w odpowiedzi na profilaktyczne dawki witaminy D, dlatego do momentu wyrównania hormonalnego należy zachować dużą ostrożność w dawkowaniu witaminy D3 [13].

Większość preparatów tyroksyny zawiera laktozę. W przypadku nietolerancji laktozy lub galaktozemii należy zalecać preparaty L-T4 niezawierające laktozy.

Rekomendacje

- Rekomendowane jest leczenie lewoskrętną tyroksyną (L-T4).
- Leczenie należy rozpocząć tak wcześnie, jak to tylko możliwe, nie później niż w 14. dobie życia.
- Dawka początkowa powinna wynosić 10–15 µg/kg/dobę.
- Wielkość dawki zależy od ciężkości niedoczynności: u dzieci z ciężkim niedoborem tyroksyny dawka powinna być wyższa (15 µg/kg/dobę).
- Lek powinien być podawany doustnie w postaci rozdrobnionej tabletki, rozpuszczonej w małej ilości wody lub pokarmu kobiecego.
- Rekomendowane jest podawanie leku w postaci tabletek, płynne postacie tyroksyny można zalecać jedynie, gdy są produkowane fabrycznie i zawierają jednorodne stężenie leku.
- Nie zaleca się stosowania generyków L-T4 w okresie niemowlęcym i przy ciężkiej niedoczynności tarczycy.
- Lek powinien być podawany na czczo, co najmniej 30 minut przed jedzeniem. Jest dopuszczalne także podawanie leku wieczorem lub tuż przed posiłkiem, ale wówczas dzienną dawkę należy podawać o tej samej porze i z posiłkiem o podobnym składzie, aby wyeliminować różnice we wchłanianiu leku.
- Dawka docelowa jest korygowana za pomocą oznaczeń TSH i fT4.
- U noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy należy zachować ostrożność w dawkowaniu witaminy D w pierwszych tygodniach życia.
- Preparaty sojowe, żelaza, wapnia nie powinny być podawane w tej samej porze, co tyroksyna.
- Dawka dożylna, jeżeli jest konieczna, powinna wynosić ok 80% dawki doustnej.
- Rodzice dziecka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy powinni otrzymać pisemną informację na temat zaleconego dawkowania i warunków podawania leku.

Monitorowanie leczenia wrodzonej niedoczynności tarczycy

Celem leczenia jest szybka normalizacja stężenia hormonów tarczycy we krwi. W ciągu 1–2 tygodni po wprowadzeniu leczenia stężenie fT4 powinno znaleźć się w górnej połowie normy i taki poziom należy utrzymać w ciągu pierwszego roku

Tabela I. Czynniki zmieniające biodostępność lub metabolizm lewotyrosyny
Table I. Factors affecting bioavailability of metabolism of levotiroxine

Czynniki	Okoliczności sprzyjające	Mechanizm działania
Estrogeny	<ul style="list-style-type: none"> dojrzwanie u dziewcząt terapia zastępcza estrogenowa antykoncepcja hormonalna ciąża 	zwiększenie ilości białek wiążących hormony tarczycowe
Leki zwiększające katabolizm tyroksyny	<ul style="list-style-type: none"> karbamazepina fenytoina fenobarbital rifampicyna 	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Czynniki upośledzające wchłanianie L-T4 w przewodzie pokarmowym	<ul style="list-style-type: none"> soja zespoły złego wchłaniania leki: <ul style="list-style-type: none"> preparaty żelaza Raloxifen leki p/kolkowe (simeticon) wodorotlenek glinu węglan wapnia prazole 	upośledzone wchłanianie chelatowanie cząsteczek tyroksyny pogorszenie wchłaniania w warunkach wyższego pH soku żołądkowego
Zwiększona utrata tyroksyny	<ul style="list-style-type: none"> zespół nerczycowy 	utrata białek wiążących hormony tarczycy

