

Wrodzona niedoczynność tarczycy u noworodka matki z chorobą autoimmunizacyjną tarczycy

Congenital Hypothyroidism in a Neonate Born to a Mother with Autoimmune Thyroid Disease

¹Małgorzata Kumorowicz-Czoch, ²Dorota Tylek-Lemańska, ¹Jerzy Starzyk

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Pracownia Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Kraków

Adres do korespondencji: Małgorzata Kumorowicz-Czoch, Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, 30-663 Kraków, ul. Wielicka 265, e-mail: malgorzata.kumorowicz-czoch@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: wrodzona niedoczynność tarczycy, choroba autoimmunizacyjna tarczycy w ciąży
Key words: congenital hypothyroidism, autoimmune thyroid disease in pregnancy

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wrodzona niedoczynność tarczycy (WNT) indukowana przeciwciałami przeciwko receptorowi TSH (TRAb) o charakterze blokującym odpowiada za około 2% wszystkich przypadków WNT. Przedstawiamy przypadek noworodka płci żeńskiej z ciąży I, porodu I, urodzonego cięciem cesarskim w 40 tygodniu ciąży, z masą ciała 3150 g, długością 54 cm, skalą Apgar odpowiednio 8 oraz 10 punktów po 1 i 5 minucie. W wywiadzie u matki wystąpiła nadczynność tarczycy leczona tyreostatykami przez 5 lat, a następnie niedoczynność tarczycy suplementowana L-tyroksyną przez 3 lata przed zajściem w ciążę oraz w trakcie jej trwania. Według dostępnych danych suplementacja L-tyroksyną w okresie ciąży była niewystarczająca, okresowo występowała hipotyroksynemia. W badaniu przesiewowym u noworodka w kierunku WNT stężenie TSH w kropli krwi na bibule wynosiło 130,5 mIU/L (N<15). Oznaczone w 4 dobie życia w surowicy krwi stężenie TSH>60 mIU/L (N:0,4-9) oraz fT4 9,6 pmol/l (N:10-26) potwierdziło rozpoznanie WNT. Wysokie stężenie TRAb u dziecka (67,8 IU/L, N<1) korelowało ze stężeniem TRAb u matki (68,5 IU/L). W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono tarczycę o prawidłowym położeniu i wielkości przy równoczesnym braku wychwytu znacznika przez gruczoł tarczowy w badaniu scyntygraficznym z użyciem Tc99m. W 7 dobie życia włączono suplementację L-tyroksyną w dawce 12 µg/kg/d, modyfikowaną na podstawie oznaczeń fT4 i TSH w surowicy. Obserwowano zmniejszające się zapotrzebowanie na L-tyroksynę oraz normalizację stężenia TRAb, które w 4 miesiącu życia dziecka wynosiło 0,7 IU/L. Po ukończeniu przez dziewczynkę 2 roku życia podjęto decyzję o wykonaniu weryfikacji rozpoznania WNT, która pozwoliła na rozpoznanie przejściowej postaci schorzenia. Przedstawiony przypadek potwierdza znaczenie diagnostyczne oznaczania TRAb u noworodków z WNT matek z chorobą autoimmunologiczną tarczycy. Endokrynol. Ped. 11/2012;2(39):65-70.

Congenital hypothyroidism (CH) induced by maternal TSH receptor-blocking antibodies is responsible for approximately 2% of all CH cases. A female newborn is presented (pregnancy 1, delivery 1, terminated by a cesarean section at 40 weeks of gestation, birth body weight 3150g, body length 54cm, Apgar score 8 and 10 at 1 and 5 minutes, respectively). Maternal medical history indicated hyperthyroidism treated with thyreostatics for 5 years, followed by hypothyroidism treated by L-thyroxine supplementation for 3 years prior to conception and during pregnancy. Available data suggested L-thyroxine supplementation during pregnancy to be insufficient, resulting in periodic hypothyroxinemia. In mass screening for CH, TSH concentration in blood on filter paper was 130.5 mIU/L (N<15). Serum levels of TSH>60 mIU/L (N:0.4-9) and fT4 9.6 pmol/l (N:10-26) determined in the 4th day of life confirmed the diagnosis of CH. A high neonatal TSH receptor antibodies (TRAb) value (67.8 IU/L, N<1) was correlated with maternal TRAb (68.5 IU/L). Ultrasound showed the thyroid situated normally and normal in size, yet no marker uptake by the gland was demonstrated by Tc99m scintiscan. On day 7 of life, the neonate received L-thyroxine supplementation at the dose 12 µg/kg/d, the dosage being modified based on serum fT4 and TSH levels. A decreasing demand for L-thyroxine was seen along with normalization of TRAb concentration; at 4 month of life, TRAb was 0.7 IU/L. When the girl was 2 years old, repeated diagnostic CH management was performed, confirming the transient form of the disease. The presented case confirms the diagnostic importance of TRAb determinations in newborns with CH born to mothers with autoimmune disease. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;2(39):65-70.

