

Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter

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

Häufige SD Probleme im Kindesalter

a) Neugeborene/ Säuglinge

congenitale Hypothyreose 1: 3700

b) Kinder und Jugendliche

- TSH – Erhöhung 1: 30
- Hypothyreose 1: 735
- erworbene HT 1: 983
- Autoimmunthyroiditis 1: 87
- Mb Basedow 1: 5000

(Vergleich: Typ 1 Diabetes ca 1: 500)

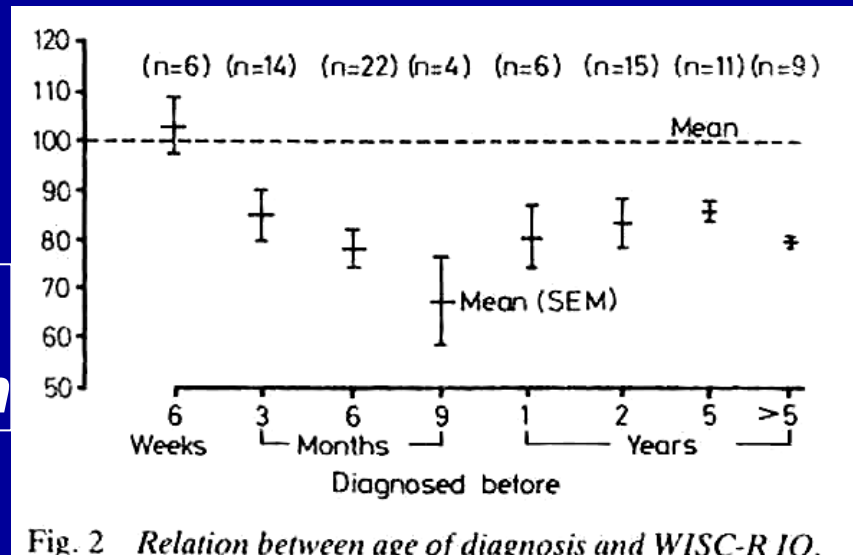
congenitale Hypothyreose

Congenitale Hypothyreose

- Diagnose bei auffälliger 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***



Hulse, Arch Dis Child 1984

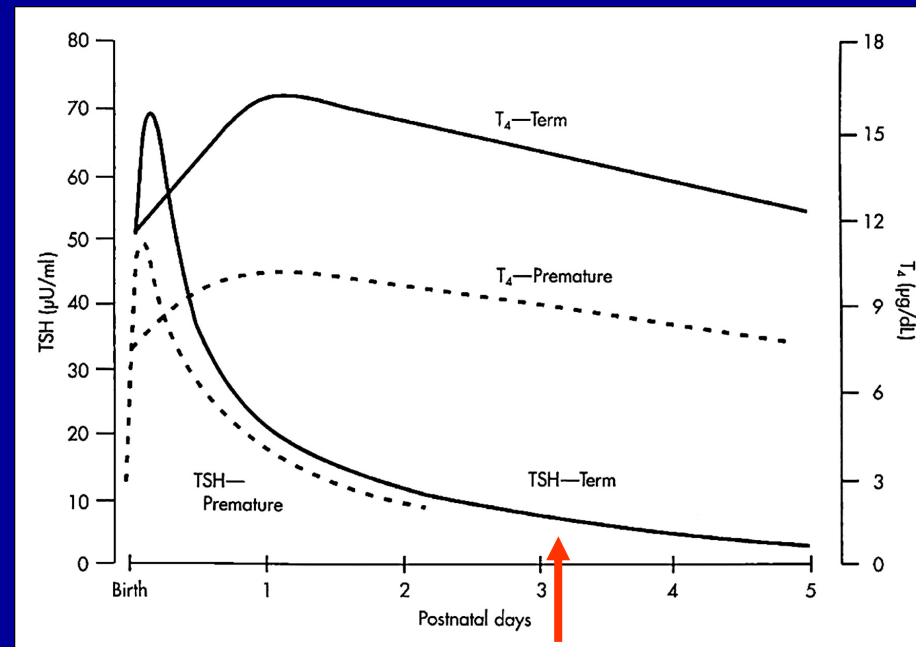
normaler IQ nur bei Thpbeginn < 6 LW

Congenitale Hypothyreose

Hypothyreosescreening

Ziel: rechtzeitige Erfassung der CH

Parameter: TSH oder T4 Screening



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

Congenitale Hypothyreose

Diagnose durch TSH Screening am 3.- 5. Ld

(Fluoreszenzimmunoassay - Stoffwechsellabor *KiKlink, AKH Wien*)

TSH Screening erfasst :

primäre manifeste und kompensierte Hypothyreose (1: 3680)

Voraussetzung: Intakte Hypothalamus/Hypophysenachse

TSH Screening erfasst nicht:

sekundäre/ tertiäre Hypothyreose (1 : 30 000)

- primäre Hypothyreose mit verspätetem TSH Anstieg

reife NGB (1:75 000)

NGB mit Intensivthp (bei 1: 400 !)

FGB <1500g

Hypothyreosescreening

deshalb:

a) TSH Screening Wh : RisikoNgb mit 2 u/o 4 LW

b) *kein 100%iger Hypothyreoseausschluß möglich*

Hypothyreosesymptome beachten !

- Trinkschwäche, Lethargie,
- Hypothermie
- Bradykardie, Obstipation
- Ikterus prolongatus
- Makroglossie
- Hernia umbilicalis
- Cutis marmorata



Hypothyreosescreening – Vorgehen in A

TSH < 15 mU/l keine weitere Untersuchung
TSH 15-30 mU/l Recall Screening Ko Stoffwechsellabor
TSH > 30 mU/l = Verdacht auf primäre CH

→ Info pädiatr. Endokrinologe (regional)



- Diagnosebestätigung
- TSH , fT4, fT3 im Serum -
wenn pathologisch:
- Diagnostische Abklärung
- + sofortiger Therapie (Cave Verzögerung w. Diagnostik!)

