

JAK ROZPOZNAĆ I LECZYĆ WTÓRNĄ NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY?

Opracowanie:

dr hab. n. med. Aleksandra Gilis-Januszewska, prof. UJ

prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Centralna niedoczynność tarczycy (CNT) (wtórna niedoczynność tarczycy) jest spowodowana niewystarczającą stymulacją TSH (ang. *Thyroid Stimulating Hormone*) u osoby z prawidłową tarczycą ze względu na nieadekwatne wydzielanie lub działanie hormonu uwalniającego TSH – TRH (ang. *Thyrotropin-Releasing Hormone*) i / lub TSH. CNT jest zwykle powiązana z niedoczynnością innych osi przysadkowych.

Około 50% przypadków CNT jest spowodowana przez guzy przysadki, podczas gdy czaszkomogłaki są najczęstszą przyczyną pozasiodłową choroby, głównie u dzieci.

Częstość występowania CNT może dotyczyć ponad 40% makrogruczolaków przysadki przed zabiegiem i około 60% przypadków po zabiegu neurochirurgicznym.

CNT rozwija się u około 65% pacjentów, którzy przebyli radioterapię z powodu guzów mózgu. Coraz częściej CNT, jako część wieloosiowej niedoczynności przysadki rozpoznawana jest u pacjentów po pourazowym uszkodzeniu mózgu (ang. *Traumatic Brain Injury*), które są wynikiem wypadków komunikacyjnych, urazów i kontaktowych sportów walki (np. kick boxing, tajski boks) z powtarzającymi się małymi urazami głowy. W niniejszym artykule powołujemy się na aktualne Kliniczne Zalecenia Diagnostyki i Leczenia Niedoczynności Przysadki u Dorosłych opublikowane przez *Endocrine Society*.

Objawy i rozpoznanie

Objawy CNT są podobne do objawów pierwotnej niedoczynności tarczycy, obejmują senność, zmęczenie, brak napędu, poczucie zimna, suchość skóry, przyrost masy ciała związany z zatrzymaniem płynów. Jednak ze względu na współwystępowanie niedoczynności innych osi przysadkowych objawy często nakładają się na siebie i mogą stanowić problem diagnostyczny. W tabeli nr 1 podano kliniczną manifestację centralnej niedoczynności tarczycy do różnicowania z objawami wynikającymi z niedoczynności innych osi przysadkowych.

Staranny wywiad uwzględniający objawy ogólne, powikłania, zaburzenia miesiączkowania, płodności/libido, pytanie o bóle głowy, zaburzenia widzenia w skojarzeniu z interpretacją badań laboratoryjnych jest konieczny w rozpoznaniu choroby.

Diagnostyka

W trakcie diagnostyki CNT konieczne jest oznaczenie w surowicy zarówno stężenia fT4 jak i TSH.

Stężenie fT4 poniżej zakresu wartości referencyjnych w połączeniu z niskim, normalnym lub lekko podwyższonym TSH w przebiegu choroby przysadki zwykle potwierdza diagnozę.

W przeciwieństwie do pierwotnej niedoczynności tarczycy, stężenia TSH i fT4 nie korelują ze sobą, w związku z tym klinicyści nie mogą oznaczać wyłącznie stężenia TSH w diagnostyce lub monitorowaniu CNT.

Niskie stężenie TSH w CNT ale, jak wspomniano powyżej, również prawidłowe lub nieznacznie podwyższone, może odzwierciedlać zmniejszone 24-godzinne wydzielanie i zmienioną bioaktywność przy względnie zachowanej immunoaktywności.

W diagnostyce CNT sugeruje się, aby nie stosować dynamicznego testu wydzielania TSH.

U pacjentów z chorobami przysadki i stwierdzonym niskim prawidłowym stężeniem fT4, należy podejrzewać łagodną CNT wtedy, gdy obecne są objawy kliniczne niedoczynności lub jeśli w trakcie obserwacji dojdzie do obniżenia się fT4 o 20% lub więcej i sugeruje się rozpoczęcie leczenia L-tyroksyną (L-T4).

Centralna niedoczynność tarczycy często towarzyszy niedoczynnościom innych osi przysadkowych, dlatego przy jej podejrzeniu konieczna jest kontrola funkcji przysadki z oznaczeniem rannego kortyzolu, IGF-1, PRL, a w przypadku jej klinicznego podejrzenia przeprowadzenia diagnostyki w kierunku moczówki prostej. Dla oceny funkcji osi nadnerczowej często konieczne jest wykonanie testów dynamicznych z kortykotropiną lub CRH.

Leczenie

W leczeniu CNT zaleca się stosowanie L-T4 w dawkach wystarczających do osiągnięcia stężenia fT4 w surowicy w zakresie od połowy do górnej wartości referencyjnej.

Odpowiednia dawka L-T4, średnio 1,6 g/kg/dobę, powinna być dostosowana w oparciu o ocenę kliniczną chorego, jego wiek oraz stężenie fT4. Nie zaleca się stosowania trijodotyroniny w leczeniu CNT, jak również wyciągów

z tarczycy oraz innych preparatów hormonów tarczycy.

Przed rozpoczęciem terapii L-T4 u pacjenta z CNT konieczna jest diagnostyka w kierunku niedoczynności nadnerczy. Jeśli ta diagnostyka w chwili włączenia L-4 nie jest możliwa zaleca się włączenie empirycznego leczenia hydrokortyzonem do czasu przeprowadzenia oceny funkcji osi nadnerczowej.

Interakcje pomiędzy L-T4 a leczeniem substytucyjnym hydrokortyzonem (HC), hormonem wzrostu (GH) i estrogenami

O czym już wspomniano przed wdrożeniem substytucji L-T4 w CNT należy wykluczyć niedoczynność osi nadnerczowej, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia diagnostyki empirycznie włączyć hydrokortyzon, do czasu wykonania badań. Hormony tarczycy przyspieszają klirens endogenego kortyzolu, w związku z czym może dojść do ujawnienia się niewystarczającej produkcji kortyzolu i rozwinięcia u chorego kryzy nadnerczowej.

U pacjentów w eutyreozie z niedoczynnością osi somatotropowej (GHD, ang. *Growth Hormone Deficiency*), którzy rozpoczynają terapię hormonem wzrostu (GH, ang. *Growth Hormone*), zaleca się monitorowanie fT4 pod kątem ryzyka rozwoju CNT. Jeśli w trakcie leczenia GH stężenie fT4 spadnie poniżej zakresu referencyjnego, należy rozpocząć terapię L-T4. Pacjenci z CNT z GHD, gdy rozpoczynają terapię GH a są już w trakcie leczenia L-T4, mogą wymagać zwiększenia dawek L-T4, tak aby utrzymywać stężenie fT4 w docelowych zakresach wartości.

Przed wykonaniem testów stymulacji GH zaleca się wyrównanie niedoczynności tarczycy, ponieważ CNT może utrudniać interpretację testów i postawienie diagnozy GHD.

U pacjentek z CNT, stosujących preparaty estrogeny, w trakcie modyfikacji leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia fT4 i ewentualna modyfikacja dawki L-T4.

Podwyższone stężenie estrogeny w surowicy, czy to endogenne (ciąża) lub egzogenne (estrogenowa terapia zastępcza, doustne środki antykoncepcyjne), wiąże się z koniecznością zwiększenia dawki substytucyjnej L-T4 u pacjentów z pierwotną i wtórną niedoczynnością tarczycy, co jest związane z zależną od estrogeny zwiększoną produkcją w wątrobie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG).

Ryzyko nadmiernej/niedostatecznej substytucji L-T4 w CNT

Niewystarczająca lub nadmierna terapia hormonami tarczycy może wiązać się z ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek L-T4 może także m.in. powodować zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy i wystąpienia złamań.

Dostosowywanie dawki L-T4 w ciąży

U pacjentek z CNT, które zaszły w ciążę, zaleca się monitorowanie fT4 lub całkowitego stężenia T4 co 4-6 tygodni. Pacjentki te mogą wymagać zwiększonych dawek L-T4, celem utrzymania stężeń fT4 w docelowych zakresach wartości.

Tabela 1. Kliniczna manifestacja centralnej niedoczynności tarczycy/interferencja objawów związanych z niedoborem innych hormonów tropowych

Kliniczna manifestacja centralnej niedoczynności tarczycy	
Objaw/manifestacja kliniczna	Niedobór hormonów tropowych przysadki odpowiedzialnych za objaw/manifestację kliniczną
Zmęczenie, osłabienie	ACTH, TSH, LH/FSH, GH, TSH
Przyrost masy ciała	TSH
Depresja, problemy ze snem	TSH, GH, LH/FSH
Pogorszenie funkcji poznawczych	ACTH, TSH, GH
Nietolerancja zimna	TSH
Mniejsza wydolność fizyczna	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Suchość skóry	ACTH, TSH
Ścieńczenie/wypadanie włosów	ACTH, TSH, LH/FSH
Nadciśnienie tętnicze	TSH, GH
Bradykardia	TSH
Hiperlipidemia	TSH, GH
Insulinooporność/zaburzenia tolerancji węglowodanów	TSH, GH
Przedwczesna miażdżycza	TSH, GH
Zaparcia	TSH
Osteoporoza/zwiększone ryzyko złamań	ACTH, TSH, LH/FSH, GH, TSH
Zaburzenia miesiączkowania	ACTH, LH/FSH, TSH

Bibliografia:

1. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Mura H, Salvatori R, Samuels MH, Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 2016
2. Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M, Finke R, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I, Luger A, Schopohl J, Stalla G. Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019
3. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol.* 2004
4. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014
5. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011