Schilddrüsenprobleme im Kindesalter - was ist bei Kindern noch normal ?

OA Dr Peter Blümel
G.v. Preyer Kinderspital
A 1100 Wien
peter.bluemel@wienkav.at

Dr. Peter Blümel

- keine Interessenkonflikte -

Häufige SD Probleme im Kindesalter

a) Neugeborene/ Säuglinge

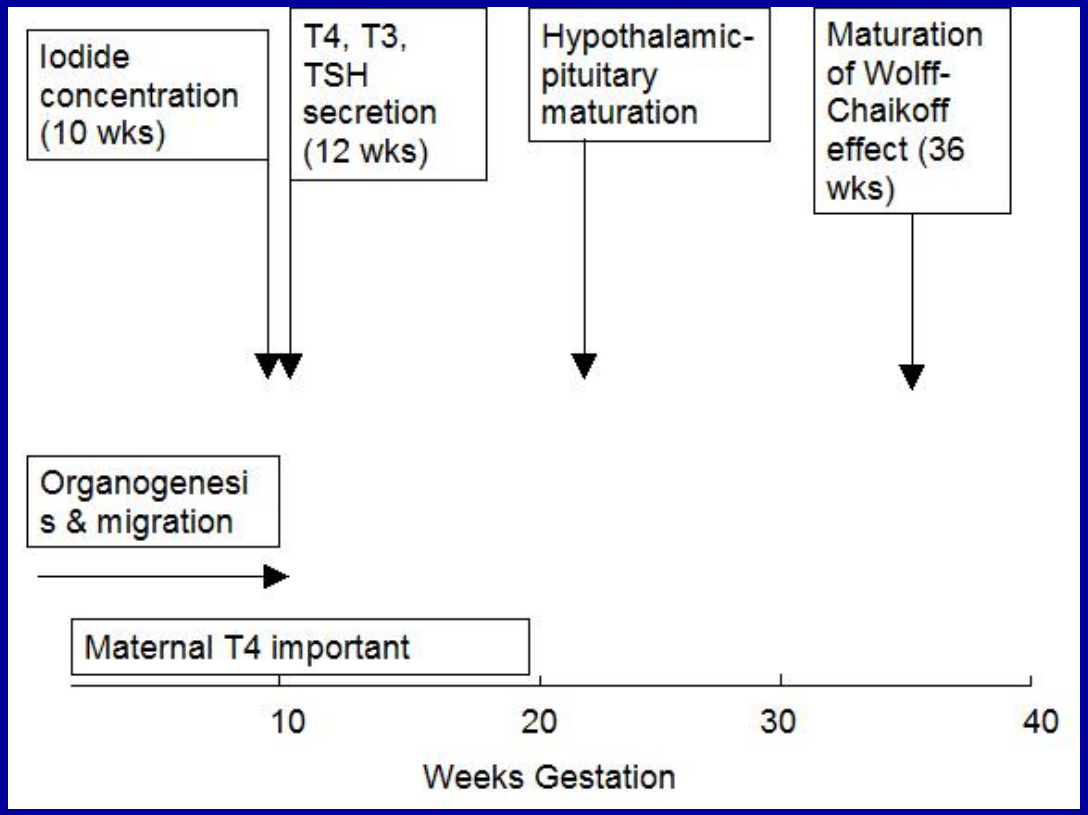
- congenitale Hypothyreose 1: 3 600

b) Kinder und Jugendliche

- TSH – Erhöhung 1: 30
- Autoimmunthyreopathie
  - Autoimmunthyreoiditis 1: 287
  - Mb Basedow 1: 5 000

(Vergleich: T1DM ca 1: 500)

Normale SD - Entwicklung



- Embryogenese bis 12 SSW
- SD Hormone ab 10 SSW
- Hypothalamus/Hypophysen/ SD Achse ab 24 SSW

SD Funktionsdiagnostik beim Ngb möglich

congenitale Hypothyreose (CH)
(Inzidenz 1:3600)

Neugeborenenscreening

Congenitale Hypothyreose

- **Diagnose** durch **auffällige Klinik**
  - **33% bis 3.LM,**
  - **66% im ersten LJ**
- **Therapiebeginn zu spät**

Outcome vor Ngb–Screening auf CH (1975)

40% kognitive/motor. Entwicklungsstörung

IQ(6a)/ Therapiebeginn

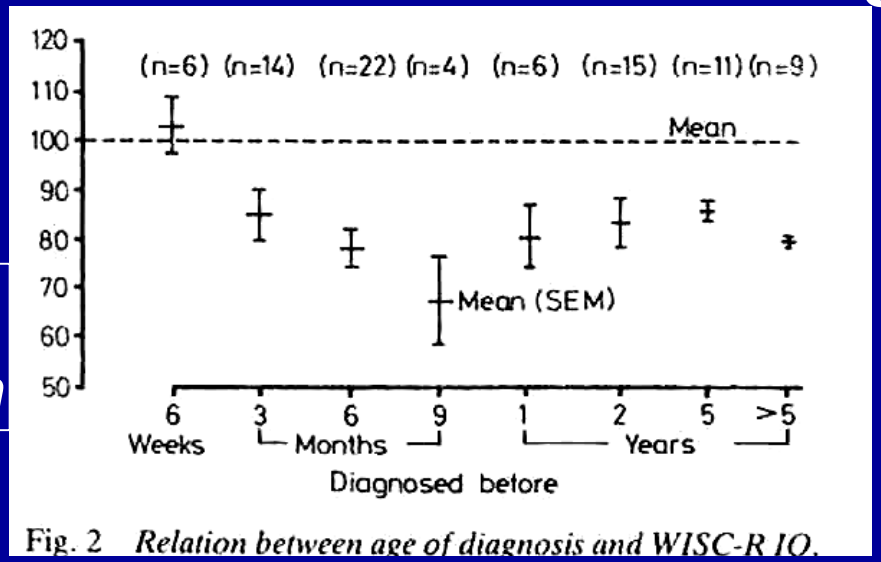


Fig. 2 *Relation between age of diagnosis and WISC-R IQ.*

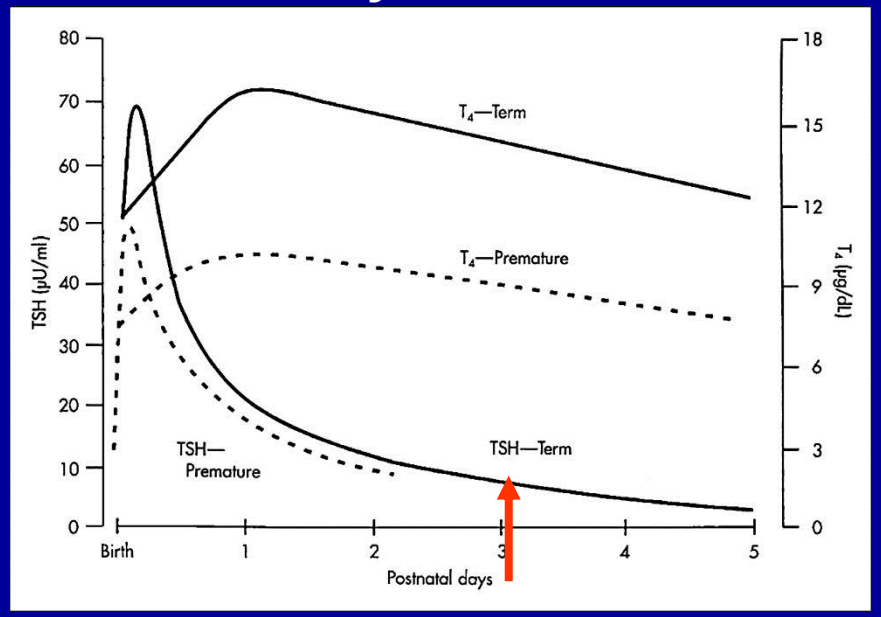
Hulse, Arch Dis Child 1984

normaler IQ nur bei Thpbeginn < 6 LW

Hypothyreosescreening (CH)

Österreich: TSH Screening (PKU) am 3.-5. LT

(Fluoroszenzimmunoassay - Stoffwechsellabor *KiKlink, AKH Wien)*



TSH screening >*30 mU/l* = Verdacht auf CH

→ **pädiatr. Endokrinologie (regional)**

→ **Diagnosesicherung (Serum:TSH, fT4, fT3)**

→ **Therapie (sofort)**

+ Ätiologische Abklärung

Hypothyreosescreening

TSH Screening erfasst :

- **primäre** manifeste und kompensierte **Hypothyreose**

  Voraussetzung:Intakte Hypothalamus/Hypophysenachse

TSH Screening erfasst nicht:

- **sekundäre/ tertiäre Hypothyreose** (1 :30 000)
- **primäre Hypothyreose** mit verspätetem TSH Anstieg
  - NGB mit Intensivthp (bei 1 :400 !)
  - FGB <1500g

deshalb:

TSH Screening Ko mit 2-4 Wo bei Risiko Ngb

Hypothyreosescreening

- kein 100%iger Hypothyreoseausschluß möglich -

<u>Hypothyreosesymptome</u> beachten !