TSH Erhöhung im Neugeborenenenscreening

- DD nach Schilddrüsenhormone -

TSH erhöht
T4, T3 normal



**Neonatale
Hyperthyreotropinämie**

TSH erhöht
T4, T3 erniedrigt



**Congenitale
Hypothyreose**

Congenitale Hypothyreose **Differentialdiagnose**

transiente CH (10-20%)



- **Maternale Thyreostatikatherapie**
- **Jodkontamination/ Mangel**
- **Maternal übertragene TSHR-b AK**
- **Heterocygote DUOX2 Mut**
- **TSH-R Mut**

permanente CH



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

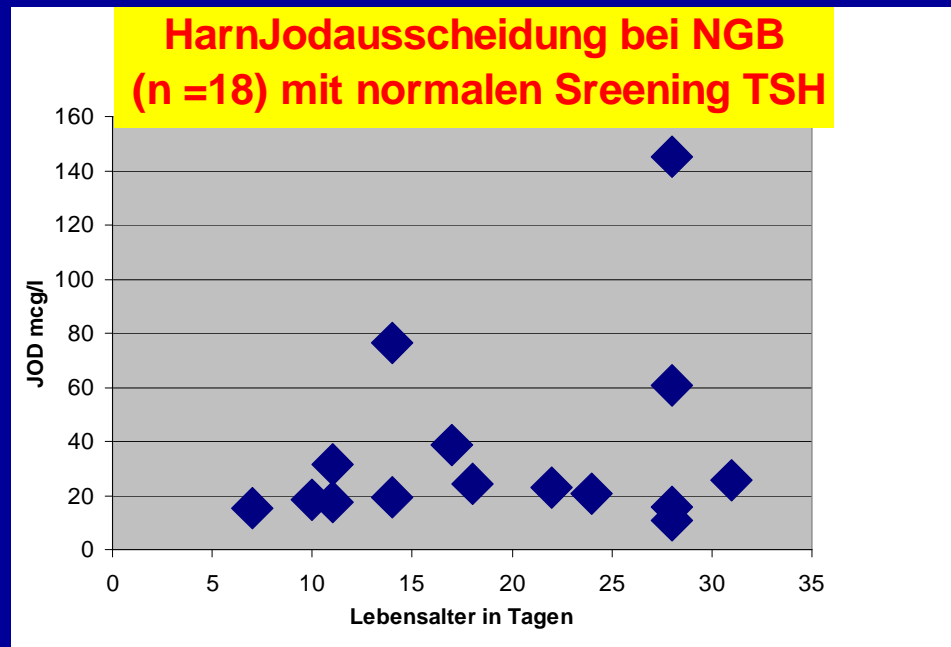
Congenitale Hypothyreose

Transiente Form - Jodkontamination

Mögliche Jodquellen

Desinfektionsmittel, Kontrastmittel,

Nachweis: Jodausscheidung im Spontanharn



Lit.: TSH Erhöhung ab 160 - 400 mcg/l J
Hypothyreose ab 4 500 - 9 000 mcg/l J

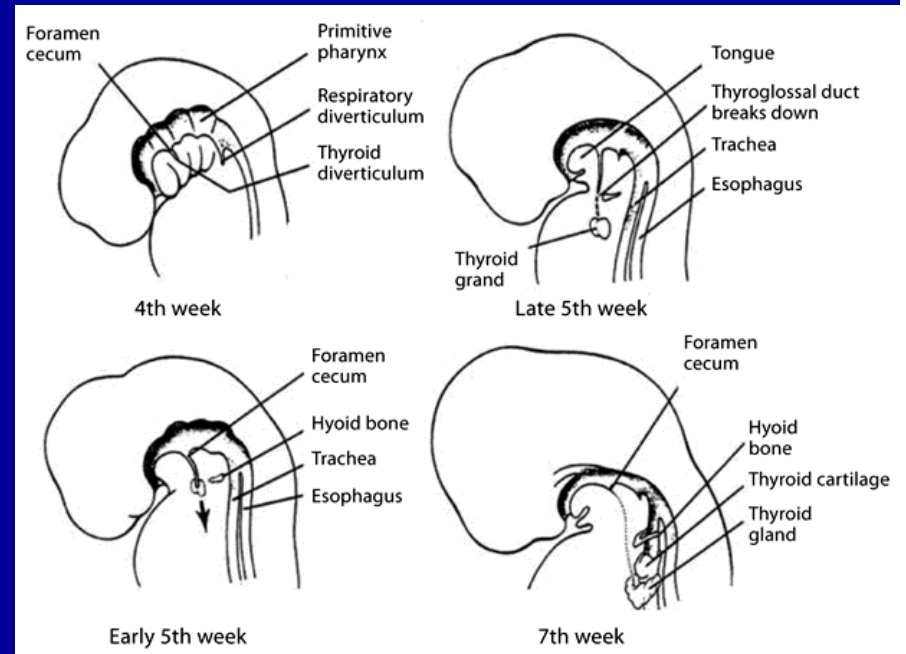
Permanente congenitale Hypothyreose

I. SD- Dysgenese (= defekte Organogenese)

Erbgang meist sporadisch
(familiär nur 2%)

