



## ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Ασημίνα Γαλλή-Τσινοπούλου

*Αν. Καθηγήτρια*

*Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας*

*Δ΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ*

*Νοσοκομείο Παπαγεωργίου*

*E-mail: [agalli@auth.gr](mailto:agalli@auth.gr)*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινοπάθεια στην παιδική και εφηβική ηλικία και υποδηλώνει την ανεπάρκεια της θυρεοειδικής λειτουργίας ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Οποιαδήποτε διαταραχή στη σύνθεση, στη ρύθμιση και στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό. Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών εξαρτάται από την επαρκή προσφορά ιωδίου, την επαρκή πρόσληψη ιωδίου, την οξείδωση και την οργανοποίηση καθώς επίσης και την επαρκή σύνθεση θυρεοσφαιρίνης. Η απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών γίνεται μέσω πρωτεόλυσης. Η μεταφορά των θυρεοειδικών ορμονών γίνεται με ειδικές πρωτεΐνες φορείς και η περιφερική μετατροπή τους στις δραστικές μορφές επιτυγχάνεται μέσω αποϊωδίωσης από ειδικά ένζυμα τις αποϊωδινάσες. Η σύνθεση και ο μεταβολισμός της

θυροξίνης βρίσκονται υπό τον έλεγχο του εκλυτικού παράγοντα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid releasing hormone: TRH) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulating hormone: TSH).

Ο υποθυρεοειδισμός είναι είτε συγγενής είτε επίκτητος. Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός (ΣΥ) ανιχνεύεται σε όλη σχεδόν την υφήλιο με το screening test των νεογνών και έτσι η διάγνωσή του γίνεται τις πρώτες ημέρες της ζωής. Ο επίκτητος υποθυρεοειδισμός διαγιγνώσκεται αργότερα στην παιδική ή εφηβική ηλικία και συνήθως οφείλεται είτε σε αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είτε σε τραύματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) είτε ακόμα σε ακτινοβολία της περιοχής σε περιπτώσεις κακοηθειών.

## **ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ**

Η επίπτωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού είναι παγκοσμίως 1:3500-4000 γεννήσεις και ανάλογη επίπτωση αναφέρεται και στην Ελλάδα από έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το Ινστιτούρο Υγείας του Παιδιού. Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός διακρίνεται σε πρωτοπαθή (βλάβη στον θυρεοειδή αδένα), σε δευτεροπαθή (βλάβη στην υπόφυση) και σε τριτοπαθή (βλάβη στον υποθάλαμο). Ξεχωριστή μορφή αποτελεί ο παροδικός υποθυρεοειδισμός που οφείλεται σε φάρμακα, σε μητρικά αυτοαντισώματα και σε προωρότητα.

Περίπου 75% των νεογνών με ΣΥ έχουν δυσγενεσία του θυρεοειδούς αδένα, 10% έχουν δυσορμονογένεση, 5% έχουν υποθαλαμικό ή υποφυσιακό υποθυρεοειδισμό και 10% έχουν παροδικό υποθυρεοειδισμό. Συνήθως τα νεογνά με ΣΥ δεν εμφανίζουν συμπτώματα για αυτό και είναι σημαντικό το screening test. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα σημεία και συμπτώματα του ΣΥ.

**Πίνακας 1.** Σημεία και συμπτώματα ΣΥ

Πρώιμα	Ώψιμα
Παρατεταμένη κύηση >42 εβδομάδες	Επιβράδυνση σωματικής αύξησης
Υψηλό βάρος γέννησης	Υποτονία
Ανοιχτή οπίσθια πηγή μετά 10 <sup>η</sup> μέρα ζωής	Μακρογλωσσία
Νωθρότητα-υπνηλία	Αδρά χαρακτηριστικά
Αναπνευστική δυσχέρεια	Βραχνό κλάμα
Δυσχέρεια σίτισης	Ωχρο, ψυχρό και ξηρό δέρμα
Παρατεινόμενος νεογνικός ίκτερος	Δυσκοιλιότητα
Αναιμία	Ομφαλοκήλη
Βρογχοκήλη	

### **ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ**

Είναι η συχνότερη μορφή ΣΥ και οφείλεται είτε σε δυσγενεσία του θυρεοειδούς αδένα (*αγενεσία, υποπλασία, έκτοπος θυρεοειδής*) είτε σε δυσορμονογένεση (πχ *αδυναμία πρόσληψης ιωδίου*) και αντίσταση στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών.

