

Anna Kalicka-Kasperczyk¹, Jerzy Starzyk¹, Zofia Mitkowska², Piotr Kruczek², Jacek J. Pietrzyk²

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Stany zagrażające życiu noworodka a tyreotoksykoza – opis przypadku

Life-threatening conditions in newborn – neonatal thyrotoxicosis. Case presentation

STRESZCZENIE

Tyreotoksykoza noworodków jest rzadkim, zagrażającym życiu (śmiertelność 12–25%) i następstwami odległymi schorzeniem. W pracy przedstawiono przypadek noworodka przyjętego na oddział intensywnej terapii w 16. dobie życia w przełomie tyreotoksycznym, u którego rozpoznanie tyreotoksykozy było utrudnione, ponieważ nie prezentował on objawów typowych dla hipertyreozy, czyli wola i objawów ocznych. Na pierwszy plan wysuwały się objawy sugerujące zakażenie wewnątrzmaciczne w postaci zielonych, mętnych wód płodowych, wcześniactwa, cech dystrofii wewnątrzmacicznej, braku przyrostu masy ciała, powiększenia wątroby i śledziony. Na zakażenie wewnątrzmaciczne wskazywały też wyniki badań pomocniczych, takie jak: wysokie stężenie białka C-reaktywnego (CRP [C-reactive protein] 51,4 mg/l, n: 0–5), leukopenia ($L 2,6 \times 10^9/l$, n: 6,0–21,0) trombocytopenia (płytki krwi $57,0 \times 10^9/l$, n: 170,0–500,0), nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny i enzymów wątrobowych (AspAt, AlAt) oraz hipomagnezemia. Kolejnym utrudnieniem rozpoznania tyreotoksykozy u noworodka było niezdiagnozowanie u matki choroby Gravesa i Basedowa, której początek datował się na trzeci trymestr ciąży.

Słowa kluczowe: noworodki, tyreotoksykoza, choroba Gravesa i Basedowa

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 1, 40–44

Adres do korespondencji: dr med. Anna Kalicka-Kasperczyk
ul. Wielicka 265, 30–663 Kraków
tel.: (0 12) 658 12 77, 609 100 005, faks: (0 12) 658 10 05
e-mail endodim@cm-uj.krakow.pl
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 02.02.2009 Przyjęto do druku: 12.02.2009

ABSTRACT

Neonatal thyrotoxicosis is a rare, life-threatening condition with mortality rates of 12–25% and late sequelae. The authors present a male newborn admitted to Intensive Care Unit with thyrotoxic crisis when 16 days old, in whom diagnosing thyrotoxicosis was hindered, since the boy did not present with typical signs, i.e. goiter and exophthalmus. His major symptoms suggested intrauterine infection (green, opaque amniotic fluid, prematurity, intrauterine dystrophy, failure to thrive, hepatomegaly and splenomegaly). Intrauterine infection was also indicated by lab results, such as high CRP values (51.4 mg/l, normal range: 0–5), leukopenia ($L 2.6 \times 10^9/l$, normal range: 6.0–21.0), thrombocytopenia (platelets $57.0 \times 10^9/l$, normal range: 170.0–500.0), as well as mildly increased bilirubin and hepatic enzymes (AspAt, AlAt) and hypomagnesemia. Another hindrance of diagnosing thyrotoxicosis was failure to diagnose and treat maternal Graves' disease with the onset in the third trimester of pregnancy.

Key words: newborns, thyrotoxicosis, Graves' disease

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 1, 40–44

Wstęp

Tyreotoksykoza noworodków wiąże się najczęściej z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy u matki, głównie chorobą Gravesa i Basedowa. Przyczyną schorzenia jest aktywacja receptorów hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) tarczycy płodu

przez przechodzące przez łożysko matczyne przeciwciała przeciw receptorom TSH (TRAb, *TSH-receptor antibodies*) o charakterze stymulującym (TSAb, *TSH-receptor-stimulating antibodies*), które, imitując działanie TSH, pobudzają tarczycę płodu, a następnie noworodka do wzmożonej syntezy hormonów tarczycowych. Należące do klasy IgG TSAb są eliminowane z krwioobiegu dziecka po 3–4 miesiącach po urodzeniu — charakter choroby jest zatem przejściowy. Częstość choroby jest u chłopców i dziewczynek taka sama [1, 2]. Sporadycznie powodem tyreotoksykozy noworodków mogą być także germinalne, aktywujące mutacje genu receptora TSH [3] i aktywujące mutacje genu *GNAS* kodującego podjednostkę α stymulującego białka G (zespół McCune-Albrighta) [4]. Choroba Gravesa i Basedowa dotyka około 0,1–0,4% ciężarnych. Jawną nadczynność tarczycy spotyka się u 0,6–1% ich potomstwa, czyli u 1 noworodka na 50 000 porodów [2]. Tyreotoksykoza jest więc rzadkim schorzeniem. Jednak z powodu wysokiego, sięgającego 25%, ryzyka śmiertelności i ryzyka odległych następstw wymaga, z chwilą jej wystąpienia, podjęcia natychmiastowego leczenia [1, 2].

Opis przypadku

Noworodek płci męskiej pochodził z CI, PI (ciąża pierwsza, poród pierwszy), urodzony siłami natury w 36. tygodniu ciąży z mętnych, zielonych wód płodowych. Masa ciała urodzeniowa 2320 g, długość 51 cm, skala Apgar po 1 i 5 minutach — 9 punktów. Stan ogólny noworodka pozostawał dobry, choć według matki wykazywał niepokój, był drażliwy, pobudzony i czujny. Dodatkowo uwagę zwracało zaczerwienienie skóry. Karmiony był piersią, ssał łapczywie, mimo to nie przybierał na wadze. Oddawał luźne, prawidłowo zabarwione stolce.

W 8. dobie życia został przeniesiony na oddział kardiologii z powodu tachykardii (czynność serca do 210/min), powiększenia wątroby i śledziony. Wykluczono wadę serca. Podejrzwając posocznicę, pobrano posiewy krwi i moczu i uzyskano ujemne wyniki, podobnie ujemne były wyniki badań w kierunku toksoplazmozy, różyczki, cytomegalii i wirusa herpes (TORCH, *Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes simplex*), a także zapalenia wątroby typu B i C. Postępowaniem objawowym uzyskano stabilizację stanu ogólnego dziecka, ale nie odnotowywano dalszej poprawy, nadal nie przybierał na wadze, utrzymywało się powiększenie wątroby i śledziony.

W 16. dobie życia został przekazany na oddział Intensywnej terapii noworodka po nagłym pogorszeniu się stanu ogólnego i wzroście temperatury ciała do

Tabela 1. Wyniki oznaczeń laboratoryjnych u noworodka z tyreotoksykozą

	Przy rozpoznaniu tyreotoksykozy	W eutyreozie
CRP [mg/l] (n: 0–5)	51,4	< 3,25
Płytki krwi (n: 170–500 × 10 ⁹ /l)	57,0	307,0
Leukocyty (n: 6,0–21,0 × 10 ⁹ /l)	2,6	7,7
Bilirubina [μ mol/l] (n: 3–22)	27,0	7,0
AspAT [j./l] (n: 24–100)	112,0	45,0
AlAT [j./l] (n: 7–40)	49,0	39,0
Mg [mmol/l] (n: 0,65–1,05)	0,48	0,74

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; AspAT — aminotransferaza asparaginowa; AlAT — aminotransferaza alaninowa; Mg — magnez

40°C, w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, z dusznością (oddechy 80/min), tachykardią (czynność serca 240–260/min), cechami odwodnienia, wyniszczenia (masa ciała — 2350 g) i pogotowia drgawkowego. Skóra noworodka była szaro-błada, wątroba i śledziona o wzmożonej konsystencji, oba narządy badalne 4 cm poniżej odpowiednich łuków żebrowych. Średnie ciśnienie tętnicze RR, krwi wynosiło 80 mm Hg.

Obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych (tab. 1) sugerowały zakażenie wewnątrzmaciczne o nieustalonej, najprawdopodobniej wirusowej (leukopenia) etiologii. Zwrócono jednak uwagę na obecne u matki (lat 23) wole (II° wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*] z 1994 r.) o wzmożonej konsystencji ze słyszalnymi szmerami naczyńowymi, cechy łagodnej oftalmopatii (obrzęk powiek, nastrzyknięcie spojówek), objawy kliniczne hipertyreozu. Wywiad ciążyowy ujawnił H-gestozę rozpoznaną pod koniec 6. miesiąca ciąży (ciśnienie 120/70–160/100, obrzęki bez białkomoczu, gwałtowny przyrost masy ciała: w chwili porodu — 92 kg, przed ciążą ok. 67 kg). Od 7. miesiąca ciąży stała się pobudliwa, nerwowa, obficie się pociła. Postępowanie tyreologiczne u matki noworodka ograniczono do oznaczenia tyroksyny (T_4) — 3,2 μ g% (n: 0,71–1,85) i TSH — 0,049 μ jm./ml (n: 0,4–4,0). Nie rozpoznano u niej choroby Gravesa i Basedowa, nie zastosowano też odpowiedniego leczenia tyreologicznego. U babci dziecka (ze strony matki), lat 42, chorobę Gravesa i Basedowa rozpoznano w 36. roku życia.

