

migotania przedsionków, są bezwzględnym wskazaniem do oznaczenia hormonów tarczycy w surowicy u noworodka. Ponadto u dziecka może pojawić się nasilona lub przedłużająca się żółtaczka. Wytrzeszcz gałek ocznych obserwowany jest dość rzadko. Należy pamiętać, że występujące u dziecka wole może być efektem stymulacji rozwoju tyreocytów przez przeciwciała przeciw receptorowi dla TSH, jak również jako skutek leczenia tyreostatykami. Rozpoznanie nadczynności tarczycy u noworodka opiera się na dokładnie zebranych od matki wywiadzie (wyniki badań oceniających czynność tarczycy, przyjmowane leki), obrazie klinicznym dziecka i stwierdzeniu w badaniach dodatkowych podwyższonych stężeń hormonów tarczycy (fT4 i/lub fT3) w surowicy, przy znacznej supresji TSH. Niezbędne jest także oznaczenie miana przeciwciał przeciw receptorowi dla TSH oraz wykonanie badania ultrasonograficznego gruczołu tarczowego.

Trwała noworodkowa nadczynność tarczycy jest bardzo rzadka i jest ona spowodowana mutacją receptora dla TSH. W tym przypadku objawy hipertyreozy są bardzo nasilone, a w surowicy u dziecka nie stwierdza się przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH.

Konsekwencją przebytej nadczynności tarczycy płodowej lub noworodkowej są przedwczesna kraniosynostoza oraz mikrocefalia, a także upośledzenie rozwoju fizycznego i intelektualnego.

Farmakologiczne leczenie noworodkowej nadczynności tarczycy obejmuje podawanie takich leków, jak:

- tiamazol 0,5–1,0 mg/kg m.c./24 h;
- propranolol 2 mg/kg m.c./24 h.

A w przypadku nasilonej tyreotoksykozy należy także rozważyć zastosowanie:

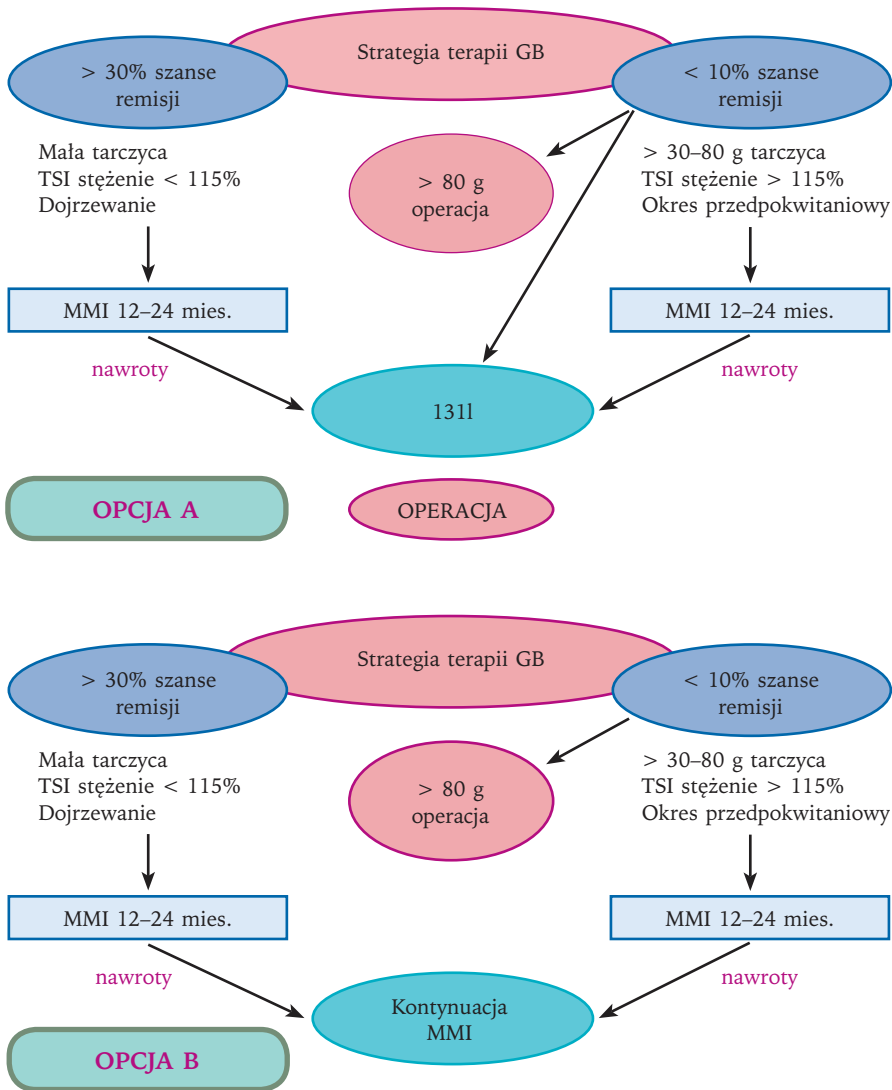
- płynu Lugola 1 kropla (8 mg) co 8 godzin i
- prednizonu 2 mg/kg m.c./24 h.