- **Δυσγενεσ α του θυρεοειδούς αδένα**

Η δυσγενεσία του θυρεοειδούς αδένα είναι η συχνότερη αιτία μόνιμου συγγενούς υποθυρεοειδισμού και αφορά το 75% των περιστατικών. Η δυσγενεσία του θυρεοειδούς αδένα περιλαμβάνει την αγενεσία, την υποπλασία και τον έκτοπο θυρεοειδή αδένα. Εμφανίζεται πιο συχνά στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια (2:1). Η εμφάνισή του είναι σποραδική αλλά σε ποσοστό 2-3% υπάρχει οικογενής εμφάνιση με μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια σχετικά με την οργανογένεση του

θυρεοειδούς αδένες (*TSHR, PAX8, NKX2-1, FOXE1, and NKX2-5*)

Η δυσγενεσία του θυρεοειδούς αδένος είναι πιο συχνή σε παιδιά με σύνδρομο Down, σε παιδιά με διάφορες συγγενείς καρδιοπάθειες και σύνδρομα όπως πχ Pendred, Beckwith- Wiedeman, σύνδρομο Sotos, υποπαραθυρεοειδισμός, ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, νευροοπτική δυσπλασία.

- **Δυσορμονογένεση**

Η δυσορμονογένεση είναι σπάνια μεταβολική διαταραχή η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αφορά δυσλειτουργίες στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί οι παρακάτω διαταραχές: *διαταραχή στη σύνδεση και δράση της TSH, διαταραχή στην πρόσληψη ιωδίου και διαταραχή στη μετατροπή του σε οργανικό, διαταραχές του συμμεταφορέα Νατρίου/Ιωδίου, διαταραχή του συστήματος της υπεροξειδάσης, το σύνδρομο Pendred, διαταραχές της αποϊωδινάσης των ιωδοτυροσινών, διαταραχή της διαμεμβρανικής μεταφοράς των θυρεοειδικών ορμονών.*

Χαρακτηριστικό της δυσορμονογένεσης είναι η παρουσία βρογχοκήλης από τη γέννηση (συγγενής βρογχοκήλη) και σπανιότερα αργότερα.

- **Αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες**

Στις περιπτώσεις αυτές οι τιμές των T4 και T3 είναι αυξημένες καθώς και οι τιμές της TSH είναι υψηλές. Διακρίνονται τρεις υποκατηγορίες: α. Γενικευμένη αντίσταση όλων των ιστών στις θυρεοειδικές ορμόνες β. Αντίσταση μόνο στην υπόφυση γ. Αντίσταση μόνο στην περιφέρεια. Μόνο 20% των περιπτώσεων εμφανίζεται σποραδικά ενώ στην πλειοψηφία εμφανίζεται οικογενώς και κληρονομείται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα.

### **ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ (υποθαλαμο-υποφυσιακός)**

Πολύ σπάνιο αίτιο συγγενούς υποθυρεοειδισμού. Η συχνότητά του αναφέρεται ως 1:30.000 γεννήσεις. Η διάγνωση τίθεται μόνο αν το screening μετρά T4 και όχι TSH. Ο υποθαλαμο- υποφυσιακός ή κεντρικός υποθυρεοειδισμός μπορεί να οφείλεται σε υποπλασία της υπόφυσης ή μεμονωμένη ανεπάρκεια της TSH. Έχουν βρεθεί διάφορα γονίδια που σχετίζονται με υποθαλαμο-υποφυσιακή δυσγενεσία (*SHH, ZIC2 και SIX3 HESX1, LHX3, PROP1, PIT1, και POU1F1*). Τόσο η ανεπάρκεια του εκλυτικού υποθαλαμικού παράγοντα *TRH* όσο και η ανεπάρκεια της *TSH* είναι εξαιρετικά σπάνια και συνοδεύονται και από άλλες διαταραχές (χαμηλό ανάστημα, πνευματική καθυστέρηση κλπ).