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

Formen Athyreose (15 %)
SD Ektopie (70%)
SD Hypoplasie



Schilddrüsendysgenese

Ätiologie

a) meist unbekannt

b) selten (<5%) nachweisbare Mutationen bei

a) Transkriptionsfaktoren

(induzieren für SD Entwicklung

Gene für TG, TPO, TSH -R

+ induzieren Morphogenese anderer Organen) :

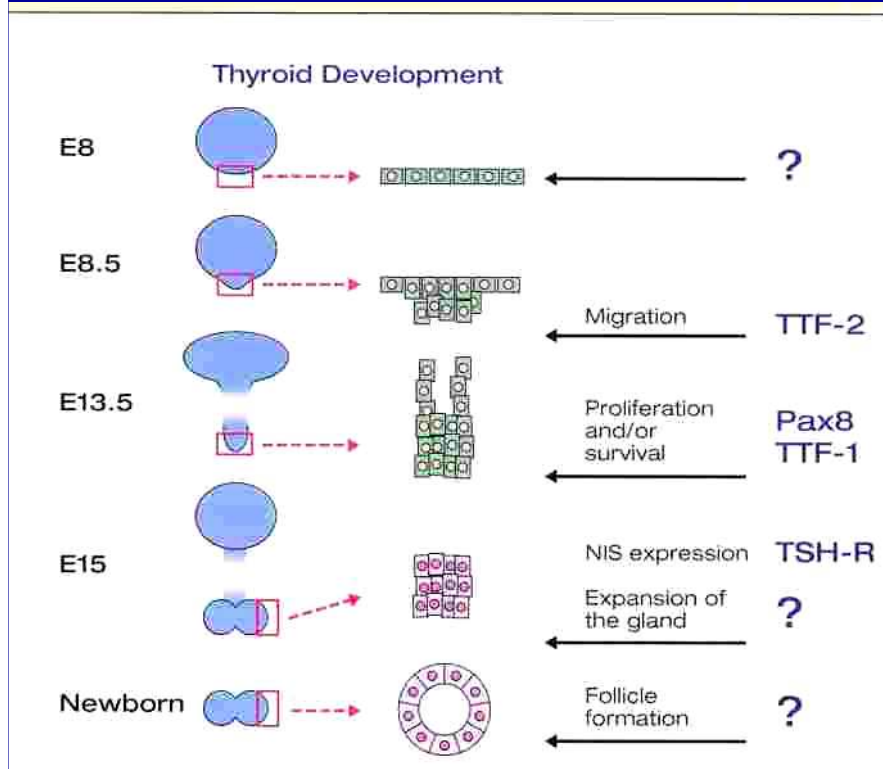
PAX 8 (PAX-8, 2q12)

TTF 1 (NKX-2.1, 14q13)

TTF 2 (FOXE1, 9q22)

b) TSH Rezeptor (nur in SD)

(TSHR, 14q31)



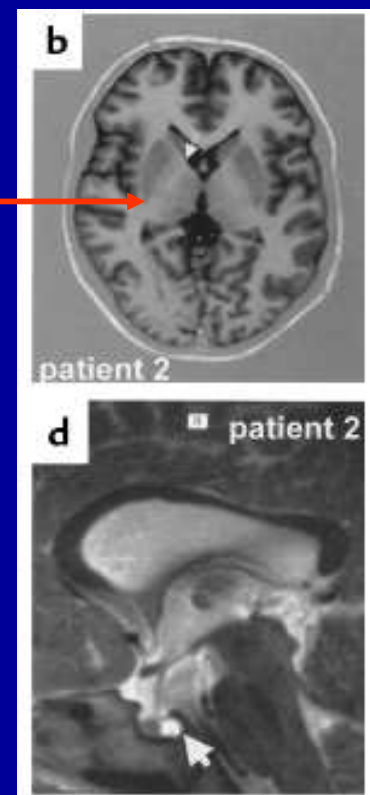
SD-Dysgenese – nachweisbare Ursachen

Transkriptionsfaktoren- Mutationen

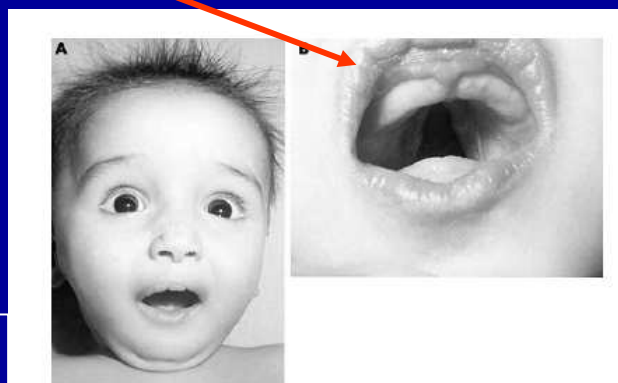
PAX 8 (**SD Hypoplasie** + Nierenmißbildung) AD

TTF 1 (**SD Agenesie - Hypoplasie** +
Choreoathetose/ RDS) AD

TTF 2 (**SD Agenesie** + Gaumenspalte,
bifide Epiglottis, Chonalatresie,
spiky hair) AR



Krude, EJE 2002



Park BMJ, 2005

SD Dysgenese

Häufigkeit von assoziierten Mißbildungen

erhöhte Mißbildungsrate von 5 –23 %
(Normalpopulation 2,4%)

