

# Tyreopatie u dětí a dospívajících

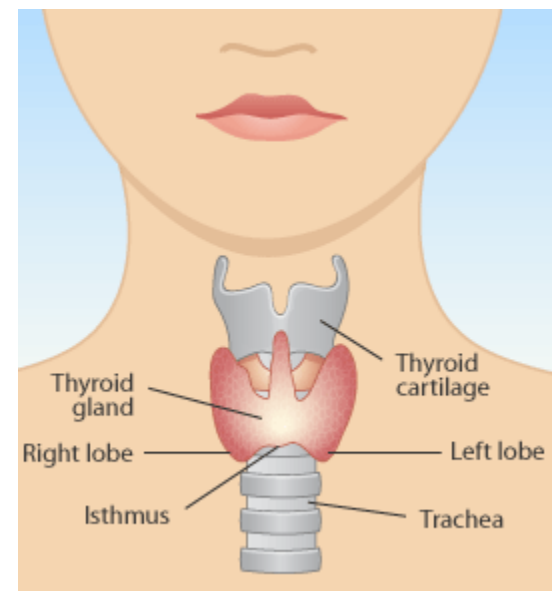
Štěpánka Průhová

Pediatrická klinika, 2.LF UK

## I. Plodová a kojenecká štítná žláza

## II. Vrozené tyreopatie

## III. Získané tyreopatie v dětském věku

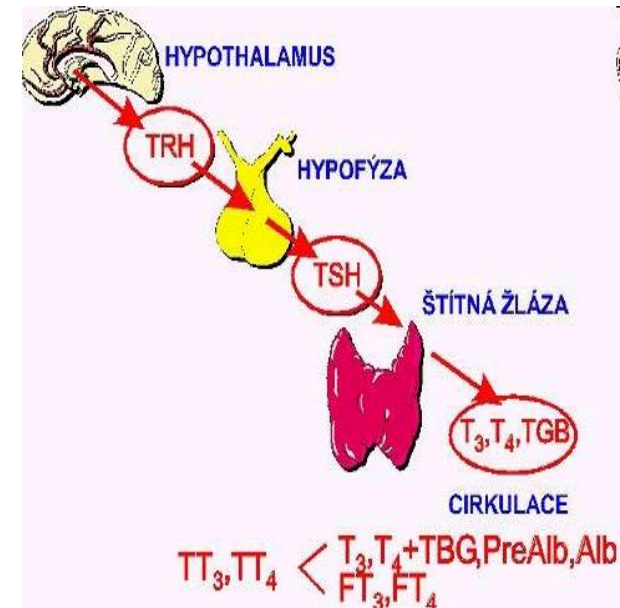


Obrázek z [www.stitnazlaza.estranky.cz](http://www.stitnazlaza.estranky.cz)