Wstęp

Wrodzona pierwotna niedoczynność tarczycy (WNT) jest schorzeniem występującym z częstością 1:3000 – 1:4000 noworodków [1,2]. Wczesne postawienie rozpoznania WNT oraz, niezależnie od trwałego lub przejściowego charakteru schorzenia, wdrożenie suplementacji L-tyroksyną zapobiega poważnym skutkom niedoboru hormonów tarczycy w postaci upośledzenia rozwoju somatycznego i umysłowego [3].

Większość przypadków WNT ma charakter trwały i jest wynikiem zaburzeń rozwoju tarczycy lub syntezy hormonów tarczycy [4,5]. Według dostępnych w piśmiennictwie danych niedoczynność tarczycy o charakterze przejściowym dotyczy około 10–30% dzieci wyłonionych w badaniu przesiewowym w kierunku WNT i spowodowana może być niedoborem jodu, wcześniactwem, nadmiarem jodu (stosowanie leków/środków antyseptycznych zawierających jod, jodowych środków kontrastujących) lub autoimmunizacyjną chorobą tarczycy u matki [2,6,7]. Zgodnie z badaniami populacyjnymi Browna i wsp. oraz Mengreli i wsp. w około 2–2,7% WNT spowodowana jest przeciwciałami blokującymi receptor TSH pochodzenia matczynego, które przechodząc do płodu w odpowiednio wysokim mianie mogą hamować czynność tarczycy [8,12]. Wobec znanej częstości WNT związanej z chorobą autoimmunizacyjną u matki we wszystkich przypadkach wrodzonych postaci niedoczynności tarczycy należy brać pod uwagę WNT wywołaną przeciwciałami blokującymi receptor TSH oraz dokonać weryfikacji rozpoznania, najwcześniej po ukoń-

czeniu przez dziecko drugiego, a optymalnie trzeciego roku życia [5,6].

Opis przypadku

Przedstawiamy przypadek noworodka płci żeńskiej z ciąży I, porodu I, urodzonego cięciem cesarskim w 40 tygodniu ciąży, z masą ciała 3150 g, długością ciała 54 cm, oceną w skali Apgar na odpowiednio 8 oraz 10 punktów po 1 i 5 minucie, u którego występowała przedłużająca się do 14 doby życia żółtaczka fizjologiczna.

Pomiędzy 17 a 23 rokiem życia matka leczona była tiamazolem z powodu nadczynności tarczycy, a następnie od 26 roku życia (3 lata przed zajściem w ciążę oraz w trakcie jej trwania) otrzymywała suplementację L-tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy. Przebieg kliniczny choroby wskazywał na autoimmunizacyjną chorobę tarczycy u matki, etiologia schorzenia nie była jednak udokumentowana oznaczeniem przeciwciał i/lub badaniem ultrasonograficznym tarczycy. Według dostępnych danych suplementacja L-tyroksyną w okresie ciąży była niewystarczająca, w 2 trymestrze ciąży udokumentowano hipotyroksynemię (fT4–0,72 ng/dL, n:0,8–1,9), a w 3 trymestrze hipertyrotropinemię (TSH–13,3 mIU/L, n: 0,4–4,0), profilaktyka jodowa została wdrożona dopiero w 3 trymestrze ciąży.

Po urodzeniu w badaniu przesiewowym w kierunku WNT u noworodka stężenie TSH w kropli krwi na bibule wynosiło 130,5 mIU/L. Podwyższone stężenie TSH (> 60 mIU/L) wraz z obniżonym stężeniem fT4 (9,6 pmol/L) oznaczone w surowicy krwi w 4 dobie życia potwierdziło rozpoznanie WNT. W badaniu fizykalnym poza zażółconą skórą,

dużym przednim i obecnym tylnym ciemiaczkiem nie stwierdzono nieprawidłowości.