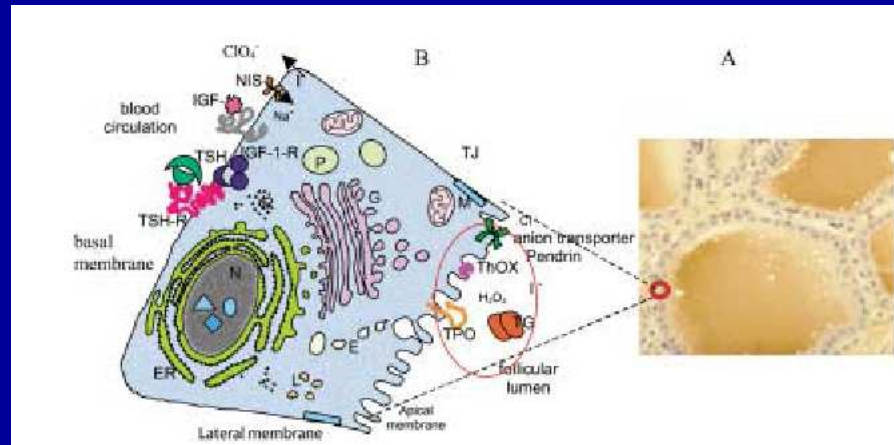
insbesondere

- Herzfehler (2,5 –13%) bes ASD / VSD
- Skelett, Nierenmißbildungen, ZNS Veränderungen

! Mißbildungsscreening bei CH notwendig !

Permanente congenitale Hypothyreose

II. SD- Hormonsynthesestörung (15 %)

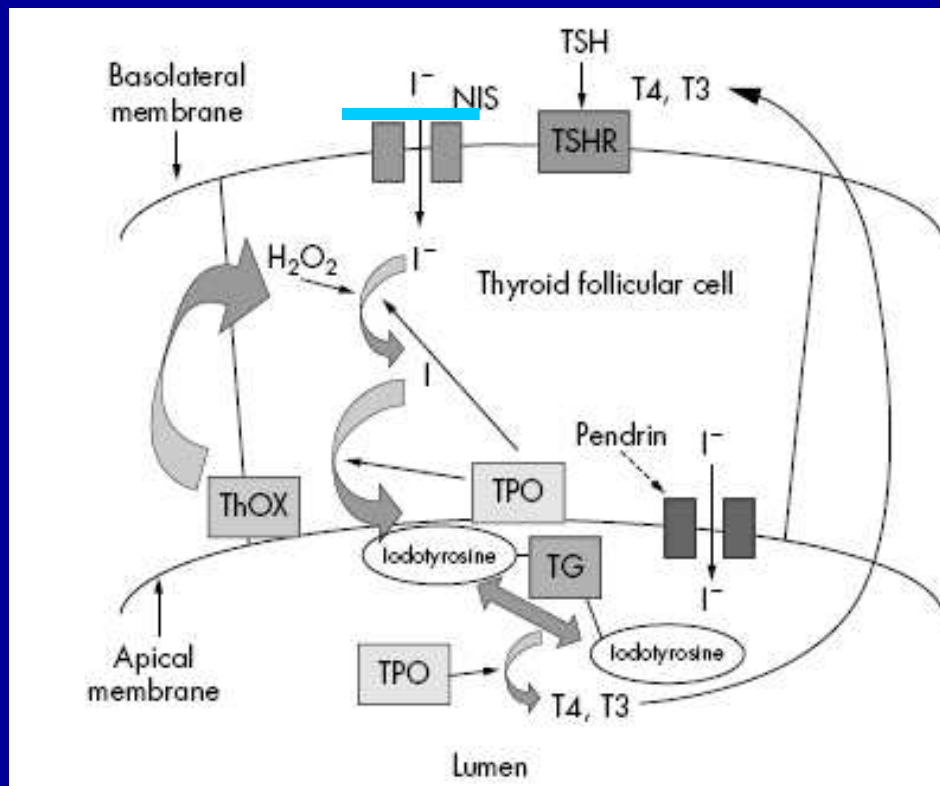


Viljder, ECE 2003

- Erbgang:** meist autosomal recessiv
Klinik : Hypothyreosegrad milder
Schilddrüse: orthope Postion
angeborene Struma häufig
Szintigraphie: variable Befunde
Mol.Genetik: 7 verschiedene Gendefekte

Congenitale Hypothyreose

Dyshormonogenese - mögliche Formen



Viljder, ECE 2005

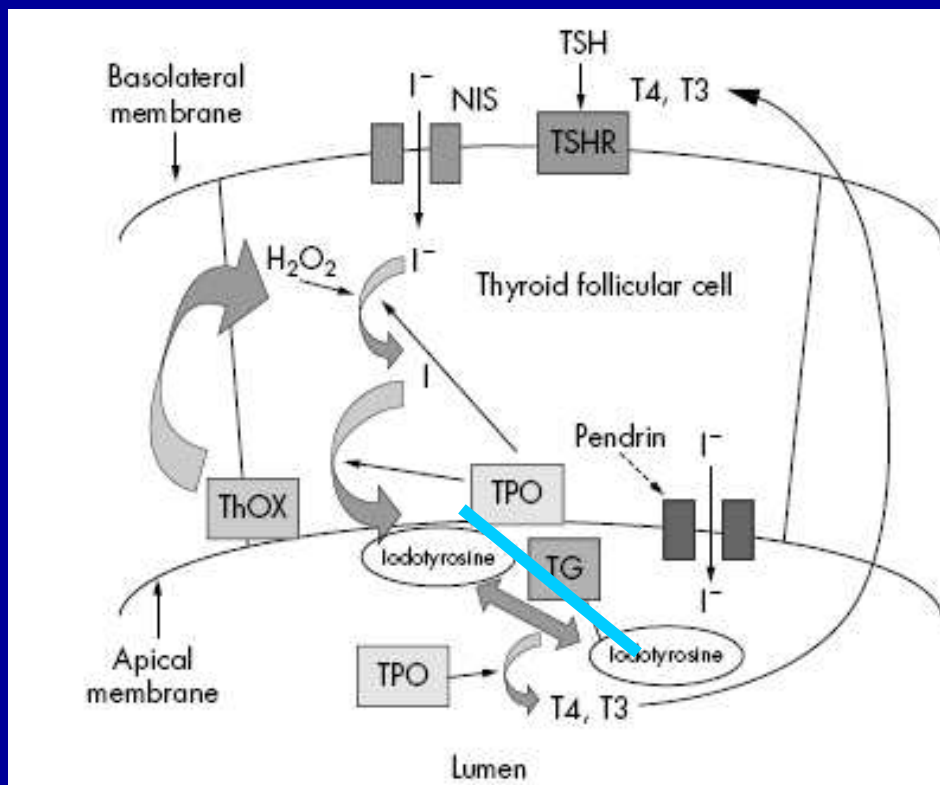
**a) Natrium Iodid Supporter
(selten)
Gen: *SLC5A5***