### **ΠΑΡΟΔΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ**

Ο παροδικός υποθυρεοειδισμός αντιστοιχεί στο 10% του ΣΥ. Τα νεογνά με παροδικό υποθυρεοειδισμό συνήθως έχουν χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα T4 και υψηλά επίπεδα TSH. Στα αίτια που προκαλούν παροδικό υποθυρεοειδισμό περιλαμβάνονται η προωρότητα και η ανωριμότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση καθώς και η λήψη αντιθυρεοειδικών φαρμάκων από τη μητέρα ή η ύπαρξη στη μητέρα αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της TSH. Σε ιωδοπενικές περιοχές η έλλειψη ιωδίου μπορεί να οδηγήσει σε παροδικό υποθυρεοειδισμό λόγω σχετικής ιωδοπενίας σε συνδυασμό με τις αυξημένες ανάγκες των πρώτων ημερών της ζωής.

Η διάρκεια του υποθυρεοειδισμού είναι συνήθως σύντομη αλλά αν κριθεί αναγκαίο χορηγείται θυροξίνη για να είναι ευθυρεοειδικό το νεογνό και παρακολουθείται στενά μέχρι να αποφασισθεί τότε θα γίνει διακοπή της θεραπείας.

### **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Στην Ελλάδα, η δοκιμασία διαλογής (screening test) στηρίζεται στον προσδιορισμό των αυξημένων επιπέδων TSH σε

αποξηραμένες σταγόνες αίματος σε διηθητικό χαρτί (Guthrie card). Με τη μέτρηση αυτή είναι δυνατό να διαφύγουν της διάγνωσης ο υποθαλαμικός - υποφυσιακός ΣΥ, η καθυστερημένη θυρεοτροπιναιμία λόγω ανεπάρκειας TBG και η υποθυροξιναιμία με καθυστερημένη θυρεοτροπιναιμία, καταστάσεις σπάνιες. Το δείγμα λαμβάνεται μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> μέρας ζωής (ή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, αν συμβεί νωρίτερα, με αυξημένη πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος) στα φυσιολογικά νεογνά, ενώ στα πρόωρα λαμβάνονται 2 δείγματα μεταξύ 5<sup>ης</sup> και 8<sup>ης</sup> μέρας ζωής και κατά την 36<sup>η</sup> εβδομάδα από τη σύλληψη.

Τις πρώτες μέρες ζωής η TSH ορού είναι φυσιολογικά πολύ αυξημένη (>70 mU/l) και σε 2-4 εβδομάδες ελαττώνεται στα επίπεδα τα οποία παρατηρούνται κατά τη βρεφική ηλικία. Κατά τη δοκιμασία διαλογής, τιμές TSH >20 mU/l θεωρούνται παθολογικές, 10-20 mU/l οριακές και <10 mU/l φυσιολογικές. Νεογνά με παθολογική δοκιμασία διαλογής πρέπει να παραπέμπονται σε παιδοενδοκρινολόγο εντός 48-72 ωρών (Σχήμα 1).