Rozpoznanie przełomu tyreotoksycznego w przebiegu noworodkowej postaci choroby Gravesa i Basedowa postawiono na podstawie powyższych danych klinicznych oraz wysokiego stężenia (114,52 pmol/l), wolnej tyroksyny (fT_4) w surowicy wraz z całkowitą supresją wyrzutu TSH (0,00 μ jm./ml) u noworodka. Zestawienie oznaczeń wolnej trijodotyroniny (fT_3), fT_4 , TSH i TRAb u noworodka i matki potwierdziło to rozpozna-

Tabela 2. Wyniki oznaczeń hormonalnych i przeciwciał przeciwtarczycowych

	Matka	Noworodek		
		Przed leczeniem	2. doba leczenia	3. mż. dziecka
fT ₃ [pmol/l] (n: 3,0–8,1)	> 54,9		7,01	4,5
fT ₄ [pmol/l] (n: 9–23)	80,1	114,52	36,5	11,6
TSH [μ jm./ml] (n: 0,32–4,0)	0,09	0,0	0,015	1,94
TRAb [jm./l] (n < 2,0)	> 40,0		28,6	0,38
TPO Ab [jm./ml] (n < 60,0)	2071,2		582,5	41,6

fT₃ — RIA, DYNtest fT₃ SPART, B.R.A.H.M.S.; fT₄ — RIA, DYNtest fT₄, B.R.A.H.M.S.; TSH — IRMA, DYNtest TSH1, B.R.A.H.M.S.; TPOAb — RIA, DYNtest anti-TPOn, B.R.A.H.M.S.; TRAb — RRA, TRAk Human, B.R.A.H.M.S

nie (tab. 2). Obok intensywnego leczenia objawowego (monitorowania parametrów życiowych, tlenoterapii, nawadniania pozajelitowego na podstawie 10-procentowej glukozy w celu lepszego pokrycia zwiększonego w warunkach hipermetabolizmu zapotrzebowania kalorycznego, wyrównywania zaburzeń elektrolitowych, podaży 20% albumin, zwalczania hipertermii) wdrożono leczenie przyczynowe. Polegało ono na podaniu:

- β -adrenolityku (propranolol) w celu minimalizowania hiperadrenergicznych skutków działania hormonów tarczycowych na tkanki obwodowe i w celu hamowania obwodowej konwersji tyroksyny (T₄) do trijodotyroniny (T₃). Propranolol w pierwszej dobie podawano dożylnie w dawce 0,1 mg/kg, następnie doustnie (1 mg/kg) pod kontrolą glikemii i częstotliwości czynności serca;
- tyreostatyku—metimazolu w dawce 1 mg/kg hamującego syntezę hormonów tarczycowych;
- roztworu (5%) Lugola (1 kropla zawiera ok. 8 mg jodu) 3 × 1 kropla w celu hamowania proteolizy koloidu i uwalniania zmagazynowanych w tarczycy hormonów tarczycowych do krwioobiegu. Podaż jodu nastąpiła 2 godziny po pierwszej dawce tyreostatyku;
- glikokortykosteroidu (hydrokortyzon), który nie tylko hamuje biotransformację T₄ do T₃, ale ponadto zapobiega skutkom szybkiej degradacji kortyzolu przez nadmiar hormonów tarczycowych (względna niewydolność kory nadnerczy) [5].