Jod Aufnahme

**Struma abhängig von
Jodversorgungsgrad
Szintigraphie:
J123 uptake fehlend**

Congenitale Hypothyreose

Dyshormonogenese - mögliche Formen



b) Thyroid Peroxidase mangel
(häufig (40%) 1: 60 000)
Gen: *TPO Gen*

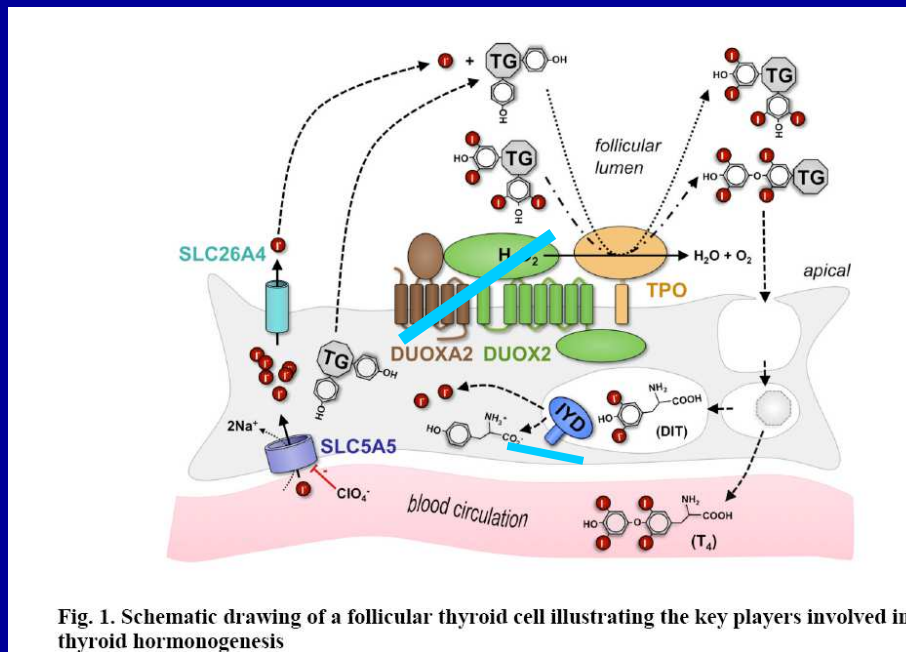
J-Organifikation

Struma variabel

Szintigraphie:
Perchloratdis. >90% (TIOD)

Congenitale Hypothyreose

Dyshormonogenese - mögliche Formen



c) **Hydrogenperoxidasedefekt**
(häufigste DH in J)
Gen: *DUOX2/DUOXA2*

TPO - Cofaktor

Struma :
keine/mild (heterocygot)

- transiente CH

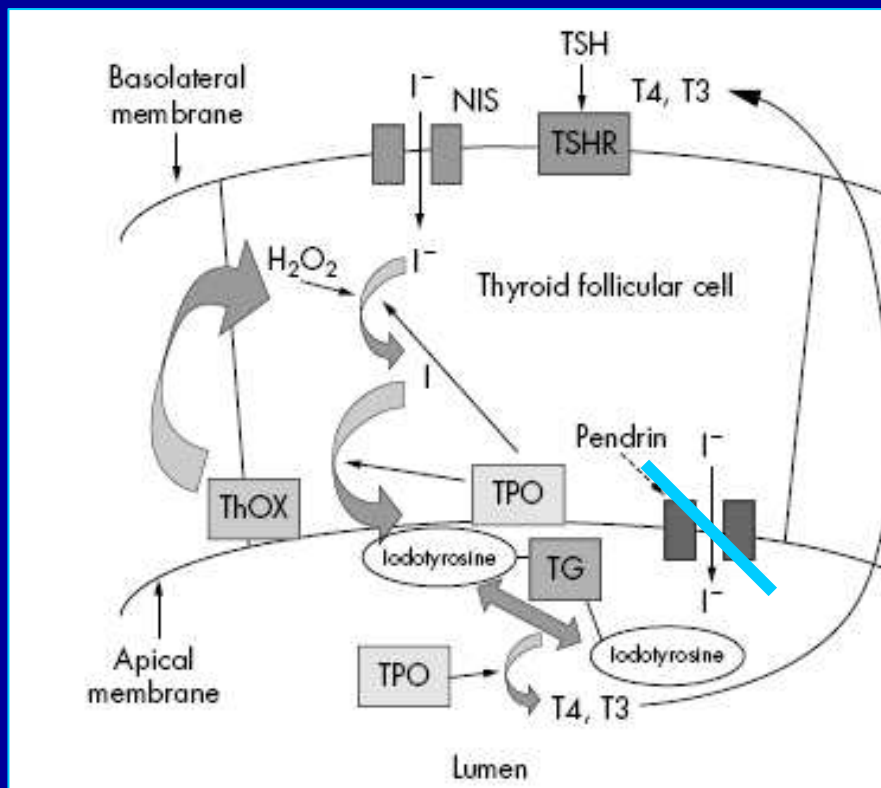
deutlich (homocygot)