Tabela II. Orientacyjne dawki substytucyjne lewoskrętnej tyroksyny u dzieci (na podstawie www.drugs.com)
Table II. Orientative substitution doses of levotiroxine in children (on the basis of www.drugs.com)

Wiek	Dawka dzienna	
0–3 mies.	10–15 mcg/kg/d	
3–6 mies.	8–10 mcg/kg/d	
6–12 mies.	6–8 mcg/kg/d	
1–5 lat	5–6 mcg/kg/d	
6–12 lat	4–5 mcg/kg/d	
> 12 lat	w trakcie dojrzewania płciowego	2–3 mcg/kg/d
	po zakończeniu dojrzewania i wzrastania	1,7 mcg/kg/d

Uwaga: Dawki powinny być skorygowane na podstawie objawów klinicznych i wyników badań biochemicznych

życia. Szybsza normalizacja hormonów tarczycy i wyższe stężenia tyroksyny u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy są związane z lepszym rozwojem intelektualnym [14,15]. Stężenie fT4 w górnej połowie niweluje ryzyko względnego zmniejszenia się dawki w stosunku do szybko zwiększającej się masy ciała dziecka [16]. Bardzo ważnym elementem prawidłowego monitorowania leczenia jest przestrzeganie odpowiednich odstępów między kolejnymi badaniami kontrolnymi [17]. W pierwszym roku życia dynamiczny rozwój fizyczny dziecka uzasadnia

częste kontrole laboratoryjne, które w zależności od szybkości zmian masy ciała powinny być przeprowadzane w odstępach od 1 do 3 miesięcy. W 2 i 3 roku życia kontrole mogą być nieco rzadsze, ale nie rzadziej niż co 4 miesiące. Jest to nadal okres krytyczny w rozwoju OUN i niedobór hormonów tarczycowych niesie w tym czasie ryzyko trwałych następstw w postaci gorszego rozwoju intelektualnego. Próbkę krwi na oznaczenie stężenia tyroksyny powinny być pobierane nie wcześniej niż po 4 godzinach od przyjęcia leku. Badanie kontrolne, poza oce-

ną objawów dysfunkcji tarczycy, powinno obejmować ocenę rozwoju psychoruchowego, biochemiczną ocenę wyrównania hormonalnego, a także ocenę słuchu. Dawka tyroksyny powinna być tak dobrana, aby zapewnić dziecku stabilną eutyreozę. Zarówno niedostateczna, jak i nadmierna dawka tyroksyny mogą spowodować trwałe niekorzystne następstwa w rozwoju umysłowym [18]. Utrzymywanie zbyt wysokiej dawki grozi przedwczesnym zarastaniem szwów czaszkowych i ciemion [19], przyspieszeniem wieku szkieletowego, a także uszkodzeniem mięśnia sercowego [20, 21].

Rekomendacje

- Ocena właściwego wyrównania hormonalnego powinna być oparta na okresowych oznaczeniach TSH i fT4.
- Próbkę krwi powinny być pobierane co najmniej 4 godziny po przyjętej dawce leku.
- TSH powinno pozostawać w zakresie wartości referencyjnych dla wieku, a stężenie fT4 w górnej połowie wartości referencyjnych dla wieku.
- Redukcja dawki nie powinna być zalecana po jednorazowej wyższej fT4 stwierdzonej w pojedynczym badaniu, taki wynik wymaga ponownej kontroli.
- Kontrolne badania biochemiczne TSH i fT4:
 - pierwsza kontrola laboratoryjna po wprowadzeniu leczenia jest zalecana po 7–14 dniach,
 - kolejne kontrole co 14 dni aż do całkowitej normalizacji TSH,
 - w pierwszym roku co 1–3 mies.,
 - w drugim i trzecim roku życia kontrole kliniczne i laboratoryjne: co 2–4 mies.,
 - po 3 roku życia do ukończenia wzrastania kontrole w zależności od potrzeby co 3–12 mies.,
 - częstsze kontrole zaleca się w przypadku złej współpracy pacjenta/ rodziców oraz przy nieprawidłowych wynikach badań biochemicznych,
 - po zmianie dawki lub zmianie preparatu tyroksyny kontrolę laboratoryjną należy przeprowadzić po 4–6 tyg. od zmiany.