- Trinkschwäche, Lethargie,
- Hypothermie
- Bradykardie,Obstipation

- Ikterus prolongatus
- Makroglossie
- Hernia umbilicalis
- Cutis marmorata

Congenitale Hypothyreose
Differentialdiagnose

transiente CH (10-20%)

- **Maternale Thyreostatikatherapie**
- **Jodkontamination/ Mangel**
- **Maternal übertragene TSHR-b AK**
- **DUOX2 Mut (monoallel.)**
- **TSH-R Mut (monoallel.)**

permanente CH

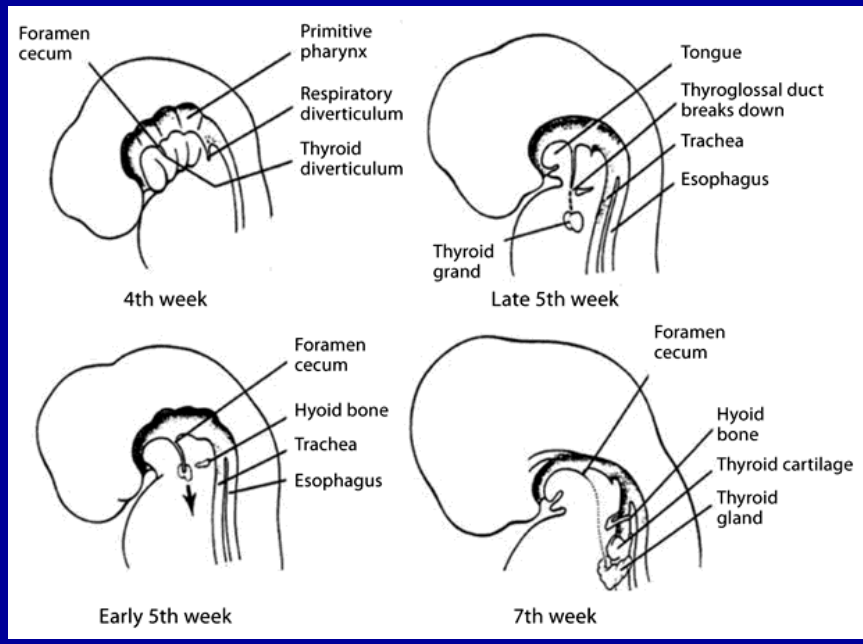
- **Schilddrüsendysgenesie 85% (Athyreose, Ektopie, Hypoplasie)**
- **Dyshormonogenese 15%**
- **TSH- R Mut**

Permanente congenitale Hypothyreose

I. SD- Dysgenesie (= defekte Organogenese)

Erbgang sporadisch
(familiär nur 2%)

Genese path. embryonale
SD Entwicklung
(ca 22. -60. ET)

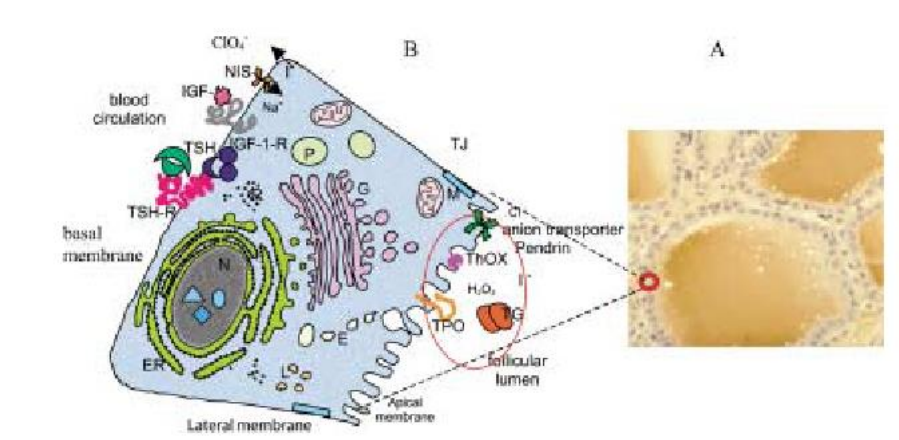


Ätiologie < 5 % bekannt

- ***Transkriptionsfaktor Mutationen (TTF1,TTF2,Pax 8) SD + andere Organe***
- ***TSH Rezeptor Mutationen***

Permanente congenitale Hypothyreose

II. SD- Hormonsynthesestörung (15 %)



Viljder, ECE 2003

Erbgang: meist autosomal recessiv
Klinik : Hypothyreose milder
Schilddrüse: Struma häufig
Szintigraphie: Enzymdefekt- Differentialdiagnose
Mol.Genetik: *7 verschiedene Gendefekte*

II. SD- Hormonsynthesestörung

Defect	Thyroid Ultrasound	Thyroid Scintigraphy	Serum Thyroglobulin Concentration
Dyshormonogenesis			
NIS/SCL5A5	Enlarged gland	Uptake absent or ↓↓	↑
Thyroid peroxidase, TPO	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑↑
Dual oxidase 2, DUOX2/dual oxidase 2 maturation factor, DUOXA2	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑
Thyroglobulin, TG	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	↓↓ or undetectable
Pendred syndrome, pendrin PDS/SCL26A4	Normal/enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑
Dehalogenase, IYD/DEHAL1	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	↑

European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism

- **Häufigkeit: selten (je 1:40 000 – 1:60 000)**
- **Differentialdiagnose: Szintigraphie und Genetik**

Congenitale Hypothyreose

Diagnostische Abklärung

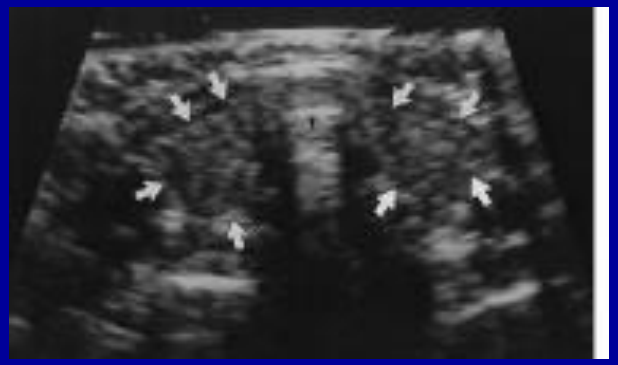
was untersuchen ?

CH - Abklärung

- **Anamnese (SD Erkrankungen/Therapie)**
- **Diagnostik**
  - **a) SD Darstellung - Sonographie (Szintigraphie)**
  - **b) Thyreoglobulin i.Sr (Athyreose?)**
  - **c) Jodausscheidung (Spontanharn)**
  - **d) TSH-R block. Auto AK (bei AI der KM)**
  - **e) Molekulargenetik nur bei**
    - ***SD Dysgenesie + Syndrom***
    - ***Dyshormonogenese***
  - **f) Organscreening – assoziierte Mißbildung (in 5 -23%: Cor, Niere)**

CH - SD Darstellung

Sonographie



Vorteile:

- Breite Verfügbarkeit
- Fehlende Strahlenbelastung
- SD in orthoper Lage erkennbar
- SD Volumen und Struktur Verlaufskontrolle

Nachteile

- SD – Ektopiediagnose schwierig
- keine Differentialdiagnose bei Enzymdefekten

SD Sonographie: orientierende Erstdiagnostik

CH - SD Darstellung

Szintigraphie (J123)

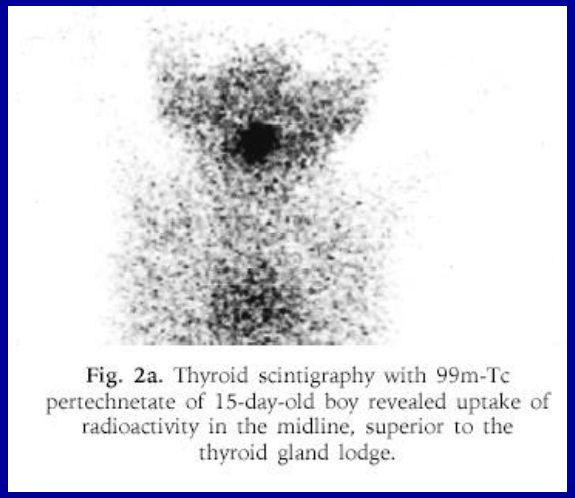


Fig. 2a. Thyroid scintigraphy with 99m-Tc pertechnetate of 15-day-old boy revealed uptake of radioactivity in the midline, superior to the thyroid gland lodge.

Vorteile

- **SD Nachweis bei Ektopie**
- **Dyshormonogenese DD**
  (Perchloratdischarge)

Nachteile

- **eingeschränkte Verfügbarkeit**
- **Strahlenbelastung auch bei transienten Formen**
- **Keine Speicherung: TSH-R Mutationen**
  TSH- R blockierenden AK
  Jod Transportdefekt (NIS)

SD – Szintigraphie: Differentialdiagnose – häufig erst mit 3 a bei Auslassversuch

Congenitale Hypothyreose

Therapie

wie richtig behandeln ?

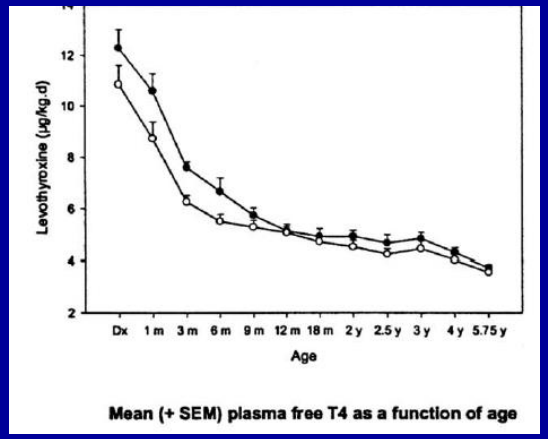
CH Therapie

Therapieziel:

Normale körperliche, kognitive und psychomotorische Entwicklung

Medikament: **L –Thyroxin po**

Dosis:



altersabhängig (fallend)

Resorption: vermindert durch Fe,Ca,Soja

CH -aktuelle Therapieempfehlung

Normaler IQ auch bei schwerer CH möglich !

- **T4 Dosis** initial:10-15 µg/kg/d (= 50 µg bei Ngb.)
- **Therapiebeginn** vor dem 14. LT
- **Normalisierung** von fT4 und TSH in14 d
- **Therapiesteuerung:** - fT4 im oberen Normbereich,
  - TSH Werte normal
- **Auslassversuch mit 3 Jahren**
  - Verdacht auf transiente Hypothyreose
  - Szintigraphie zur Ektopiediagnostik
  - Szintigraphie bei Dyshormonogenese

TSH Erhöhung nach der Neonatalperiode

Häufige Zuweisungsdiagnosen zur TSH Bestimmung bei Kindern

- Adipositas
- Müdigkeit
- Hypothyreose in der Familie
- Minderwuchs mit normaler Wachstumsrate
- Verdacht auf psychiatrische Störung
- Pubertätsstörungen
- Menstruationsstörungen

Physiologie der SD Hormonregulation

TSH - Normalwerte bei Kindern

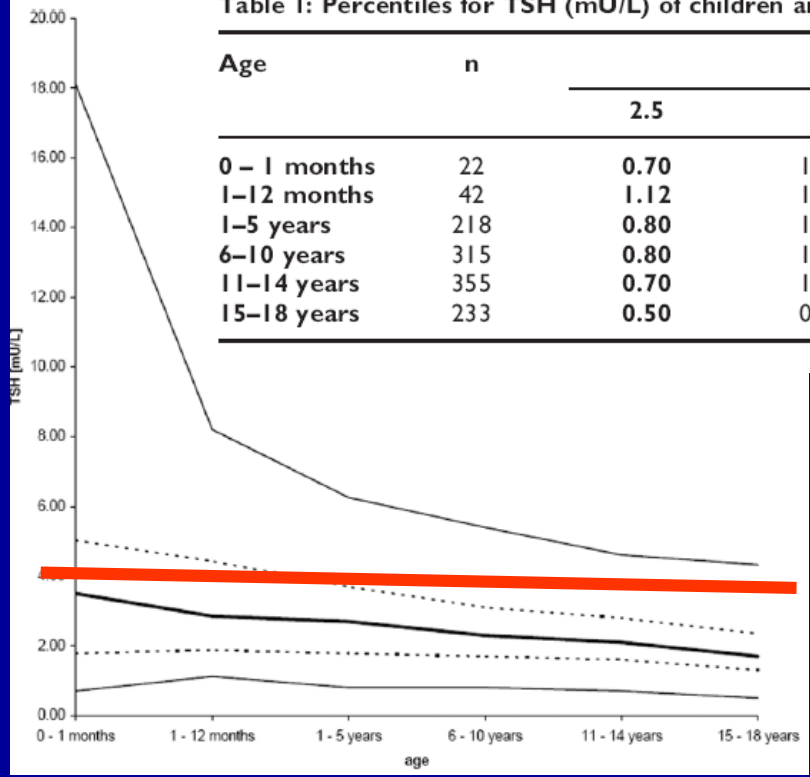


Table 1: Percentiles for TSH (mU/L) of children and adolescents in different age groups

Age	n	percentiles						
		2.5	10	25	**50**	75	90	**97.5**
0 – 1 months	22	**0.70**	1.00	1.78	**3.50**	5.03	9.34	**18.10**
1–12 months	42	**1.12**	1.53	1.88	**2.85**	4.43	6.81	**8.21**
1–5 years	218	**0.80**	1.30	1.78	**2.70**	3.70	4.80	**6.26**
6–10 years	315	**0.80**	1.20	1.70	**2.30**	3.10	3.80	**5.40**
11–14 years	355	**0.70**	1.10	1.60	**2.10**	2.80	3.60	**4.61**
15–18 years	233	**0.50**	0.94	1.30	**1.70**	2.35	3.30	**4.33**

Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study
Klaus Kapelari*[1], Christine Kirchlechner[1], Wolfgang Högler[1],

TSH Werte wie Erwachsene erst nach der Pub.

! Vergleich mit altersgemäßen Normalwerten !

TSH Erhöhung- Differentialdiagnose

häufig

1.) **Manifeste (primäre) Hypothyreose**

fT4/ fT3 erniedrigt

- klinische Symptomatik !

2.) **Subklinische Hypothyreose (SCH)**

(lat Hypothyreose, Hyperthyreotropinaemie)

fT4/ fT3 normal

(TSH im Regelfall <10 (20) mU/l)

- **keine** klinische Symptomatik

3.) **selten andere** Ursachen

- SD Hormonresistenz
- TSH Adenom ua

Endocrine Society,ATA JAMA 2004;291: 228-38

TSH Erhöhung bei Kindern
- Subklinische Hypothyreose -

SCH - Häufigkeit

SCH ist eine häufige Labordiagnose bei Kindern !

<u>TSH Werte</u> gesunde Kindern > 4 a (n = 121 052)
fT4 normal ,

TSH category (mIU/liter)	Total patients, n (%)*	Boys, n (%)*	Girls, n (%)*
Normal range (0.35–5.5)	116,794 (96.5)	47,215 (96.4)	69,579 (96.6)
Low (<0.35)	320 (0.2)	89 (0.2)	231 (0.3)
Elevated (>5.5 to ≤10)	3,475 (2.9)	1,536 (3.1)	1,939 (2.7)
Highly elevated (>10)	463 (0.4)	146 (0.3)	317 (0.4)
Total	121,052 (100)	48,986 (100)	72,066 (100)

* Percent of the examined patients of all the patients who underwent TSH evaluation.

<u>TSH Erhöhung</u>

TSH 5 -10 mU/l 2,9 %

TSH > 10 mU/l 0,4 %

(Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)

Ergebnis: TSH Erhöhung bei 3,3% Kinder > 4 a

SCH - Spontanverlauf

TSH - 5 Jahre nach Erstdiagnose SCH

Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)

TSH Erhöhung initial (2002)

TSH 5 -10 mU/l 2,9 % (A)

TSH > 10 mU/l 0,4 % (B)

TSH Verlauf nach 5 Jahren

	Gruppe A	Gruppe B
TSH normal	73,6%	40%
SCH (5 -10)	25,0%	33%
TSH >10	1,4%	27%

Ergebnis: TSH Normalisierung > 70 %
insbesondere TSH < 7,5 mU/l

SCH - Spontanverlauf

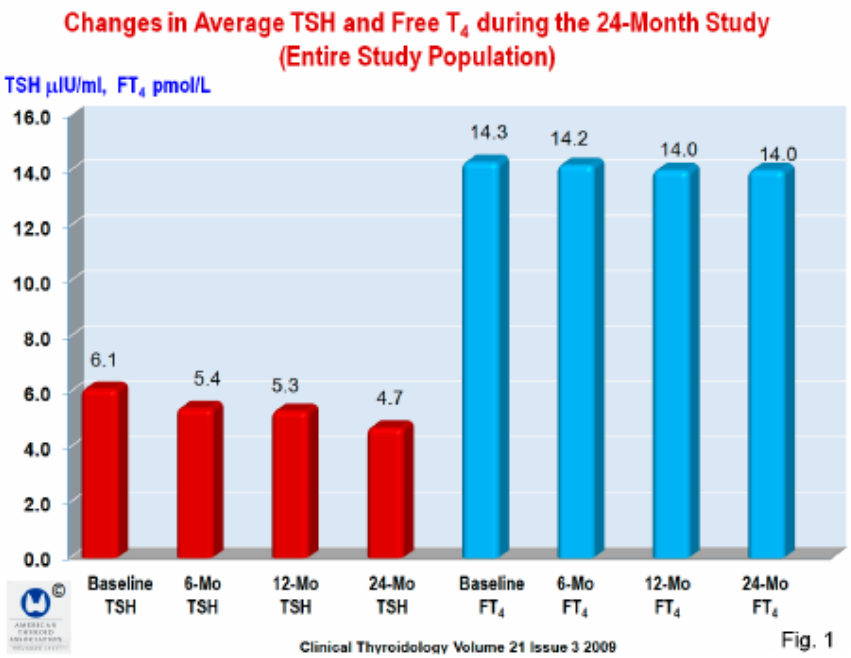


Figure 1. Changes in the average serum TSH and free thyroxine levels during the study period from baseline to 24 months, measured in the entire study population.

n = 92, initial
TSH 5 -10 mU/l, fT4: normal
- **SD Sono normal**
- **SD Autoantikörper negativ**

<u>TSH nach 2 Jahren</u>

< 4,4 mU/ l	41%
4,5 –10 mU/l	48%
> 10 mU/l	11%
(n =2 AITD)	

Malgorzata Wasniewska, EJE (2009) 160

Ergebnis: **- TSH Normalisierung nicht vor 6 mon**
- Verlaufskontrolle notwendig

SCH - Ursachen

Transient

Rekonvaleszenz

Medikamente

Persistierend

Adipositas (häufig)

Trisomie 21

Autoimmunthyreoditis

Anlagestörung der SD/ Synthesestörung

TSH Rezeptor Mutation

Jodmangel

n.Kaplowitz P, J Ped Endocrin.2010

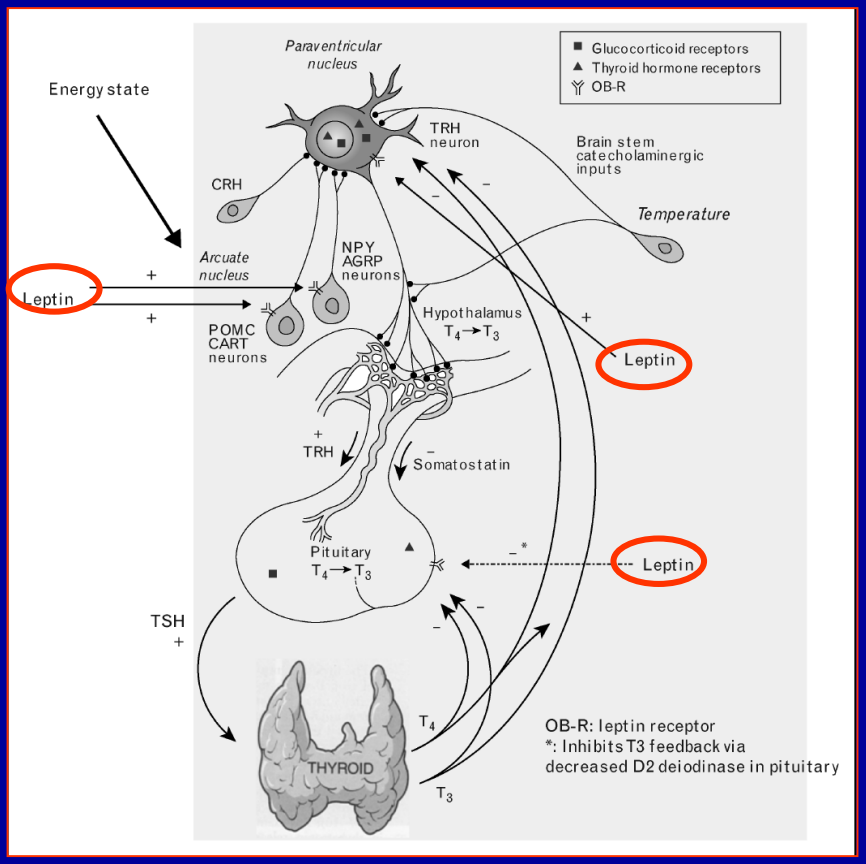
SCH und Adipositas

a) Hypothyreosehäufigkeit
< 0,5% **(selten)**
b) SCH 10 -23% **(häufig)**

Labor
- **TSH erhöht** (bis 7,5mU/l)
- fT4 normal
- **fT3 leicht erhöht**

Ursache
- zentral **(Leptineffekt)**
- TRH Sekretion gesteigert
- fT3 feedback reduziert

- peripher
- T4/T3 Konversion gesteigert



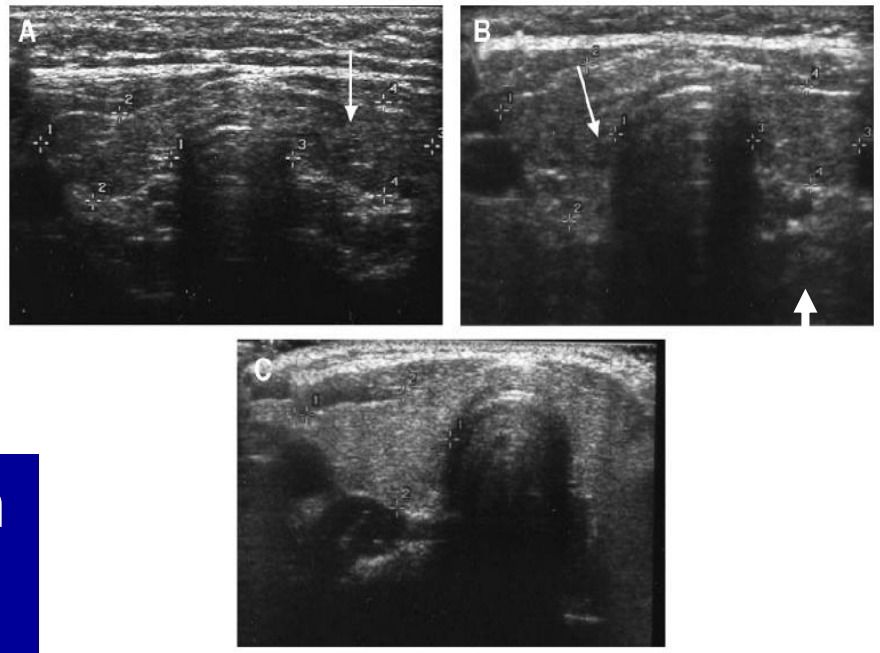
Current Opinion in Pediatrics 2011, 23:415–420

SCH und Adipositas

Sonographie

(auch ohne SD Auto AK)

- Hypoechogenität,
- Strukturveränderung



ages of the thyroid of a subject with HT (A), an obese child (B), and a normal subject (C). *Arrows* show the hypoechogenicity of the thyroid

FNAB

- keine lymphozytäre Infiltration
- SD Inflammation durch Cytokine (Fettgewebe)

TSH - Normalisierung bei Gewichtsabnahme

- Keine Indikation für SD Hormon Therapie ! -

SCH und Down Syndrom

Down Syndrom

- SD Erkrankungen häufiger (Ursache?)
- Postnatal – SCH

  Verlauf:

  - Remission > 70% bis 8.LJ
  - Persistenz bei SD AK od Struma
- > 8 a – Autoimmunthyreopathie

SCH – diagnostisches Vorgehen

TSH 5 -10 mU/l

- Keine Grunderkrankung
- Keine HT Symptome
- Schilddrüse unauffällig

Ko nach 6-12 mon

TSH normal

Keine Ko

TSH erhöht

- Grunderkrankung
- HT Symptome
- Struma

TSH > 10 mu/l

Diagnostik

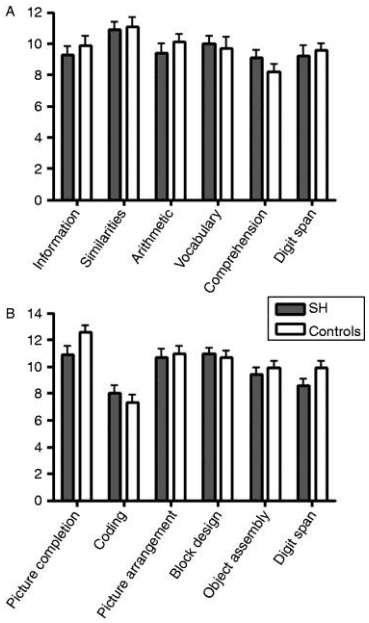
- SD AK
- Sonographie
- (Jod im Harn)
- (Spezialdiagnostik)

TSH Erhöhung bei Kindern
- Subklinische Hypothyreose –
Therapie ?

SCH – Outcome ohne Therapie

1. Somatische Entwicklung ungestört
2. Neurokognitive Entwicklung normal

Figure 1 Verbal (A) and performance (B) subtests score of children with persistent SH (aged 4–16 years) compared with the control group (aged 5–16 years).



Cerbone M et al. Eur J Endocrinol 2011;164:591-597

Published by BioScientifica

©2011 by European Society of Endocrinology

3. Psychosoziale Entwicklung normal

SCH - Outcome ohne Therapie

- **Neurokognitive Entwicklung** normal
- **Körperlänge und Gewicht** normal
- **Knochendichte** normal
- **Cardiovaskuläre Risikofaktoren**:
  - **Blutdruck** – positive Korrelation mit TSH
  - **Blutfette –** HDL-Cholesterin niedriger

SCH vs Euthyreose

Triglycerides, mg/dL	67.7 ± 4.0	60.3 ± 3.6	ns
Total-C, mg/dL	161.0 ± 3.9	160.9 ± 3.2	ns
HDL-C, mg/dL	52.6 ± 1.8	62.2 ± 1.8	003
LDL-C, mg/dL	95.0 ± 3.7	85.9 ± 3.0	ns

SCH - Thyroxintherapie

- Kein Einfluss auf **BMI**
- Kein Einfluss auf **neurokognitive Funktion**
  (Normalpopulation/ Trisomie 21(10.LJ)
- Anstieg der **Wachstumsgeschwindigkeit**
- **Trisomie 21**: KU + 0,6cm, KL + 2cm
- Abnahme der **Hypoglykämiefrequenz** bei T1DM

SCH–SD Hormontherapie- Empfehlungen

2014 - European Thyroid Assoc. Guidelines

„ At present there is insufficient evidence to recommend treatment in the majority of children with SCH”

TSH 5 -10mU/l: L-T4 Thp nur individ. Indikation

Monitoring ohne Therapie

- Kinder > 3 a ohne AIT – KO nach 1 a , danach ?
- Kinder > 3a mit AIT - Monitoring alle 6 -12 mon
- Trisomie 21 – jährliches Monitoring

TSH > 10 mU/l : L-T4 Therapie empfohlen

TSH Erhöhung bei Kindern
- Manifeste Hypothyreose -

Hypothyreose - Kinder/Jugendliche
Primäre Hypothyreose (TSH erhöht)

congenital „ Late onset „ Formen

erworben

- **Autoimmunthyreoditis (80%)**
- subacute Thyreoditis
- SD Infiltration (Cystinose/ Histiocytose)
- Medikamente
- St.p. Craniospinale Bestrahlung
- Jodmangel ua

Dallas JS,Pediatric Endocrinology 2007

Autoimmunthyreoditis (AIT)

Häufigkeit: 0,3-1,2% (***TPO AK***: D 3,4% bei 10 -17a, S 7.0% bei 15 -17a)

- Mädchen 3-5x häufiger
- Trisomie 21, Klinefelter/ Turner/ Noonan Syn

Formen

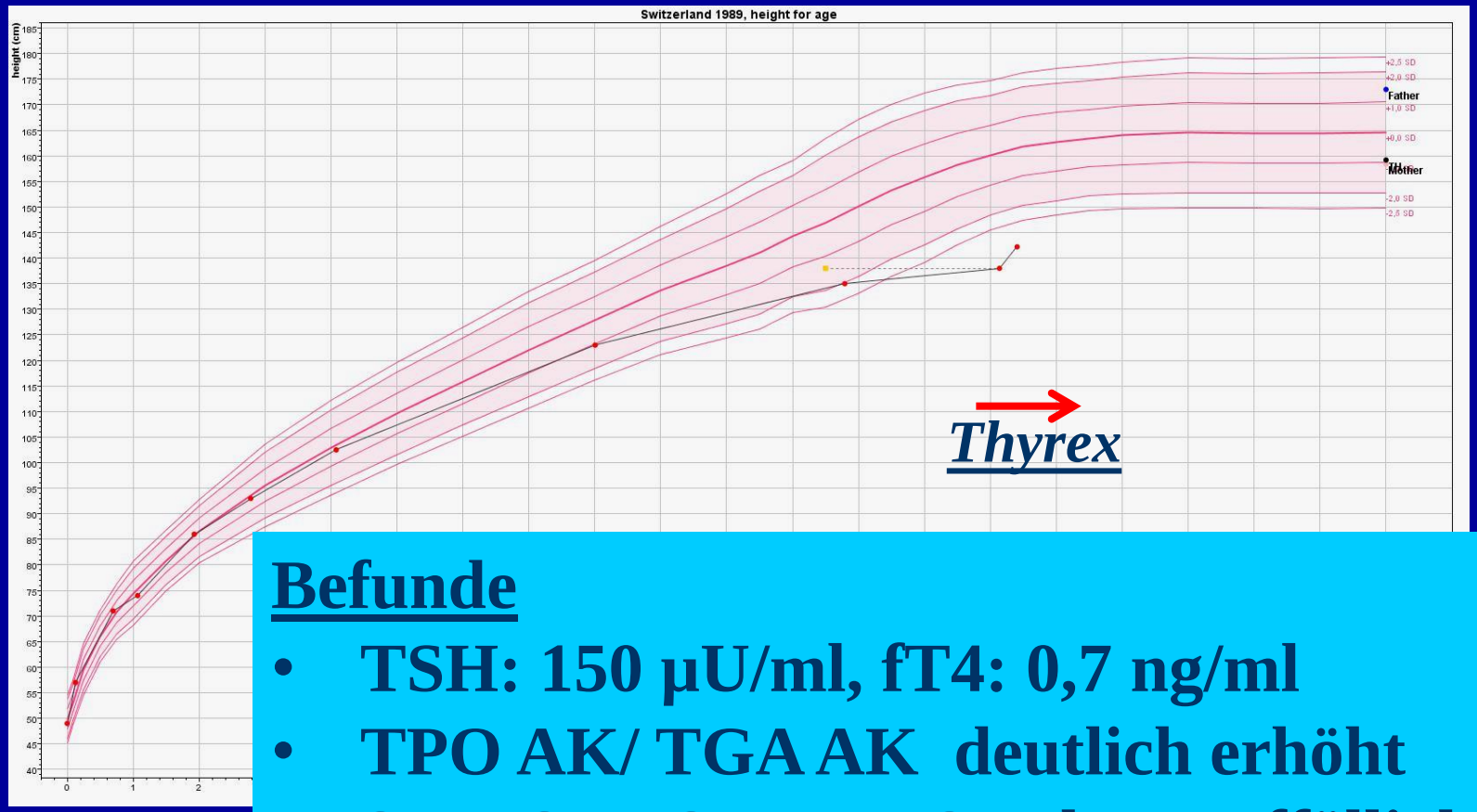
a) atrophe AIT (max 10%) - keine Struma

b) Hashimotothyroiditis (1912) - AIT mit Struma
(häufigste Struma Ätiologie)

Symptome

- Struma (77%)
- Hypothyreosezeichen
  - Müdigkeit (21%)
  - Wachstumsverlangsamung (8%)

AIT - sekundärer Kleinwuchs



Befunde

- **TSH: 150 µU/ml, fT4: 0,7 ng/ml**
- **TPO AK/ TGA AK deutlich erhöht**
- **Sono SD : Struma, Strukturauffälligkeit**

Diagnose: **Autoimmunthyreoditis**

Therapie: **Thyrex po**

AIT- Labor

Schilddrüsenfunktion bei Erstdiagnose

a) Euthyreose	**24 - 40%**
b) subklinische Hypothyreose	**33 - 40%**
c) Hypothyreose	**27 - 43%**
c) Hyperthyreose (Hashitoxikose)	**3 - 8%**

(Dauer 30 -160 Tage)

Schilddrüsenautoantikörper (pos %)

TPO - Ak (80-95)

TG- AK (20-55)

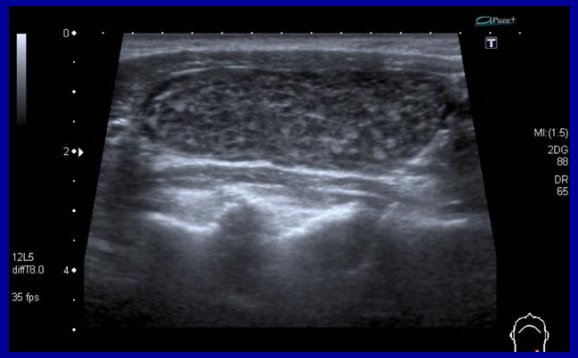
TSHR-AK – meist inhibierend (9-20)

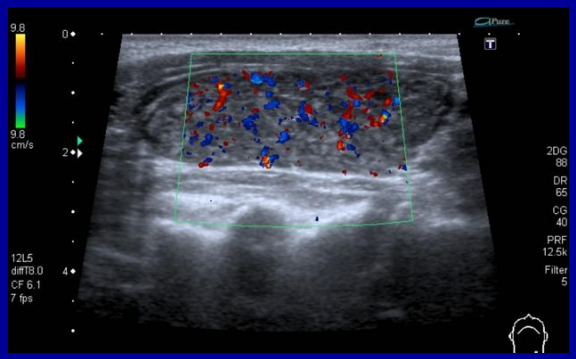
AIT – weitere Befunde

SD - Sonographie

- Struktur: inhomogen, hypoechogen, micronodulär
  (prädiktive Wert: 94,5%)

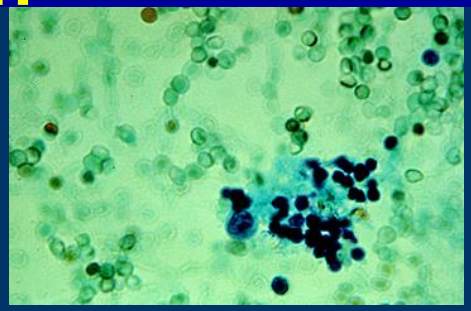
SD Perfusion: variabel





Selten notwendige Untersuchungen

- Feinnadelaspirationscytologie
  (keine Auto-AK nachweisbar,
  SD Sono unklar, SD Knoten > 1cm)
- Szintigraphie:
  verminderte Jod Aufnahme
  (- SD Knoten/DD Hyperthyreose)



lymphocytäre Infiltration

AIT-Häufigkeit bei Autoimmunerkrankung

Disease	% with AITD	% with TPO Ab
Addison's disease	30 - 35*	greater than 11*
Alopecia areata	0 - 15	5 - 14
Coeliac disease	3 - 6	3 - 48
Diab.mellitus Typ1	5 - 10	20
Pernicious anaemia	up to 25	50
Primary bil.cirrhosis	15 - 21	30 - 35
Rheumatoid arthritis	up to 10	11 - 32
Sjögren's syndrome	20 - 30	50
Systemic L.E.	5 - 10	15 - 50
Vitiligo	8 - 21	30

Jenkins RC, Weetman AP. Thyroid 12: 977-988,2002

AIT – Spontanverlauf

- SD Funktion nicht vorhersehbar !
- keine prädiktiven Marker für SD Funktion

initial	nach 5 a
Euthyreose	26 % Hypothy.
SCH	42% Hypothy. 25% Euthyreot
Hypothreose	ThpEnde selt.

Gopalakrishnan , Pediatrics 2008

- SD Knotenentwicklung möglich

AIT - Therapie

- Kausale Therapie **nicht möglich**

L –Thyroxin Therapie und SD Volumen

Table 1. Characteristics of Children and Adolescents with Chronic Autoimmune Thyroiditis and Response to T_4 Treatment.

	No.	No. with Goiter (%)	Median Thyroid Volume SDS	
			Base Line	Final
All patients	90	61 (68%)	2.8	1.5*
Euthyroid	35	23 (66%)	2.5	1.8*
Subclinical hypothyroidism**	42	29 (69%)	2.8	1.5*
Overt hypothyroidism**	13	9 (69%)	3.1	0.9*

*P<0.01, compared with base line.
**Subclinical hypothyroidism, serum TSH >4.0 mU/L and serum free T_4>0.7 ng/dl (9 pmol/L); overt hypothyroidism, serum TSH >4.0 mU/L, free T_4 ≤0.7 ng/dl (9 pmol/L).

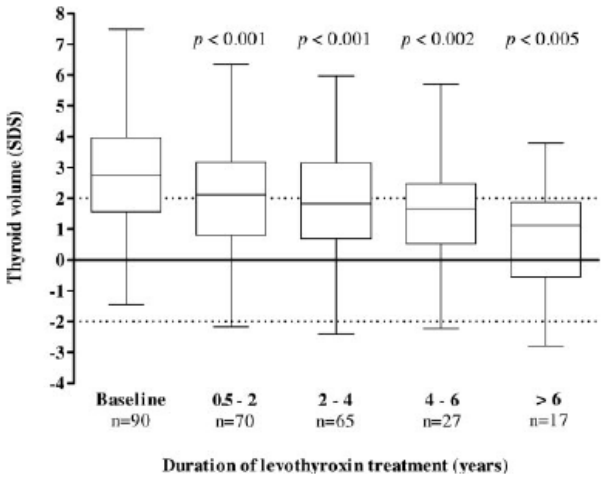


FIG. 2. Thyroid volume SDS at baseline and in subgroups based on duration of levothyroxine treatment. Each patient is represented only once in each group and compared with the baseline investigation. Results are presented as median, range, and interquartile range.

Johan Svensson, *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1729–1734.

L- T4 Thp (1-2 µg/kg):

1.) SD - Volumensreduktion bei AIT ist möglich

2.) SD – Volumensreduktion bei Hypothyreose ausgeprägt

3.) SD - Volumensreduktion korreliert mit Therapiedauer

AIT /L-Thyroxin -Therapie

Indikation gesichert bei

a) manifester Hypothyreose

b) Struma - unabhängig von SD Funktion

in Diskussion

c) SCH ohne Struma ?

d) SD Volumenszunahme bei Euthyreose/SCH ?

unüblich bei

e) Euthyreose mit normalem SD Volumen

- **Selen** (100 bzw 200 µg/d p.os)

bei Kindern kein Einfluss auf SD Funktion/ TPO AK

(Bonfig et al 2010)

AIT - Verlaufskontrollen

Intervall (6)-12-(24) mon:

- Klinik–SD spez / assoz.Autoimmunerkrankung?
- ThpKo (bei Medikation)
- Sonographie Ko – SD Knoten? (bis 30%?)

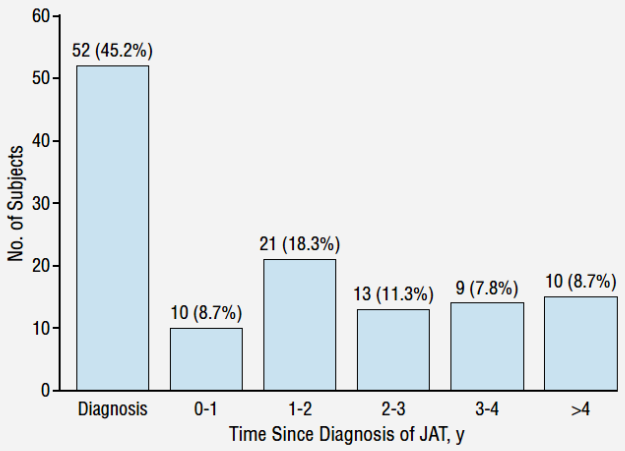


Figure 1. Timing of nodule discovery relative to diagnosis of juvenile autoimmune thyroiditis (JAT).

Table 2. Echographic Findings Among 11 Patients With Thyroid Cancer

Patient No.	No. of Thyroid Nodules	Thyroid Nodule Diameter at Discovery, cm	Levothyroxine Sodium Therapy	Thyroid Nodule Diameter at Tumor Diagnosis, cm[a]	Echographic Pattern
1	2	1.5	Yes	1.7	Hypoechogenic
2	1	0.9	Yes	1.4	Hypoechogenic
3	2	1.5	No	. . .	Mixed
4	1	1.2	No	. . .	Hypoechogenic
5	1	1.1	Yes	2.2	Mixed
6	2	1.1	Yes	1.7	Hypoechogenic
7	2	1.5	Yes	1.6	Hypoechogenic
8	2	1.0	Yes	1.4	Isoechogenic
9	2	1.6	Yes	2.0	Hypoechogenic
10	1	1.3	Yes	1.3	Hypoechogenic
11	2	3.0	No	. . .	Hypoechogenic

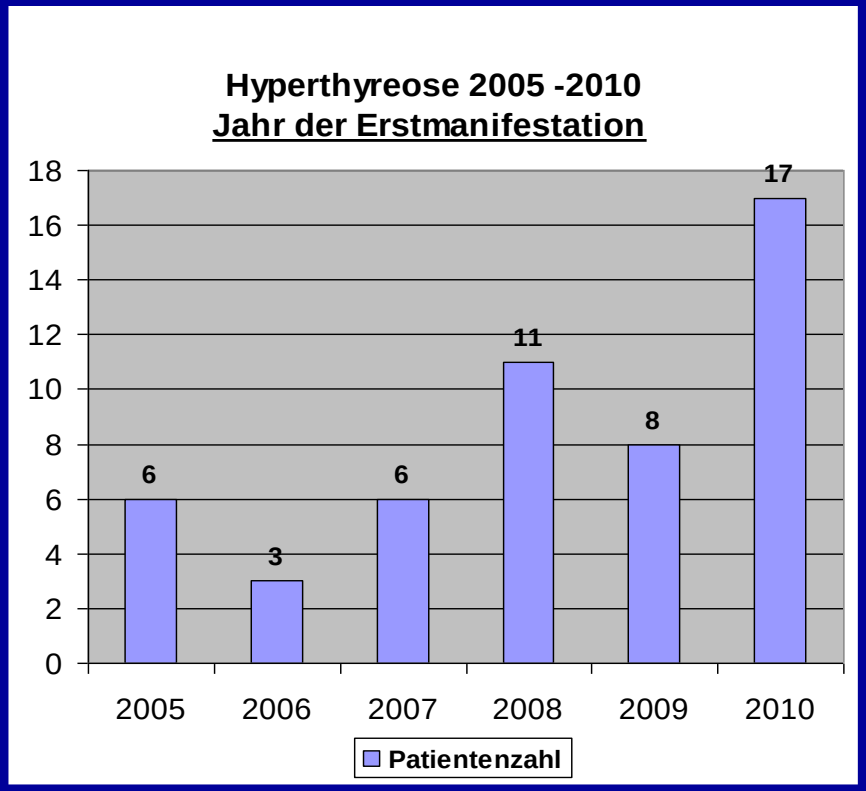
- SD Knoten bei AIT - **Karzinom Risiko bis 25%**

Corrias et al 2008

Hyperthyreose bei Kindern
was ist noch normal ?

Hyperthyreose – Kinder/Jugendliche
Häufigkeit/ Ursache

APEDÖ Umfrage 2011



- **Häufigkeit: ansteigend**
- **Ätiologie:**
  - **> 90% Mb Basedow**
  - **5-10% Thyroiditis**
  - **seltene Ursachen**
  - TSH Überproduktion (McCune Albr.Syn., Adenom)

Mb Basedow - Symptome

Altersabhängig !- schleichender Beginn

	Prepubertal (n = 7) No. (%)	Pubertal (n = 21) No. (%)	Postpubertal (n = 12) No. (%)
Complaints			
Irritability	2 (28)	20 (95)	9 (75)
Palpitations	1 (14)	18 (86)	10 (83)
Heat intolerance	0 (0)	13 (62)	7 (58)
Weight loss and diarrhea	6 (86)	10 (50)	7 (58)
Neck lump	0 (0)	15 (71)	9 (75)
Protruding eyes	2 (28)	6 (28)	5 (45)
Fine tremor	0 (0)	10 (50)	6 (50)

Latenz zur Diagnose — **Symptome**

- vor Pub - **9 mon**: Gewichtsverlust, Nycturie
- nach Pub - **5 mon**: Nervosität/Schlafstörungen, Verhaltensauffällig, Palpitationen/ Tremor

Mb Basedow

Inzidenz: 0,3 -3/100 000 (5% <18a)
Mädchen/ Knaben 3-6 :1
5% < 5a, 80% > 10 -15 a

Klinik

- Struma > 90%
- Tachycardie > 120 82%
- Tremor 61%
- Orbitopathie 38%
- Frühe Pubertät

Labor

- TSH erniedrigt fT4/f**T3** erhöht
- TRAK pos TG /TPO Ak oft pos

Hyperthyreose Kinder/Jugendliche

Mb Basedow

Mögliche Therapieoptionen

- Thyreostatische Therapie
- Chirurgische Therapie
- Radiojod Therapie

Thyreostatika in der Pädiatrie

Argumente für Thyreostatikatherapie

a) Remission(sinduktion): teilweise möglich
b) Zeitgewinn bis zur definitiven Therapie
c) „ Kindergerechte“ Therapieform

Nachteile der Thyreostatikatherapie

a) Therapie ist nicht kurativ
b) Nebenwirkung unter Therapie möglich
c) Dauertherapie über Jahre notwendig
d) SD Karzinomrisiko nach Mb Basedow erhöht?

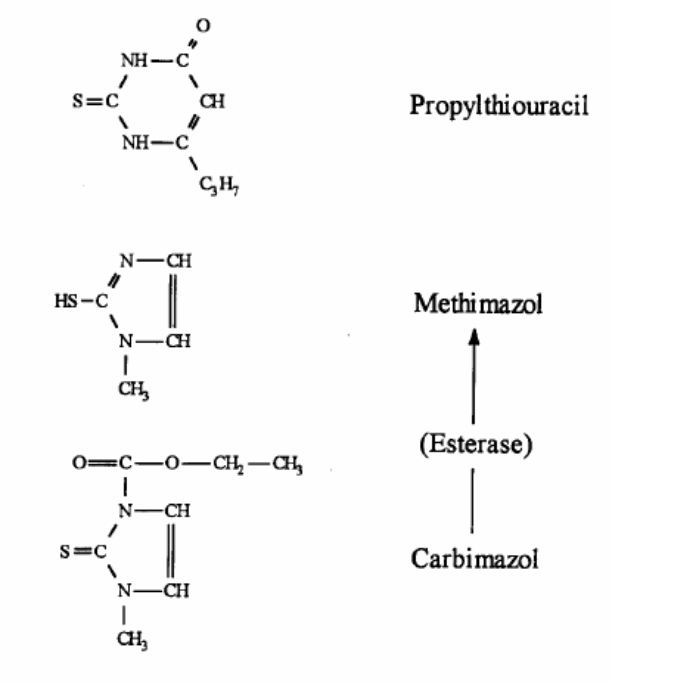
Thyreostatika in der Pädiatrie

Thionamide (Sulfonylharnstoffe)

a) Methimazol (MMI)

- Prodrug Carbimazol
- HWZ in SD bis 40h
- ger Eiweissbindung

Päd Dosis: 0,5 - 0,7mg/KG
max. 30 mg als 1ED



b) Propylthiouracil (PTU)

- HWZ in SD < 20h
- hohe Eiweissbindung

Päd Dosis: 5 -10 mg/kg; max 300 mg in 3ED

! Cave: Indikationseinschränkung 2010 FDA !

Thyreostatika in der Pädiatrie

Therapieergebnisse – Mb Basedow

I . Therapie 18 -24 mon: Remission = 20 - 30%

(Remission = 12 mon Euthyreose nach thyreostatischer Thp)

II . Längere Therapiedauer - höhere Remissionraten

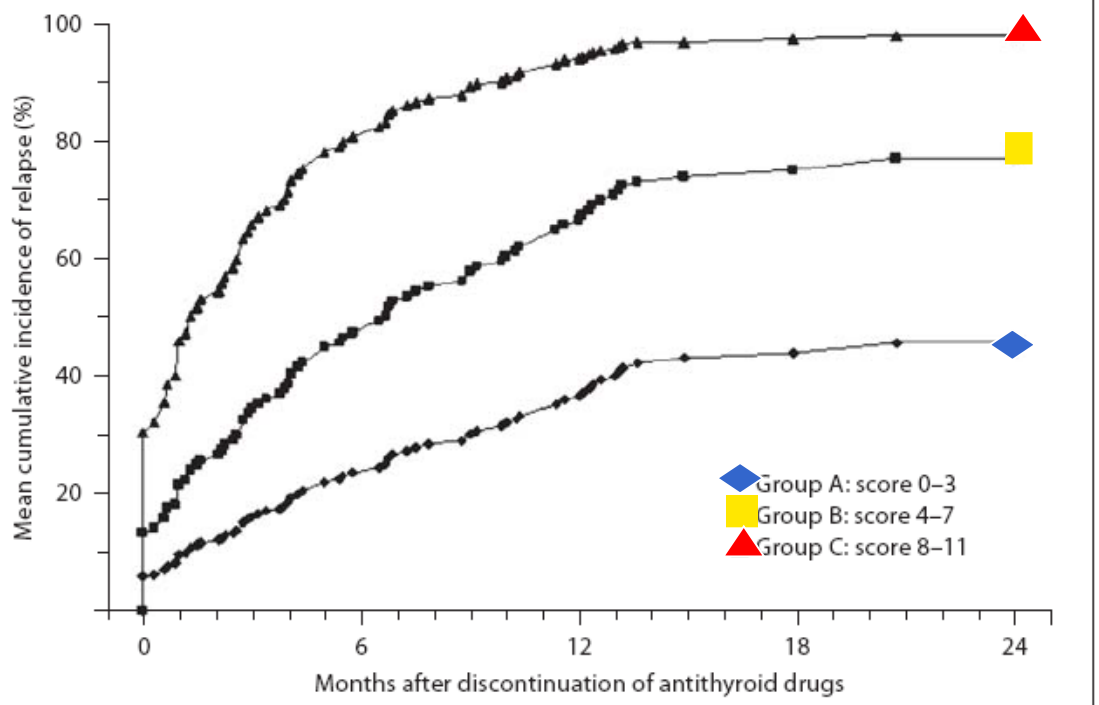
Thpd	Remissionraten		
	1985	*1997*	*2012*
1 J	**25%**	**10%**	
2 J	**26%**	**14%**	**20%**
4 J	**26%**	**23%**	**37%**
6 J			**45%**
8 J	**37%**		**49%**

Literatur:
Hamburger JCEM 60, 1985
Glaser JCEM 82, 1997
Leger JCEM 97, 2012

- ***„Prolonged therapy with MMI leads to 50% remission rate „***

Mb Basedow –Rezidivrisiko

Zeitpunkt: > 75% bis sechs Monate nach Thp Ende
10% 18 mon nach Thp Ende



Weight	0	1	2	3
Ethnicity	Caucasian		Non-Caucasian	
Age	>12 years	5–12 years	<5 years	
FT4 serum concentration	<50 pmo/l			≥50 pmol/l
Multiple of upper normal limit for TRAb concentration	≤4× (N)	>4× (N)		
Duration of ATD treatment	>24 months			≤24 months

Kaguelidou Horm Res 71, 2009

Thyreostatika in der Pädiatrie

Nebenwirkungen sind häufig ! („minor event“ 20–25%)

TABLE 1. Complications of antithyroid drug therapy in more than 500 children (2, 4–6, 37, 38)

Complication	Incidence (%)
Mild increases in liver enzymes	28
Mild leucopenia	25
Skin rash[a]	9
Granulocytopenia[b]	4.5
Arthritis[b]	2.4
Nausea[a]	1.1
Agranulocytosis[b]	0.4
Hepatitis[b]	0.4
Loss of taste	Rare
Hypothrombinemia[b]	Rare
Thrombocytopenia[b]	Rare
Aplastic anemia[b]	Rare
Nephrotic syndrome[b]	Rare
Death	Rare

[a] May respond favorably to substitution of an alternative thioamide drug.
[b] Necessitate discontinuation of all thioamide drugs.

Rivkees JCEM 83, 1998

Therapieabbruch wegen **NW** bei ca 3 %

Thyreostatika in der Pädiatrie

Schwere Nebenwirkungen

MMI (Nebenwirkungen Dosisabhängig)

- 0,3 % Agranulocytose (95% n.100 Tagen)
  - BB bei fieberhaften Infekten ! -
- Cholestase

PTU (Nebenwirkungen unabhängig von Dosis)

- 1: 2000 Leberzellnekrose (Erwachsene 1:10 000)
  - nicht vorhersehbar durch LFP Monitoring -
- MPO - ANCA assoziierte Vaskulitis

2010 - Indikationseinschränkung (FDA)

- MMI Toxizität - Überbrückung bis definitive Thp
- Schwangerschaft - erstes Trimenon

Thyreostatika in der Pädiatrie

Empfehlungen für Thyreostatikatherapie

(Evidenzgrade IIb –IV)

a) Initiale Therapie mit MMI
b) Dosis Reduktion um 50% nach ft4 Normalisierung (frühestens nach 4 Wochen möglich)
c) Dosis Titrierung nach SD Funktion
d) Keine„ block und replace Thp“ wegen potentiell dosisabhängiger NW
e) Keine Therapie bei Granulocyten unter 500/ml
f) Keine Therapie bei LFP über 3 fach normal

Mangement Guidelines of the American Thyroid Association Thyroid 21, 2011

Hyperthyreose bei Kindern und Jugendlichen

Indikationen für definitive Therapie

- Kein Therapieerfolg mit Thyreostatika
- Nebenwirkungen unter Thyreostatika
- Rezidiv nach Therapieende
- Compliianceprobleme unter Therapie

Mb Basedow – Therapieoption 2

Chirurgische Therapie

:

CONTROVERSY IN CLINICAL ENDOCRINOLOGY
The Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease Is Surgery *James A. Lee, Melvin M. Grumbach, and Orlo H. Clark JCEM 92(3):801–803 2007*

Indikation **Thp Versagen thyreostatische Thp**
SD Struma > 80g

Methode **Totale/ nahe totale Thyreodektomie**

Definitive Heilung **> 95%**

Komplikationsrate

a) altersabhängig 0-6 a: 22% 7 -17 a: 11%

b) Op Frequenz selten:15% > 30 Op/a:1-4%

Komplikationen Hypoparathyroidismus 2% ?
Recurrensschädigung 1-2% ?

Mb Basedow – Therapieoption 3

Radiojodtherapie

The use of RAI (131 I) has been reported in more than 1,200 children with excellent outcomes *Rivkees Horm Res Paediatr 2010;74:305*

Indikaktion **Versagen thyreostatische Thp (> 5a)**

Methode: **J 131 >150 µCi/g Schilddrüse**

Cave: Ophthalmopathíe

Definitive Heilung > 98 %

Langzeitbeobachtung (36 Therapiejahre 1000 Pat)

keine SD Neoplasien

kein erhöhte Rate an Sekundärmalignomen

kein (späterer) teratogener Effekt

(Jedoch: erhöhte SD Ca Inzidenz n.Cernobyl Kd < 5a)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit