



Congenital hypothyroidism — Polish recommendations for therapy, treatment monitoring, and screening tests in special categories of neonates with increased risk of hypothyroidism

Wrodzona niedoczynność tarczycy — polskie rekomendacje dotyczące leczenia, monitorowania terapii i badania przesiewowego w specjalnych kategoriach noworodków z wysokim ryzykiem niedoczynności tarczycy

Anna M. Kucharska^{1*}, Iwona Beń-Skowronek^{2*}, Mieczysław Walczak³, Mariusz Ołtarzewski⁴, Mieczysław Szalecki⁵, Teresa Jackowska⁶, Andrzej Lewiński⁷, Artur Bossowski⁸

*The authors have equal contribution to the manuscript

¹Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

²Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University in Lublin, Poland

³Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases, and Cardiology of Developmental Age, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

⁴Department of Screening Tests, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

⁵Clinic of Endocrinology and Diabetology, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

⁶Department of Paediatrics, Centre of Postgraduate Medical Education, Bielański Hospital Warsaw

⁷Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Poland

⁸Department of Paediatrics, Endocrinology, and Diabetology with a Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

Abstract

Proper treatment of congenital hypothyroidism warrants normal intellectual and physical development. This paper introduces the principles of treatment of congenital hypothyroidism, the recommended levothyroxine dosage, and the aims of therapy with its justification. The principles of treatment, specialist care of the patient, and methods used to evaluate therapeutic effects are described. Based on these data, recommendations concerning treatment and its monitoring in patients with congenital hypothyroidism are formulated. The paper also highlights the importance of educating the patients and/or their caretakers as one of the basic components of an effective therapy. The interpretation of screening tests in preterm neonates is provided as well. In the current screening program in preterm children TSH was determined between days three and five of life and then after three weeks. During this time TSH values are frequently low because of the immaturity of the hypothalamic-pituitary axis. Due to the increased risk of primary and secondary hypothyroidism in preterm and low birth weight babies the determination of TSH and fT4 between days three and five of life is recommended, irrespective of the screening test. (*Endokrynol Pol* 2016; 67 (5): 536–547)

Key words: congenital hypothyroidism; treatment; monitoring; screening tests; premature neonates; low birth weight

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 jednego z podstawowych elementów skutecznej terapii. W pracy przedstawiono także problem interpretacji testów przesiewowych i leczenie u dzieci przedwcześnie urodzonych. W dotychczas istniejącym programie badań przesiewowych u wcześniaków oznaczano TSH w 3.–5. dobie życia, a następnie po 3. tygodniu życia. Wartości TSH są wówczas często niskie z uwagi na niedojrzały układ podwzgórzowo-przysadkowy. W związku ze zwiększonym ryzykiem pierwotnej i wtórnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków i dzieci z niską masą urodzeniową rekomenduje się oznaczenia TSH i fT4 w 3.–5. dobie życia niezależnie od badania przesiewowego. (*Endokrynol Pol* 2016; 67 (5): 536–547)

Słowa kluczowe: wrodzona niedoczynność tarczycy; leczenie, monitorowanie; testy przesiewowe, wcześniaki; dzieci z niską masą urodzeniową

The manuscript was written under the auspices of the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology.



Anna Kucharska M.D., Ph.D., Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warsaw, Poland, phone: +48 22 317 95 64, fax: +48 22 317 97 12, e-mail: ankucharska@wum.edu.pl

Introduction

Thyroid hormones play a major role in the growth and maturation of cells and tissues in the foetal and neonatal period. Their dysfunctions at that time not only cause metabolic disorders, impaired nerve and muscle conduction, or heart diseases but also, first of all, disturb the maturation of nervous tissue, skeleton, and other body systems. Abnormalities resulting from the lack or excess of thyroid hormones in foetal and neonatal life lead to permanent changes that do not disappear even when the thyroid function is improved at a later time.

At gestation weeks 10 and 12 the thyroid of the foetus shows the presence of follicles storing iodine and thyroglobulin. At gestation weeks 11 and 12 thyroid hormones are detected in the foetal serum, although part of them comes from the mother. The level of thyroid hormones increases proportionally to gestation age and stabilises at week 27 and 28. At the same time, the production of thyroglobulin increases [1].

TSH is detected around gestation week 12 (3–4 mIU/l), and in the last two trimesters its level increases to 6–8 mIU/l. A negative feedback between the secretion of thyroid hormones and the release of TRH and TSH can be observed from approximately week 20–25 of foetal life. The hypothalamic TRH is detected only in the portal circulation of the pituitary. During pregnancy, a large amount of TRH present in peripheral blood is produced in the placenta and pancreas [1]. Part of TRH is transported to the mother, whereas TSH in the foetus increases around gestation week 25. The level of TSH in premature newborns born to mothers with Graves' disease and transplacental transport of antibodies stimulating the thyroid decrease in a similar way only in the second half of pregnancy [1–3]. Between gestation weeks 36 and 40 at the latest, the possibility of the Wolff-Chaikoff effect appears, and therefore premature newborns are very sensitive to the action of large doses of iodine (used as a contrast medium or antiseptics) inhibiting thyroid function [1–3].

The serum level of TRH in the foetus is higher than in the mother due to the extrahypothalamic production of TRH and reduced activity of foetal plasma in TRH metabolism. The physiological significance of this phenomenon is unknown [1].

In the life of the foetus, tissue metabolism of thyroid hormones conditions the child's growth and development. The process of thyroid hormone activation and deactivation involves three iodothyronine deiodinases, taking part in the regulation of T3 supply to growing tissues and protecting the foetus against excessive concentration of thyroid hormones. The physiological role of reduced T3 in the foetal period is unknown. It probably limits T3-regulated thermogenesis, and

accelerates anabolic processes and tissue maturation in a growing foetus [1–3].