- permanente CH

Sziniti: PIOD

Congenitale Hypothyreose

Dyshormonogenese - mögliche Formen



d) **Pendred Syndrom**
(selten)
Gen: *SLC26A4*

Jodidtransport apikal

Struma

Komb. mit Innenohrtaubheit

Szintigraphie

Perchloratdis.: 15–90%

Congenitale Hypothyreose

Dyshormonogenese - mögliche Formen

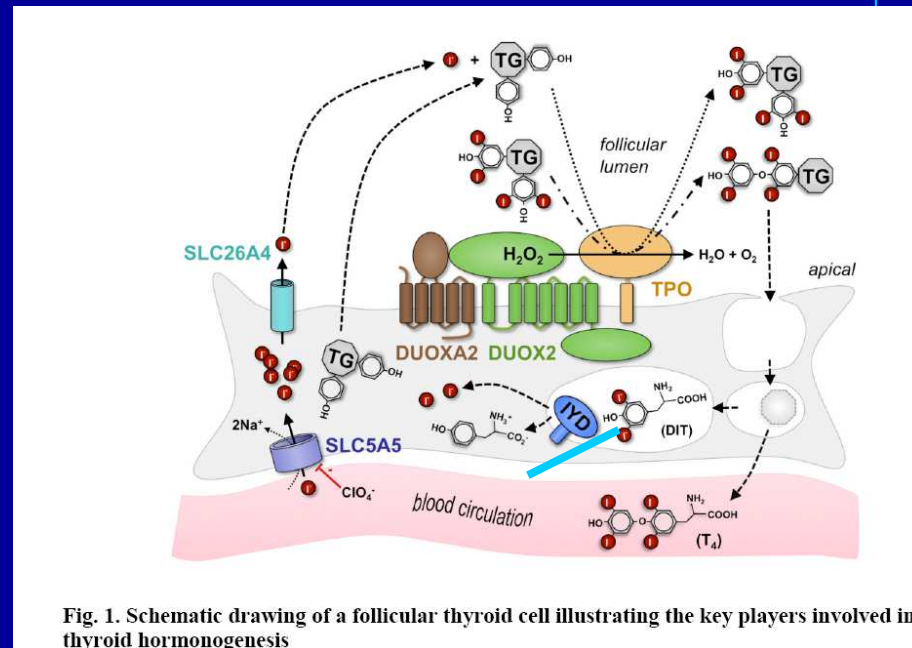


Fig. 1. Schematic drawing of a follicular thyroid cell illustrating the key players involved in thyroid hormonogenesis

Grasberger H, Curr Opin Pediatr 2011

e) Iodotyrosindejodinase
(sehr selten)
Gen: *Dehal 1*

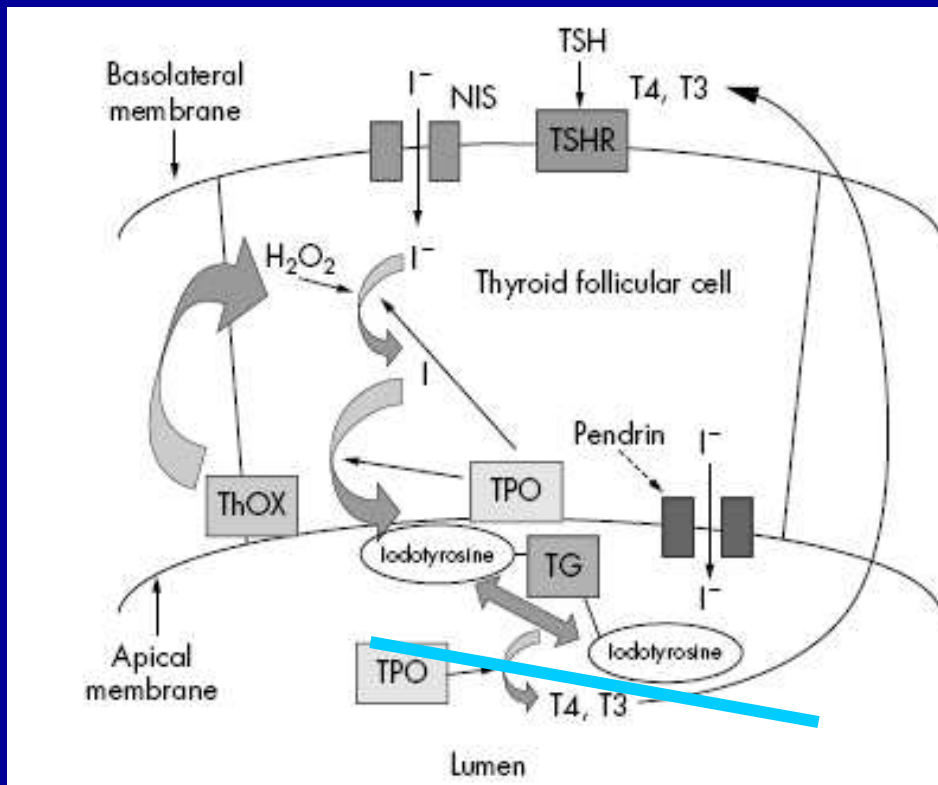
Jodrückgewinnung

Struma :
keine/mild

Szintigraphie:
rasche Jodaufnahme

Congenitale Hypothyreose

Dyshormonogenese - mögliche Formen



f) Thyreoglobulin-synthesestörung

(1: 60 000)

Gen: *Tg- Gen*

Thyreoglobulinsynthese

Struma möglich

Thyreoglobulin niedrig

erhöhte Incidenz

für follikuläres SD Ca ?