W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono tarczycę o prawidłowym położeniu, wielkości i nieznacznie obniżonej echogeniczności, która nie uwiarydlała się w badaniu scyntygraficznym z użyciem Tc^{99m} . Nie uwidoczniło również ognisk ekotopowego wychwytu znacznika. Na obecność tarczycy wskazywało także prawidłowe stężenie tyreoglobuliny w surowicy (10,9 ng/mL, n: 2–70).

W 7. dobie życia włączono suplementację L-tyroksyną w dawce 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ i kontynuowaną ją do 26. miesiąca życia w modyfikowanych, na podstawie oznaczeń fT4 i TSH w surowicy, dawkach. Wywiad dotyczący choroby tarczycy u matki wraz z brakiem wychwytu radioizotopu przez tarczycę sugerowały możliwość przejściowej WNT związanej z obecnością przeciwciał blokujących receptor TSH. Wysookie, całkowite stężenie w surowicy przeciwciał mających powinowactwo do receptora TSH (TRAb) u dziecka wynosiło 67,8 IU/L (N<1) i korelowało ze stężeniem TRAb u matki – 68,5 IU/L. W kolejnych miesiącach u dziecka obserwowano normalizację stężenia TRAb, którego miano w 4. miesiącu życia było ujemne i wynosiło 0,7 IU/L (tab. I).

Obserwowano zmniejszające się zapotrzebowanie na L-tyroksynę, które w drugim roku leczenia wynosiło około 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, stężenia fT4 w surowicy w trakcie suplementacji L-tyroksyną pozostawały prawidłowe, okresowo obserwowano jednak supresję TSH (tab. I). W związku z potwierdzoną obecnością TRAb w surowicy dziecka korelującą ze stężeniem TRAb u matki wraz z obniżaniem się stężenia tych przeciwciał aż do wartości prawidłowych oraz zmniejszającym się zapotrzebowaniem na L-tyroksynę, podjęto decyzję o wykonaniu weryfikacji rozpoznania WNT po ukończeniu przez dziewczynkę 2. roku życia.

Prawidłowe stężenie fT4 i TSH w surowicy oraz obecność wychwytu technetu przez tarczycę w ba-

daniu scyntygraficznym po 6 tygodniach od odstawienia L-tyroksyny, pozwoliły, zgodnie z danymi klinicznymi, na rozpoznanie przejściowej postaci WNT powodowanej przeciwciałami blokującymi receptor TSH i podjęcie decyzji o zaprzestaniu stosowania L-tyroksyny. Aktualnie 2,5-letnia dziewczynka pozostaje w klinicznej i biochemicznej eutyreozy, rozwój somatyczny i intelektualny dziewczynki jest prawidłowy.

Metody

Stężenie TSH w kropli krwi na bibule: LIA, Dia Sorin, Włochy; wartości referencyjne: 3–6 d.ż. < 15 mIU/L.

Stężenie TSH i fT4 w surowicy: RIA, Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Niemcy; wartości referencyjne: TSH: 2 t.ż. – 2 r.ż.: 0,8–9,1 mIU/L, >2 r.ż.: 0,3–4,0 mIU/L; fT4: 10–25 pmol/L.

Stężenie tyreoglobuliny w surowicy: Tg-pluS RIA, Brahms GmbH, Berlin, Niemcy; wartości referencyjne: 2–70 ng/mL.

Stężenie TRAb w surowicy: RRA, TRAK-human, Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Niemcy; wartości referencyjne <1 IU/L wynik ujemny, 1–1,5 IU/L wynik graniczny, >1,5 IU/L wynik dodatni.

Badanie ultrasonograficzne tarczycy: LOGIQ 7 (Jokohama Medical System, Japonia), głowica liniowa 7,5 MHz.

Badanie scyntygraficzne tarczycy: gammakamera (General Electric Medical System, Starcam Milwaukee, WI, USA); Tc^{99m} i.v., dawka standardowa (< 3 m.ż. 0,2 mCi; 2–4 lata 0,5–0,75 mCi).