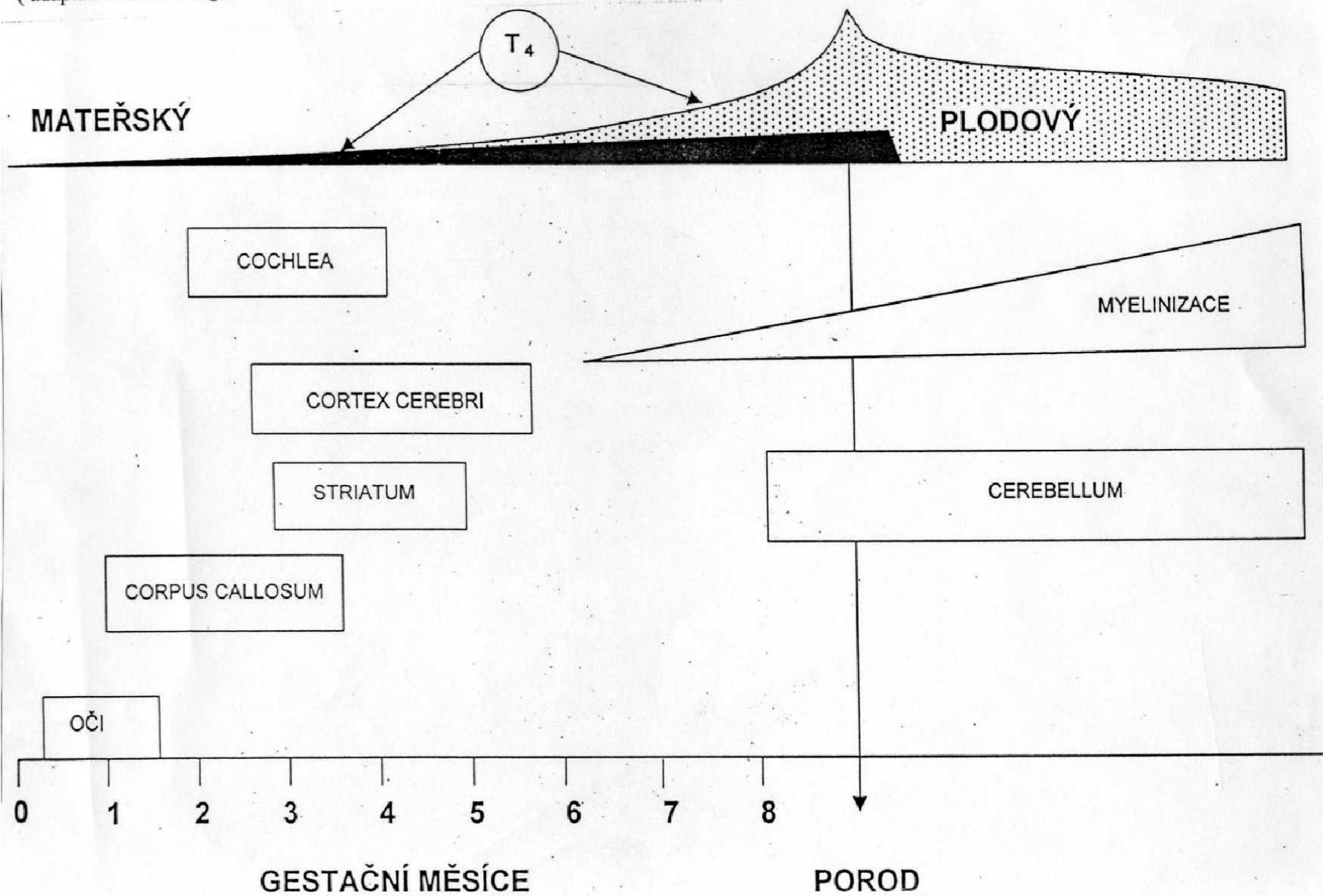
# Význam hormonů šž

- TH ovlivňují energetický, výživový a iontový **metabolismus** téměř všech buněk v těle stimulačním účinkem,
- Stimulace vývoje a růstu je zprostředkována modulací produkce a činnosti růstových faktorů
- U **DĚTÍ** ovlivňují **diferenciaci tkání** a během postnatálního období i **růst celkový**
- nepostradatelné pro normální **růst a vývoj CNS** během

„kritického období“ - do 3 let p.p



Schema časového rozložení vývoje hlavních útvarů v mozku ve vztahu ke změnám zdrojů a nabídky T<sub>4</sub> během nitroděložního období  
(adaptace dle: DeLong, R.G., 1993)



# Těhotenství

- Embryonální období: **mateřské T4** proniká coelomovou dutinou (*transthyretin* )
- po I. trimestru omezeně - transplacent. (15-20%)
- **Mateřská hypotyroxinemie** v I. polovině těhotenství má větší dopad na intelektuální a motor. schopnosti plodu
  - postižení mozkové organogeneze, růstu a migrace neuronů, synaptogeneze, myelinizace oproti dalšímu období
- **Fetální (kongenitální) hypotyreóza** – stav dítěte je závislý na dostatečné dodávce tyroxinu od matky

# Kongenitální hypotyreóza

- **Definice** : nedostatek TH nebo jejich využití perif. tkáněmi během prenatálního období
- **Formy** :

## Tranzientní KH endemická *primární*

- různě těžký stupeň poškození vývoje CNS u novorozence je nevratný
- Následek **jodového deficitu matky a plodu** během těhotenství (oblasti s ID populace → kretenizmus, endemická kognitivní dysfunkce ).

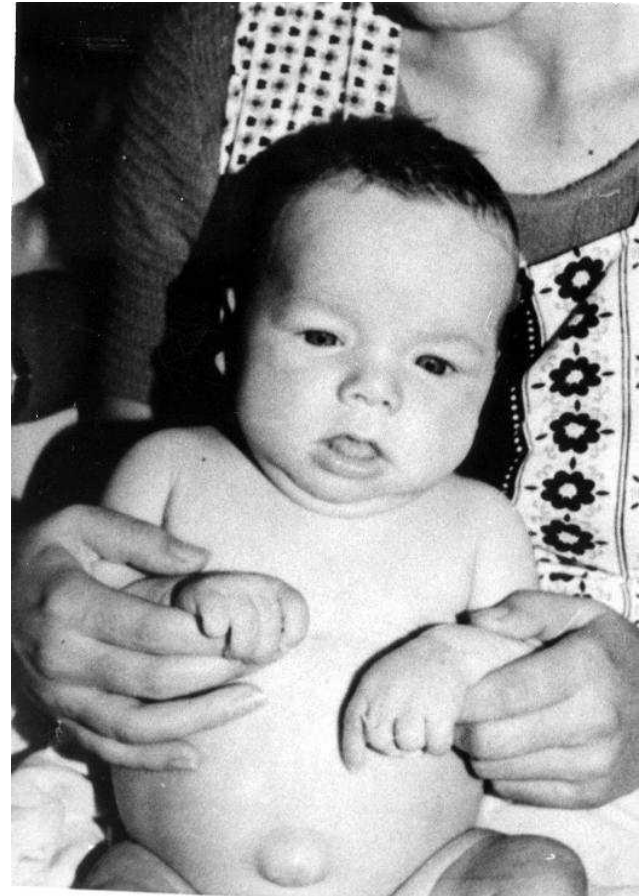
## Tranzientní KH sporadická *primární*

- ↑↑↑ **ATA matky** - vzácněji



# Rozvoj symptomů u neléčené KH

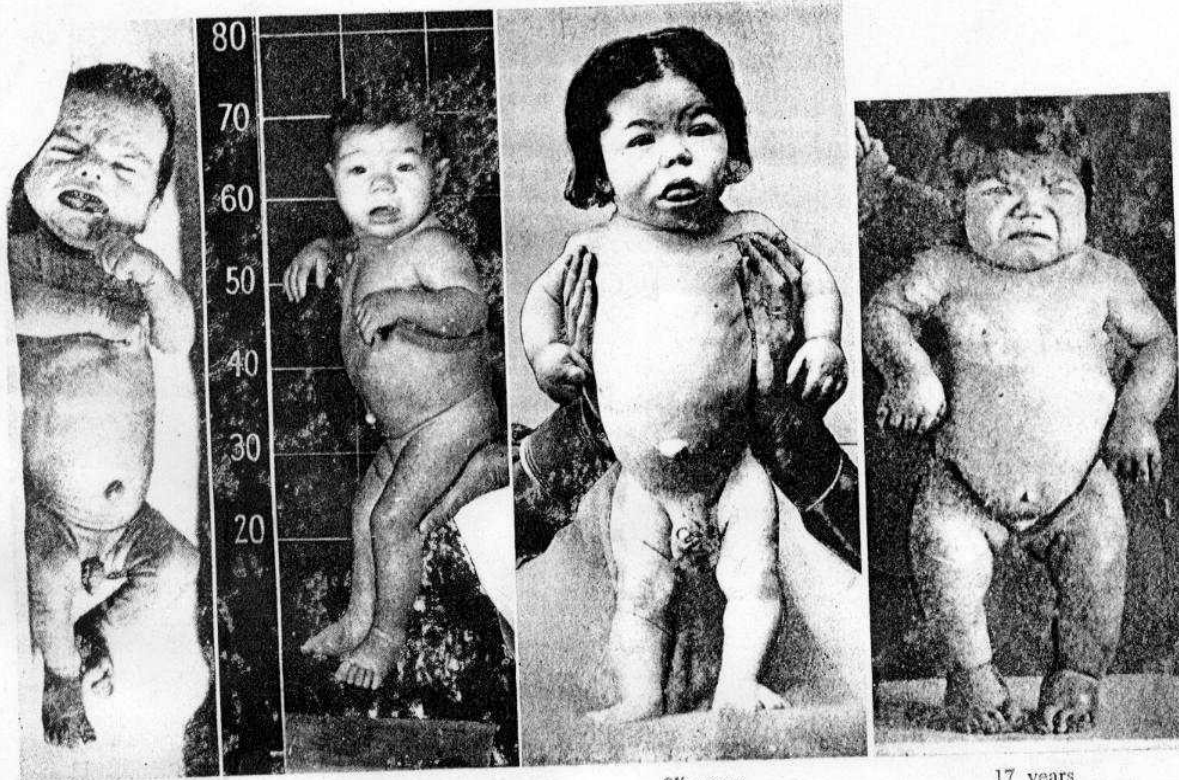
- Novorozenecké období:
  - Prolongovaný ikterus neonatorum
  - Perzistentní zadní fontanela
- Kojenecký věk
  - Makroglosie
  - Prosáknutí podkoží
  - Porucha příjmu potravy
  - Hernie
  - Zácpa
  - Svalová hypotonie
  - Porucha růstu
  - Letargie
  - Chraplavý hlas (horse cry)
  - Porucha kostního a zubního zrání