Piśmiennictwo

1. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K et al. *Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment*. *Pediatr Res*. 2009;65:242-248.
2. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. *Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which is the more important factor for IQ at 7 years?* *Horm Res* 2004;61:228-233.
3. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW et al. *Neonatal screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:919-924.
4. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. *Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2592-2599.
5. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C et al. *Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism*. *Thyroid*. 2002;12:45-52.
6. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. *Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine*. *J Pediatr*. 2004;144:747-752.

- Należy wystrzegać się nadmiernej supresji TSH i podwyższonego fT4. Dobre wyrównanie hormonalne jest kluczowe dla prawidłowego rozwoju fizycznego i umysłowego dziecka. Zarówno niedostateczna substytucja, jak i nadmierne dawki mogą powodować zaburzenia rozwoju.

Okoliczności szczególne wymagające zmiany dawki L-T4

Produkcja białek wiążących hormony tarczycy, zwłaszcza globulin wiążących tyroksynę, wzrasta pod wpływem estrogenów. Należy spodziewać się zwiększenia zapotrzebowania na tyroksynę u dziewcząt w okresie dojrzewania, w ciąży, a także przy stosowaniu antykoncepcji hormonalnej. Zwiększenie dawki L-T4 może być konieczne także przy stosowaniu leków przyspieszających metabolizm wątrobowy, jak barbiturany i niektóre inne leki przeciwpadaczkowe.

Preparaty żelaza i wapnia znacznie zmniejszają wchłanianie tyroksyny, podobne działanie mają mieszanki sojowe stosowane w diecie [22]. Pogorszenie wchłaniania tyroksyny powodują także leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego i pochodne simethiconu stosowane w kolce niemowląt [23].

Edukacja rodziców i pacjentów

Edukacja pacjenta jest jednym z podstawowych elementów skutecznej terapii wszystkich chorób przewlekłych i powinna być systematycznie powtarzana. We wrodzonej niedoczynności tarczycy początkowo jest adresowana do rodziców / opiekunów, ale począwszy od wieku szkolnego powinna obejmować także chore dziecko, szczególnie przed zakończeniem opieki pediatrycznej, kiedy pacjent przejmuje samodzielnie realizację zaleceń lekarskich.

7. 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.
8. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer Schrama SM. *Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism.* J Pediatr. 2005;147:768-774.
9. Selva KA, Mandel SH, Rien L et al. *Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism.* J Pediatr. 2002;141:786-792.
10. Cassio A, Monti S, Rizzello A et al. *Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism.* J Pediatr. 2013;162:1264-1269.
11. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. *Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:610-617.
12. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. *Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized doubleblind crossover trial.* Arch Intern Med. 2010;170:1996-2003.
13. Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, Czernichow P, Pomaredo R, Balsan S. *Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones.* J Pediatr. 1986;109:808-814.
14. Heyerdahl S, Oerbeck B. *Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables.* Thyroid 2003;13(11):1029-1038.
15. Rovet JF. *In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism.* J Pediatr. 2004;144(6):698-700.
16. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ et al. *Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism.* Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Oct; 57(4):529-537.
17. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T et al. *ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group.* Horm Res Paediatr. 2014;81(2): 80-103.
18. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB et al. *Cognitive development in congenital hypothyroidism, is overtreatment a greater threat than undertreatment?* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4499-4506.
19. Penfold JL, Simpson DA. *Premature craniosynostosis – a complication of thyroid replacement therapy.* J Pediatr. 1975;86:360-363.
20. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T et al. *Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2486-2491.
21. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM et al. *Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy.* J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:186-193.
22. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. *Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism.* Arch Dis Child 2004;89: 37-40.
23. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. *Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops.* Arch Dis Child 2011;96:888-889.