

## KONGENITALNI HIPOTIREOIDIZAM NOVOROĐENČADI HOSPITALIZIRANE U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI KBC SPLIT OD SIJEČNJA 2009. DO PROSINCA 2018. GODINE

PETRA DURAN\*

*Cilj: prikaz učestalosti i epidemiološke karakteristike dojenčadi s dijagnozom kongenitalnog hipotireoidizma u razdoblju od 10 godina, od siječnja 2009. do prosinca 2018. godine, u Klinici za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.*

*Ispitanici i metode: retrospektivno smo analizirali podatke iz medicinske dokumentacije.*

*Rezultati: u razdoblju od 10 godina, od siječnja 2009. do prosinca 2018. godine u KBC-u Split liječeno je 35 novorođenčadi i dojenčadi s dijagnozom kongenitalnog hipotireoidizmom. Muškog spola je bilo 17 (48,57%) dojenčadi, a 18 (51,43%) ženskog spola. Specifični fizikalni simptomi i znakovi bolesti: grube crte lica 4 (11,43%), makroglosija 4 (11,43%), pupčana hernija 5 (14,43%), hiperbilirubinemija 9 (25,71%), poremećaj izgleda kože (osim žutice) 6 (17,14%), hipotonija 7 (20%). Nespecifični simptomi i znakovi za bolest: pridružene srčane greške 13 (37,14%), kromosomopatije 14 (40%), od čega sindroma Down 12 (34,29%) dojenčadi. Specifični i nespecifični simptomi su vodeći uzrok hospitalizacije 62,85%, a novorođenački probir (37,15%). Prosječno vrijeme hospitalizacije iznosi 25,09 dana, a vrijeme od rođenja do početka uzimanja terapije medijan iznosi 25 dana.*

*Rasprava i zaključak: kongenitalni hipotireoidizam zahtjeva hospitalizaciju zbog utvrđivanja razine hormona štitnjače u krvi oboljelih, uključivanju terapije i praćenju rasta i razvoja novorođenčeta. Medicinske sestre provode edukaciju roditelja, kako pravilno i u kojim otopinama otopiti lijek i kada je najbolje vrijeme davanja lijeka i pružaju emocionalnu potporu roditeljima.*

Deskriptori: KONGENITALNI HIPOTIREOIDIZAM, NOVOROĐENČAD, HORMONI ŠTITNJAČE

### UVOD

Kongenitalni hipotireoidizam je nedostatak hormona štitnjače pri rođenju (1). Nedostatak hormona štitnjače pri rođenju najčešće je uzrokovan problemom razvoja štitne žlijezde (disgeneza) ili poremećajem biosinteze hormona štitnjače (dishormonogeneza) koja dovodi do gušavosti. Konge-

---

\*Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Adresa za dopisivanje:  
Petra Duran  
Klinika za dječje bolesti, KBC Split  
21000 Split, Spinčićevo 1  
E-mail: petradure@hotmail.com

nitalna hipotireoza se svrstava na trajnu i prolaznu, a dijeli se na primarnu, sekundarnu i tercijarnu. Disgeneza štitnjače čini 85% trajne, primarne kongenitalne hipotireoze, dok urođene pogreške biosinteze hormona štitnjače čine 10-15% slučajeva (1). Sekundarna ili središnja kongenitalna hipotireoza je rezultat nedostatka hormona za stimulaciju TSH, ali češće je povezan s nedostatkom hormona hipofize i dio je kongenitalnog hipopituitarizma. Kongenitalni hipotireoidizam klasificira se kao trajni i prolazni. Oporavak štitne žlijezde se obično javlja u prvih nekoliko mjeseci ili do prve godine života.

### Epidemiologija

Incidencija pojavnosti kongenitalne hipotireoidizma je između 1:2000 do 1:4000 novorođenih (1). Prije početka programa probira novorođenčadi, učestalost kongenitalnog hipotireoidizma bila je 1:7000 do 1:10000 (1). Prolazna kongenitalna hipotireoza je češća u Europi (1:100) nego u Sjedinjenim Državama (1:50.000) (2). S pojavom probira porastao je broj novootkrivene novorođenčadi s tom dijagnozom, 1:3000 do 1:4000 (3). Incidencija pojavnosti ovisi o geografskom položaju. Istraživanja provedena u SAD-u pokazala su povećanje kongenitalnog hipotireoidizma s 1:4094 u 1987. na 1:2372 u 2002. (4). Razlog povećanju nije jasan, ali moguće objašnjenje može biti u strategiji testiranja. Nekoliko američkih programa izvijestilo je o većoj učestalosti u azijskoj, indijanskoj i latino populaciji, a niže u američkoj crnoj populaciji u usporedbi s bijelom populacijom. Programi probira razvijeni su u Kanadi, Sjedinjenim Državama, dijelovima Meksika, zapadnoj Europi, Japanu, Australiji, Novom Zelandu i Izraelu, a razvijaju se u dijelovima mnogih zemalja istočne Europe, Azije, Južne Amerike i Afrike. Procjenjuje se da je od 127 milijuna ljudi u svijetu, 25% je podvrgnuto skriningu radi urođenog hipotireoidizma. Stoga je važno da kliničari prepoznaju i liječe poremećaj.