Congenitale Hypothyreose

Diagnostische Abklärung
was untersuchen ?

Congenitale Hypothyreose

Abklärung

- Anamnese (SD Erkrankungen/therapie)
- Diagnostik
 - a) Sonographie Schilddrüse
 - b) Thyreoglobulin i.Sr
 - c) Jodausscheidung (Spontanharn)
 - d) TSH Rezeptor block. Autoantikörper (bei Autoimmunthyreoditis der KM)

 - e) Molekulargenetik
 - *SD Dysgenese+ assoz. Fehlbildung*
 - *familiäre CH*
 - *(Dyshormonogenese)*

CH Erstdiagnose nach Befundkonstellation

| | | | |
|-------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|
| Ultraschall | Fehlend SD Reste | SD normal od. Struma | SD normal ger auffällig |
| (f) T4 | sehr niedrig | niedrig | normal |

Diagnose

SD - Dysgenese
Athyreose/Ektopie
Hypoplasie

Dyshormonog.
Trans.Hypothy.

Hyperthyreo-
tropinaemie

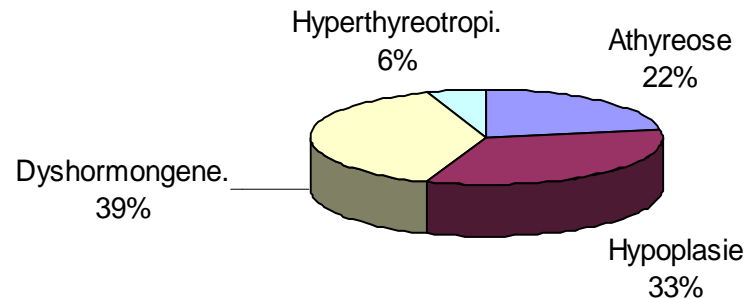
Therapie

L-T4 Therapie !

L-T4 Therapie !

L-T4 Therapie ?

CH - Ätiologie bei Erstdiagnostik 2009/10
Preyer Kd Spital (n=18)



■ Athyreose
 ■ Hypoplasie
 ■ Dyshormogenese/ t-CH
 ■ Hyperthyreotropinaemie.

Congenitale Hypothyreose

SD Darstellung

Sonographie

Vorteile:

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



Nachteile

- SD – Ektopiediagnose schwierig
- keine Differentialdiagnose bei Enzymdefekten

Congenitale Hypothyreose

SD Darstellung

Szintigraphie (J123)

Vorteile

- SD Nachweis bei Ektopie
- Differentialdiagnose der Hormon-synthesestörungen

Nachteile

- eingeschränkte Verfügbarkeit
- Strahlenbelastung auch bei nur transienten Formen
- kein SD Nachweis bei TSH Rezeptor Mutationen
- kein SD Nachweis bei Rezeptor blockierenden AK
- kein SD Nachweis bei Jod Transportdefekt (NIS)

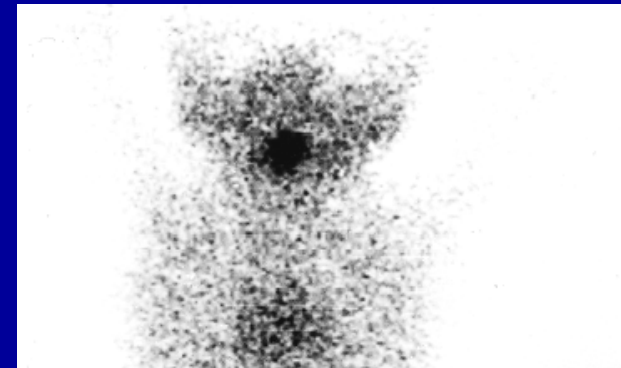


Fig. 2a. Thyroid scintigraphy with ^{99m}Tc pertechnetate of 15-day-old boy revealed uptake of radioactivity in the midline, superior to the thyroid gland lodge.

Congenitale Hypothyreose

SD Darstellung / Aktuelles Vorgehen

Ultraschall und Szintigraphie sind komplementär !

a) SD Ultraschall immer schon initial durchführen

b) Szintigraphie evtl erst bei persistierender Hypothyreose
(Auslaßversuch! im 3.LJ) zur Diagnostik

- SD Dysgenese (falls sonographisch kein SD Nachweis)
- Dyshormonogenese (mit Perchloratdischargetest !)

wichtig: „ treat first - ask questions later „

(*Pescovitz J Pediatr 2004*)

Congenitale Hypothyreose

Therapie
wie richtig behandeln ?

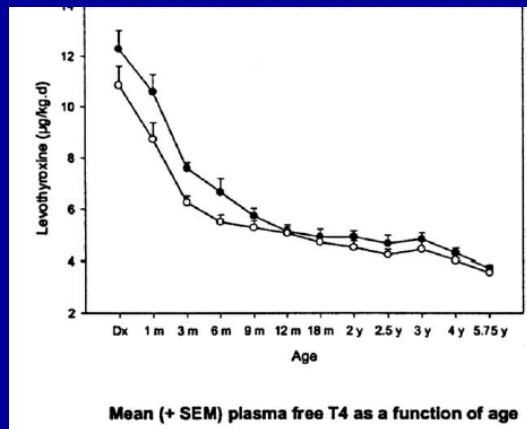
Hypothyreosetherapie

Therapieziel:

Normale körperliche, kognitive und psychomotorische Entwicklung

Medikament: L –Thyroxin po

Dosis:



altersabhängig
(fallend)