Z archivu Prof. Hníkové

# TYPICAL UNTREATED CRETINS

Characteristics Becoming More Obvious with Advancing Age



5 months

11 months

2½ years

17 years  
Height age: 18 mos.

Four patients of different ages who show characteristic signs of cretinism. All had grayish circulatory mottling and decreased temperature of skin. Note the puffiness of features, thick tongue, and loose redundant skin. These myxedematous signs cause the grotesque, ugly appearance which is not encountered in all cretins.

NOTE that the features remain infantile and growth is retarded so that the patients seem more and more abnormal as they grow older.

CHAPTER VI—FIGURE 11

ATLAS of CLINIC. ENDOCRIN. [LISSE A.B., ROBERTO F., -1962 St Louis]

# Permanentní sporadická KH

- Periferní, primární:
  - Dysgeneze (65%): morfologické poruchy vývoje šž
  - Dyshormonogeneze (30%): poruchy syntézy TH
  - Rezistence periferních tkání k TH (vzácně): spojeno s  $\uparrow$ TSH,  $\uparrow$ T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>
- Centrální, sekundární/terciální:
  - Velmi vzácně
  - Možná homozygotní mutace genu pro TSH ( $\beta$  podjednotka)

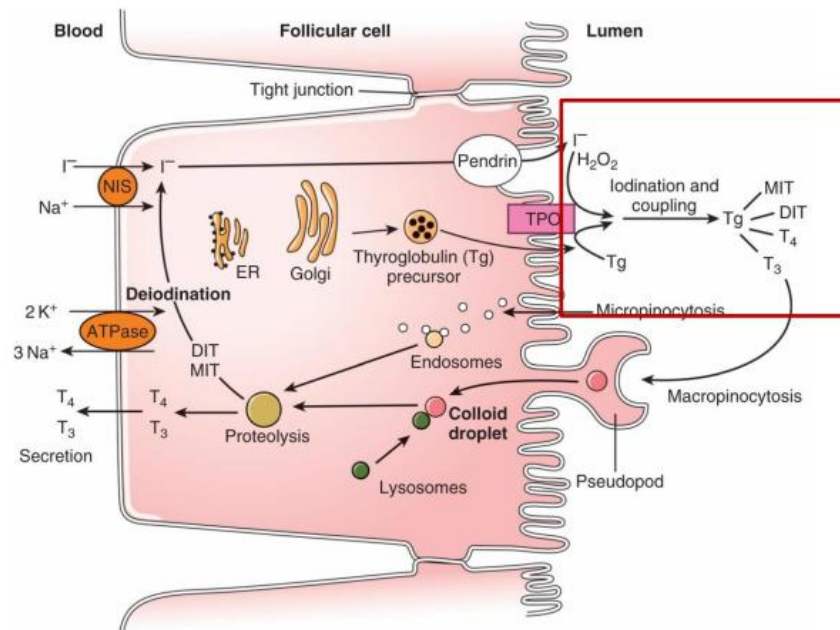


## DYSGENEZE

Receptor pro TSH	Variabilní (hypo, atyreóza)	
TTF-1 (transkripční tyroidální faktor), NKX2.1	hypoplazie	Plíce – deficit surfaktantu Možek – pit. Cysty, ataxie
TTF-2 Bamfortův syndrom Sestup šž (FOXE1)	Ektopie, hypoplazie	Poruchy střední čáry (rozštěp rtu, patra, atrezie choan)
NKX2.5	Hemityreóza, ektopie, cystická malformace	
PAX8 diferenciacie folikulárních b.	Ektopie, hypoplazie, hemityroidea	Malformace ledvin kryptorchismus

## DYSHORMONOGENEZE

TPO (přenos AR, AD) THOX 2	struma	
Pendrin (Pendredův syndrom)	Struma euf., hypof.	CNS – kochlea, hluchota, porucha membranozního labyrintu
DEHAL (dehalogenáza	struma	
Tyreoglobulin	Struma, hypofunkce	
NIS (natrium-jodidový symportér)	Struma postnatálně	



# Sekundární/terciální KH

- **Hypofyzární** – mutace genu pro:
  - rTRH-beta podj. → deficit TSH produkce
  - transkr. fakt. → mírná hypotyreóza, multihormonální insuficience
  - TF Prop -1 ( GH,TSH,PRL,FSH,LH)
  - TF LHX -3
- **Hypotalamické:**
  - TRH-beta podj. – těžká hypotyreóza

# Skríning KH – stanovení TSH

- Odběry suché krevní kapky 48-72 hod. p.p.
- sekundární screening: 10-14 den p.p.
  - U dětí s por. hm pod 1500g
  - U dětí se závažným onemocněním (děti na novorozeneckém JIP)
  - Po zvýšené jodové expozici (jod. antiseptika)
  - Po léčbě dopaminem
  - Odběr vždy před výměnnou transfuzí
- následná péče - skríning VVV
- Incidence 1:4320
- Pohlaví 2:1 (více dívek)
- Léčba tyroxinem do 14. dne



# Substituce hypotyreózy

Věk	L-T4 ug/kg/den
novorozenci	10-15
kojenci	8-10
Předškoláci (1-6 let)	5-8
Školáci (6-12 let)	2-4
Adolescenti (nad 12 let)	2-3

# Neonatální tyreotoxikóza (NTX)

- **Permanentní** – vzácně
  - Mutace genu rTSH, aktivační mutace alfa podjednotky G proteinu
- **Transientní** - transplacentárně přecházející protilátky proti TSH receptoru
  - 3-12 týdnů – 5 měsíců p.p.
  - Mortalita až 25%!
- **Následky:**
  - **plod** – kraniosynostoza, mikrocefalie, růstová retardace, struma, tachykardie
  - **Novorozenec** – neprospívání, neklid, insuficience srdeční, tachykardie
- **Léčba:** tyreostatika, digitalizace, kortikoidy, jodid (Lugolův roztok),

# Tyreopatie v dětském věku

- Struma

- Jodopenická struma

- Autoimunní

- Juvenilní lymfocytární tyroiditis

- Juvenilní tyreotoxikoza GB



- Tyreoidální nudozity



# Doporučení dle WHO, UNICEF 2001

Věk	Doporučený příjem jodu ug l/den	Jodurie (výdej jodu močí ug l/L
Těhotné, kojící	200	150
novorozenci	90	180-220
Děti 6-36 měs.	90	100-200
Děti 6-12 let	120	100-200
adolescenti	150	100-200
dospělí	150	100-200



# Vyšetření štítné žlázy

stupeň O. - nezvětšena

I. - záklon hlavy : **A** - palpačně, **B**- vizuálně přítomna

II. - normální pozice hlavy - viditelná

III. - vzdálenost 10 m - viditelná



# Autoimunní tyreopatie u dětí a dospívajících

- **Hypertrofické** varianty:
  - Juvenilní lymfocyt. tyreoiditida -Hashimoto (JLT)
  - Juvenilní Graves Basedowova choroba(JGD)
  
- **Atrofická** varianta:
  - Atrofická tyreoiditida - velmi vzácně u dětí

# AIT

- Může být spojena s jinými autoimunitními nemocemi
- Kombinace s T1DM
- **APS I.** (Adisonova choroba, hypoparatyreoza, mukokutánní kandidóza)
- **APSII.**
  - Schmidtův sy. (AIT, Adisonova chor.)
  - Carpenterův sy. (AIT, T1DM, Adisonova chor.)

# AIT

- Etiologie – genetické (HLA II.třídy, CTLA-4)
- Negenetické vlivy
  - Endogenní faktory – častěji u žen
  - Nižší PH – vyšší riziko AIT v dospělosti
  - Infekce – viry
  - Prostředí
    - vysoký příjem jodu (vliv na vývoj a funkci imunitních buněk)
    - Kouření
    - Ozáření radioaktivními látkami

# AIT – získaná hypotyreóza

- Facies hypotyreoidea (oteklá tvář)
- Periorbitální edém
- Fyzická, mentální letargie
- Nápadní zhoršení školního prospěchu
- Růstová retardace (zástava růstu)
- Přibývání na váze (obezita)
- Porucha lipidového metabolismu
- Svalová slabost
- Zimomřivost
- Bledost kůže a sliznic (makrocytární anemie)
- Suchá kůže (chronický ekzém)
- Perikardiální výpotek
- struma



Age 14  
BEFORE TREAT.

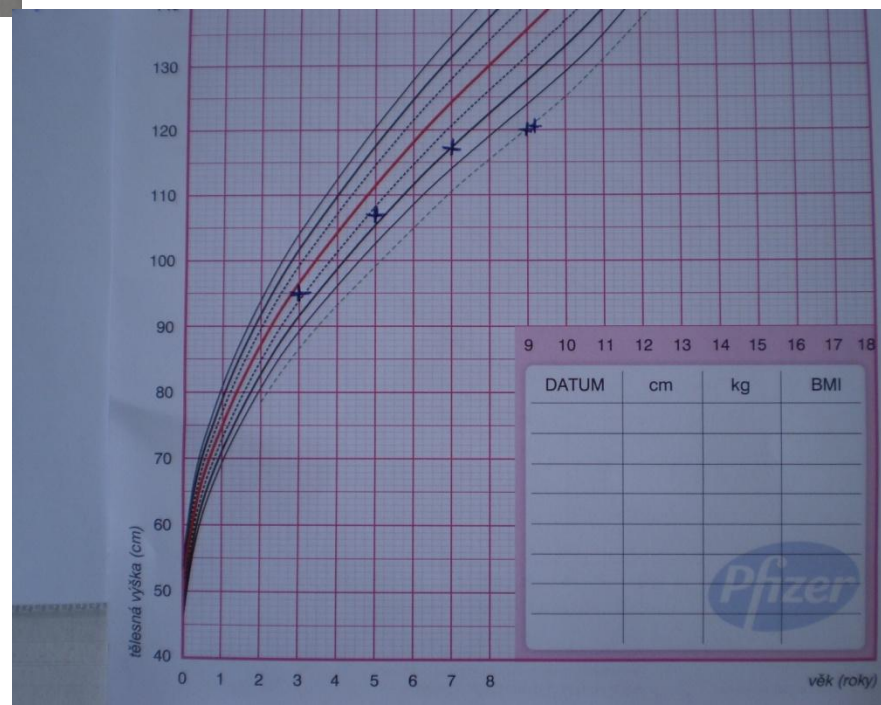


Age 14 1/2

HYPOTHYROIDISM

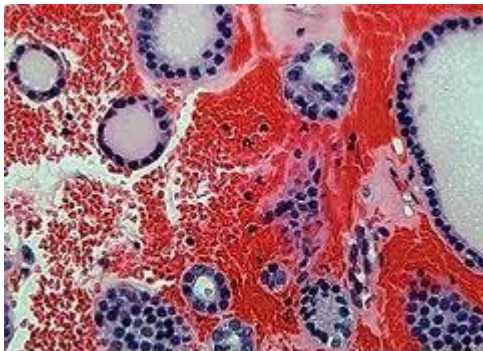


Z archívu Prof. Lebla

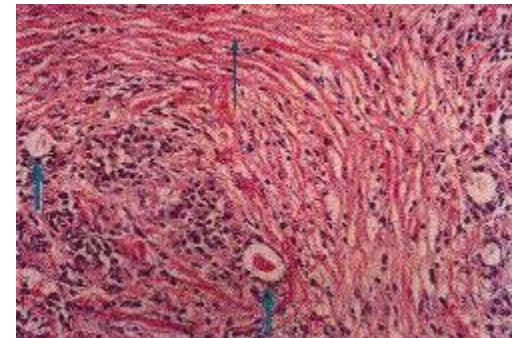


# Juvenilní lymphocytální thyroditis (AIT), Hashimoto

- Prevalence 2 - 5 % v prepubertálním věku
- 9-10 x víc u dívek
- Projevy :
  - struma
  - thyroideální funkce :
    - Eu-funkční 60%
    - transienční hyper-funkční 10% (destrukce folikulárních buněk vede k vymývání TH do oběhu)
    - Hypo-funkční (hypotyreoza) 30%, častěji subklinická – fT4 v normě, zvýšené TSH)



Histologie normální štítné žlázy.  
Foto: pixcam.com





# AIT – diagnóza a léčba

- **Diagnóza:**
  - fT4, TSH
  - Autoantilátky (anti TPO, anti hTG, TRAK), je možná i forma s negativními Ab
  - Palpace šž
  - UZ šž, event. FNAB
  - ECHO
- **Léčba:**
  - Vždy při hypotyreoze (TSH nad 4,5): **L-thyroxin**
  - Vždy při hypertyreoze: tyreostatika (**Carbimazol**) - většinou přechodně
- **Prognóza:** vazivovatění, hypo-funkce
  - v 5% spontánní vymizení nemoci



[www.ulekare.cz](http://www.ulekare.cz)



# Juvenilní Graves-Basedowova chor. JGB

- 99 % hypertyreozu v dětství, 2-5% všech tyreopatií
- 8x více u dívek
- Infiltrace št ž lymfocyty (T, B b) → produkce stimulačních Ab proti TSH receptoru (TRAK, rTSH-Ab)
- → stimulace receptorů na folikulárních buňkách a zvýšená sekrece TH → hypermetabolismus
- Remise se střídá s relapsy

## Projevy:

- **Hypermetabolismus** (100%, hubnutí, průjem, pocení, neklid)
- **Tachykardie** (100%, s hypertenzí)
- **Struma** (75%, velikost št ž je marker úspěchu konzervativní léčby)
- **orbitopatie** (60%, jen vzácně maligní)



Obrázek z [www.doma.nova.cz](http://www.doma.nova.cz)

# JGB



- Laboratorní diagnóza:
  - fT4, TSH, anti TPO, anti hTG, TRAK, SHBG, T3
  - TRAK ↑↑ u 90 %, antiTPO ↑ u 80 %, antihTg↑ u 75 %
  - UZ
- Farmakoterapie
  - Inhibice syntézy TH :
    - Carbimazol 0,5 mg/kg/den ( 3 x denně)
    - Tyrozol (thiamazol) 0,3-0,5 mg/kg/den (1-2x/denně)
  - Periferní dejodace: Propycil 5 mg/kg/den
  - Beta blokátory
- Chirurgie: totální thyreoidektomie následovaná substitucí tyroxinem
- Radiojod: destrukce žlázy, v dětství vzácně

# Nodozní struma



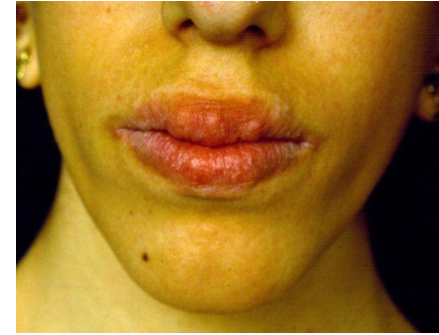
- Benigní: (cca 70%)
  - Multinodulární struma (AIT)
  - Solitární uzel - v 70% *cysty, benigní adenom*
- MALIGNÍ UZEL (cca 30%)!!!  
chlapci: dívky = 1:2, eutyroidní (vzácně hypertyreóza s mikrokarcinomem)
  - **histologie**: většinou **diferencovaný papilární** nebo **folikulární karcinom**,
  - **léčba** : totální TE + odstranění spádových uzlin, radioablace rezidua šž, substituce TH a suprese TSH
  - **dispensarizace** celý život – hladiny tyreoglobulinu
  - **Prognóza** dobrá
  - **Medulární karcinom** - z parafolikulárních C buněk -
  - **Metastázy** z jiných nádorů

Obrázek z [www.doplnek.com](http://www.doplnek.com))



# Medulární karcinom

- z **parafolikulárních C buněk**
- sporadický (75%) a **familiární (25%)** - AD dědičnost
- specifický Tu **marker** : Tyreokalcitonin (sensitivity ↑ s Ca a pentagastrinem)
- **FMTC only** – familiární výskyt medulárního ca
- **MEN (multiple endocrine neoplasia)2A**
  - **Medulární ca**, adenom příštítného tělíska, feochromocytom
- **MEN 2B**
  - **Medulární Ca**, mukokutánní neurofibrom -marfanoidní habitus
- **PREVENCE !!!** –
  - Genetické vyšetření – mutace v **RET proto- onkogenu**
  - **Do 5 let života** → profylaktická tyreoidektomie u dětí s mutací (ve známých rodinách)
  - Cíl: prevence rozvoje nádoru
  - **Sledování**: substituce L-T4, hladiny tyreokalcitoninu



MEN2B

Italian Journal of Pediatrics 2012;38:9