The placenta is permeable to thyroid hormones to a limited extent and the foetal hypothalamic-pituitary-thyroid system develops relatively independently of the hormonal level in the mother's thyroid. In maternal hypothyroidism the placental iodine transport ensures normal production of thyroid hormones in the foetus. In hyperthyroidism in the mother, D3 deiodinase decomposes the excess of hormones in the placenta. The maternal placental T4 transfer plays a key role in the first half of pregnancy when the production of foetal hormones is small. These maternal hormones exert an impact on brain development between gestation weeks 10 and 20. The foetus takes advantage of T4 transferred to the amniotic fluid: the level of T4 in the amniotic fluid is approximately tenfold higher than in the foetal blood and almost equal to that of the mother [1–6]. Maternal hypothyroidism, especially when untreated before gestation week 17, impairs the psychomotor development of the child [7]. Preterm newborns are particularly at risk of thyroid hormone deficiency, which disturbs the development of neurocytes in the CNS [7].

The placenta is totally permeable to TRH, iodine, thyrostatic drugs, and antithyroid IgG antibodies. However, it is impermeable to maternal TSH and thyroglobulin.

Treatment of congenital hypothyroidism

In neonates with congenital hypothyroidism, thyroid hormone replacement therapy should be introduced as soon as possible. The initiation of treatment in the first two weeks of life gives the child a chance for normal intellectual and physical development [8–10]. In the most common primary hypothyroidism, levothyroxine preparations (L-T4) are considered to be the most effective. The therapy with complex thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) has not been found to be superior to L-T4 [11] therapy. Thyroxine, considered a prohormone, is produced only in the thyroid gland, whereas triiodothyronine, a biologically active form affecting the peripheral receptors, is formed in small amounts in the thyroid. Most of the triiodothyronine resources come from peripheral deiodination of T4 to T3 by tissue deiodinase. Their activity depends on TSH regulation. During normal function of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, deiodinase activity is maintained sufficiently to allow proper conversion of L-T4 to triiodothyronine. Only in patients with secondary hypothyroidism might it be necessary to use complex formulas.

An initial L-T4 dose of 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ should guarantee the normalisation of thyroid hormone levels

within 1–2 weeks from the start of the treatment. The dosage depends on the degree of hypothyroidism. In children with severe hypothyroidism a higher dose is recommended (15 mg/kg/day), which facilitates the achievement of euthyrosis [12–16]. L-T4 is available in the form of pills containing variable doses. In some countries it is also available as a manufactured liquid with a standardised stable concentration of the active ingredient. These licensed liquid forms may be used in infants and young children as more convenient forms for precise dosing [17]. However, suspensions prepared in pharmacies should not be used because they do not guarantee a stable concentration of the drug. According to a recent study (2013) concerning the treatment of congenital hypothyroidism, generics are not recommended, due to their insufficient bioavailability [18].

Absorption of synthetic thyroxine is better at lower pH in the stomach. It is reduced in the presence of chelating agents contained in food. Calcium, iron, and a diet based on soy formulas significantly impair the absorption of L-T4 (Table I).

L-T4 should be administered on an empty stomach, at least 30 minutes before a meal. In adults, the effective absorption can also be achieved by administering the drug in the evening, before falling asleep, after 2–3 hours of fasting [19]. The rate of drug absorption under recommended conditions may reach 80%. Currently, the drug may be administered to a child just before feeding, although the conditions and time of administration and the composition of a meal given with thyroxine should be stable to achieve a similar absorption and determine the due dose. In the case of infants and young children this significantly improves compliance with medical recommendations.

It is worthy of note that children with uncontrolled hypothyroidism have a higher risk of hypercalcaemia in response to prophylactic doses of vitamin D. Therefore, up to the time of hormonal alignment, vitamin D3 dosage should be carefully considered [20]. Most thyroxine preparations contain lactose. In cases of lactose intolerance or galactosaemia, L-T4 preparations that do not contain lactose should be advised.

Recommendations

- Treatment with Levothyroxine is recommended (L-T4).
- Treatment should be initiated as early as possible, not later than on the 14th day of life.
- The initial dose should be 10–15 µg/kg/day.
- The dose depends on the severity of hypothyroidism: in children with severe deficiency of thyroxine the dose should be higher (15 µg/kg/day).

Table I. Factors changing bioavailability and metabolism of levothyroxine

Factors	Favourable circumstances	Mechanism
Oestrogens	Puberty in girls Oestrogen substitution therapy Hormonal contraception Pregnancy	Increased quantity of thyroid hormone-binding proteins
Drugs increasing thyroxine catabolism	Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Rifampicin	Increased activity of liver enzymes
Factors that impair L-T4 absorption in the GI tract	Soy Malabsorption syndromes Drugs: — Iron preparations — Raloxifene — Anti-colic drugs (Simethicone) — Aluminium hydroxide — Calcium carbonate — Proton pump inhibitors	Impaired absorption Chelation of thyroxine molecules Deterioration of absorption in conditions of higher pH of gastric juice
Increased loss of thyroxine	Nephrotic syndrome	Loss of thyroid hormone-binding proteins

- The drug should be administered orally in the form of crushed tablets dissolved in a small amount of water or breast milk.
- The drug is recommended in the form of a pill; a liquid form of thyroxine should be recommended only if it is manufactured at the factory and contains a homogenous concentration of the drug.
- It is not recommended to use L-T4 generics in infancy and in severe hypothyroidism.
- The drug should be administered on an empty stomach at least 30 minutes before eating. The drug can be administered in the evening, or just before a meal, but in such a case the daily dose should be applied always at the same time and with a meal of similar composition to eliminate differences in the drug absorption.
- The target dose is adjusted by means of TSH and fT4.
- In infants with congenital hypothyroidism vitamin D dosing should be carefully considered in the first weeks of life.
- Soy, iron, and calcium preparations should not be administered at the same time as thyroxine.
- The intravenous dose, if required, should account for 80% of the oral dose.
- Parents of a child with congenital hypothyroidism should receive written information about the recommended dosage and conditions of drug administration.