Dyskusja

Dzięki badaniu przesiewowemu w kierunku WNT, które w Polsce od 1994 r. obejmuje wszystkie żywo urodzone noworodki, możliwe jest rozpoznanie wrodzonej niedoczynności tarczycy we

Tabela I. Wartości stężeń TSH, fT4, TRAb w surowicy oraz stosowane dawki L-tyroksyny

Table I. TSH, fT4, TRAb serum concentrations and L-thyroxine doses

	1 t.ż.	2 t.ż.	5 t.ż.	4 m.ż.	8 m.ż.	13 m.ż.	20 m.ż.	24 m.ż.	26 m.ż.	31 m.ż.
TSH mIU/L	199,3	0,81	0,14	0,09	1,8	1,98	3,66	1,95	4,53	3,84
fT4 pmol/L	17,5	31,1	21,3	14,9	19,8	15,8	15,3	16,3	15,5	14,5
TRAb IU/L	67,8	–	–	0,7	0,4	–	–	–	0,4	–
L-T4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	12	8	6	2	1,6	1,25	1	1	bez LT4 od 6 tyg.	bez LT4 od 6 m.

wczesnym okresie noworodkowym i wdrożenie suplementacji L-tyroksyną do 14 doby życia. Zapobiega to wystąpieniu objawów niedoboru hormonów tarczycy, w tym najpoważniejszego z nich – trwałego upośledzenia umysłowego.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją opisy przypadków noworodków z rodzinną przejściową WNT, w których choroba autoimmunizacyjna tarczycy matki charakteryzuje się początkowo nadczynnością, a następnie niedoczynnością tarczycy [9]. Ten zmienny obraz kliniczny pojawiający się u tego samego pacjenta w różnym okresie wynika z istniejącej w danym momencie przewagi przeciwciał stymulujących lub blokujących receptor TSH. Najczęściej jednak rodzinna przejściowa WNT dotyczy dzieci matek z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy rozpoznany przed lub w czasie ciąży [10,11]. Do wystąpienia jawnej lub subklinicznej niedoczynności tarczycy u noworodka dochodzi wówczas w mechanizmie przechodzenia przez łożysko przeciwciał blokujących receptor TSH. Inne przeciwciała występujące w chorobach autoimmunizacyjnych tarczycy, takie jak np. przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie i tyreoglobulinie, także przechodzą przez łożysko, nie mają jednak znaczenia etiologicznego dla wystąpienia WNT u noworodka [niepublikowane badania własne, 12,13]. Matka opisywanego noworodka w przeszłości leczona była z powodu nadczynności tarczycy, z kolei wywiad dotyczący kilku lat przed zajściem w ciążę wskazywał na niedoczynność tarczycy wymagającą suplementacji L-tyroksyną. Wysokie miano przeciwciał przeciwko receptorowi TSH u noworodka korelowało ze stężeniem przeciwciał u matki. Zestawy komercyjne dla oznaczania stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi TSH, stosowane także w naszym laboratorium, nie pozwalają na określenie ich charakteru (stymulujące vs blokujące). Na blokujący charakter tych przeciwciał wskazuje jednak obraz kliniczny wraz z wynikami badań hormonalnych i obrazowych [12,14].

Istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój OUN u płodu/novorodka jest stan czynnościowy tarczycy matki w okresie ciąży. Hipotyroksynemia u matki w pierwszym tryestrze ciąży ma negatywny wpływ na rozwój OUN u zarodka, ponieważ tarczyca zarodka zaczyna produkować hormony tarczycy dopiero w 10–12 tygodniu życia [15]. W kolejnych tryestrach ciąży niedobór tyroksyny u matki jest kompensowany przez tyroksynę płodu. Niedobór hormonów tarczycy u matki ma natomiast istotne znaczenie w 2. i 3. tryestrze ciąży w przypadku niedoczynności tarczycy u płodu. U matki opisywanej pacjentki suple-

mentacja L-tyroksyną przez cały okres ciąży mogła być niewystarczająca. W 20 miesiącu życia dziecka, w celu oceny wpływu płodowo-matczynej hipotyroksynemii na rozwój OUN, wykonano badanie przy użyciu skali Ternana-Merrill, które wykazało przeciętny rozwój funkcji poznawczych (II=113) u dziewczynki.

Rozróżnienie postaci przejściowej i trwałej WNT w okresie noworodkowym może być w niektórych przypadkach utrudnione. Na rozpoznanie przejściowej niedoczynności tarczycy indukowanej przeciwciałami blokującymi receptor TSH wskazuje dodatnie miano tych przeciwciał jednocześnie u dziecka i u matki oraz zmniejszające się zapotrzebowanie na L-tyroksynę w trakcie jej stosowania (często manifestujące się, jak w opisywanym przypadku, supresją TSH). Obecność przeciwciał blokujących receptor TSH może również prowadzić do braku wychwytu znacznika izotopowego w badaniu scyntygraficznym; równocześnie jednak w badaniu ultrasonograficznym gruczoł tarczowy ma prawidłową morfologię i lokalizację. U pacjentki zostały spełnione wszystkie wymienione powyżej kryteria umożliwiające rozpoznanie WNT wywołanej przeciwciałami blokującymi receptor TSH.

W piśmiennictwie światowym istnieją doniesienia sugerujące u chorych z WNT spowodowaną przeciwciałami blokującymi receptor TSH pochodzącymi od matki, kontynuowanie suplementacji L-tyroksyną jedynie do momentu utrzymywania się tych przeciwciał w krążeniu dziecka, a więc przez okres 3 do 6 miesięcy [12,16]. U przedstawionej pacjentki, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej, weryfikację rozpoznania wrodzonej niedoczynności tarczycy wykonano po ukończeniu drugiego roku życia [3,5].

W podsumowaniu należy podkreślić, iż ustalenie etiologii WNT nie zawsze jest możliwe w okresie noworodkowym. Dla profilaktyki i wczesnego leczenia niedoczynności tarczycy u płodu/novorodka indukowanej przezłożyskowym transferem przeciwciał przeciwko receptorowi TSH optymalne byłoby monitorowanie stężenia TRAb w surowicy u matki z chorobą autoimmunizacyjną tarczycy przed planowaną ciążą oraz w okresie ciąży. Badanie takie, aczkolwiek zalecane przez niektórych autorów [17,18], najczęściej nie jest wykonywane w praktyce, stąd słuszne wydaje się rutynowe oznaczanie stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi TSH u każdego noworodka z podejrzeniem wrodzonej postaci niedoczynności tarczycy. Należy mieć jednak na uwadze, że w wyjątkowych przypadkach tej postaci WNT może się ona nie ujawnić w badaniu przesiewowym, a dopiero w kolejnych tygodniach życia.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Madison L.D., LaFranchi S.: Screening for congenital hypothyroidism: current controversies. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 2005; 12, 36-41.
- [2] Kumorowicz-Czoch M., Tylek-Lemańska D., Starzyk J.: Thyroid dysfunctions in children detected in mass screening for congenital hypothyroidism. *J. Ped. Endocrinol. Metab.*, 2011;24, 3-4, 141-145.
- [3] Working Group for Neonatal Screening in Paediatric Endocrinology of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm. Res.*, 1999;52, 49-52.
- [4] Raymond J., LaFranchi S.H.: Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. *Curr. Opin. Diabetes Obes.*, 2010;17, 1-7.
- [5] Grüters A., Krude H.: Update on the Management of Congenital Hypothyroidism. *Horm. Res.*, 2007;68, 107-111.
- [6] Fisher D.A.: Management of Congenital Hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991;72, 523-529.
- [7] Brown R.S.: The Thyroid. In *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6th edition. Edited by C. Brook, P. Clyton, R. Brown. Blackwell Publishing 2009.
- [8] Brown R.S., Bellisario R.E., Botero D. et al.: Incidence of Transient Congenital Hypothyroidism due to Maternal Thyrotropin Receptor-Blocking Antibodies in Over One Million Babies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996;81, 1147-1151.
- [9] Francis G., Riley W.: Congenital familial transient hypothyroidism secondary to transplacental thyrotropin-blocking autoantibodies. *Am. J. Dis. Child.*, 1987;141, 1081-1083.
- [10] Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y. et al.: Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N. Engl. J. Med.*, 1980;303, 738-741.
- [11] Connors M.H., Styne D.M.: Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics*, 1986;78, 287-290.
- [12] Mengreli C., Maniati-Christidi M., Kanaka-Gantenbein C. et al.: Transient congenital hypothyroidism due to maternal thyroid disease. *Hormones (Athens)*, 2003;2, 113-119.
- [13] Dussault J.H., Fisher D.A.: Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet. Gynecol.*, 1999;93, 15-20.
- [14] Azzopardi P., Forrester M., Ehtisham S.: Three siblings with self-resolving congenital hyperthyrotropinaemia secondary to thyrotropin receptor blocking antibodies. *J. Paediatr. Child. Health*, 2010;46, 439-441.
- [15] Pop V.I., Kuijpers J.L., van Baar A.L. et al.: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin. Endocrinol.*, 1999;50, 149-155.
- [16] Parks J.S., Lin M., Grosse S.D. et al.: The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 2010;125, 54-63.
- [17] Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al.: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 1-47.
- [18] Kumorowicz-Czoch M., Starzyk J.: Noworodek matki z chorobą tarczycy – bezpieczny czy zagrożony? *Przegląd Lekarski*, 2010;67, 11, 1205-1209.