### Simptomi

Spori razvoj kliničkih simptoma, zajedno s važnošću ranog liječenja, doveo je do provedbe rasprostranjenog probira novorođenčadi (3). Klinička slika je često suptilna ili se uopće ne primijeti kod rođenja. Simptomi koji se javljaju su prekomjerno spavanje, teškoće pri hranjenju, opstipacija, produžena žutica. Produžena žutica se javlja zbog nezrelosti jetrene glukuronil transferaze (5, 6). Jedna trećina ima porođajnu masu veću od devedesetog percentila (5). Hormoni štitnjače su također važni u formiranju i sazrijevanju kostiju, što može dovesti do široke stražnje fontanele veće od 5 mm (7, 8). Fizikalnim pregledom uočavaju se grube crte lica, široka stražnja fontanela (>5mm), makroglosija, hladna i suha koža, miksedem lica, bljedilo, hiperbilirubinemija, distendiran trbuh s pupčanom kilom i hipotonija.

### Dijagnoza

U zemljama u kojima se provodi program probira novorođenčadi, novorođenčad s kongenitalnim hipotireoidizmom dijagnosticira se nakon detekcije probirnog testa unutar 2-4 tjedna života. Dijagnoza se potvrđuje pronalaženjem povišenog serumskog TSH i niskog T4 ili razine slobodnog T4 (fT4). Drugi testovi za dokazivanje, ali liječenje može započeti i bez ovih testova, su skeniranje radionukleotida štitnjače, sonografija štitne žlijezde ili određivanja tiroglobulina u serumu.

### Testovi novorođenačkog probira

Uzorak koji se koristi za testove probira novorođenčeta je krv iz pete - prikuplja se na posebnim karticama s filtre papirom. Uzorak se rutinski prikuplja između dva i pet dana starosti (ili pri otpustu iz bolnice, ako se to dogodi kasnije); neki programi koriste krv iz pupkovine za pro-

bir (1). Kartice sa filter papirom se zatim šalju u centralizirani laboratorij za ispitivanje. U Hrvatskoj je s novorođenačkim probirom krenuto 1986. godine, a u svijetu je krenulo 1962. godine.

#### Potvrđni test seruma štitnjače

Nakon što je novorođenče otkriveno testom probira štitnjače, treba ga odmah pozvati na pregled, a za potvrdu treba uzeti uzorak krvi. Potvrđni serum je testiran na TSH i bilo slobodni T4 ili ukupni T4, te T3. Važno je usporediti serumske rezultate s referentnim rasponom za dob. Nalaz povišene razine TSH u serumu i niskog slobodnog T4 ili ukupnog T4 potvrđuje dijagnozu primarnog hipotireoidizma. Nalaz povišenog TSH u serumu s normalnim slobodnim T4 ili ukupnim T4 u skladu je s subkliničkom primarnom hipotireozom. Zbog povezanosti razvoja mozga s optimalnim koncentracijama hormona štitnjače preporučujemo liječenje djece s subkliničkom hipotireozom.

#### Liječenje

Kongenitalni hipotireoidizam je jedan od najčešćih uzroka mentalne retardacije. Istraživanja su pokazala da je vrijeme terapije ključno za neurološki ishod. Doista, postoji inverzni odnos između kvocijenta inteligencije (IQ) i dobi pri dijagnozi (9, 10). Čak i kada se dijagnosticira rano, neurološki ispadi mogu se javiti ako se liječenje ne provodi u prve dvije do tri godine života (11).

Levotiroksin je lijek izbora. Preporučenu početnu doza levotiroksina odredili su Američka pedijatrijska akademija (AAP) i Europsko društvo za dječju endokrinologiju (ESPE) koja iznosi 10-15 mcg/kg dnevno (12). Ciljevi liječenja su brzo podizanje serumskog T4 poviše 130 nmol/L (10 ug/dl) i normaliziranje serum-

skog TSH. Serumski TSH i fT4 treba mjeriti svakih 1-2 mjeseca u prvih 6 mjeseci života i svakih 3-4 mjeseca nakon 6 mjeseca života. Istraživanja su pokazala da se kod dojenčadi koja su počela s terapijom nakon 30 dana života mogu pojaviti manji neurokognitivni ispadi na nižim dozama levotiroksina nego što se trenutno preporučuje, te u one dojenčadi s težom hipotireozom. Lijek se smije miješati sa majčinih mlijekom, adaptiranim pripravkom ili vodom. Kontraindicirano je miješati sa sojinim formulama jer utječe na apsorpciju lijeka. Produljena izloženost toplini može smanjiti učinkovitost tablete.

Američka pedijatrijska akademija preporučuje sljedeći raspored praćenja (13). U dva i četiri tjedna nakon početka liječenja levotiroksinom. Svakih 1-2 mjeseca tijekom prvih 6 mjeseci života. Svaka 3-4 mjeseca između 6 mjeseci i 3 godine. Svakih 6-12 mjeseci nakon toga do rasta četiri tjedna nakon promjene doze. Češće ako su rezultati nenormalni ili se sumnja na nepoštivanje doze.

#### CILJ

Cilj ovog istraživanja je prikaz epidemioloških karakteristika dojenčadi s dijagnozom kongenitalnog hipotireoidizma u razdoblju od 10 godina, od siječnja 2009. do prosinca 2018. godine, koja su hospitalizirana dulje od 72h u Klinici za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

#### ISPITANICI I METODE

Prilikom izrade ovog rada retrospektivno smo analizirali podatke iz medicinske dokumentacije. U izradu rada su uključena novorođenčad i dojenčad kojim je tijekom boravka dokazan hipotireoidizam i uveden levotiroksin u terapiju na Klinici za dječje bolesti, KBC Split.

## REZULTATI

U razdoblju od 10 godina, od siječnja 2009. do prosinca 2018. godine u KBC- u Split liječeno je 35 novorođenčadi i dojenčadi s dijagnozom kongenitalnog hipotireoidizmom. Muškog spola je bilo 17 (48,57%) dojenčadi, a 18 (51,43%) ženskog spol, čime smo potvrdili da je i kod nas nešto veća zastupljenost ženskog spola. Razlog hospitalizacije ipak nije bio, kako je očekivano zbog provođenja novorođenačkog probira (37,15%), već zbog simptomatskih značajki (62,85%), a što je ponajviše razlogom velikog udjela novorođenčadi sa sindromom Down 12 (34,29%) i subkliničkim hipotireoidizmom. Specifični fizikalni simptomi i znakovi bolesti: grube crte lica 4 (11,43%), makroglosija 4 (11,43%), pupčana hernija 5 (14,43%), bilirubinemija 9 (25,71%), poremećaj izgleda kože (osim žutice) 6 (17,14%), hipotonija 7 (20%). Nespecifični simptomi i znakovi za bolest: pridružene srčane greške 13 (37,14%), kromosopatije 14 (40%), od toga sindroma Down 12 (34,29%) dojenčadi. U jednom američkom istraživanju kao i kod nas uočena je velika pojava srčanih oboljenja, ako izuzmemo veliku pojavnost kod djece sa sindromom Down.

Srednja dob majki koje su rodile dijete sa kongenitalnim hipotireoidizmom 29,35±/5,4. U američkom istraživanju je dokazano da je starija životna dob majke povezana s kongenitalnim hipotireoidizmom, dok u našem istraživanju tek 1 majka je iznad 40 godina (3,71%), a veći udjel je majki između 20-29 godina (51,85%). Prosječno trajanje hospitalizacije je 25,09 dana, najmanje dana koje je proveo dojenče na odjelu je 3 dana, a najviše 167 dana. Od rođenja do uvođenja terapije srednja vrijednost je 46,12 dana, a medijan je 25 dana. Prevalencija je novorođenčadi čija je rodna masa veća od 2500 grama, čak njih 25 (73,53%). Nismo dobili značajnu razliku djece koja su rođena prije 37 tjedna gestacije 11 (32,35%), rođenih u predviđenom

terminu 37-40 tjedna gestacije 11 (32,35%) i onih gestacijske dobi veće od 40 tjedna trudnoće 12 (35,3%). Uzimanjem krvi za potvrdni test dobivamo povišene rezultate TSH kod 30 novorođenčadi (85,72%), slijede ga smanjene vrijednosti T4 u 28 novorođenčeta (80%).

## RASPRAVA/ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju su prikupljene epidemiološke karakteristike novorođenčadi hospitalizirane s kongenitalnim hipotireoidizmom na Klinici za dječje bolesti, KBC Split. Sva novorođenčad liječena su na Odjelu za bolesti novorođenčadi, dojenčadi i bolesti metabolizma, izuzev jednog novorođenčeta koje je zbog životno ugroženog stanja s Odjela premješten u Jedinicu intenzivne njege djece. Veći broj novorođenčadi hospitalizirano je zbog simptoma bolesti - 62,85%, nego zbog novorođenačkog probira - 37,15%. Više su oboljela ženska dojenčad (51,43%).

U drugim istraživanjima su također više zastupljena novorođenčad s rodnom masom većom od 2500 grama, u našem istraživanju čak 73,53%, s najvećom rodnom masom od 4230 grama. Značajno je istaknuti hiperbilirubinemiju koja je bila prisutna u 25,71% novorođenčadi. Od nespecifičnih znakova bolesti velika je pojavnost kod novorođenčadi sa sindromom Down 34,29% i pridruženih srčanih grešaka 37,14% što je opisano i u svjetskoj literaturi. Tijekom hospitalizacije u Klinici za dječje bolesti preživjela su 34 novorođenčeta, a 1 novorođenče je preminulo zbog životno ugrožavajućih stanja i dijagnoza koje su bile prisutne kod njega.

Kongenitalni hipotireoidizam zahtjeva hospitalizaciju zbog utvrđivanja razine hormona štitnjače u krvi oboljelih, uključivanju terapije i praćenju rasta i razvoja novorođenčeta. Razlog hospitalizacije su i druge bolesti zbog kojeg su primljeni na bolničko liječenje. Zbog nespecifične

kliničke slike trebaju stalni nadzor i kontrole krvi prema shemi kontrole. Medicinske sestre provode edukaciju roditelja, kako pravilno i u kojim otopinama otopiti lijek i kada je najbolje vrijeme davanja lijeka. Važno je pružiti emocionalnu podršku roditeljima dok su djeca hospitalizirana, objasniti važnost i dobiti primjene lijeka za njihovo novorođenče i njegov daljnji razvoj.

#### LITERATURA

1. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. 2010 Jun 10. In: Orphanet Journal of Rare Diseases; Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-17>.
2. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J: Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *ClinEndocrinol(Oxf)* 2005; 62 (4): 444-8.
3. Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *JPediatr* 1983; 102 (5): 653-4.
4. Harris KB, Pass KA: Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *MolGenetMetab* 2007; 91 (3): 268-77.
5. LaFranchi SH: Hypothyroidism. *PediatrClinNorth Am* 1979; 26 (1): 33-51.
6. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *ArchDisChild* 1992; 67 (1): 87-90.
7. Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VK, Compston JE: The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21 (2): 137-42.
8. Murphy E, Williams GR: The thyroid and the skeleton. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2004; 61 (3): 285-98.
9. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K: Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BrMedJ (ClinResEd)* 1984; 289 (6453): 1171-5.
10. LaFranchi SH, Austin J: How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *JPediatrEndocrinol* 2007; 20 (5): 559-78.
11. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM: Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *JPediatr* 2005; 147 (6): 768-74.
12. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH: Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *JPediatr* 2002; 141 (6): 786-92.
13. American Academy of Pediatrics. Rose SR. Section on Endocrinology and Committee on Genetics ATABRPHC 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 (6): 2290-303.

## Summary

### CONGENITAL HYPOTHYROIDISM OF NEWBORNS HOSPITALIZED IN UNIVERSITY HOSPITAL CLINIC OF SPLIT, FROM JANUARY 2009 TO DECEMBER 2018

*Petra Duran*

*Objective: To describe the incidence of epidemiological characteristics of infants with diagnosis of congenital hypothyroidism over a period of 10 years, from January 2009 to December 2018, in University Hospital Clinic of Split.*

*Respondents and methods: we analyzed data from medical records retrospectively.*

*Results: In the period of 10 years, from January 2009 to December 2018, KBC Split treated 35 newborns and infants with a congenital hypothyroidism diagnosis. There was 17 (48.57%) of male infants and 18 (51.43%) of female sex. Specific physical symptoms and signs of the disease: rough facial features 4 (11.43%), macroglossia 4 (11.43%), hiatal hernia 5 (14.43%), bilirubinemia 9 (25.71%), skin disorder (except jaundice) 6 (17.14%), hypotonia 7 (20%). Non-specific symptoms and signs for the disease: associated heart failure 13 (37.14%), chromosomopathies 14 (40%), of which Down syndrome 12 (34.29%) infants. Specific and non-specific symptoms are the leading cause of hospitalization 62.85%, and newborn screening (37.15%). Average hospitalization time is 25.09 days, and from birth to the beginning of the median therapy is 25 days.*

*Discussion and conclusion: Congenital hypothyroidism requires hospitalization due to the determination of thyroid hormone levels in the blood of the patients, the inclusion of therapy and monitoring of growth and development of newborns. Nurses are educating parents about how and in which solution properly dissolve the drug, and when it is the best time to give it. They also provide emotional support to the parents.*

Descriptors: CONGENITAL HYPOTHYROIDISM, NEWBORNS, TSH, T4, T3