

Renata Karwowska

Received: 29.06.2017
Accepted: 11.09.2017
Published: 29.12.2017

Niedoczynność tarczycy u dzieci

Hypothyroidism in children

Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Lek. Renata Karwowska, Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 12 20, e-mail: karwowska.renata@gmail.com

Department of Paediatrics and Neonatology, Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

Correspondence: Renata Karwowska, MD, Department of Paediatrics and Neonatology, Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration, Wołoska 137, 02-507 Warsaw, Poland, tel.: + 48 22 508 12 20, e-mail: karwowska.renata@gmail.com

Streszczenie

Hormony tarczycy mają kluczowe znaczenie dla prawidłowego rozwoju dziecka już od wczesnych etapów życia płodowego. Wpływają na rozwój ośrodkowego układu nerwowego w okresie prenatalnym i do 3. roku życia, regulują proces wzrostu dziecka oraz większość procesów metabolicznych. Ich rola jest tak ważna, że od ponad 40 lat funkcjonuje w Polsce system badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy. Stwierdzenie wrodzonej niedoczynności tarczycy wymaga natychmiastowego włączenia leczenia lewotyrosyną i jego ścisłego monitorowania. Dzięki wprowadzeniu programu profilaktyki jodowej w Polsce dzieci nie wymagają dodatkowej podaży preparatów jodu. Izolowane podwyższenie stężenia tyreotropiny bez objawów klinicznych niedoczynności tarczycy oraz bez obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych nie wymaga leczenia, a jedynie monitorowania stężenia tyreotropiny. Częstszej kontroli wymagają dzieci ze stwierdzoną obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych, z zespołami genetycznymi predysponującymi do rozwoju niedoczynności tarczycy oraz z wywiadem naświetlania okolicy tarczycy. Przedstawione w niniejszym artykule zalecenia postępowania w przypadku podejrzenia niedoczynności tarczycy opierają się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego dotyczących postępowania w przypadku hipertyreotropinemii u dzieci i kobiet w ciąży z 2014 roku.

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, hormony, rozwój, kretynizm, badanie przesiewowe

Abstract

Thyroid hormones are crucial for normal development of a child from early foetal life. They have an impact on the development of the central nervous system, both prenatally and up to the age of 3 years, and regulate growth and most metabolic processes. Their importance has led to the introduction of screening for congenital hypothyroidism, which has been conducted in Poland for over 40 years. The diagnosis of congenital hypothyroidism necessitates immediate levothyroxine implementation and strict treatment monitoring. Thanks to iodine prophylaxis, children in Poland do not require additional iodine administration. An isolated increase in thyroid-stimulating hormone concentration without clinical signs of hypothyroidism and with negative antithyroid antibodies does not require treatment, but only monitoring of thyroid-stimulating hormone levels. Children with positive antithyroid antibodies, genetic syndromes that predispose to hypothyroidism and history of thyroid irradiation require more frequent controls. The recommendations for suspected hypothyroidism presented in this article are based on the European Thyroid Association guidelines from 2014 on the management of subclinical hypothyroidism in children and pregnant women.

Keywords: hypothyroidism, hormones, development, cretinism, screening

WPROWADZENIE

Hormony tarczycy to jeden z najistotniejszych czynników warunkujących prawidłowy rozwój dziecka już od wczesnych etapów życia płodowego. Wpływają na rozwój ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w bardzo ważnych jego etapach – w okresie płodowym i do 3. roku życia, a także oddziałują na większość procesów metabolicznych regulujących wzrost i prawidłowy rozwój dziecka. Problem ten okazał się na tyle częsty i istotny, że skrining w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy od 1974 roku został objęty w Polsce programem badań przesiewowych. Rosnąca wiedza rodziców i lekarzy na temat chorób tarczycy znajduje odzwierciedlenie w coraz częstszym oznaczaniu stężenia tyreotropiny (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) przy okazji wielu różnych niespecyficznych objawów.

W 2014 roku ukazały się wytyczne Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (European Thyroid Association, ETA) dotyczące postępowania w przypadku stwierdzenia hipertyreotropinemii u dzieci i kobiet w ciąży⁽¹⁾. Jako hipertyreotropinię autorzy przyjęli stężenie TSH >5 mJ.m./l u dzieci powyżej 1. miesiąca życia. U młodszych dzieci stężenie zarówno TSH, jak i hormonów tarczycy jest wyższe niż u dorosłych i stopniowo obniża się z wiekiem. Autorzy wytycznych podkreślili, że w podjęciu decyzji o włączeniu leczenia należy uwzględnić działania niepożądane leków oraz ryzyko progresji do jawnej niedoczynności. W niniejszym opracowaniu zostanie przedstawiony problem niedoczynności tarczycy w różnych grupach wiekowych, jej wpływ na rozwój intelektualny i fizyczny dzieci oraz aktualne zalecenia postępowania oparte na najnowszych doniesieniach.

ROZWÓJ TARCZYCY

Rozwój tarczycy rozpoczyna się pomiędzy 16. a 24. dniem życia płodowego, kiedy zawiązek tarczycy pojawia się w dnie gardła pierwotnego. Proces ten koordynuje wiele czynników transkrypcyjnych, m.in. tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1 i 2 (*thyroid transcription factor-1*, -2, TTF-1, TTF-2) oraz PAX-8. Około 7. tygodnia ciąży tarczyca osiąga swoje ostateczne położenie na szyi płodu. W okresie do 10. tygodnia ciąży powstają wady rozwojowe tarczycy. Od 11. tygodnia ciąży tarczyca osiąga zdolność do wytwarzania tyroksyny (T4). Od 20. tygodnia ciąży stężenie TSH i T4 rośnie, przed porodem TSH osiąga wartość około 10–12 mJ.m./l⁽²⁾. Od trzeciego trymestru ciąży dojrzewa oś podwzgórze–przysadka–tarczyca, co przekłada się na wahania stężenia TSH w odpowiedzi na hipotyroksynemię lub obecność przeciwciał u matki⁽³⁾. Od momentu wykształcenia się tarczycy płodowej łożysko staje się nieprzepuszczalne dla hormonów matki, jest jednak przepuszczalne dla jodu, przeciwciał przeciwtarczycowych oraz ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (*human chorionic gonadotropin*, hCG) naśladującej działanie TSH⁽²⁾.

INTRODUCTION

Thyroid hormones are one of the most crucial factors determining normal development of a child from early foetal life. They have an impact on the development of the central nervous system (CNS) in its crucial stages, i.e. in foetal life and up to the age of 3 years, and influence most metabolic processes that regulate growth and normal development of a child. The frequent occurrence and significance of this problem have led to implementation of a screening programme for congenital hypothyroidism, which was initiated in Poland in 1974. Growing knowledge about thyroid diseases of both parents and physicians is reflected in the fact that thyroid-stimulating hormone (TSH) tests are being ordered more and more frequently in response to various non-specific symptoms.

In 2014, the European Thyroid Association (ETA) issued guidelines on the management of subclinical hypothyroidism in children and pregnant women⁽¹⁾. Subclinical hypothyroidism (hyperthyrotropinaemia) was defined as TSH >5 mU/L in children older than 1 month. Younger children have both TSH and thyroid hormone levels higher than adults; their gradual decline is observed with age. The authors of these guidelines underline that a decision about the initiation of treatment should be made after consideration of adverse events of drugs and the risk of progression to overt hypothyroidism.

This review presents the problem of hypothyroidism in different age groups, its influence on intellectual and physical development as well as current management guidelines based on the latest reports.

DEVELOPMENT OF THE THYROID GLAND

The thyroid gland begins to form between day 16 and 24 of the foetal life when the thyroid primordium appears in the floor of the primordial pharynx. This process is coordinated by numerous transcription factors, such as thyroid transcription factor-1 and -2 (TTF-1, TTF-2) as well as PAX-8. The thyroid gland reaches its final position on the foetal neck in about week 7 of gestation. Thyroid developmental defects may appear from week 10. The gland is capable of producing thyroxine (T4) from week 11 of gestation. The concentrations of TSH and T4 rise from week 20; before birth, TSH reaches the level of approximately 10–12 mU/L⁽²⁾. The hypothalamus–pituitary–thyroid axis matures in the third trimester, which is associated with TSH fluctuations in response to hypothyroxinaemia or the presence of maternal antibodies⁽³⁾. When the foetal thyroid is formed, the placenta becomes impenetrable for maternal hormones. However, iodine, antithyroid antibodies and human chorionic gonadotropin (hCG), which mimics TSH action, can still cross the placenta⁽²⁾.

Approximately 30 minutes after birth, TSH surge to over 20 mU/L is observed. In the next 3 days, TSH levels fall

Mniej więcej 30 minut po porodzie ma miejsce wyrzut TSH do ponad 20 mJ.m./l, w kolejnych 3 dniach w wyniku wzrostu stężenia T4 stężenie TSH maleje do 4–5 mJ.m./l. Pourodzeniowy pik TSH jest prawdopodobnie związany z potrzebą dostosowania termogenezy do nowych warunków środowiska.

BADANIA PRZESIEWOWE NOWORODKÓW

Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy są prowadzone w Polsce od 1974 roku, a od roku 1994 obejmują całą populację noworodków. Aktualnie zaleca się badanie poziomu TSH w „suchej kropli” krwi pomiędzy 48. a 72. godziną życia. Za normę przyjmuje się poziom TSH <12 mJ.m./l, zaś TSH >28 mJ.m./l oznacza wysokie prawdopodobieństwo trwałej hipotyreozy⁽⁴⁾. Metoda ta pozwala wykryć pierwotną niedoczynność tarczycy, ale nie umożliwia wykrycia wtórnych postaci niedoczynności tarczycy (stężenie TSH jest wtedy prawidłowe lub obniżone, wynik jest więc fałszywie ujemny). Wtórna niedoczynność tarczycy występuje jednak 10-krotnie rzadziej niż pierwotna i nie wpływa istotnie na rozwój OUN. Krew pobiera się z pięty noworodka, pierwszą kroplę się odrzuca, a drugą nanosi na bibułę filtracyjną z nadrukiem S&S 903, tak aby przesiąkła na drugą stronę. Następnie bibułę suszy się w temperaturze pokojowej i wysyła do laboratorium przesiewowego⁽⁵⁾.

Interpretacja wyniku

Punktem odcięcia jest wartość 12 mJ.m./l (wszystkie wyniki poniżej tego progu są uznawane za prawidłowe). Wynik wątpliwy to poziom TSH 12–28 mJ.m./l, a dodatni – ≥ 28 mJ.m./l. Wynik >12 mJ.m./l w badaniu powtórnym oraz wynik dodatni (≥ 28 mJ.m./l) w pierwszym badaniu decydują o natychmiastowym rozpoczęciu diagnostyki i leczenia⁽⁴⁾.

Wynik wątpliwy u wcześniaków, noworodków, którym podawano środki zawierające jod, oraz leczonych dopaminą przed wykonaniem badań przesiewowych wymaga powtórzenia skriningu. Jak dowiedli Ołtarzewski i wsp. oraz Lindner i wsp., ekspozycja na środki antyseptyczne zawierające jod (np. jodynę czy powidonek jodu) w okresie wykonywania badań przesiewowych może wpływać na występowanie przejściowej hipertyreotropinemii u noworodków i wiąże się z koniecznością kontroli w 2.–3. tygodniu życia^(6–8).

Szczególnej uwagi wymagają wcześniaki i dzieci z niską masą urodzeniową. U tych dzieci z powodu niedojrzałości osi podwzgórzowo-przysadkowej częściej występuje przejściowa wrodzona niedoczynność tarczycy, a hipertyreotropinemia ujawnia się później. W tej grupie rekomenduje się rutynowe oznaczanie TSH, fT4 w 3.–5. dobie życia niezależnie od wyniku badania przesiewowego⁽⁹⁾.

Dzieci z potwierdzoną wrodzoną niedoczynnością tarczycy wymagają szczególnej diagnostyki (badanie

to 4–5 mU/L as T4 increases. The postnatal TSH peak is probably associated with the need to adjust thermogenesis to the new environment.

NEONATAL SCREENING

Screening for congenital hypothyroidism has been conducted in Poland since 1974, and since 1994, it has encompassed the entire population of newborn children. At present, the assessment of TSH concentration in dried blood spot is recommended between 48 and 72 hours of life. A TSH level lower than 12 mU/L is considered normal. A value higher than 28 mU/L is associated with high probability of permanent hypothyroidism⁽⁴⁾. This method helps detect primary hypothyroidism, but does not detect secondary forms of this dysfunction (TSH is then normal or low, which gives false negative results). Secondary hypothyroidism is 10-fold rarer than the primary form and does not affect the CNS development significantly. Blood is collected by heel prick; the first drop is discarded, and the second is collected onto a filter paper with S&S 903 label; it is important that the blood soaks to the other side of the filter paper. Subsequently, the filter paper is left to dry in room temperature and sent for laboratory testing⁽⁵⁾.

Interpretation

The cut-off level is 12 mU/L (all results below this value are deemed normal). Positive results are higher than 28 mU/L, whereas a result in the range of 12–28 mU/L is considered doubtful. A value higher than 12 mU/L in a repeated test or a positive result (≥ 28 mU/L) of the first test necessitate prompt diagnosis and treatment⁽⁴⁾.

In the case of dubious results obtained in preterm children and neonates administered iodine or treated with dopamine prior to screening, TSH must be assayed in full blood. As proven by Ołtarzewski et al. and Lindner et al., exposure to antiseptic agents with iodine (e.g. tincture of iodine or povidone-iodine) around the time of screening may cause transient hyperthyrotropinaemia in neonates and is associated with the need to control blood levels in the 2nd or 3rd week of life^(6–8).

Preterm and low birth weight babies require particular attention. Due to the immaturity of the hypothalamus–pituitary axis in these children, transient congenital hypothyroidism is common, and hyperthyrotropinaemia manifests later. These children require tests for TSH and fT4 between days 3 and 5 of life, irrespective of the screening test⁽⁹⁾.

Children with confirmed congenital hypothyroidism require detailed diagnostic workup (ultrasonography/US, thyroid examination with technetium or iodine, assessment of thyroglobulin concentration and anti-TSH receptor antibodies) (Tab. 1). The diagnostic process of secondary hypothyroidism is based on magnetic resonance

ultrasonograficzne – USG, badanie izotopowe tarczycy z użyciem technetu lub jodu, ocena stężenia tyreoglobuliny i przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH) (tab. 1). Diagnostyka wtórnej niedoczynności tarczycy obejmuje rezonans magnetyczny okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, ocenę okulistyczną nerwu wzrokowego, ocenę czynności hormonalnej przysadki i test stymulacji TRH⁽⁵⁾.

Przy podejrzeniu przejściowej niedoczynności tarczycy powtórna diagnostykę przeprowadza się po ukończeniu 3. roku życia (po zakończeniu rozwoju OUN), gdyż wymaga to 4-tygodniowego odstawienia lewotyroksyny.

PROFILAKTYKA JODOWA W POLSCE

Z wyników badań przesiewowych noworodków na całym świecie wnioskuje się o stopniu niedoboru jodu w populacji (do tego celu służą również badania wielkości i objętości tarczycy, stężenia jodu w moczu oraz stężenia tyreoglobuliny w surowicy). Przyjęto, że w populacjach, w których mniej niż 3% wyników TSH osiąga wartość >5 mJ.m./l we krwi pełnej (10 mJ.m./l w surowicy), nie występuje niedobór jodu.

imaging of the hypothalamus and pituitary region, ophthalmological examination of the optic nerve, evaluation of the pituitary hormonal function and TRH stimulation test⁽⁵⁾.

When transient hypothyroidism is suspected, a repeated diagnostic process is conducted at the age of 3 years (when the CNS development is completed) as 4-week levothyroxine withdrawal is needed.

IODINE PROPHYLAXIS IN POLAND

Neonatal screening conducted worldwide is the basis for estimation of iodine deficiency in a given population (this can also be done by assessment of the thyroid size and volume, iodine concentration in urine and serum thyroglobulin level). It is assumed that populations with less than 3% of results with TSH at a level >5 mU/L in full blood (10 mU/L in the serum) are not iodine-deficient.

The Polish iodine prophylaxis system is as follows⁽¹⁰⁾:

- obligatory salt iodisation: 30 ± 10 mg of KI/1 kg NaCl;
- obligatory iodisation of infant formulae – 10 µg of KI/100 mL;

I. Pierwotna niedoczynność tarczycy

Primary hypothyroidism

1. Wrodzone nieprawidłowości (1:3000–1:4000 urodzeń):

Congenital anomalies (1:3,000–1:4,000 births):

- dysgenezy gruczołu tarczowego (80–90%): aplazja, hipoplazja, ektopia gruczołu tarczowego
thyroid dysgenesis (80–90%): aplasia, hypoplasia, ectopic thyroid
- dyshormonogenezy (10–20%): defekty gromadzenia lub organifikacji jodu (zaburzone działanie peroksydazy tarczycowej lub generowanie H₂O₂), defekt syntezy lub transportu tyreoglobuliny, nieprawidłowości działania dejodynazy jodotyrozyny
dyshormonogenesis (10–20%): defects of iodine accumulation or organification (impaired thyroid peroxidase action or H₂O₂ generation), defects in thyroglobulin synthesis or transport, abnormal action of iodotyrosine deiodinase

2. Przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto, pierwotny obrzęk śluzakowaty)

Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's disease, primary myxoedema)

3. Wole endemiczne związane z niedoborem jodu

Endemic goitre related to iodine deficiency

4. Związana z działaniem czynników środowiskowych:

Hypothyroidism associated with environmental factors:

- leki: przeciwtarczycowe (propyltiouracyl – PTU, tiamazol – MMI, karbimazol), przeciwdrgawkowe, inne (lit, tioamidy, kwas aminosalicylowy, aminoglutetymid)
drugs: antithyroid agents (propylthiouracil/PTU, thiamazole/MMI, carbimazole), antiepileptics, and others (lithium, thioamides, aminosalicilic acid, aminoglutethimide)
- goitrogeny (mamiok, zanieczyszczona woda, kapusta, słodkie ziemniaki, kalafior, brokuły, soja)
goitrogens (cassava, contaminated water, cabbage, sweet potatoes, cauliflower, broccoli, soya)
- niedobór selenu
selenium deficiency

5. Związana z innymi chorobami: cystynoza, histiocytoza X, leczenie guzów tarczycy lub innych nowotworów (promieniowanie X, jod radioaktywny, leczenie operacyjne), choroba mitochondrialna, naczyniak niemowlęcy (nadmierna aktywność dejodynazy 3)

Hypothyroidism associated with other diseases: cystinosis, histiocytosis X, treatment of thyroid nodules or other tumours (X radiation, radioactive iodine, surgery), mitochondrial disease, infantile haemangioma (3-deiodinase hyperactivity)

II. Niedoczynność tarczycy drugo- i trzeciorzędowa (5%) – wtórna, podwzgórzowo-przysadkowa (1:25 000–1:100 000 urodzeń); powstaje w przebiegu wad rozwojowych podwzgórza lub przysadki (mutacje genów *HESX1*, *PROP1* i *POU1F1*), niedotlenienia, infekcji, procesów autoimmunologicznych w okresie życia płodowego:

Secondary and tertiary hypothyroidism (5%): secondary hypothalamus–pituitary hypothyroidism (1:25,000–1:100,000 births); develops in the course of congenital hypothalamic or pituitary defects (*HESX1*, *PROP1* and *POU1F1* mutations), hypoxia, infection or autoimmune processes in foetal life:

1. Nieprawidłowości podwzgórza [niedobór tyreoliberyny (thyrotropin-releasing hormone, TRH)]

Hypothalamus abnormalities (thyrotropin-releasing hormone/TRH deficiency)

2. Wielohormonalna niedoczynność przysadki

Multihormonal hypopituitarism

3. Nieprawidłowości przysadki (niedobór TSH, oporność na TRH, nieprawidłowa cząsteczka TSHβ)

Pituitary dysfunction (low TSH, TRH resistance, abnormal TSHβ subunit)

III. Oporność na TSH – mutacje receptora TSH, genu pojednostki *Gsa*

TSH resistance: TSH receptor mutations, mutations in *Gsa* subunit

IV. Oporność tkanek obwodowych na hormony tarczycy (1:100 000)

Peripheral resistance to thyroid hormones (1:100,000)

Tab. 1. Diagnostyka różnicowa niedoczynności tarczycy

Tab. 1. Differential diagnosis of hypothyroidism

Polski model profilaktyki jodowej przedstawia się następująco⁽¹⁰⁾:

- powszechne obowiązkowe jodowanie soli kuchennej – 30 ± 10 mg KI/1 kg NaCl;
- obowiązkowe jodowanie odżywek dla niemowląt – 10 µg KI/100 ml;
- rekomendowana dodatkowa dawka dzienna jodu w okresie ciąży i karmienia 100–150 µg KI;
- zalecane zwiększenie spożycia naturalnych nośników jodu (ryby morskie, jajka, mleko, wody mineralne o stężeniu jodków 100–200 µg KI).

Należy podkreślić fakt, że u dzieci nie występują wskazania do dodatkowej podaży preparatów jodowych.

POSTĘPOWANIE Z NOWORODKIEM MATKI Z CHOROBY TARCZYCY

U noworodków matek z chorobą autoimmunologiczną tarczycy zaleca się oznaczenie stężenia TSH pomiędzy 2. a 4. tygodniem życia. Wykazano, że 1/3 noworodków ma łagodną hipertyreotropinemię, która w większości mija po upływie 1. miesiąca życia, a jedynie 2% noworodków wymaga przejściowego leczenia lewotyroksyną⁽¹¹⁾.

W obliczu zwiększania się częstości występowania chorób tarczycy w populacji coraz częściej pojawia się pytanie o bezpieczeństwo karmienia piersią w przypadku stosowania leczenia u matki. W sytuacji przyjmowania przez matkę preparatów lewotyroksyny nie występują przeciwwskazania do karmienia piersią. Jeśli matka przyjmuje preparaty przeciwtarczycowe, karmienie piersią jest możliwe pod warunkiem stosowania metamizolu w dawce <20 mg/dobę, tiamazolu <40 mg/dobę lub propylotiouracylu <200 mg/dobę; w tej sytuacji u dziecka konieczne jest monitorowanie czynności tarczycy co 2 tygodnie. Matka powinna przyjmować lek w dawkach podzielonych tuż po nakarmieniu noworodka. Terapia radiojodem jest bezwzględnie przeciwwskazaniem do karmienia piersią⁽⁵⁾.

OBJAWY NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY

Dzięki programowi badań przesiewowych noworodki z niedoczynnością tarczycy są identyfikowane przed wystąpieniem objawów klinicznych. Jeśli matka w czasie ciąży pozostawała w eutyreozie, jej tarczyca zapewniała dziecku 25–50% zapotrzebowania na hormony tarczycy⁽⁵⁾. W połączeniu z prawidłową suplementacją hormonów po porodzie stwarza to szansę na prawidłowy rozwój dziecka.

W okresie noworodkowym obecność wrodzonej niedoczynności tarczycy mogą sugerować następujące objawy: przedłużająca się żółtaczka fizjologiczna (opóźnione dojrzewanie reakcji sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym), zaparcia, niedrożność smółkowa, niechęć do ssania, senność, duże tylne ciemiączko, obrzęki powiek, dołków nadobojczykowych, kończyn oraz zewnętrznych narządów płciowych, niski głos, duży wystający język (odkładanie mukopolisacharydów w błonie śluzowej i pod skórą), chłodna,

- recommended additional daily iodine dose during pregnancy and breastfeeding at a level of 100–150 µg of KI;
- recommended increase in dietary iodine carriers (sea fish, eggs, milk, mineral water with iodide concentration at a level of 100–200 µg of KI).

It must be underlined that there are no indications for additional administration of iodine preparations to children.

MANAGEMENT OF NEONATES OF MOTHERS WITH A THYROID DISEASE

Neonates of mothers with an autoimmune thyroid disease are recommended to have TSH assayed between week 2 and 4 of life. It has been shown that 1/3 of neonates have mild hyperthyrotropinaemia that mostly subsides after the first month of life, and merely 2% of newborn children need temporary treatment with levothyroxine⁽¹¹⁾.

As the incidence of thyroid diseases increases in the population, questions about the safety of breastfeeding by mothers receiving treatment are asked more and more frequently. When this treatment involves levothyroxine, breastfeeding is not contraindicated. When, however, the mother is treated with antithyroid agents, breastfeeding is possible with metamizole at a dose <20 mg daily, thiamazole at a dose <40 mg daily or propylthiouracil at a dose <200 mg daily; in these cases, the thyroid function must be controlled in the child every 2 weeks. The mother should take the drug in divided doses directly after breastfeeding. Therapy with radioactive iodine is an absolute contraindication to breastfeeding⁽⁵⁾.

SYMPTOMS OF HYPOTHYROIDISM

Thanks to the screening programme, neonates with hypothyroidism are identified before clinical symptoms develop. If during pregnancy the mother was euthyroid, her thyroid gland provided the child with 25–50% of required thyroid hormones⁽⁵⁾. When combined with proper hormone supplementation after birth, this offers a chance for normal development of the child.

Congenital hypothyroidism in a neonate may be suggested by: prolonged physiological jaundice (delayed maturation of bilirubin and glucuronic acid conjugation), constipation, meconium ileus, unwillingness to suck, drowsiness, large posterior fontanelle, oedema of the palpebras, supraclavicular fossae, limbs and external reproductive organs, low voice, large protruding tongue (mucopolysaccharide deposition in the mucous membrane and under the skin), cool, marmorated, dry and exfoliating skin, low muscle tone, abdominal muscle flaccidity, umbilical hernia, lower heart rate, heart murmur and cardiomegaly.

Secondary congenital hypothyroidism is manifested by persistent hypoglycaemia and micropenis in boys, which are consequences of growth hormone (GH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency.

When untreated, hypothyroidism leads to more profound defects.

marmurkowata, sucha i luszcząca się skóra, obniżone napięcie mięśniowe, wiotkość mięśni brzucha, przepuklina pępkowa, zwolnione tętno, szmer nad sercem, kardiomegalia.

We wtórnej wrodzonej niedoczynności tarczycy występuje uporczywa hipoglikemia oraz mikropenis u płci męskiej, będące skutkami niedoboru hormonu wzrostu (*growth hormone*, GH) i hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH).

Nieleczona niedoczynność tarczycy prowadzi do pogłębienia zaburzeń rozwojowych.

Wpływ na rozwój OUN

Zależny od hormonów tarczycy rozwój mózgu trwa do 3. roku życia. Hormony tarczycy indukują różnicowanie i dojrzewanie mózgu w krytycznych momentach, takich jak: neurogeneza, migracja komórek nerwowych pomiędzy 5. a 24. tygodniem ciąży, różnicowanie neuronów, wzrost włókien nerwowych (dendrytów i aksonów), synaptogeneza i gliogeneza do 6. miesiąca po porodzie, mielinizacja od 2. trymestru do 2. roku życia oraz synteza neurotransmiterów⁽³⁾. Nieleczona niedoczynność tarczycy w tym okresie prowadzi do zaburzeń intelektualnych i neurologicznych, upośledzenia rozwoju psychoruchowego oraz zaburzeń rozwoju mowy.

Powyżej 3. roku życia deficyt hormonów tarczycy nie wpływa już na rozwój OUN; jedno duże badanie kliniczne nie wykazało istotnych różnic w poziomie IQ u dzieci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy w porównaniu z dziećmi pozostającymi w eutyreozie⁽¹²⁾.

Wpływ na rozwój kości

Deficyt hormonów tarczycy odpowiada za zwolnienie szybkości wzrastania i opóźnienie dojrzewania szkieletu. Trijodotyronina (T3) bezpośrednio reguluje kostnienie wewnątrzchrzęstne i różnicowanie chondrocytów w obrębie płytki wzrostowej. Niedobór T3 w okresie niemowlęcym i w dzieciństwie powoduje spowolnienie szybkości wzrastania i opóźnienie kostnienia w obrębie płytki wzrostowej nasad kości. T3 stymuluje także zamykanie szwów czaszkowych, stąd u niemowląt z niedoczynnością tarczycy obserwuje się powiększenie ciemienia przedniego i tylnego⁽³⁾. W skrajnych przypadkach dzieci mają niedojrzałe rysy twarzy, słabo rozwiniętą nasadę nosa i zaburzone proporcje ciała (zwiększony stosunek górnej do dolnej części ciała). Jeśli upośledzenie wzrostu współlistnieje z hipertrofią mięśni, dziecko przybiera „wygląd Herkulesa”⁽²⁾.

Nie wykazano wpływu T3 na gęstość mineralną kości oraz biochemiczne markery metabolizmu kości⁽¹³⁾.

U dzieci z niedoczynnością obserwuje się opóźnione ząbkowanie.

Wpływ na metabolizm

Jedną z najczęstszych przyczyn oznaczania hormonów tarczycy jest diagnostyka otyłości. Wpływ subklinicznej

Impact on the CNS development

Thyroid hormone-dependent brain development lasts up to 3 years of age. Thyroid hormones induce differentiation and development of the brain in critical moments, such as neurogenesis, neuron migration between week 5 and 24 of gestation, neuron differentiation, nerve fibre (dendrites and axons) growth, synaptogenesis and glycogenesis up to 6 months after birth, myelination from the second trimester to the second year of life and neurotransmitter synthesis⁽³⁾. When untreated, hypothyroidism in this period leads to intellectual and neurological disorders, psychomotor impairment and speech dysfunctions.

In children older than 3 years, thyroid hormone deficiency does not affect CNS development. One large clinical trial showed no significant differences in IQ of children with subclinical hypothyroidism compared with euthyroid children⁽¹²⁾.

Impact on the skeleton development

Thyroid hormone deficiency is responsible for slower growth and delayed skeleton development. Triiodothyronine (T3) directly regulates endochondral ossification and chondrocyte differentiation within the growth plate. T3 deficiency in infancy and childhood results in slower growth and delayed ossification within the epiphyseal plate. Moreover, T3 stimulates closure of the cranial sutures; that is why neonates with hypothyroidism manifest enlarged anterior and posterior fontanelle⁽³⁾. In extreme cases, children present immature facial features, poorly developed nasal bridge and abnormal body proportions (higher upper to lower body part ratio). If growth impairment is concomitant with muscle hypertrophy, the child assumes the “Hercules’ appearance”⁽²⁾.

There is no evidence for a T3 impact on bone mineral density or biochemical markers of bone metabolism⁽¹³⁾.

Additionally, teething in children with hypothyroidism is delayed.

Impact on metabolism

One of the most common causes of ordering tests for thyroid hormones is obesity. The impact of subclinical hypothyroidism on obesity in children has been investigated in numerous studies. They have revealed that subclinical hypothyroidism is more common in obese children, but attention was drawn to the fact that hypothyroidism is more a consequence than a cause of obesity^(14,15). Treatment with levothyroxine has not been found to reduce the body mass index in children, and no tendency to progression to overt hypothyroidism has been observed. Moreover, attention was drawn to a decrease of TSH levels after body weight reduction resulting from lifestyle changes⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

When compared with euthyroid children⁽¹⁶⁾, children with subclinical hypothyroidism (SH) had higher concentrations of total cholesterol and low density lipoprotein (LDL),

niedoczynności tarczycy na otyłość u dzieci był przedmiotem licznych badań. Wykazano istotnie częstsze występowanie subklinicznej niedoczynności tarczycy u otyłych dzieci, jednak zwrócono uwagę na fakt, że niedoczynność tarczycy jest raczej konsekwencją niż przyczyną otyłości^(14,15). Nie wykazano wpływu leczenia lewotyroksyną na spadek wskaźnika masy ciała u dzieci, nie wykazano też tendencji do progresji do jawnej niedoczynności. Jednocześnie zwrócono uwagę na fakt spadku stężenia TSH po redukcji masy ciała spowodowanej zmianą stylu życia⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

U dzieci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy (SNT) w porównaniu z dziećmi w eutyreozie⁽¹⁶⁾ wykazano wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (*low density lipoprotein*), wyższe ciśnienia skurczowe i rozkurczowe, większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego⁽¹⁹⁾ oraz gorszą funkcję skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego w badaniu echokardiograficznym⁽²⁰⁾.

U dzieci z nieleczoną niedoczynnością tarczycy dochodzi do opóźnienia (rzadziej przyspieszenia) dojrzewania płciowego⁽⁵⁾. W USG miednicy małej u dziewczynek w efekcie działania hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone*, FSH) mogą być obecne torbiele jajników⁽²⁾. Często stwierdzana jest również hiperprolaktynemia prowadząca do mlekotoku.

SUBKLINICZNA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Subkliniczna niedoczynność tarczycy to sytuacja zwiększenia stężenia TSH (5–10 mJ.m./l) przy prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny (*free T4*, fT4) i nieobecności objawów niedoczynności tarczycy.

W dużym prospektywnym badaniu Wasniewska i wsp. ocenili przebieg hipertyreotropinemii u 92 dzieci w wieku około 8,1 ± 3 lata. Dzieci te nie były obciążone dodatkowym wywiadem w kierunku naswietlań tarczycy, nie stwierdzono u nich obecności przeciwciał przeciw tarczycowym ani nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym lub USG tarczycy. Poddano je dwuletniej obserwacji, w wyniku której w 41% przypadków odnotowano normalizację stężenia TSH; podwyższone stężenie TSH utrzymywało się w 47%, a tylko w 12% doszło do wzrostu stężenia TSH. Zmiany stężenia TSH nie powodowały zmian stężenia fT4, nie zaobserwowano także zmian w rozwoju dzieci w zakresie zarówno parametrów aukuologicznych, jak i stanu klinicznego⁽²¹⁾.

Szczególnej uwagi wymaga zjawisko przejściowej hipertyreotropinemii noworodków. Zjawisko to poddali szczególnej ocenie Leonardi i wsp., którzy ocenili naturalny przebieg hipertyreotropinemii u noworodków zdrowych matek. Badanie zostało przeprowadzone w grupie 44 dzieci z podwyższonym stężeniem TSH w okresie noworodkowym (TSH 5–12 mJ.m./l). Dzieci te nie były leczone przez cały czas trwania badania, obserwowano je pod kątem zaburzeń biochemicznych i aukuologicznych. Okazało się, że po 22 dniach TSH u połowy dzieci obniżyło się do wartości prawidłowych (<4 mJ.m./l), a u drugiej połowy TSH

higher systolic and diastolic blood pressure, higher risk of hypertension⁽¹⁹⁾ and worse systolic and diastolic cardiac function in echocardiography⁽²⁰⁾.

Puberty in children with untreated hypothyroidism is delayed (or rarely accelerated)⁽⁵⁾. Pelvic US of young girls may show ovarian cysts as a result of follicle-stimulating hormone (FSH) action⁽²⁾. Also, hyperprolactinaemia that leads to galactorrhoea is frequently observed.

SUBKLINICZNA HYPOTHYROIDISM

Subclinical hypothyroidism is a situation when TSH concentration is elevated (5–10 mU/L) but free thyroxine (fT4) levels are normal and there are no symptoms of hypothyroidism. In a large prospective study, Wasniewska et al. evaluated the course of subclinical hypothyroidism in 92 children aged approximately 8.1 ± 3 years. These children had negative history of thyroid irradiation, no antithyroid antibodies were detected and there were no thyroid abnormalities on palpation or on US. The group was followed for 2 years. TSH levels normalised in 41%, remained elevated in 47% and increased in only 12% of cases. Changes in TSH levels caused no changes of fT4 concentrations. Moreover, no developmental changes were observed both in auxological and clinical parameters⁽²¹⁾.

Transient neonatal hyperthyrotropinaemia requires particular attention. This phenomenon was thoroughly evaluated by Leonardi et al. They assessed the natural course of hyperthyrotropinaemia in neonates of healthy mothers. The study was conducted in 44 children with elevated TSH values in the neonatal period (TSH 5–12 mU/L). The children received no treatment throughout the duration of the study, but were merely observed for biochemical and auxological abnormalities. The study revealed that TSH returned to normal values (<4 mU/L) after 22 days in a half of the group, and the other half presented persisting TSH concentrations at a level of 5–12 mU/L. TSH levels were monitored in the 2nd, 5th and 8th year of life. Ultimately, only 14 of 44 children had persisting TSH concentrations at a level of 4–10 mU/L. Children with persisting hyperthyrotropinaemia presented abnormalities on thyroid US or had mutations of genes participating in hormonogenesis or genes for the TSH receptor⁽²²⁻²⁵⁾. Subclinical hypothyroidism was more frequent in preterm children, children with low birth weight, children conceived by *in vitro* fertilisation or those with Down syndrome⁽²⁶⁻²⁹⁾. Similar results have been reported by Lazar et al. who assessed subclinical hypothyroidism in a large cohort study in the period of 5 years. When baseline TSH values were >10 mU/L, normalisation occurred in only 40% of cases. It seemed that TSH >7.5 mU/L and female sex, but not age, were prognostic factors of further TSH increase⁽³⁰⁾.

In 2012, Monzani et al. published an extensive review assessing the natural course of subclinical hypothyroidism and effects of treatment. Most reports quoted there suggested that SH is a transient process with a low risk of progression to hypothyroidism (0–28%, one report stated a 50% risk). Risk factors of progression were: goitre, positive

utrzymywało się w granicach 5–12 mJ.m./l. Stężenia TSH monitorowano w 2., 5. i 8. roku życia. Finalnie jedynie u 14 z badanej grupy 44 dzieci TSH utrzymywało się na poziomie 4–10 mJ.m./l. U dzieci z przetrwałą hipertyreotropinemią występowały nieprawidłowości w badaniu USG tarczycy lub mutacje genów biorących udział w hormonogenezie bądź receptora dla TSH^(22–25). Częstsze występowanie hipertyreotropinemii wykazano u wcześniaków, dzieci z niską masą urodzeniową, pochodzących z zapłodnienia *in vitro* oraz dzieci z zespołem Downa^(26–29).

Podobne wyniki otrzymali Lazar i wsp., oceniając 5-letni przebieg hipertyreotropinemii w dużym badaniu kohortowym. W przypadku, gdy TSH początkowo przekraczało wartość 10 mJ.m./l, normalizację obserwowano jedynie w 40% przypadków. Wydawało się, że czynnikami prognostycznymi progresji wzrostu TSH były TSH >7,5 mJ.m./l i płeć żeńska, ale nie wiek⁽³⁰⁾.

W 2012 roku Monzani i wsp. opublikowali dużą pracę przeglądową oceniającą naturalny przebieg subklinicznej niedoczynności tarczycy oraz wpływ leczenia. Z większości cytowanych w niej opracowań wynikało, że SNT jest procesem przejściowym o niskim ryzyku progresji do niedoczynności (0–28%, w jednej pracy – 50%). Czynniki ryzyka progresji były: obecność wola, obecność przeciwciał przeciw tarczycowym, wysokie stężenie TSH oraz współistnienie choroby trzewnej. Nie znaleziono wystarczających dowodów korzystnego wpływu włączenia leczenia na wzrost dzieci, objętość tarczycy ani na rozwój funkcji neuropsychologicznych⁽³¹⁾.

Zmienia się także podejście do zbyt intensywnego wyrównywania TSH. Do tej pory sądzono, że należy dążyć do jak najlepszego wyrównania TSH, które prowadziło do uzyskania stężeń fT4 na górnej granicy normy. W 2013 roku Bongers-Schokking i wsp. opublikowali badanie oceniające poziom inteligencji w 2., 6. i 11. roku życia. Ponieważ lewotyrosyna przyspiesza dojrzewanie OUN, początkowo badane dzieci cechowały się nawet wyższymi poziomami IQ, ale dojrzewanie OUN kończyło się u nich szybciej. Obecnie uważa się więc, że optymalne jest utrzymywanie stężenia TSH w granicach 3,3–5,7 mJ.m./l, a lepszym parametrem wyrównania hormonalnego wydaje się fT4⁽³²⁾.

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE TARCZYCY (PRZEWLEKŁE LIMFOCYTARNE ZAPALENIE TARCZYCY)

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy w krajach, w których wyeliminowano niedobór jodu. Według różnych źródeł choroba ta może dotyczyć od kilku do 10% dzieci. Częściej występuje u starszych dzieci i dorosłych, dzieci z chorobami genetycznymi (zespół Downa, zespół Turnera) oraz pacjentów ze współistniejącą inną chorobą autoimmunologiczną, ale obserwowano ją też u niemowląt. Jeśli w surowicy zostaną wykryte przeciwciała przeciw tarczycowe, u 35,2% dzieci

antithyroid antibodies, high TSH concentration and concomitant coeliac disease. There was no sufficient evidence for a beneficial effect of treatment on growth, thyroid volume or neuropsychological development of children⁽³¹⁾.

Moreover, the approach to too intensive correction of TSH levels is changing as well. It was previously believed that TSH needed to be well-corrected to achieve fT4 levels at the upper limit of the referential range. In 2013, Bongers-Schokking et al. published a study in which they assessed the intelligence level of children aged 2, 6 and 11 years. Since levothyroxine speeds up CNS development, children were initially characterised by higher IQ levels, but CNS development ended faster. It is therefore currently believed that optimal levels of TSH should range from 3.3 to 5.7 mU/L, and fT4 seems to be a better parameter of hormonal balance⁽³²⁾.

AUTOIMMUNE THYROIDITIS (CHRONIC LYMPHOCYTIC THYROIDITIS)

Autoimmune thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism in countries where iodine deficiency has been ruled out. Various sources state that it may affect from several to 10% of children. It is more common in older children and adults, children with genetic diseases (Down syndrome, Turner syndrome) and patients with a concomitant autoimmune disease, but it has been observed also in infants. If antithyroid antibodies are present in the serum, 35.2% of children will develop Hashimoto's disease within 5 years⁽³³⁾. The disease is more common in girls, but this dominance has been observed to decrease gradually in the recent years. T and B cell as well as cytokine infiltration leads to destruction of the thyroid parenchyma.

Chronic lymphocytic thyroiditis is manifested by goitre in 2/3 of cases (primary lymphocytic infiltration and/or stimulation by TSH) or assumes the atrophic form (lymphocytic destruction; in rare cases TSH-stimulation blocking antibodies/TSBAB are positive). Antithyroid antibodies, such as anti-TPO and anti-TG, are common (95% of patients). Anti-TSH receptor antibodies, either stimulating or blocking, are rarely present. Available diagnostic tests do not distinguish between these two types of antibodies. Initially, the disease may present as hyperthyroidism (hashitoxycosis), which is caused by T3 and T4 release from cells undergoing destruction to the bloodstream or by the presence of stimulating antibodies. Euthyroidism may be observed in certain children, but the disease is usually manifested as subclinical or overt hypothyroidism. Spontaneous remission is possible. Palpable goitre is hard in consistency and hypoechogenic on US.

HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN WITH GENETIC SYNDROMES

The risk of thyroid diseases is higher in the following genetic syndromes: Down, Turner, Noonan, 22q11.2 microdeletion, Albright and McCune-Albright⁽⁵⁾.

w ciągu 5 lat dojdzie do rozwoju choroby Hashimoto⁽³³⁾. Częściej występuje u dziewczynek, ale w ostatnich latach przewaga ta stopniowo się zmniejsza. Naciek przez limfocyty T i B oraz cytokiny prowadzi do destrukcji miększu tarczycy.

Przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy w 2/3 przypadków przebiega z wolem (pierwotny naciek limfocyтарny lub/i stymulacja przez TSH) bądź jako postać zanikowa (destrukcja przez limfocyty, w rzadkich przypadkach obecność przeciwciał blokujących TSH – TRAb). Typowe jest występowanie przeciwciał przeciw tarczycowym: antyTPO i antyTG, które stwierdza się u 95% pacjentów. Rzadko występują przeciwciała przeciwko receptorowi TSH o charakterze stymulującym lub blokującym. Dostępne testy diagnostyczne nie pozwalają na odróżnienie tych dwu typów przeciwciał. Początkowo może wystąpić obraz nadczynności (*hashitoxycosis*) spowodowany przedostawaniem się do krwiobiegu T3 i T4 z niszczonej komórki lub obecnością przeciwciał stymulujących, u części dzieci występuje eutyreoza, a najczęściej subkliniczna lub jawna niedoczynność tarczycy. Możliwa jest samoistna remisja choroby. Palpacyjnie wole ma twardą konsystencję, a w USG strukturę hipoechogeniczną.

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY U DZIECI Z ZESPOŁAMI GENETYCZNYMI

Podwyższone ryzyko chorób tarczycy występuje w następujących zespołach genetycznych: Downa, Turnera, Noonan, mikrodelecji 22q11.2, Albrichta, McCune'a–Albrichta⁽⁵⁾.

Zespół Downa

U pacjentów z trisomią 21 częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy wynosi wg różnych badań 25,3–60%⁽³¹⁾. Wydaje się, że zjawisko to jest związane z opóźnionym dojrzewaniem osi przysadka–podwzgórze i dotyczy zwłaszcza młodszych dzieci. Nie stwierdzono defektów genów receptora TSH i genu podjednostki α białka G. Podwyższone stężenie TSH współistnieje często z podwyższonym stężeniem fT4. Z wiekiem niedoczynność tarczycy wykazuje tendencję do normalizacji, która sięga nawet 70% przypadków, pod warunkiem braku wola i nieobecności przeciwciał przeciw tarczycowym. W przypadku obecności przeciwciał progresja do jawnej niedoczynności ma miejsce w około 35,7% przypadków⁽³⁴⁾. Według większości autorów obecność przeciwciał przeciw tarczycowym powinna być czynnikiem decydującym o włączeniu leczenia. Włączenie lewotyroksyny wymaga szczególnej rozważliwej u dzieci ze współistniejącą wadą serca.

American Academy of Pediatrics rekomenduje kontrolę czynności tarczycy u wszystkich dzieci z zespołem Downa w wieku 6 i 12 miesięcy, a następnie raz w roku lub wcześniej w przypadku wystąpienia objawów klinicznych choroby tarczycy.

Down syndrome

According to various sources, the prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with trisomy 21 is 25.3–60%⁽³¹⁾. It seems that this phenomenon is associated with delayed maturation of the pituitary–hypothalamus axis and usually affects younger children. There is no evidence for defects in genes coding the TSH receptor and G protein α subunit. Elevated TSH levels frequently coexist with increased fT4 concentrations. Hypothyroidism tends to normalise with age, which occurs in even 70% of cases, provided that there is no goitre and antithyroid antibodies are negative. In the case of positive antibodies, overt hypothyroidism develops in approximately 35.7% of cases⁽³⁴⁾. Most authors believe that positive antithyroid antibodies should be a decisive factor about treatment implementation. The initiation of treatment with levothyroxine requires particular attention in children with a concomitant heart defect.

The American Academy of Pediatrics recommends that thyroid function should be controlled in all children with Down syndrome at the age of 6 and 12 months, and once a year thereafter, or earlier if clinical symptoms of a thyroid disease develop.

Turner syndrome

The tendency to autoimmune thyroid diseases is probably associated with complete or partial absence of the second chromosome X where genes participating in the development of immune tolerance are located. The prevalence of thyroid autoimmune diseases in girls with Turner syndrome increases with age, with an average prevalence at a level of 24–30%. It is currently recommended to control thyroid function and antithyroid antibodies once a year up to the age of 4 years⁽⁵⁾.

Noonan syndrome

The overlap of clinical signs of Noonan syndrome and hypothyroidism is a cause of diagnostic difficulties. It is therefore recommended to periodically control thyroid function. The most common phenotypic features of Noonan syndrome are similar to those of Turner syndrome (with the former occurring in both girls and boys): short stature, facial dysmorphism, webbed neck, thoracic defects, cardiac defects (usually pulmonary valve stenosis), failure to thrive, cryptorchidism in boys, intellectual disability and lymphoedema⁽⁵⁾.

22q11.2 microdeletion (DiGeorge syndrome, Shprintzen velocardiofacial syndrome, Cayler syndrome, autosomal Opitz G/BBB syndrome)

These syndromes are characterised by more frequent occurrence of thyroid autoimmune diseases, haemolytic

Zespół Turnera

Słonność do rozwoju autoimmunizacyjnych chorób tarczycy wiąże się najprawdopodobniej z całkowitym lub częściowym brakiem drugiego chromosomu X, na którym zlokalizowane są geny biorące udział w rozwoju tolerancji immunologicznej. Częstość chorób autoimmunizacyjnych tarczycy rośnie z wiekiem i występują one średnio u około 24–30% pacjentek z zespołem Turnera. Obecnie rekomenduje się coroczną kontrolę funkcji tarczycy z obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych od 4. roku życia⁽⁵⁾.

Zespół Noonan

Nakładanie się objawów klinicznych zespołu Noonan i niedoczynności tarczycy nastęca trudności diagnostycznych, dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności tarczycy. Najczęstsze cechy fenotypowe zespołu Noonan są zbliżone do występujących w zespole Turnera (z tym że ten pierwszy występuje u obu płci): niski wzrost, dysmorfia twarzoczaszki, płetwistość szyi, wady klatki piersiowej, wady serca – najczęściej zwężenie zastawki tętnicy płucnej, opóźnione dojrzewanie, wnetrostwo u chłopców, upośledzenie rozwoju intelektualnego, obrzęki limfatyczne kończyn⁽⁵⁾.

Zespoły mikrodelecji 22q11.2 [DiGeorge'a, podniebieno-sercowo-twarzowy Shprintzena, Caylera, autosomalny zespół Opitza-G (zespół BBB)]

Dla tych zespołów charakterystyczne jest częstsze występowanie autoimmunizacyjnych chorób tarczycy, niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości autoimmunizacyjnej, cukrzycy typu 1, reumatoidalnego zapalenia stawów. Jedną z teorii tłumaczącą słonność do autoimmunizacji w tych zespołach jest hemidelecja genu *TBX1*, czynnika transkrypcyjnego istotnego dla rozwoju grasicy. Może to prowadzić do defektów tolerancji immunologicznej i przedwczesnej apoptozy limfocytów T w grasicy⁽⁵⁾.

Zespół Albrighta (wrodzona osteodystrofia Albrighta)

Typowe cechy fenotypowe to: niski wzrost, otyłość, okrągła twarz, podskórne zwapnienia, skrócenie 4. i 5. kości śródreżca i śródstopia, często występująca niedoczynność tarczycy, w typie 1a rzekoma niedoczynność przytarczyc – oporność receptorów na parathormon.

Zespół McCune'a–Albrighta

Jest to zespół genetyczny z nadczynnością tarczycy w obrazie klinicznym. Typowe cechy to: plamy barwnikowe na skórze typu *café au lait*, dysplazja włóknista kości, autonomiczna nadczynność gruczołów endokrynnych. U pacjentów występuje zwiększone ryzyko rozwoju raka tarczycy⁽⁵⁾.

anaemia, autoimmunne trombocytopenia, type 1 diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. One of the theories behind the tendency to immune diseases in these syndromes is hemideletion of *TBX1*, a transcription factor that is significant for the development of the thymus. This can lead to impaired immune tolerance and premature apoptosis of T cells in the thymus⁽⁵⁾.

Albright syndrome (Albright's hereditary osteodystrophy)

Typical phenotype includes: short stature, obesity, rounded facies, subcutaneous calcifications, shortened fourth and fifth metacarpals and metatarsals, frequent hypothyroidism and pseudohypoparathyroidism in type 1a (receptor resistance to parathyroid hormone).

McCune–Albright syndrome

The clinical picture of this genetic syndrome is characterised by hyperthyroidism. Typical features include: *café au lait* macules, fibrous dysplasia and hyperfunctioning endocrine glands. Patients are characterised by an increased risk of thyroid cancer⁽⁵⁾.

TREATMENT

In congenital hypothyroidism, a decision about treatment is made upon a return of a positive dried blood spot test, optimally prior the end of the second week of life, and subsequently verified based on serum fT4 and TSH levels determined before treatment initiation. Supplementation involves oral administration of the sodium salt of levothyroxine, which is converted to active hormone (T3) in tissues by 3-5-deiodinase. The starting dose of levothyroxine in neonates is 10–14 µg/kg body weight/24 h (starting from 25–50 µg/24 h)⁽⁹⁾.

The goal is to keep fT4 values in the upper and TSH in the lower limits of the age-adequate reference ranges⁽⁵⁾. The drug should be administered between meals to younger children, and before meals to older children. Levothyroxine should not be taken with substances that affect its absorption (iron, soy milk, fibre).

The aim is to achieve fT4 normalisation within a week, and TSH within a month. The level of fT4 in infancy should exceed 10 µg/dL (128 nmol/L), and TSH should remain below 10 mU/L⁽⁵⁾.

As for secondary congenital hypothyroidism, it is recommended to monitor only fT4. If multihormonal hypopituitarism or adrenal insufficiency are suspected, hydrocortisone should be administered in the first place.

Biological maturity of neonates can be assessed in knee joint radiography, whereas radiography of the wrist and left hand can be conducted for this purpose in children older than 6 months of age⁽⁵⁾.

LECZENIE

W przypadku wrodzonej niedoczynności tarczycy decyzję o leczeniu podejmuje się po otrzymaniu dodatniego wyniku badania suchej kropli krwi, optymalnie przed końcem 2. tygodnia życia, a następnie weryfikuje w odniesieniu do stężeń fT4 i TSH w surowicy pobranej przed włączeniem leczenia. Do suplementacji stosuje się podawaną doustnie sól sodową lewotyrosyny, która następnie jest przekształcana w tkankach w aktywny hormon (T3), dzięki aktywności 3-5-dejodynazy tkankowej. Dawka początkowa lewotyrosyny u noworodka to 10–14 µg/kg m.c./24 h (rozpoczynając od 25–50 µg/24 h)⁽⁹⁾. Dąży się do utrzymania wartości fT4 w górnych granicach, a TSH – w dolnych granicach normy dla wieku⁽⁵⁾. Preparat powinien być podawany u młodszych dzieci pomiędzy posiłkami, u starszych zaś na czczo. Preparatów lewotyrosyny nie należy podawać łącznie z substancjami wpływającymi na ich wchłanianie (żelazo, mleko sojowe, błonnik). Celem jest normalizacja fT4 w ciągu tygodnia, a TSH w ciągu miesiąca. W okresie niemowlęcym stężenie fT4 powinno być utrzymane powyżej 10 µg/dl (128 nmol/l), a stężenie TSH – poniżej 10 mJ.m./l⁽⁵⁾.

We wtórnej wrodzonej niedoczynności tarczycy zalecane jest monitorowanie wyłącznie fT4. Przy podejrzeniu wielohormonalnej niedoczynności przysadki lub niedoczynności nadnerczy w pierwszej kolejności należy podać hydrokortyzon. Dojrzałość biologiczną noworodków można ocenić w badaniu radiologicznym (RTG) stawu kolanowego, a powyżej 6. miesiąca – w RTG nadgarstka i lewej ręki⁽⁵⁾.

Długofalowo dzieci wymagają oceny parametrów wzrostu, dojrzewania i rozwoju psychoruchowego co 3–6 miesięcy oraz oceny psychologicznej w 1., 2. i 3. roku życia.

PROPONOWANE ZALECENIA TERAPEUTYCZNE

1. Nie ma wystarczających dowodów na korzyści z leczenia dzieci z TSH <10 mJ.m./l i prawidłowym stężeniem fT4⁽¹⁾.
2. Jeśli TSH znajduje się w przedziale 5–10 mJ.m./l, to taki wynik wymaga okresowej kontroli. Za 8–12 tygodni należy powtórzyć oznaczenie TSH łącznie ze stężeniem fT4 i antyTPO. Jeśli w kontroli uzyska się prawidłowy wynik, można zakończyć diagnostykę⁽³⁵⁾.
3. Jeśli utrzymuje się podwyższone stężenie TSH (utrwalona subkliniczna niedoczynność tarczycy), czynność tarczycy należy monitorować przez pierwsze 2 lata co 6 miesięcy, a następnie co roku. Po 3 latach można zaprzestać kontroli, jeśli pacjent nie ma wola, nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych, nie występują kliniczne objawy niedoczynności tarczycy^(35,36).
4. W przypadku rozwoju objawów klinicznych lub ciąży należy ponownie ocenić funkcję tarczycy⁽³⁵⁾.
5. Powyżej 3. roku życia przy nieobecności przeciwciał przeciw-tarczycowych sugeruje się oznaczanie stężeń TSH i antyTPO raz w roku, a następnie rzadziej, jeśli nie ma tendencji do progresji⁽¹⁾.

In the long run, children require assessment of growth parameters as well as evaluation of psychomotor maturity and development every 3–6 months. Also, psychological evaluation should be conducted at 1, 2 and 3 years of age.

PROPOSED THERAPEUTIC RECOMMENDATIONS

1. There is no sufficient evidence for benefits from treatment of children with TSH <10 mU/L and normal fT4 values⁽¹⁾.
2. If TSH ranges from 5 to 10 mU/L, periodical control is required. TSH together with fT4 and anti-TPO concentrations should be checked after 8–12 weeks. If these tests yield normal results, the diagnostic process can be considered completed⁽³⁵⁾.
3. If elevated TSH persists (persistent subclinical hypothyroidism), thyroid function should be monitored every 6 months for the first 2 years, and every year thereafter. The control can be stopped after 3 years unless the patient has goitre, positive antithyroid antibodies or clinical signs of hypothyroidism^(35,36).
4. Thyroid function should be checked again if clinical signs develop or the patient is pregnant⁽³⁵⁾.
5. If in a child older than 3 years of age antithyroid antibodies are negative, it is suggested to test for TSH and anti-TPO concentrations once a year, and subsequently less frequently unless there is a tendency to progression⁽¹⁾.
6. Treatment should be started if TSH persists at a level >10 mU/L⁽³⁶⁾.
7. If TSH levels range from 5 to 10 mU/L and symptoms of hypothyroidism, goitre or antithyroid antibodies are found, levothyroxine can be considered or, optionally, more frequent controls should be ordered⁽³⁶⁾.
8. Children with positive antithyroid antibodies require thyroid hormone controls every 6–12 months. More frequent monitoring is necessary also in children with TSH >10 mU/L if treatment has not been instituted⁽¹⁾.
9. Patients with the history of thyroid irradiation in childhood need individualised approach.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

6. Jeśli TSH utrzymuje się >10 mJ.m./l, należy włączyć leczenie⁽³⁶⁾.
7. Jeśli TSH znajduje się w przedziale 5–10 mJ.m./l i rozwijają się objawy niedoczynności, wole lub obecne są przeciwciała przeciwtarczycowe, należy rozważyć włączenie lewotyrosyny, opcjonalnie zaordynować częstszą kontrolę⁽³⁶⁾.
8. Dzieci z dodatnimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi wymagają oznaczania hormonów tarczycy co 6–12 miesięcy. Częstszy monitoring jest konieczny również u dzieci z TSH >10 mJ.m./l, jeśli nie została podjęta decyzja o leczeniu⁽¹⁾.
9. Pacjenci z wywiadem naświetlania okolicy tarczycy w dzieciństwie wymagają indywidualnego podejścia.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al.: 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76–94.
2. Smczyńska J, Stawerska R, Pniewska-Siark B et al.: Choroby tarczycy u dzieci. In: Królicki L, Karbownik-Lewińska M, Lewiński A (eds.): Choroby tarczycy – kompendium. Czelej, Lublin 2008: 111–124.
3. Brook CGD, Brown RS: Endokrynologia pediatria. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013: 14–22, 96–104.
4. Oltarzewski M, Giżewska M, Sykut-Cegielska J: Znaczenie i organizacja badań przesiewowych noworodków w Polsce. *Pediatr Dypł* 2014; 18: 8–21.
5. Bossowski A (ed.): Tyreologia wieku rozwojowego. Medical Tribune Polska, Warszawa 2013: 119–190.
6. Noczyńska A: Endokrynologia i diabetologia wieku rozwojowego. Med Pharm Polska, Wrocław 2013: 179–190.
7. Oltarzewski M: Badania przesiewowe noworodków w Polsce. *Pediatr Pol* 1997; 6: 85–91.
8. Linder N, Davidovitch N, Reichman B et al.: Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997; 131: 434–439.
9. Kucharska AM, Beń-Skowronek I, Walczak M et al.: Congenital hypothyroidism – Polish recommendations for therapy, treatment monitoring, and screening tests in special categories of neonates with increased risk of hypothyroidism. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 536–547.
10. Ministerstwo Zdrowia: Program eliminacji niedoboru jodu w Polsce na lata 2012–2016: 18. Available from: www.mz.gov.pl.
11. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C et al.: Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 24.
12. Wu T, Flowers JW, Tudiver F et al.: Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6: 12.
13. Di Mase R, Cerbone M, Improda N et al.: Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 56.
14. Januszek-Trzciakowska A, Małecka-Tendera E: Subkliniczna niedoczynność tarczycy u otyłych dzieci. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 67: 770–774.
15. Reinehr T: Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 415–420.
16. Reinehr T, Isa A, de Sousa G et al.: Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008; 70: 51–57.
17. Radetti G, Longhi S, Baiocchi M et al.: Changes in lifestyle improve body composition, thyroid function, and structure in obese children. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 281–285.
18. Wolters B, Lass N, Reinehr T: TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 323–329.
19. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H et al.: Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 828–834.
20. Brienza C, Grandone A, Di Salvo G et al.: Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 898–902.
21. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A et al.: Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 417–421.
22. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A et al.: Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2679–2685.
23. Calaciura F, Motta RM, Miscio G et al.: Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3209–3214.
24. Nicoletti A, Bal M, De Marco G et al.: Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4187–4194.
25. Rapa A, Monzani A, Moia S et al.: Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2414–2420.
26. Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L et al.: Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 155–159.
27. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJ et al.: Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 701–706.
28. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D et al.: Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1338–1341.
29. King K, O’Gorman C, Gallagher S: Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 1–6.
30. Lazar L, Frumkin RB, Battat E et al.: Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1678–1682.
31. Monzani A, Prodam F, Rapa A et al.: Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol* 2012; 168: R1–R11.
32. 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.
33. Radetti G, Gottardi E, Bona G et al.; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED): The natural history of euthyroid Hashimoto’s thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149: 827–832.
34. Claret C, Goday A, Benaiges D et al.: Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res* 2013; 73: 674–678.
35. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P: Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 317–323.
36. Kaplowitz PB: Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 281453.