Monitoring the treatment of congenital hypothyroidism

The aim of the treatment is rapid normalisation of the levels of thyroid hormones in the blood. Within 1–2 weeks after treatment initiation and throughout the first year of life, fT4 should be found in the upper half of the normal level. Faster normalisation of thyroid hormones and higher concentrations of thyroxine in children with congenital hypothyroidism are associated with better intellectual development [21, 22].

fT4 concentration in the upper half reduces the risk of a relative decrease in the drug dose as compared to the rapidly increasing weight of the child [23]. Compliance with appropriate spacing between consecutive check-ups is very important for proper treatment monitoring [24, 25]. The dynamic physical development in the first year of life justifies frequent laboratory testing, which, depending on the rate of body weight changes, should be carried out at 1–3-month intervals. In the second and third year of age, the check-ups may be less frequent, but not more rarely than once every four months. It is still a critical period in the development of the CNS, and thyroid hormone deficiency at that time poses a risk for permanent consequences in the form of inferior intellectual development. Blood samples for the determination of thyroxine level should be taken no earlier than four hours after drug administration.

Apart from the assessment of thyroid dysfunction, the check-up should include the evaluation of psychomotor development, laboratory evaluation of hormonal alignment, and hearing assessment.

The dose of levothyroxine should ensure stable euthyrosis (Table II). Both insufficient and excessive dose of levothyroxine can cause permanent adverse effects in mental development [26]. A too high dose may cause premature fusion of cranial sutures and fontanelles [27], acceleration of skeletal age, and myocardial damage [28, 29].

Recommendations

- Assessment of proper hormonal alignment should be based on periodic determinations of TSH and fT4.
- Blood samples should be taken at least four hours after the administered dose.
- TSH should be within the range of the reference values for age, and fT4 in the upper half of the reference values for age.
- Dose reduction should not be recommended after a single fT4 increase observed in a single check-up; this requires further monitoring.
- Control Laboratory tests: TSH and fT4:
 - the first laboratory test recommended 7–14 days after the treatment;

Table II. Approximate substitution doses of levothyroxine in children (according to www.drugs.com)

Age	Daily dose	
0–3 months	10–15 mcg/kg/d	
3–6 months	8–10 mcg/kg/d	
6–12 months	6–8 mcg/kg/d	
1–5 years	5–6 mcg/kg/d	
6–12 years	4–5 mcg/kg/d	
> 12 years	During puberty	2–3 mcg/kg/d
	After puberty and growth	1.7 mcg/kg/d

Note: Doses should be adjusted on the basis of clinical symptoms and laboratory tests results.

- subsequent check-ups every 14 days until full TSH normalisation;
 - in the first year, every 1–3 months;
 - in the second and third year of age, clinical and laboratory check-ups every 2–4 months;
 - after the third year of age until complete growth, a check-up, according to needs, every 3–12 months;
 - more frequent check-ups recommended in the case of unsatisfactory cooperation between the patient/parents and abnormal laboratory test results;
 - after a change in the dose or change of thyroxine preparation, laboratory control should be performed 4–6 weeks after the change.
- Excessive suppression of TSH and elevated fT4 should be avoided. Proper hormonal alignment is essential for normal physical and mental development of the child. Insufficient substitution or excessive doses may lead to developmental anomalies.

Special circumstances requiring a change in the L-T4 dose

The production of thyroid-hormone binding proteins, particularly thyroxine-binding globulins, is increased by oestrogen. The demand for thyroxine increases in girls during puberty, pregnancy, and when hormonal contraception is used. The dose of L-T4 has to be increased when drugs accelerating liver metabolism are used, including barbiturates and some other antiepileptic drugs (Table I).

Calcium and iron preparations considerably reduce the absorption of thyroxine, and dietary soy mixtures have a similar effect [30]. Thyroxine absorption is also deteriorated by drugs that reduce gastric acidity and derivatives of simethicone used for colic in infants [31] (Table I).

Education of parents and patients

The education of patients is one of the major components of the effective management of chronic diseases and should be systematically repeated. In congenital hypothyroidism it is initially addressed to parents/caregivers, but starting from the school age it should also involve a sick child, especially before the completion of paediatric care, when a patient starts independent implementation of medical recommendations.

Screening tests in special categories of newborns with high risk of hypothyroidism

The function of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in newborns depends on gestational age. The younger the foetus, the greater the significance of the interruption in the placental transport of maternal thyroid hormones and iodine. CNS immaturity is reflected in the lack of TRH and TSH production, and frequently the function of the brain centres is additionally affected by hypoxia, perinatal infections, and cerebral haemorrhage. Preterm babies born before gestation week 31 do not frequently show increased serum T4 levels after birth, and this may persist for nearly two weeks. The immature liver produces too little TBG, and the iodine supply is also too small. Very young preterm babies born before gestation week 32 have a limited chance to get iodine with food — parenteral feeding, frequent transfusion of blood components, and diuretics reduce iodine resources. A smaller amount of brown adipose tissue does not ensure normal thermogenesis.

Small for gestational age newborns (SGA) usually have higher serum TSH and lower T4 level as compared to healthy newborns, which is a result of chronic foetal malnutrition, disturbed placental transport, hypoxia, and acidosis. The dysfunctions of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis are proportional to the degree of malnutrition in the foetus [3, 4].

The examinations performed to detect congenital hypothyroidism aim to ensure early implementation of treatment in order to prevent CNS developmental disorders, and allow the formation of nervous cell processes and synaptic links between them in the first weeks after birth. The time of the effective action is short-up to four weeks after labour or no later than 1–2 weeks the patient should have normal serum and tissue levels of fT4 and fT3. This therapeutic window ensures the optimum mental development of the child in the future [24, 25, 32]. TSH levels have no significant diagnostic value, since in the foetus and in preterm newborns the pituitary-thyroid axis is not always efficient. In preterm newborns and SGA babies, with low and very low body weight (VLBW) of 1500–1000 g and extremely low body

weight (ELBW) below 1000 g, the maintenance of normal levels of fT4 and fT3 is very important [33–36].

The cause of primary hypothyroidism in preterm infants can be:

- thyroid agenesis or dysgenesis;
- thyroid ectopy;
- enzymatic defects of thyroid hormone synthesis;
- peripheral resistance to thyroid hormones;
- considerable iodine deficiency in the environment;
- excessive iodine supply (use of iodine-containing drugs, e.g. amiodarone or additionally contrast media in radiology or iodine-based antiseptics);
- drug-induced hypothyroidism (drugs administered in pregnancy: thiamazole, prophylothiouracyl, lithium salts).

The cause of secondary hypothyroidism in preterm infants can be:

- damage to the pituitary due to intracranial bleeding or perinatal trauma;
- genetically-determined multiple pituitary hormone deficiency.

The cause of tertiary hypothyroidism in preterm infants can be:

- damage to the hypothalamus due to intracranial bleeding or perinatal trauma in neonates and preterm newborns;
- CNS defects involving the hypothalamus;
- condition after CNS infections;
- respiratory distress syndrome (RDS).

Under the existing screening program in preterm newborns TSH is determined on day 3–5 of life and next after three weeks of life. At that time TSH values are very low since the immature hypothalamic-pituitary system secretes insufficient amounts of TSH even when fT4 and fT3 are reduced. The causes of this secondary and often transient hypothyroidism include:

- prematurity below 32 weeks' gestation;
- hypoxia;
- cerebral haemorrhages injuring the hypothalamus and pituitary in preterm babies.

Even if these causes disappear and secondary hypothyroidism is only temporary, the optimum time for nerve cell development is over. After 4–6 weeks of life, a preterm newborn with fT4 deficiency is not going to have an appropriate number of dendrites and synapses [13, 36].

The treatment of preterm newborns with hypothyroxinaemia is controversial. Nevertheless, numerous cohort retrospective studies demonstrate the relationship of hypothyroxinaemia with retarded psychomotor development of preterm babies and the occurrence of

cerebral palsy [13, 37–41]. In the study groups with a positive effect of L-thyroxine on the development of preterm babies, a dose of 6–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight was used, slightly improving mental development after 5–10 years. However, the greatest problem with decision making is a lack of universal reference values for fT4 and fT3 in preterm newborns [42–51]. Venous blood TSH values in preterm babies in the first week of life determined with a TSH third-generation test oscillating between 0.7 mIU/l and 27.0 mIU/l [52].

Considering the need for early diagnosis of primary and secondary hypothyroidism in preterm babies and low birth newborns, the following recommendations are established:

- A) The levels of TSH and fT4 should be determined on day 3–5 of life in preterm and SGA babies irrespective of the screening test.
- B) TSH above 28 mIU/l and decreased fT4 indicate congenital hypothyroidism, which requires L-thyroxine substitution therapy at a dose of 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$.
- C) TSH of 12–28 mIU/l and decreased fT4 indicate congenital hypothyroidism, which requires L-thyroxine substitution therapy at a dose of 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$.
- D) If TSH is lower than 12 mIU/l and fT4 is normal, the preterm newborn has a normal thyroid function and does not require treatment.
- E) TSH below 0.7 mIU/l and decreased fT4 indicate secondary hypothyroidism, which requires administration of L-thyroxine at a dose of 7–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$.
- F) TSH below 12 mIU/l and reduced fT4 requires treatment with L-thyroxine at a dose of 3–7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$.
- G) In each doubtful case: in a child after blood transfusion, in a patient treated with pressor amines or after iodine-based contrast administration during radiological examinations, the level of fT4 should be taken into consideration when establishing indications for L-thyroxine substitution therapy — too low fT4 is an indication for this therapy.
- H) Further follow-up examinations should establish whether hypothyroidism is permanent or transient by measuring TSH and fT4 levels after four and eight weeks, and then every three months. The level of fT4 has a major significance. This refers both to doubtful cases of babies not qualified for the treatment and those qualified according to the criteria mentioned in points E, F, and G.
- I) L-thyroxine substitution therapy can be discontinued if, in the consecutive examinations:
 - fT4 level is too high;
 - fT4 levels are in the upper normal limit, TSH is reduced, and the child's physical and psychomotor development is within the norm. Constant L-thyroxine dose in a weight-gaining infant indicates growing thyroid activity. TSH and fT4

should be checked three weeks after L-thyroxine withdrawal;

- TSH and fT4 are within the normal limits, and the child's physical and psychomotor development is normal. Constant L-thyroxine dose in a weight-gaining infant indicates growing thyroid activity. In this case it is acceptable to stop the administration of levothyroxine for three weeks after the first year of life, and then TSH and fT4 levels should be checked.

References

1. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. *Endocrine Rev* 2004; 25: 722–746 DOI: 10.1210/er.2003-0028.
2. Williams FL, Simpson J, Delahunty C et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5314–5320, DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0869>.
3. Hume R, Simpson J, Delahunty C et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4097–4103 DOI: 10.1210/jc.2008-0380.
4. De Nayer P, Cornette C, Vanderschueren M et al. Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 149–153. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1984.tb03454.x
5. Sobrero G, Munoz L, Bazzara L et al. Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population. *Thyroid* 2007; 17: 1049–1054. doi: 10.1089/thy.2007.0059.
6. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975–3987 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6961>.
7. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1768–1777. doi/pdf/10.1210/jcem.87.4.8434.
8. 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. doi: 10.1203/PDR.0b013e31818d2030.
9. Boileau P, Bain P, Rives S et al. 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. DOI:10.1159/000076597.
10. 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. Epub 2006 Dec 12 accessed 10.2015 DOI <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1538#sthash.ot9Njrlr.dpuf>.
11. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2592–2599 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0448>.
12. 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. DOI:10.1089/105072502753451968.
13. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C et al. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004; 144: 747–752. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.021>.
14. Selva KA, Harper A, Downs A et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147: 775–780. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.024>.
15. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2000.103351>.
16. Selva KA, Mandel SH, Rien L et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 141: 786–792. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.128887>.
17. 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.070.

18. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E et al. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 610–617. doi: 10.1210/jc.2012-3125.
19. Bolk N, Visser TJ, Nijman J et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1996–2003. doi: 10.1001/archinternmed.2010.436.
20. Tau C, Garabedian M, Farriaux JP et al. Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones. *J Pediatr* 1986; 109: 808–814. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80698-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80698-9).
21. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 2003; 13: 1029–1038. doi:10.1089/105072503770867200.
22. Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144: 698–700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.003>.
23. 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; 57: 529–537. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01632.
24. Léger J, Olivieri A, Donaldson M et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 363–384. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
25. Léger J, Olivieri A, Donaldson M et al on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80–103. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
26. 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. doi: 10.1159/000358198.
27. Penfold JL, Simpson DA. Premature craniosynostosis—a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr* 1975; 86: 360–363. doi: 10.1016/S0022-3476(75)80963-2.
28. 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. doi: 10.1210/jc.2007-2315.
29. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT 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. doi: 10.1210/jc.2009-1625.
30. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004; 89: 37–40. DOI:10.1136/adc.2002.009365.
31. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. *Arch Dis Child* 2011; 96: 888–889. doi: 10.1136/archdischild-2011-300333.
32. Fisher D. Next generation newborn screening for congenital hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3797–3799. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0851>.
33. Williams FL, Ogston SA, van Toor H et al. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5954–5963. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1049>.
34. Brown RS, Rose SR. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: *Pediatrics*, 2006; 117; 2290. DOI: 10.1542/peds.2006-0915.
35. Williams FL, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev* 2006; 82: 797–802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.09.007>.
36. van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA et al. Ten-year follow-up of children born at < 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116: 613–618. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-0876.
37. Beń-Skowronek I, Wiśniowiecka M. Replacement therapy of secondary hypothyroidism in children born with low body weight improves mental development. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 567–571.
38. Lazarus JH. Perspectives congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2005; 90: 112–113 doi:10.1136/adc.2004.061572.
39. La Gamma EF, Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 172–180. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835067cc.
40. Valerio PG, van Wassenaer AG, de Vijlder JJ et al. A randomized, masked study of triiodothyronine plus thyroxine administration in preterm infants less than 28 weeks of gestational age: hormonal and clinical effects. *Pediatr Res* 2004; 55: 248–253. doi:10.1203/01.PDR.0000104153.72572.F5.
41. Simic N, Westall C, Astzalos EV et al. Visual abilities at 6 months in preterm infants: impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity. *Thyroid* 2010; 20: 309–315. doi: 10.1089/thy.2009.0128.
42. Srinivasan R, Hariqopal S, Turner S et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012; 101: 179–118. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02536.x.
43. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 827–833. doi: 10.1007/s10545-011-9286-8.
44. Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 425–433. doi: 10.3345/kjp.2014.57.10.425.
45. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2014; 164: 1296. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.048.
46. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA et al. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10: 693–695. doi:10.1089/10507250050137770.
47. Dilli D, Oguz SS, Andiran N et al. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 899–912.
48. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A et al. Thyroid function in preterm infants 27–29 weeks of gestational age during the first four months of life: Results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1269–1280.
49. Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics* 2010; 126: 910–916. doi: 10.1542/peds.2010-0943.
50. Delahunty C, Falconer S, Hume R et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: Millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4898–4908. doi: 10.1210/jc.2010-0743.
51. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4: 317–328.
52. Sofronescu A, Wheeler T. Thyroid-Stimulating Hormone. <http://emedicine.medscape.com> accessed 20. Jul 2015.

Polish version

Wstęp

Hormony tarczycy odgrywają bardzo ważną rolę we wzroście i dojrzewaniu komórek i tkanek w okresie płodowym i noworodkowym. Zaburzenia czynności tarczycy w tych okresach życia prowadzą nie tylko do zaburzeń metabolicznych, przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, czynności serca, ale przede wszystkim do zaburzeń dojrzewania tkanki nerwowej, szkieletu i innych tkanek ustroju. Nieprawidłowości wynikające z braku lub nadmiaru hormonów tarczycy w okresie

płodowym i noworodkowym powodują trwałe zmiany, które nie znikają nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszym czasie.

Pomiędzy 10. a 12. tygodniem wieku ciążowego w tarczycy płodu są obecne pęcherzyki, tyreoglobulina, pojawia się zdolność gromadzenia jodu, a między 11. a 12. tygodniem ciąży w surowicy płodu są wykrywalne także hormony tarczycy, ale część tej puli pochodzi od matki. Stężenie hormonów tarczycy zwiększa się proporcjonalnie do wieku ciążowego i stabilizuje między 27. a 28. tygodniem życia płodowego, a równocześnie zwiększa się produkcja tyreoglobuliny [1].

Hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) jest wykrywalny około 12. tygodnia życia płodowego (3–4 mIU/l), a w ostatnich 2 trymestrach jego stężenie zwiększa się do 6–8 mIU/l. Ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy wydzielaniem hormonów tarczycy a wydzielaniem tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) i TSH można zaobserwować od około 20.–25. tygodnia życia płodowego. TRH pochodzenia podwzgórzowego jest wykrywalny wyłącznie w krążeniu wrotnym przysadki. W czasie ciąży duża ilość TRH obecna we krwi obwodowej jest produkowana w łożysku i trzustce [1]. Część TRH jest transportowana do matki. U płodu TSH zwiększa się około 25. tygodnia ciąży i pojawia się sprzężenie zwrotne osi regulacyjnej. Stężenie TSH u płodów matek z chorobą Gravesa-Basedowa z przedłożyskowym transportem przeciwciał stymulujących tarczycę obniża się w podobnym stopniu jak u matki dopiero w połowie ciąży [1–3]. Najpóźniej, między 36. a 40. tygodniem ciąży dojrzewa zdolność do efektu Wolffa-Chaikoffa, dlatego noworodki przedwcześnie urodzone są bardzo wrażliwe na hamującą czynność tarczycy działanie dużych dawek jodu stosowanych jako kontrastowe środki jodowe lub jako środki odkażające [1–3].

Stężenie TRH w surowicy płodu jest wyższe niż u matki z powodu pozapodwzgórzowej produkcji TRH i obniżonej aktywności osocza płodowego w zakresie metabolizowania TRH. Znaczenie fizjologiczne tego zjawiska nie jest znane [1].

W życiu płodowym tkankowy metabolizm hormonów tarczycy warunkuje wzrost i rozwój dziecka. W procesie aktywacji i dezaktywacji hormonów tarczycy uczestniczą trzy dejodynazy jodotyroninowe. Biorą one udział w regulacji zaopatrzenia w T3 w rozwijających się tkankach, ale też zabezpieczają płód przed nadmiernym stężeniem hormonów tarczycy. Nie jest znane fizjologiczne znaczenie obniżonego stężenia T3 w czasie życia płodowego, ale prawdopodobnie służy ono ograniczaniu regulowanej przez T3 termogenezy i przyspiesza procesy anaboliczne u rosnącego płodu oraz dojrzewanie tkanek [1–3].

Łożysko jest przepuszczalne dla hormonów tarczycy w ograniczonym stopniu i płodowy układ podwzgórze-przysadka-tarczyca rozwija się relatywnie niezależnie od stężenia hormonów tarczycy matki. Istnieją także mechanizmy zabezpieczające płód przed konsekwencjami dysfunkcji tarczycy u matki. W przypadku niedoczynności tarczycy u ciężarnej łożyskowy transport jodu umożliwia prawidłową produkcję hormonów tarczycy płodu. W przypadku nadczynności tarczycy u matki dejodynaza D3 rozkłada nadmiar hormonów tarczycy w łożysku. Transport łożyskowy matczynej T4 odgrywa istotną rolę w pierwszej połowie ciąży, gdy produkcja płodowych hormonów jest niewielka.

Od hormonów matczynych zależy rozwój mózgu między 10. a 20. tygodniem ciąży. Płód korzysta z T4 transportowanego do płynu owodniowego: stężenie T4 w płynie owodniowym jest około 10 razy wyższe niż we krwi płodu i prawie równe stężeniu T4 u matki [1–6]. Niedoczynność tarczycy u matki, zwłaszcza nieleczona przed 17. tygodniem ciąży, wpływa na pogorszenie rozwoju psychomotorycznego dziecka [7]. Wcześniaki są szczególnie narażone na skutki niedoboru hormonów tarczycy, który powoduje zaburzenia rozwoju komórek ośrodkowego układu nerwowego [7].

Łożysko jest w pełni przepuszczalne dla TRH, jodu, leków tyreostatycznych i przeciwciał przeciwtarczycowych w klasie IgG, natomiast jest nieprzepuszczalne dla matczynej TSH i tyreoglobuliny.

Leczenie wrodzonej niedoczynności tarczycy

U dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy należy jak najwcześniej wprowadzić substytucję hormonów tarczycowych. Rozpoczęcie leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni życia daje dziecku szansę na prawidłowy rozwój intelektualny i fizyczny [8–10]. W najczęściej występującej, pierwotnej niedoczynności tarczycy uważa się za najkorzystniejsze podawanie preparatów lewoskrętnej tyroksyny (L-T4). Nie stwierdzono wyższości terapii preparatami złożonymi tyroksyny (T4, *thyroxine*) i trijodotyroniny (T3, *triiodothyronine*) w porównaniu z preparatami samej L-T4 [11]. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$), co zapewni szybsze uzyskanie eutyreozy [12–16]. Lewoskrętna tyroksyna jest dostępna w postaci tabletek o zróżnicowanej zawartości substancji czynnej. W niektórych krajach jest dostępna także w postaci fabrycznie produkowanych płynów o standaryzowanym, stabilnym

stężeniu substancji czynnej. Te licencjonowane płynne postaci mogą być stosowane u niemowląt i młodszych dzieci jako postać wygodniejsza do precyzyjnego dawkowania [17]. Nie należy jednak stosować zawiesin przygotowywanych w aptekach, gdyż nie gwarantują one stabilnego stężenia leku. Według ostatnich badań (2013 r.) w leczeniu wrodzonej niedoczynności tarczycy nie zaleca się także stosowania generyków, z uwagi na ich niedostateczną biodostępność [18].

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 (tabela I). Lewoskrętna tyroksyna powinna być podawana na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem. U dorosłych efektywne wchłanianie można także osiągnąć przez podawanie leku wieczorem, przed zaśnięciem, po 2–3 godzinach od posiłku [19]. 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 należnej 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 [20].

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$.
- Wielkość dawki zależy od ciężkości niedoczynności: u dzieci z ciężkim niedoborem tyroksyny dawka powinna być wyższa (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$).
- Lek powinien być podawany doustnie, w postaci rozdrobionej tabletki, rozpuszczonej w małej ilości wody lub pokarmu kobiecego.
- Rekomendowane jest podawanie leku w postaci tabletek, płynne postaci 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.

Tabela I. Czynniki zmieniające biodostępność lub metabolizm lewotyroksyny

Czynniki	Okoliczności sprzyjające	Mechanizm działania
Estrogeny	Dojrzewanie u dziewcząt Terapia zastępcza estrogenowa Antykoncepcja hormonalna Cięża	Zwiększenie ilości białek wiążących hormony tarczycowe
Leki zwiększające katabolizm tyroksyny	Karbamazepina Fenytoina Fenobarbital Rifampicyna	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Czynniki upośledzające wchłanianie L-T4 w przewodzie pokarmowym	Soja Zespoły złego wchłaniania Leki: — preparaty żelaza — Raloxifen — leki przeciwkolkowe (simeticon) — wodorotlenek glinu — węglan wapnia — prazole	Upośledzone wchłanianie Chelatowanie cząsteczek tyroksyny Pogorszenie wchłaniania w warunkach wyższego pH soku żołądkowego
Zwiększona utrata tyroksyny	Zespół nerczycowy	Utrata białek wiążących hormony 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 wolnej tyroksyny (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 się znaleźć w górnej połowie normy i taki poziom należy

utrzymać w ciągu pierwszego roku życia. Szybsza normalizacja hormonów tarczycy i wyższe stężenia tyroksyny u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy są związane z lepszym rozwojem intelektualnym [21, 22]. Stężenie fT4 w górnej połowie niweluje ryzyko względnego zmniejszenia się dawki w stosunku do szybko zwiększającej się masy ciała dziecka [23]. Bardzo ważnym elementem prawidłowego monitorowania leczenia jest przestrzeganie odpowiednich odstępów między kolejnymi badaniami kontrolnymi [24, 25]. 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 1–3 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 oceną 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 (tab. II). Zarówno niedostateczna, jak i nadmierna dawka tyroksyny mogą spowodować trwałe niekorzystne następstwa w rozwoju umysłowym [26]. Utrzymywanie zbyt wysokiej dawki grozi przedwczesnym zarastaniem szwów czaszkowych i ciemion [27], przyspieszeniem wieku szkieletowego, a także uszkodzeniem mięśnia sercowego [28, 29].

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 kontrole co 1–3 miesiące;
 - w 2. i 3. roku życia kontrole kliniczne i laboratoryjne co 2–4 miesiące;

Tabela II. Orientacyjne dawki substytucyjne lewoskrętnej tyroksyny u dzieci (na podstawie www.drugs.com)

Wiek	Dawka dzienna	
0–3 miesiące	10–15 mcg/kg/d.	
3–6 miesięcy	8–10 mcg/kg/d.	
6–12 miesięcy	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.

- po 3. roku życia do ukończenia wzrastania kontrole w zależności od potrzeby co 3–12 miesięcy;
 - 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 tygodniach od zmiany.
- Należy się wystrzegać 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 się spodziewać 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 [30]. Pogorszenie wchłaniania tyroksyny powodują także leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego i pochodne simethiconu stosowane w kolce niemowląt [31].

Edukacja rodziców i pacjentów

Edukacja pacjenta jest jednym z podstawowych elementów skutecznej terapii wszystkich chorób przewle-

kłych 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.

Badania przesiewowe w specjalnych kategoriach noworodków z wysokim ryzykiem niedoczynności tarczycy

Czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca u wcześniaków zależy od wieku ciążowego. Im młodszy płód, tym większe znaczenie ma przerwanie transportu łożyskowego hormonów tarczycy i jodu od matki. Niedojrzałość ośrodkowego układu nerwowego znajduje odbicie w braku wzrostu produkcji TRH i TSH, a często czynność ośrodków mózgowych jest dodatkowo zaburzona wskutek niedotlenienia, infekcji okołoporodowych i krwawienia do mózgu. U wcześniaków urodzonych przed 31. tygodniem ciąży często nie obserwuje się po porodzie wzrostu stężenia T4 w surowicy i taka sytuacja może się utrzymywać przez blisko 2 tygodnie. Niedojrzała wątroba produkuje zbyt mało TBG, zbyt mały jest też dowóz jodu. Bardzo młode wcześniaki urodzone przed 32. tygodniem ciąży mają ograniczoną możliwość dowozu jodu z pokarmem — żywienie dożylnie, częste przetoczenia składników krwi, leki moczopędne obniżają zasoby tego pierwiastka. Mniejsza ilość brunatnej tkanki tłuszczowej nie pozwala na prawidłową termogenezę.

Noworodki z niską masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA, *small-for gestational-age*) mają zazwyczaj wyższe stężenie TSH, a niższe wolnej T4 w surowicy niż zdrowe noworodki. Wynika to z przewlekłego niedożywienia w okresie płodowym, zaburzeń transportu łożyskowego, niedotlenienia i kwasicy. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca są proporcjonalne do stopnia niedożywienia płodu [3, 4].

Celem badań wykrywających wrodzoną niedoczynność tarczycy jest dostatecznie wczesne rozpoczęcie leczenia, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, by w pierwszych tygodniach po urodzeniu prawidłowo wytwarzały się wypustki komórek nerwowych i połączenia synaptyczne między nimi. Czas skutecznego działania jest krótki — do 4 tygodni od porodu, a najlepiej nie później niż po 1–2 tygodniach pacjent powinien mieć prawidłowe stężenie fT4 i fT3 w surowicy i w tkankach. Takie okno terapeutyczne pozwala na uzyskanie optymalnego rozwoju umysłowego dziecka w przyszłości [24, 25,

32]. Stężenia TSH nie mają tu istotnej wartości diagnostycznej, gdyż u płodu i wcześniaka oś przysadkowo-tarczycowa nie zawsze działa sprawnie. U wcześniaka, dziecka z niską masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA), z niską i bardzo niską masą urodzeniową (VLBW, *very low body weight* — 1500–1000g i ELBW, *extremely low body weight* — poniżej 1000 g) najważniejsze jest utrzymanie prawidłowych stężeń fT4 i fT3 [33–36].

Przyczyną pierwotnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- agenezja lub dysgenезja tarczycy;
- ektopia tarczycy;
- defekty enzymatyczne syntezy hormonów tarczycy;
- obwodowa oporność na hormony tarczycy;
- znaczny niedobór jodu w środowisku;
- nadmierna podaż jodu (stosowanie leków zawierających jod, np. amiodaronu, jodowych środków kontrastowych w radiologii czy środków odkażających zawierających jod);
- polekowa niedoczynność tarczycy (leki podawane matce w czasie ciąży: tiamazol, propylotiouracyl, sole litu).

Przyczyną wtórnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- uszkodzenie przysadki w wyniku krwawień śródczaszkowych, urazu okołoporodowego;
- wielohormonalna niedoczynność przysadki uwarunkowana genetycznie.

Przyczyną trzeciorzędowej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- uszkodzenie podwzgórze w wyniku krwawień śródczaszkowych i urazu porodowego noworodków i wcześniaków;
- wady OUN obejmujące podwzgórze;
- stan po zakażeniach OUN;
- zespół zaburzeń oddychania (RDS).

W dotychczas istniejącym programie badań przesiewowych u wcześniaków oznaczano TSH w 3.–5. dobie życia, a następnie po 3. tygodniu życia. Wartości TSH są wówczas często niskie, gdyż niedojrzały układ podwzgórze-przysadkowy wydziela niedostateczne ilości TSH, nawet w sytuacji gdy fT4 i fT3 są obniżone. Przyczyny tej wtórnej, często przejściowej niedoczynności tarczycy to:

- wcześniactwo poniżej 32. tygodnia życia płodowego;
- niedotlenienie mózgu;
- wylewy śródczaszkowe wcześniaków uszkadzające podwzgórze i przysadkę.

Nawet jeżeli przyczyny te ustępują i wtórna niedoczynność tarczycy ma charakter przejściowy, to upływa optymalny czas rozwoju komórek nerwowych. Po 4.–6. tygodniu życia u wcześniaka z niedoborem fT4 nie wytworzy się odpowiednia liczba dendrytów i synaps [13,36].

Leczenie wcześniaków z hipotyroksynemią jest kontrowersyjne. Niemniej liczne kohortowe badania retrospektywne dokumentują związek między hipotyroksynemią i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego wcześniaków oraz występowaniem w tej grupie mózgowego porażenia dziecięcego [13, 37–41]. W dotychczas obserwowanych grupach, w których stwierdzono pozytywny wpływ leczenia L-tyroksyną na rozwój wcześniaków, stosowano dawkę 6–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała, co powodowało nieco lepszy rozwój umysłowy widoczny po 5–10 latach. Jednak największym problemem przy podejmowaniu decyzji jest brak jednolite opracowanych wartości referencyjnych fT4 i fT3 u noworodków przedwcześnie urodzonych [42–51]. Wartości TSH w surowicy krwi żyłnej u wcześniaków w pierwszym tygodniu życia oznaczane testem trzeciej generacji oscylują pomiędzy 0,7 mIU/l a 27,0 mIU/l [52].

W związku z potrzebą wczesnego rozpoznawania niedoczynności tarczycy pierwotnej i wtórnej u wcześniaków i dzieci z niską masą urodzeniową rekomenduje się:

- A) Oznaczenia TSH, fT4 w 3.–5. dobie życia u wcześniaków i dzieci z SGA niezależnie od badania przesiewowego;
- B) Jeśli TSH jest powyżej 28 mIU/l i obniżone fT4, należy rozpoznać wrodzoną niedoczynność tarczycy i wdrożyć leczenie substytucyjne L-tyroksyną w dawce 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$;
- C) Gdy TSH jest pomiędzy 12 mIU/l a 28 mIU/l, a fT4 obniżone, należy rozpoznać wrodzoną niedoczynność tarczycy i w tej sytuacji wskazane jest leczenie L-tyroksyną w dawce 10–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$;
- D) Gdy TSH jest niższe niż 12 mIU/l i prawidłowe fT4, noworodek przedwcześnie urodzony ma prawidłową czynność tarczycy i nie wymaga leczenia;
- E) Gdy TSH jest obniżone poniżej 0,7 mIU/l i obniżone jest fT4, należy rozpoznać wtórną niedoczynność tarczycy i w tej sytuacji wskazane jest podawanie L-tyroksyny w dawce 7–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d.}$;
- F) Gdy TSH jest niższe niż 12 mIU/l, ale fT4 jest obniżone, wskazane jest leczenie L-tyroksyną w dawce 3–7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d.}$;
- G) W każdym przypadku wątpliwym: u dziecka po przetoczeniu krwi, u pacjenta leczonego aminami presyjnymi lub po zastosowaniu kontrastów jodowych w czasie badań radiologicznych należy się kierować poziomem fT4 przy ustalaniu wskazań do leczenia substytucyjnego L-tyroksyną — zbyt niskie fT4 jest wskazaniem do zastosowania leczenia;
- H) Ustalenie, czy niedoczynność tarczycy ma charakter trwały czy przejściowy powinno być dokonane w toku dalszych obserwacji dziecka: poprzez oznaczenie TSH i fT4 za 4, potem za 8 tygodni, a następnie co 3 miesiące. Kluczowe znaczenie ma poziom fT4. Dotyczy to zarówno wątpliwych przypadków dzieci, których nie zakwalifikowano do leczenia, i dzieci zakwalifikowanych wg kryteriów z punktów E, F, G.
- I) Substytucyjne dawki L-tyroksyny można odstawić, gdy:
 - w kolejnych badaniach stwierdza się zbyt wysoki poziom fT4;
 - w kolejnych badaniach poziomy fT4 mieszczą się w górnym zakresie normy, a TSH jest obniżone, prawidłowo postępuje rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka; po 3 tygodniach od zaprzestania leczenia należy oznaczyć TSH i fT4;
 - w kolejnych badaniach fT4 poziomy TSH i fT4 mieszczą się w zakresie normy, prawidłowo postępuje rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka; stała niewymagająca zwiększania dawka L-tyroksyny u dobrze przybywającego na wadze niemowlęcia świadczy o rosnącej aktywności własnego gruczołu tarczowego; w tym przypadku jest dopuszczalne, aby po ukończeniu pierwszego roku życia na 3 tygodnie zaprzestać podawania L-tyroksyny, a następnie skontrolować TSH i fT4.