Η διερεύνηση περιλαμβάνει:

- λήψη μαιευτικού και περιγεννητικού ιστορικού
- λεπτομερή κλινική εξέταση
- προσδιορισμό fT4 και TSH ορού και σύγκριση των τιμών με τις αντίστοιχες για την ηλικία των νεογνών και την ηλικία κύησης φυσιολογικές τιμές (πίνακες 3, 4)
- προσδιορισμός αντιθυροειδικών αντισωμάτων στο νεογνό και τη μητέρα επί ιστορικού αυτοάνοσης θυροειδικής νόσου της μητέρας
- προσδιορισμός TBG και άλλων δεσμευτικών της T4 και T3 πρωτεϊνών σε περίπτωση υποψίας διαταραχών των δεσμευτικών πρωτεϊνών

- ακτινογραφία αριστερής κατά γόνυ άρθρωσης για προσδιορισμό οστικής ηλικίας (αντανακλά τη διάρκεια και τη σοβαρότητα του υποθυρεοειδισμού ενδομήτρια και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα)
- σπινθηρογράφημα με  $I^{123}$  ή  $Tc^{99m}$  (δίνει πληροφορίες για την ανατομία και τη δεσμευτική ικανότητα του αδένου, το αποτέλεσμα επηρεάζεται από τη θεραπεία με θυροξίνη, αλλά αμφισβητείται σήμερα η αναγκαιότητά του)
- υπερηχογράφημα (επιβεβαιώνει ή αποκλείει την απλασία ή υποπλασία του θυροειδούς αδένου και εντοπίζει την εκτοπία).

Επειδή ο ΣΥ συσχετίζεται με συγγενείς καρδιοπάθειες καθώς και νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα (σύνδρομο Pendred) προτείνονται υπερηχογράφημα καρδιάς και ακουολογικός έλεγχος.

**Πίνακας 2.** Φυσιολογικές τιμές fT4, TSH σε πρόωρα νεογνά

Διάρκεια κύησης (εβδομάδες)	fT4 (ng/dl)	TSH (mu/l)
<b>25-27</b>	0.6-2.2	0.2-30.3
<b>28-30</b>	0.6-3.4	0.2-20.6
<b>31-33</b>	1.0-3.8	0.7-20.9
<b>34-36</b>	1.2-4.4	1.2-21.6

**Πίνακας 3.** Φυσιολογικές τιμές T4, fT4, TSH σε τελειόμηνα νεογνά

Ηλικία	T4 (μg/dl) μέσος όρος (εύρος)	fT4 (pg/ml) μέσος όρος (εύρος)	TSH (U/ml) μέσος όρος (εύρος)
<b>Ομφάλιος λώρος</b>	10.8 (6.6-15)	13.8 (3.5)	10.0 (1-20)
<b>1-3 μέρες</b>	16.5 (11-21.5)		5.6 (1-10)
<b>4-7 μέρες</b>		22.3 (3.9)	
<b>1-2 εβδομάδες</b>	12.7 (8.2-17.2)		2.3 (0.5-6.5)
<b>2-6 εβδομάδες</b>	6.5-16.3	0.9-2.2	1.7-9.1
<b>6 εβδομάδες - 12 μήνες</b>	11.1 (5.9-1.3)		2.3 (0.5-6.5)



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η λεβοθυροξίνη είναι η θεραπεία εκλογής. Ο χρόνος έναρξης και η δόση της θεραπείας είναι καθοριστικά για την επίτευξη της βέλτιστης νευροαναπτυξιακής εξέλιξης. Ιδανικά η θεραπεία πρέπει να αρχίζει μέχρι τη 18<sup>η</sup> μέρα ζωής, σε δόση 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{μέρα}$ . Στόχος είναι η διατήρηση της fT4 ή T4 ορού στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα τον 1<sup>ο</sup> χρόνο ζωής και της TSH ορού εντός φυσιολογικών ορίων ( $<5 \text{ mU/l}$ ). Η fT4 ή T4 ορού πρέπει να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα σε 1-2 εβδομάδες και η TSH ορού μετά 1 μήνα θεραπείας. Η δόση συντήρησης είναι τα  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{μέρα}$ .

Σε μερικά νεογνά-βρέφη μία υψηλή τιμή TSH (10-20 mU/l) μπορεί να επιμένει παρά τη φυσιολογική τιμή T4 ή το αντίστροφο. Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε υποθεραπεία, αλλά υπάρχουν ορισμένα άτομα τα οποία έχουν ανώμαλη ωρίμανση του παλίνδρομου ελέγχου της T4 στην έκκριση της TSH.

Η θεραπεία είναι καλά ανεκτή και δεν έχει παρενέργειες. Το χάπι διαλύεται σε λίγο νερό και χορηγείται με σύριγγα στο στόμα.

Κάποια νεογνά με θετική δοκιμασία διαλογής έχουν παροδικό ΣΥ. Αν μέχρι την ηλικία των 2-3 ετών δεν έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση του μόνιμου συγγενούς υποθυρεοειδισμού συνιστάται δοκιμή διακοπής της θυροξίνης για 30 μέρες. Αν βρεθούν χαμηλή τιμή T4 ή fT4 και υψηλή TSH επιβεβαιώνεται ο μόνιμος ΣΥ και γίνεται επανέναρξη της θεραπείας. Επί φυσιολογικών τιμών η θεραπεία διακόπτεται και τα άτομα παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση συμπτωμάτων υποθυρεοειδισμού. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αγενεσία του θυρεοειδούς, έκτοπος θυρεοειδής, απουσία πρόσληψης ιωδίου ή τιμή TSH $>10$  κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν υπάρχει λόγος δοκιμαστικής διακοπής στην ηλικία των 3 χρόνων.

Σε περίπτωση κεντρικού υποθυρεοειδισμού απαιτείται έλεγχος του επινεφριδιακού άξονα πριν τη χορήγηση της θυροξίνης για να μην προκληθεί επινεφριδιακή κρίση.

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Συστήνεται κλινική παρακολούθηση με συχνές μετρήσεις των fT4 ή T4 και TSH ορού κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων χρόνων ζωής και ειδικότερα:

- σε 2 και 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με θυροξίνη
- κάθε 1-2 μήνες μέχρι την ηλικία των 6 μηνών
- κάθε 3-4 μήνες από την ηλικία των 6 μηνών ως 3 ετών
- κάθε 6-12 μήνες στη συνέχεια και μέχρι την ολοκλήρωση της αύξησης
- 4 εβδομάδες μετά από κάθε αλλαγή της δόσης.
- πιο συχνά αν τα αποτελέσματα της κλινικής και εργαστηριακής εκτίμησης δεν είναι φυσιολογικά ή υπάρχει υπόνοια μη συμμόρφωσης.

## **ΕΠΙΚΤΗΤΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ**

Επικτήτος είναι ο υποθυρεοειδισμός που εμφανίζεται σε ένα παιδί ή έφηβο που μέχρι τότε είχε ευθυρεοειδισμό. Ανάμεσα στα αίτια που αναφέρονται στον επίκτητο υποθυρεοειδισμό το σημαντικότερο και συχνότερο είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ακολουθούν οι βρογχοκηλογόνες ουσίες και οι περιπτώσεις εκτοπίας του θυρεοειδούς αδένα με λειτουργικό ιστό ή απλασία του ενός λοβού του θυρεοειδούς αδένα ή περιπτώσεις δυσορμονογένεσης με όψιμη εμφάνιση. Επίσης αίτια επίκτητου υποθυρεοειδισμού -που εμφανίζεται ως κεντρικός υποθυρεοειδισμός- μπορεί να είναι διάφορα νοσήματα που προσβάλλουν τον υποθάλαμο και την υπόφυση όπως πχ κρανιοφαρυγγίωμα, νευροϊνωμάτωση, κοκκιωματώδεις νόσοι, όγκοι του ΚΝΣ, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις καθώς και η ακτινοβολία του ΚΝΣ που διενεργείται στα πλαίσια θεραπείας όγκων ή οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας.

Αυξημένος επιπολασμός υποθυρεοειδισμού εμφανίζεται σε σύνδρομα όπως: Down, Klinefelter, Turner κλπ

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί ο υποθυρεοειδισμός στις έφηβες με νευρογενή ανορεξία. Στη νευρική ανορεξία τα επίπεδα T4 και T3 είναι χαμηλά ενώ η TSH είναι φυσιολογική. Οι μεταβολές αυτές αντανακλούν την προσαρμογή του οργανισμού στις συνθήκες μειωμένης προσφοράς ενέργειας. Η περιφερική αποϊώδωση της T4 στρέφεται προς την παραγωγή του ανενεργού μεταβολίτη rT3 και όχι της δραστηκής T3. Τα χαμηλά επίπεδα T3 εξηγούν τα υποθυρεοειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση, δυσκοιλιότητα, υποθερμία.

Τα παχύσαρκα παιδιά συχνά εμφανίζουν αυξημένη TSH και φυσιολογική fT4. Αν δεν έχουν άλλα παθολογικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα δεν χρήζουν αγωγής και μόνο με την απώλεια βάρους ομαλοποιείται η τιμή της TSH. Αν όμως έχουν αυξημένο μέγεθος θυρεοειδούς αδένα ή αυξημένα λιπίδια τότε λαμβάνουν θεραπεία με θυροξίνη (υποκλινικός υποθυρεοειδισμός).

## **ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ Hashimoto**

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ή χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή επίκτητη θυρεοειδοπάθεια και είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας. Σε 30-40% των ασθενών υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου. Η νόσος είναι πιο συχνή στις έφηβες αλλά μπορεί να εμφανισθεί και μετά την ηλικία των 6 ετών. Η συχνότητά της αυξάνει θεαματικά σε ασθενείς με σύνδρομο Turner (40-50%), σύνδρομο Down (16-28%), μασθένεια Gravis, λεύκη και κοιλιοκάκη. Βέβαια, η πιο συχνή κλινική συσχέτιση είναι αυτή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto με τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, στα πλαίσια ή όχι των αυτοάνοσων πολλαδενικών συνδρόμων. Έρευνες έχουν δείξει ότι 30% των παιδιών με διαβήτη έχουν θυρεοειδικά αυτοαντισώματα και περίπου 10% έχουν αυξημένα επίπεδα TSH.

## **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Κατά την ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένα συνήθως ανευρίσκεται μέτρια, ανώδυνη, συμμετρική και ανομοιογενής διόγκωση, ενώ περίπου 10% των ασθενών έχουν μικρότερο του φυσιολογικού θυρεοειδή αδένα. Θετικά αντιμικροσωμιακά αντισώματα (Anti-TPO) ανευρίσκονται σε ποσοστό περίπου 90% των ασθενών, ενώ θετικά αντιθυρεοσφαιρινικά (Anti-Tg) αναφέρονται σε μικρότερο ποσοστό (20-60%). Τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH αναφέρονται θετικά σε μικρότερο ποσοστό (περίπου 10%). Στο υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς παρατηρείται συνήθως ανομοιογένεια του παρεγχύματος με σχηματισμό μικρών υποηχογενών οζιδίων.

Από πλευράς θυρεοειδικής λειτουργίας, αρχικά η πλειονότητα των ασθενών (>70%) είναι ευθυρεοειδικοί. Βαθμιαία αναπτύσσεται υποθυρεοειδισμός, αρχικά υποκλινικός (φυσιολογικές T3 και T4, αυξημένη TSH) και, στη συνέχεια, έκδηλος (με χαμηλές T3, T4 και αυξημένη TSH). Συμπτώματα υποθυρεοειδισμού (π.χ. δυσκοιλιότητα ή δυσανεξία στο ψύχος), συνήθως δεν υπάρχουν, εκτός αν τα επίπεδα της T4 είναι πολύ χαμηλά. Στην περίπτωση αυτή τα συμπτώματα

ποικίλλουν από διαταραχές αύξησης και ενήβωσης μέχρι την ανάπτυξη σοβαρών παθολογικών καταστάσεων (υπερτρανσαμινασαιμία, υπερλιπιδαιμία, μυοπάθεια-ραβδομύλυση, διαταραχές πήξης, διαταραχές νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας).

Μόνο στο 5% των ασθενών, κυρίως εφήβων, η νόσος εισβάλλει με συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού όπως ταχυκαρδία, νευρική ή και σημεία θυρεοτοξίκωσης. Σπανιότατα ο υπερθυρεοειδισμός εναλλάσσεται με υποθυρεοειδισμό.

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΠΙΚΤΗΤΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ**

Η συνηθέστερη εκδήλωση είναι η επιβράδυνση του ετήσιου ρυθμού της κατά μήκος αύξησης, ενώ η πρόσληψη βάρους είναι φυσιολογική ή και αυξημένη. Σε μεγάλη διάρκεια του υποθυρεοειδισμού εμφανίζεται κόπωση, δυσκοιλιότητα, βρογχοκήλη. Η οστική ηλικία είναι καθυστερημένη. Συνήθως η εμφάνιση ή η εξέλιξη της εφηβείας καθυστερεί αλλά ο υποθυρεοειδισμός είναι δυνατόν να προκαλέσει και πρόωμη ήβη, η οποία υποχωρεί με τη θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Στις έφηβες μετά την εμμηναρχή δημιουργεί συχνά διαταραχές του καταμήνιου κύκλου.

### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Θεραπεία με θυροξίνη ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) χορηγείται σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό, αλλά και σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και υψηλούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, γιατί συχνά πολύ γρήγορα μεταπίπτει σε υποθυρεοειδισμό. Επιπλέον, υψηλές δόσεις θυροξίνης (thyrotropin suppressing doses) δίνονται για μικρό χρονικό διάστημα (περίπου 6-9 μήνες) σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού βρογχοκήλη ώστε να μειωθεί το μέγεθος του θυρεοειδούς και, στη συνέχεια, χορηγούνται μικρότερες δόσεις θυροξίνης.

Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση κατάλληλης δόσης και όχι μεγαλύτερης γιατί έτσι προκαλείται επιτάχυνση της οστικής ηλικίας με αποτέλεσμα πτωχή πρόγνωση τελικού αναστήματος.

### **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ**

Η παρακολούθηση των εφήβων με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και υποθυρεοειδισμό υπό θεραπεία με θυροξίνη συνίσταται στη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH ανά 3-6 μήνες περίπου, παρακολούθηση του τίτλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ανά 1-2 έτη και υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς ανά έτος. Αυτόματη ύφεση της νόσου αναφέρεται σε περίπου 30% των εφήβων ασθενών, οπότε συχνά συνιστάται διακοπή της θεραπείας με θυροξίνη μετά την εφηβεία και επανεκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Υπάρχουν αντικρουόμενες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης λεμφώματος του θυρεοειδούς αδένου σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

Τελευταία υποστηρίζεται στη διεθνή βιβλιογραφία η χορήγηση σεληνίου ως αντιοξειδωτικό για τη μείωση του τίτλου των αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων και την προστασία των θυρεοειδικών κυττάρων από την καταστροφή.

Σε παιδί με κεντρικό υποθυρεοειδισμό πρέπει να γίνεται έλεγχος όλων των ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης και αν συνυπάρχει επινεφριδιακή ανεπάρκεια πρέπει να χορηγηθεί πρώτα κορτιζόλη και μετά θυροξίνη για την αποφυγή εμφάνισης επινεφριδιακής κρίσης.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. Juliane Léger, Antonella Olivieri, Malcolm Donaldson, Toni Torresani, Heiko Krude, Guy van Vliet, Michel Polak, and Gary Butler; on behalf of ESPE- PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2014, 99(2):363–384
2. [American Academy of Pediatrics](#), Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117: 2290-303.
3. Butler G, Kirk J. *Paediatric Endocrinology and Diabetes*. New York: Oxford University Press; 2011.
4. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 17.
5. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Sep;27(9-10):807-12.
6. Elizabeth N. Pearce Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 326 –333, 2012
7. Alice Monzani, Flavia Prodam, Anna Rapa, Stefania Moia, Valentina Agarla, Simonetta Bellone and Gianni Bona Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol* (2013) 168 R1–R11
8. Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C, Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in

children. *J Pediatr.* 2008 Jun;152(6):860-4.

9. Reinehr T Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent.

*Curr Opin Pediatr.* 2011 Aug;23(4):415-20.

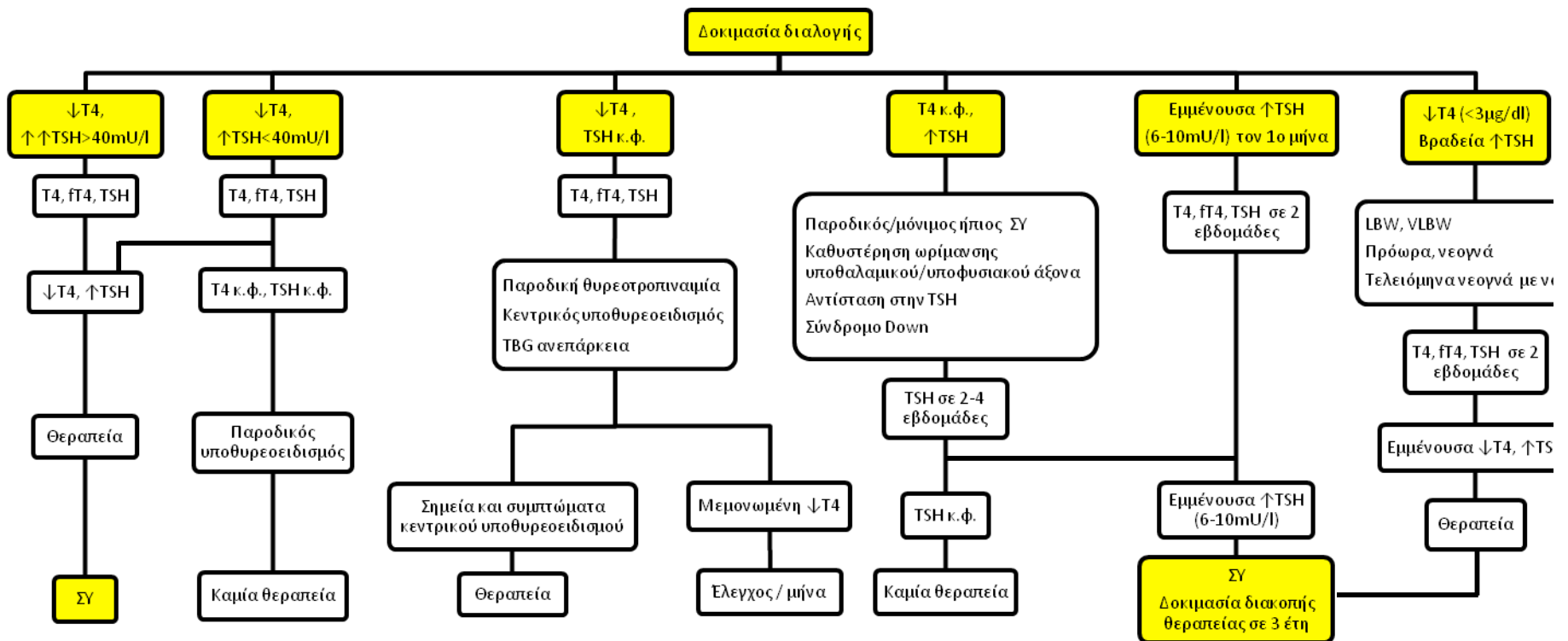
10. Gertig AM, Niechciał E, Skowrońska B. Thyroid axis alterations in childhood obesity.

*Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;18(3):116-9.

11. Juliane Leger. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults.

*Eur J Endocrinol.* 2015 Feb;172(2):R67-77.





**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος : Δοκιμασία διαλογής των νεογνών για συγγενή υποθυρεοειδισμό (ΣΥ)

*LBW (low birth weight) χαμηλού βάρους γέννησης, VLBW (very low birth weight) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης*

American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-303.