Stan dziecka uległ znacznej poprawie już w 2. dobie leczenia, czynność serca obniżyła się do 145–190/min, RR wzrosło do 135/75 mm Hg (wartości właściwe dla tyreotoksykozy), by następnie ulegać stopniowej normalizacji. Stężenie fT₄ obniżyło się prawie 3-krotnie (tab. 2). Pięcioprocentowy roztwór Lugola odstawiono po 3 dniach. Tyreostatyk odstawiono po 3 tygodniach (pierwsze 2 tygodnie 3 × 1 mg, kolejny tydzień 2 × 1 mg) po odblokowaniu wyrzutu TSH przez przysadkę (TSH 0,94 μ jm./ml, n: 0,32–4,0). Oznaczone jednocześnie stężenie fT₃ było prawidłowe (5,29 pmol/l, n: 3,0–8,1), a nieco obniżone stę-

żenie fT₄ (8,69 pmol/l, n: 9–23) już po dwóch dobach po zaprzestaniu podaży tyreostatyku wzrosło do 11,2 pmol/l. Po leczeniu tarczyca chłopca podjęła prawidłową czynność, nie obserwowano przejściowej hipotereozy, nie wymagał zatem substytucji egzogenną tyroksyną. Przyrost masy ciała obserwowano od 2. tygodnia leczenia. Najdłużej podawano objawowo propranolol (4 tygodnie) z powodu okresowej tachykardii i nadpobudliwości.

Obecnie 5-letni chłopiec pozostaje pod kontrolą endokrynologiczną. Ocena auksologiczna i tyreologiczna nie wykazuje odchyłań od normy. Badaniem neurologicznym w okresie niemowlęcym stwierdzono niewielkie osłabienie siły mięśniowej, które ustąpiło po rehabilitacji ogólnorozwojowej. Chłopiec cechuje się przeciętnym rozwojem umysłowym (iloraz inteligencji — 94 punktów w skali *Psyche Cattel*).

Dyskusja

U noworodków objawy nadmiaru hormonów tarczycowych stwierdzane są na ogół po urodzeniu. Mogą też wystąpić z opóźnieniem bądź na skutek działania tyreostatyków otrzymywanych przez matkę, bądź na skutek współobecności w krwioobiegu dziecka TRAb o charakterze blokującym (TBAb, *TSH-receptor-blocking antibodies*), zwykle jednak pojawiają się, tak jak w opisywanym przypadku, w pierwszych 10 dniach życia. Typowe dla tyreotoksykozy objawy to wole, objawy oczne (w postaci obrzęku tkanek miękkich oczodołu, szerokiego rozwarcia szpar powiekowych, proptozy), tachykardia. Czasami jednak, jak w prezentowanym przypadku, mogą mieć odmienny profil, co opóźnia właściwe rozpoznanie, a tym samym leczenie przyczynowe [6–8]. Objawy kliniczne występujące u opisywanego noworodka w odniesieniu do danych z piśmiennictwa dotyczących objawów tyreotoksykozy noworodków uszeregowane według częstości występowania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Objawy tyreotoksykozy u prezentowanego noworodka w odniesieniu do danych z piśmiennictwa

Dane z piśmiennictwa [1, 2, 6] (kolejność zgodnie z częstością występowania)	Własny pacjent
Wcześnieactwo	+
Dystrofia wewnątrzmaciczna	+
Wole	—
Objawy uciskowe wola na tchawicę	—
Wytrzeszcz	—
Tachykardia	+
Zaburzenia rytmu serca	—
Nadciśnienie	+
Hipertermia, zaczerwienienie skóry	+
Niepokój, nadpobudliwość	+
Wzmoczone pragnienie i łaknienie	+
Słaby przyrost masy ciała	+
Biegunka, wymioty	—
Wady wrodzone (wodogłowcie, poszerzenie komór mózgu, przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych — <i>trigonocephalus</i> , <i>microcephalus</i> , dysplazja małżowin usznych)	—
Powiększenie wątroby i śledziony	+
Żółtaczka	—
Małopłytkowość	+
Zgon noworodka	—
Powikłania późne (zaburzenia rozwoju umysłowego, zachowania)	—

Jak wykazują uzyskane dane, prezentowany noworodek znajdował się w grupie o najwyższym ryzyku wystąpienia tyreotoksykozy, które dotyczy potomstwa matek będących w czynnej fazie choroby Gravesa i Basedowa, zatem tych, u których stężenia TSAb są wysokie [9]. U płodów matek z chorobą Gravesa i Basedowa stężenia TSAb pozostają niskie do 15. tygodnia ciąży, następnie wzrastają progresywnie, osiągając około 30. tygodnia ciąży stężenie równe matczynemu. Tyreotoksykoza płodowa rozwija się w 3. trymestrze ciąży [2], kiedy to choroba Gravesa i Basedowa u ciężarnych znajduje się zwykle w remisji, a u matki opisywanego noworodka miała postać aktywną. Nierozpoznanie choroby Gravesa i Basedowa

u matki było, obok nietypowego obrazu klinicznego, drugim z powodów opóźnienia rozpoznania jej u dziecka. Na podobne trudności napotkali także inni autorzy [6, 10, 11].

Brak leczenia nadczynności tarczycy u matki było obciążającym czynnikiem rokowniczym. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, zgony wewnątrzmaciczne występują u 24% potomstwa matek z nieleczoną nadczynnością tarczycy w porównaniu z 5–7% potomstwa matek poddanych stosownej terapii. Także porody przedwczesne częściej dotyczą matki z nieleczoną chorobą Gravesa i Basedowa niż matki utrzymywane w eutyreozie (53% vs. 4–11%) [2].

Mimo krytycznego stanu noworodka w chwili rozpoczęcia leczenia okres terapii w porównaniu z danymi z piśmiennictwa był stosunkowo krótki (3 vs. 4–8 tygodni) [1, 10, 11]. W leczeniu przyczynowym przelotemu tyreotoksycznemu bardzo istotne jest leczenie skojarzone przy użyciu tyreostatyku i preparatów jodu w dawkach farmakologicznych. Leki przeciw-tarczycowe hamują syntezę hormonów tarczycowych, lecz nie przeciwdziałają uwalnianiu do krwioobiegu hormonów już wytworzonych. Ważne, by preparat jodu był podany po pierwszej dawce tyreostatyku. Podaż jodu może bowiem w pierwszej fazie nasilić syntezę hormonów tarczycowych i pogłębić tyreotoksykozę [3].

U chłopca nie obserwowano negatywnego wpływu tyreotoksykozy zarówno na rozwój fizyczny, jak i umysłowy, jakkolwiek precyzyjna ocena wpływu tyreotoksykozy na aktualny stan intelektualny (II 94), bez możliwości porównania z wcześniejszymi ocenami, nie jest możliwa.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek potwierdza konieczność dostrzegania związku między stanem klinicznym płodu i noworodka a chorobą matki. Rekomendowane postępowanie u noworodków o wysokim ryzyku wystąpienia tyreotoksykozy (choroba Gravesa i Basedowa u matki z wysokim lub nieznanym stężeniem TRAb w surowicy) polega na ocenie klinicznej i pomiarze stężenia fT_4 i TSH w krwi pępowinowej i 2-krotnym powtórzeniu powyższych oznaczeń po 2–7 oraz 10–14 dniach po urodzeniu [1, 2].

Piśmiennictwo

1. Horsley J., Ogilvy-Stuart A.L.: The infant of the mother with thyroid disease. *Pediatr. Child. Health* 2007; 17: 228–232.
2. Polak M., Legac I., Vuillard E., Guibourdenche J., Castanet M., Luton D.: Congenital hyperthyroidism: The fetus as a patient. *Horm. Res.* 2006; 65: 235–242.
3. Duprez L., Parma J., Van Sande J. i wsp.: Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat. Genet.* 1994; 7: 396–401.
4. Yoshimoto M., Nakayama M., Baba T. i wsp.: A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80: 984–987.
5. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. W: Wass J.A., Shalet S.M. (red.). *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford University Press, New York 2002; 481–486.
6. Beroukhi R.S., Moon T.D., Felner E.I.: Neonatal thyrotoxicosis and conjugated hyperbilirubinemia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2003; 13: 426–428.
7. Dryden C., Simpson J.H., Hunter L.E., Jackson L.: An unusual cause of neonatal coagulopathy and liver disease. *J. Perinatol.* 2007; 27: 320–322.
8. Carroll D.N., Kamath P., Stewart I.: Congenital viral infection? *Lancet* 2005; 365: 1110.
9. Peleg D., Cada S., Peleg A., Ben-Ami M.: The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 1040–1043.
10. Smith C.M., Gavranich J., Cotterill A., Rodda C.P.: Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ* 2000; 320: 1260–1261.
11. Krüger C., Dörr H.G., Zant M. i wsp.: Neonatale hyperthyreose bei unbehandeltem maternalem M. Basedow — ein Fallbericht mit Literaturvergleich. W: Reinwein D., Weinheimer B. (red.). *Therapie der Hyperthyreose*. De Gruyter, Berlin 1994; 283–293.