Przy niewydolności serca zamiast propranololu należy podać digoksynę.

W przypadku trwałej noworodkowej nadczynności tarczycy spowodowanej konstytutywną aktywacją receptora TSH i niestwierdzeniu przeciwciał przeciwko receptorowi TSH zaleca się leczenie radykalne radioablacją lub tyreoidektomią.

Leczenie nadczynności tarczycy

Aktualnie **nie ma przyczynowego leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa–Basedowa u dzieci**. W literaturze światowej znane są doniesienia wskazujące na zastosowanie immunoterapii w oftalmopatii choroby Gravesa–Basedowa u dorosłych rytuksymabu (monoklonalne przeciwciała anty-CD20) do delecji limfocytów B. Z kolei dokładne poznanie struktury ludzkich przeciwciał stymulujących (M22) i blokujących (Ki-70) receptor TSH dało duże nadzieje na użycie ich także w immunoterapii u ludzi. Przykładem jest możliwość zastosowania przeciwciał blokujących (TBI) do leczenia ciężkiej oftalmopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa–Basedowa.



Rycina 5.12. Schemat strategii leczenia pacjentów z chorobą Gravesa–Basedowa: opcja A i opcja B według S. Rivkeesa.

GB – choroba Gravesa–Basedowa; MMI – metizol; TSI (*thyroid stimulating immunoglobulins*) – immunoglobuliny stymulujące tarczycę.

W przypadkach sporadycznie występującej nadczynności tarczycy u dzieci spowodowanej obecnością tkanki autonomicznej wskazane jest **leczenie radykalne** poprzez wycięcie tarczycy lub podanie ablacyjnej dawki radiojodu. W przypadku zatrucia hormonami tarczycy należy oczywiście je odstawić i zastosować β -bloker, np. propranolol. Z kolei w najczęściej występującej nadczynności tarczycy u dzieci

z powodu choroby Gravesa–Basedowa leczenie obejmuje zastosowanie farmakoterapii (tyreostatyk, β -bloker), czasem jednak konieczna jest terapia radykalna z użyciem radiojodu ^{131}I lub leczenie operacyjne (ryc. 5.12).

Stosowane są dwa podstawowe sposoby **leczenia zachowawczego** pacjentów z chorobą Gravesa–Basedowa z zastosowaniem tyreostatyków:

- metoda skojarzona („zablokuj i zastąp” – *block and replace regimen*), polegająca na zahamowaniu produkcji hormonów tarczycy tyreostatykiem i podawaniu lewoskrętnej tyroksyny w dawce zastępczej (aktualnie mniej rekomendowana);
- leczenie adaptacyjne („metoda miareczkowania” – *titration regimen*) w postaci monoterapii tyreostatykiem, gdzie stosuje się mniejsze dawki leku dobierane pod kontrolą stężenia hormonów tarczycy.

Podstawowe działanie **tyreostatyków** (tiamazol, propylotiouracyl) polega na blokowaniu syntezy hormonów tarczycy w wyniku hamowanie organifikacji jodu i sprzęgania jodotyronin, głównie poprzez inaktywację enzymu tyreoperoksydazy (TPO). Dodatkowo propylotiouracyl hamuje obwodową konwersję T4 do T3. Przyjmuje się, że czas leczenia tyreostatykami do uzyskania stanu eutyreozy wynosi zazwyczaj kilka miesięcy (znacznie rzadziej kilka tygodni), a pełne leczenie powinno być prowadzone przez 18–24 miesiące, z zastosowaniem stopniowo coraz mniejszych dawek tyreostatyków. W przypadku wystąpienia choroby Gravesa–Basedowa w okresie przedpokwitaniowym czas terapii wydłuża się do 3–5 lat. Odsetek uzyskanych remisji zwykle w praktyce klinicznej wynosi ok. 33, a u dzieci przed okresem pokwitania jest jeszcze mniejszy i obejmuje 17% pacjentów. Decyzja o kontynuacji leczenia zachowawczego czy radykalizacji uzależniona jest od:

- wielkości gruczołu tarczowego;
- stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych;
- echogeniczności gruczołu;
- współistnienia oftalmopatii tarczycowej czy zmian guzkowych.

Duże wole, wiek dziecka przedpokwitaniowy, wysokie miana przeciwciał przeciwireceptorowych oraz wysokie stężenie fT_4 (4,4 ng/dl; 50 pmol/l) w chwili rozpoznania są czynnikami źle prognozującymi uzyskanie remisji po 2 latach leczenia tyreostatykiem (zob. ryc. 5.11). Wśród leków tyreostatycznych stosowane u dzieci są tiamazole (MMI) i karbimazol (konwersja do MMI) oraz propylotiouracyl (PTU, ostatnio nierekomendowany jako lek pierwszego wyboru). Zwykle początkowa dawka MMI wynosi 0,5–1,0 mg/kg m.c./24 h (stosowany w jednej lub dwóch dawkach, alternatywne dawkowanie według ATA – American Thyroid Association; tab. 5.9), karbimazol 10–20 mg (dwie lub trzy dawki dziennie) oraz PTU 5–10,0 mg/kg m.c./24 h (w trzech dawkach). W leczeniu włącza się także β -bloker (propranolol 0,5–1,0 mg/kg m.c./24 h co 8 godzin) w celu kontroli nadmiernego pobudzenia układu sercowo-naczyniowego, do czasu osiągnięcia eutyreozy. Normalizację stężenia T3 i T4 w surowicy osiąga się po 3–6 tygodniach, podczas gdy TSH może być zahamowane przez kilka (średnio 3–6) miesięcy. Dlatego

w początkowej fazie leczenia istotna jest kontrola hormonów na obwodzie. Po uzyskaniu normalizacji T3 i T4 dawkę tyreostatyków zmniejsza się o 30–50%, a następnie po kolejnych 3–6 tygodniach w zależności od stężenia hormonów – do dawki podtrzymującej 5–10 mg/24 h. Utrzymywanie się przeciwciał przeciwreceptorowych oraz trudności w uzyskaniu eutyreozy wskazują na duże ryzyko nawrotu choroby. Osiągnięcie zatem remisji jest ściśle związane ze stężeniem przeciwciał TSI i przy wysokim wynosi 15%, a przy niskim – ok. 50% pacjentów wchodzi w remisję. W związku z tym już na początku leczenia, oznaczając przeciwciała TSI, można przewidzieć, którzy pacjenci mogą osiągnąć długotrwałą remisję choroby.

Tabela 5.9. Preparaty i dawkowanie MMI u dzieci w różnych grupach wiekowych

Dawkowanie	Preparaty
<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta – 1,25 mg/24 h 1–5 lat – 2,5–5 mg/24 h 5–10 lat – 5–10 mg/24 h 10–18 lat – 10–20 mg/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> Tabl. 5, 10 i 20 mg (Thyrozol, Merck) Tabl. 5 mg (Metizol, Polfa)

MMI – tiamazol.

Częstość **objawów ubocznych** pozostaje w zależności od dawki tyreostatyku. Wszystkie leki przeciwtarczycowe mogą działać wolotwórczo. Inne działania niepożądane to objawy skórne, takie jak świąd, osutka pokrzywkowa lub rumienionowa, objawy dyspeptyczne, bóle stawowe czy przejściowa granulocytopenia (< 1500 granulocytów/ mm^3). Rzadko występują żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby, zespoły toczniopodobne (tab. 5.10). Wśród reakcji niepożądanych po PTU wymienia się dodatkowo działania hepato-, neuro- i mielotoksyczne z trombotycytopenią i agranulocytozą (< 250 granulocytów/ mm^3) oraz zapaleniem naczyń krwionośnych i obecnością przeciwciał ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych). Od 12–15 lat PTU w Stanach Zjednoczonych był najczęściej stosowanym lekiem u dzieci. Sytuacja ta drastycznie się zmieniła po publikacjach naukowych, w których donosi się o zwiększonym ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby po stosowaniu PTU. Z tych danych wynika, że u jednego na 2 tys. dzieci dojdzie w następstwie stosowania leku do ciężkiej niewydolności wątroby wymagającej transplantacji. Z kolei u jednego na 200 dzieci wystąpi odwracalne PTU-zależne uszkodzenie wątroby. Jedynym sposobem jego uniknięcia jest zaprzestanie stosowania PTU u dzieci z ewentualnym pozostawieniem go w sytuacjach, gdy pacjenci są uczuleni na MMI, a przygotowani do zabiegu operacyjnego, lub u dzieci, których rodzice nie wyrażają zgody na leczenie radykalne, oraz w I trymestrze ciąży. Aktualnie leczeni pacjenci pediatryczni PTU powinni otrzymać alternatywną terapię tiamazolem lub radiojodem albo leczenie operacyjne, ponieważ w świetle bieżącej wiedzy PTU nie powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu.