POLSKIE TOWARZYSTWO ENDOKRYNOLOGII DZIECIĘCEJ

Vol. 10/2011 Nr 3(36)

Endokrynologia Pediatryczna
Pediatric Endocrinology

Zespół niskiej fT3 i fT4 – prezentacja pacjentów z chorobami pozatarczycowymi

Euthyroid Sick Syndrome – Case Presentation with Non-thyroid Diseases

Iwona Beń-Skowronek, Robert Piekarski, Leszek Szewczyk

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Leszek Szewczyk, Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, l. szewczyk@wp.pl

Słowa kluczowe: niska fT3, fT4, choroby pozatarczycowe
Key words: Euthyroid Sick Syndrome, non-thyroid diseases

STRESZCZENIE/*ABSTRACT*

Zespół niskiej fT_3 i fT_4 określany w literaturze tyreologicznej jako *Euthyroid Sick Syndrome (ESS)*, to nieprawidłowości w zachowaniu się poziomu hormonów tarczycy i testów czynnościowych związanych z gruczołem tarczycy, które obserwuje się u pacjentów z poważnymi przewlekłymi chorobami. Zespół ten jest uwarunkowany nieprawidłowym uwalnianiem hormonów tarczycy u pacjentów z prawidłowym w zasadzie funkcjonowaniem tarczycy w sytuacji zaostrzenia chorób układowych, urazu fizycznego i biochemicznego oraz zaburzeń psychicznych. Ze względu na niekorzystne konsekwencje stanu hypotyreotycznego należy rozważyć (indywidualnie) substytucję L-tyroksyną. Zespół zilustrowano przypadkami noworodka z posocznicą i nastolatki z zespołem *anorexia nervosa*. Endokrynol. Ped. 10/2011;3(36):67-70.

Euthyroid Sick Syndrome (ESS) is an irregularity in the behavior of the level of thyroid hormones and function tests related to thyroid gland that is observed in patients with severe systemic diseases. ESS is defined as an abnormal release of thyroid hormones in patients with normal –in principle –the functioning of the thyroid gland in a situation of worsening systemic diseases, physical and biochemical trauma or mental disorders. Due to the adverse consequences of hypothyreotic state, the substitution of L-thyroxine should be considered (individually). An article was illustrated with cases: a newborn with sepsis and teenager with the *anorexia nervosa*. Pediatr. Endocrinol. 10/2011;3(36):67-70.

Wstęp

Zespół niskiej fT_3 i fT_4, określany w literaturze tyreologicznej jako *Euthyroid Sick Syndrome (ESS)*, to nieprawidłowości w zachowaniu się poziomu hormonów tarczycy i testów czynnościowych związanych z funkcją tarczycy, które obserwuje się u pacjentów z chorobami ciężkimi lub przewlekłymi. Według nas należałoby określać i rozpatrywać ten zespół jako *Zespół rozregulowanej eutyreozy* lub

jako *Zespół obwodowego deficytu hormonów tarczycy*. Zespół ten jest uwarunkowany nieprawidłowym uwalnianiem hormonów tarczycy u pacjentów z prawidłowym w zasadzie funkcjonowaniem tarczycy w sytuacji zaostrzenia chorób układowych, urazu fizycznego i biochemicznego oraz zaburzeń psychicznych. ESS może być również spowodowany przez obniżenie endogennej stymulacji podwzgórzowej lub przez egzogenny wpływ leków.

Wspólne i charakterystyczne są wyniki laboratoryjnych badań tyreologicznych: niskie T_3, ze stopniowym obniżeniem T_4 i TSH. Obserwowane są również sytuacje ze zwiększeniem stężenia T_4 i niską T_3 [1]. W chorobach podstawowych niezwiązanych z tarczycą hormony tarczycy T_3, T_4 zmieniają się w zależności od ciężkości choroby. Według Golombek i wsp. w chorobie o umiarkowanym przebiegu T_4 początkowo wzrasta wraz ze stanem zaostrzenia choroby pozatarczycowej, zaś T_3 obniża się wraz z zaawansowaniem choroby [2]. Podobnie wiele leków stosowanych w leczeniu chorób przewlekłych wpływa na parametry funkcji tarczycy [3]. ESS obserwowano w przebiegu stanów ciężkich leczonych dopaminą i/lub glikokortykoidami (czynniki znane jako hamujące uwalnianie TSH w przysadce) [4, 5, 5a]. Niskie T_3, T_4 obserwowano u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc [6], z problemami sercowo-naczyniowymi [7, 8], z posocznicą [9, 10], z chorobami onkologicznymi [11], po dużych zabiegach chirurgicznych [12]. Zaobserwowano, że niskie poziomy T_3, T_4 z niskimi i nieoznaczalnymi wartościami TSH były związane z większą śmiertelnością z powodu choroby podstawowej. Niewątpliwie różne choroby *pozatarczycowe* są związane z zaburzeniami w obwodowym metabolizmie hormonów tarczycy (np. dejodynacja, sulfacja). [13–17]. Dużą rolę przypisuje się transportowi hormonów tarczycy [18]. Według Hennemanna i Krenniga hormony tarczycy są transportowane przez różne transportery. Mechanizmy transportujące są zależne od zasobów energetycznych komórki i gradientu stężeń sodu. Autorzy ci wykazują obniżony transport T_4 do tkanek wytwarzających T_3, czego efektem jest niskie stężenie T_3. Tłumaczą to mechanizmami oszczędzającymi energię w sytuacji stresu (*energy-saving mechanizm*), co wynika z adaptacji lub współdziałania w progresji choroby zasadniczej. Według Golombek [2] dynamika ESS może służyć jako wskaźnik prognostyczny.

Na ogół zawartość hormonów tarczycy w przysadce jest prawidłowa – eutyreoza przysadki (*euthyroid pituitary*), mamy zaś do czynienia z hipotyreozą obwodową (*hypothyroid body*) [19]. Omawiany zaspół ESS zilustrowano opisem przypadków o różnej etiologii.

Przypadek 1

Noworodek płci żeńskiej urodzony z C III, P III w 26 Hbd z masą urodzeniową 600 g, oceniony w skali Apgar na 2-3-5 pkt. Poród przedwczesny wystąpił na skutek przedwczesnego odpłynięcia wód płodowych. U dziecka stwierdzono cechy infekcji: wrodzone zapalenie płuc, posocznicę, ciężką zamartwicę urodzeniową. Rozwinął się zespół zaburzeń oddychania III stopnia. W wyniku usg przezciemiączkowego wykluczono krwawienie śródczaszkowe oraz wady OUN. Zastosowano oddech zastępczy, podano dwukrotnie surfaktant egzogenny, rzut serca wspomagano ciągłym wlewem Dopaminy, zastosowano antybiotykoterapię i farmakoterapię

Tabela I. Badania czynności tarczycy w relacji do wartości referencyjnych
Table I. *The thyroid function testing in relation to reference values*

	Przed wprowadzeniem l-tyroksyny	Wartości referencyjne dla wcześniaków	Wartości referencyjne dla niemowląt
Wiek kalendarzowy	4 tyg.		
Wiek od poczęcia	30 tyg.		
TSH	1,03 mU/l	? 0,8 – 12,0 mU/l* 0,7 – 20,0 mU/l**	1,36 – 8,8 mU/l
fT4	0,76 ng/dl	fT4 0,8 – 2,6 ng/dl* TT4 3,5 – 11,5 ug/dl**	fT4 0,8 – 2,4 ng/dl
fT3	1,94 pmol/l	?	2,4 – 9,8 pmol/l

* Nandana J. i wsp. 2008 [20]
** Reuss i wsp. 1996 [21]

Tabela II. Badania czynności tarczycy
Table II. *The thyroid function testing*

	Przed włączeniem l-tyroksyny	2 tygodnie po włączeniu l-tyroksyny	Wartości referencyjne dla niemowląt
Wiek	4 tyg.	6 tyg.	
Wiek od poczęcia	30 tyg.	32 tyg.	
TSH mU/l	1,03	1,33	1,36–8,8
fT4 pmol/l	9,75	13,15	13,9–26,1
fT3 pmol/l	1,94	3,19	2,4–9,8

Tabela III. Efekty metaboliczne wprowadzenia l-tyroksyny
Table III. *The metabolic effects of introduced l-thyroxine*

	Przed wprowadzeniem l-tyroksyny		2 tygodnie po wprowadzeniu l-tyroksyny	8 tygodni po wprowadzeniu l-tyroksyny
Wiek kalendarzowy	0	4 tyg.	6 tyg.	14 tyg.
Wiek od poczęcia	26	30 tyg.	32 tyg.	40 tyg.
HR	135/min.	140/min.	152/min.	114/min.
Masa ciała	600 g	840 g	1160 g	3120 g
Przyrost m.c.	16 g/dobę		20 g/dobę	46 g/dobę

przeciwgrzybiczą. Prowadzono żywienie pozajelitowe i korygowano zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Ze względu na niedokrwistość u wcześniaka kilkakrotnie przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Po uzyskaniu poprawy parametrów życiowych i jałowych posiewów krwi zakończono podawanie katecholamin i wprowadzono żywienie doustne – oznaczono wówczas (w 4 tygodniu życia) hormony tarczycy i TSH (tab. I, II, III) a następnie zastosowano l-thyroksynę w dawce 7 µg/kg m.c., uzyskując korzystne efekty metaboliczne.

Przypadek 2

Dziewczynka lat 15 została przyjęta do Kliniki z powodu skrajnego wyniszczenia spowodowanego ograniczeniem przyjmowania pokarmów – utrata 18 kg w ciągu 3 miesięcy, masa ciała 33,2 kg, wys. 161 cm, BMI 12,8 kg/m². Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym stwierdzono wysięk bez cech zapalnych w worku osierdziowym, natomiast w badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższony poziom mocznika 47,5 mg/dl oraz obniżone wartości Ca 2,20 mmol/l – 1,93 mmol/l. Oznaczono w tym czasie hormony osi przysadka – tarczyca: TSH 2,31 mU/l, fT4 12,96 pmol/l (n. 13,6–23,2 pmol/l), fT3 2,98 pmol/l (n. 3,5–7,7 pmol/l), TT3 1,06 nmol/l (n. 1,3–3,1 nmol/l) oraz przeciwciała: TPO Ab 18,6 IU/ml (n. < 43 IU/ml) i TG Ab 19,78 IU/ml (n. < 115 IU/ml). Wynik usg gruczołu tarczowego nie wykazał zmian patologicznych. Po miesiącu leczenia pełnowartościową dietą, nawadnianiu dożylnym, a potem doustnym, stosowaniu leków: Amitryptylinum, Peritol, Vitaral, Calcium gluconicum uzyskano poprawę: prawidłową czynność nerek, normoelektrolitemię, zmniejszenie wysięku osierdziowego, masę ciała 38,8 kg. Kontrolne wyniki parametrów tarczycowych wskazywały na utrzymywanie się nadal zespołu niskiej fT3, fT4: TSH 1,33 mU/l, fT4 12,95 pmol/l (n. 13,6–23,2 pmol/l), fT3 3,24 pmol/l (n. 3,5–7,7 pmol/l). Po 4 miesiącach leczenia pacjentka bez włączania l-tyroksyny uzyskała masę ciała 44 kg, znormalizowaniu uległy parametry tarczycowe: TSH 1,36 mU/l, fT4 17,95 pmol/l (n. 13,6–23,2 pmol/l), fT3 5,26 pmol/l (n. 3,5–7,7pmol/l).

Według Heinen i wsp. (1981), DeGroot i wsp. (2006) [4, 19] w sytuacji stwierdzonego ESS ze względu na niekorzystne konsekwencje stanu hypotyreotycznego należy rozważyć (indywidualnie) substytucję L-tyroksyną. Indywidualne podejście uwzględniono przy prowadzeniu omawianych przypadków.

PIŚMIENNICTWO/*REFERENCES*

[1] De Groot L.J.: „Non-thyroidal illness syndrom" is functional central hypothyroidism and if severe hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. J. Endocrinol. Invest., 2003:26, 1163-1170.

[2] Golombek S.G.: Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. Sem. In Perinatology, 2008: 32, 413-418.

[3] Zargar A.H., Ganie M.A., Masoodi S.R. et al.: Prevalence and pattern of sick euthyroid syndrome and acute and chronic non-thyroidal illness – its relationship with severity and outcome of the disorder. J. Assoc. Physicians. India., 2004:52, 27-31.

[4] Heinen E., Herrmann J., Konigshausen T. et al.: Secondary hypothyroidism in severe non thyroidal illness. Horm. Metab. Res., 1981: 13, 284-288.

[5] Van der Berghe G., de Zegher F., Lauwers P.: Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. Clin. Endocrinol., 1994: 41, 731-737.

[5a] Van der Berghe G., de Zegher F., Lauwers P.: Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. Crit. Care Med., 1994: 22, 1747-1753.

[6] Karadag F., Ozcan H., Karul A.B. et al.: Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med., 2007:101, 1439-1446.

[7] Cerillo A.G., Storti S., Mariani M. et al.: The non-thyroidal illness syndrome after coronary artery bypass grafting – a 6-month follow-up study. Clin. Chem. Lab. Med., 2005:43, 289-293.

[8] Haas N.A., Camphausen C.K, Kececioglu D.: Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery – is it worth a try? Crit. Care., 2006:10, 213.

[9] Das B.K., Agarwal P., Agarwal J.K. et al.: Serum cortisol and thyroid hormone levels in neonates with sepsis. Indian J. Pediatr., 2002: 69, 663-665.

[10] Brinker M., Joosten K.F.M., Visser T.J. et al.: Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005:90, 5613-5620.

[11] Mohn A., Di Marzio A., Cerruto M. et al.: Euthyroid sick syndrome in children with Hodgkin disease. Ped. Hematology and Oncology, 2001:18, 211-215.

[12] Ilias I., Tzanela M., Mauron I. et al.: Thyroid function changes and cytokine alterations following major surgery. Neuroimmunomodulation, 2007:14, 243-247.

[13] Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. et al.: Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr. Rev., 2002:23, 38.

[14] Chopra I.J., Wu S.Y., Teco G.N., Santini F.: A RIA for measurement of 3,5,3-triiodothyro-nine sulfate: studies in thyroidal and non thyroidal diseases, pregnancy and neonatal life. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992:75, 189-194.

[15] Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E. et al.: Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003:88, 3202-3211.

[16] Visser T.J.: Role of sulfation in thyroid hormone metabolism. Chem. Biol. Interact., 1994:92, 293-303.

[17] Visser T.J.: Pathways of thyroid hormone metabolism. Acta Med. Austr., 1996:23, 10-16.

[18] Hennenann G., Krenning E.P.: The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2007:21, 323-338.

[19] De Groot L.J.: Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic dysfunction and in view of current evidence should be treated with appropriate replacement therapies. Crit. Care Clin., 2006:22, 57-86.

[20] Nandana J., Ramesh A., Ashok D., Vinod P.: Congenital hypothyroidism. AIIMS-NICH Protocols 2008. Indian J. Pediatr., 2008:75, 55.

[21] Reuss M.L., Paneth N., Pinto-Martin J.A. et al.: The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. N. Engl. J. Med., 1996:334, 821-827.