Resorption: vermindert durch Fe,Ca,Soja

Hypothyreosetherapie

Frühphase des TSH -Screening

Therapiebeginn: 23. Ld (10 - 35 d)

Thyroxindosis initial: 6 - 8 μg /kg /d

Therapieergebnis:

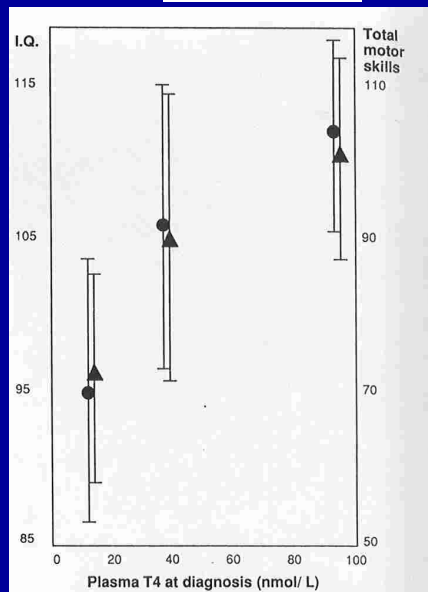
- IQ Normalisierung f. Gesamtkollektiv
- aber in10%
 - Sonderförderung notwendig (IQ < - 2 SD)
 - Störung von Feinmotorik und Gleichgewicht

Hypothyreosetherapie

L-Thyroxin initial 6 - 8 µg/kg/d:

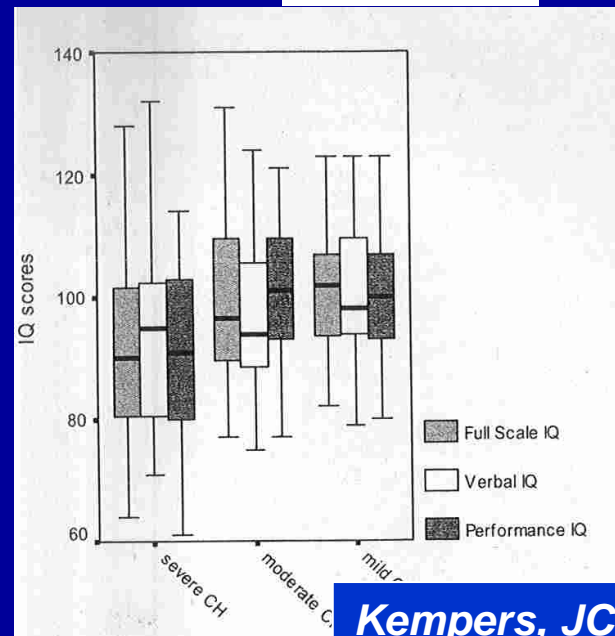
IQ- Abhängigkeit vom Hypothyreoseausmaß

mit 5-9 LJ



Fuggle, Eur Pediatr 1991

mit 20-24 LJ



Kempers, JCEM 2006

IQ - Defizit bei schwerer CH möglich

(schwere CH : T4 < 50nmol/l, Knieepiphyse < 0,5cm²)

Hypothyreosetherapie

ESPE/AAP Empfehlung 1993 : L-Thyroxin init. 10-15 µg/kg

IQ mit 6a bei schwerer CH

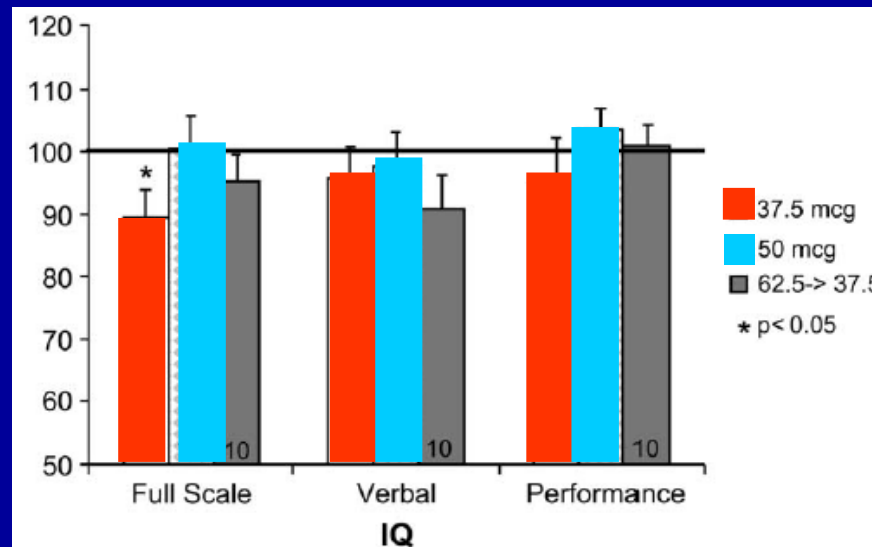


Figure 1. FSIQ, VIQ, and PIQ scores for the original 3 treatment cohorts. Values are mean ± SEM for the original 3 treatment cohorts. The bold line at 100 represents an average IQ score. An * denotes

L-T₄ initial

< 10 µg/kg

> 12 µg/kg

Selva J Pediatr 2005

Normaler IQ auch bei schwerer CH möglich

Hypothyreosetherapie

Entwicklungsstatus mit 2a

vs. $L-T_4$ - Dosis + Therapiebeginn

Table II. Bayley test results in relation to initial dose, age at onset of therapy, and type of CH

| Treatment group | MDI | | PDI | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Severe CH | Mild CH | Severe CH | Mild CH |
| Early/high | 124 ± 16 | 125 ± 10 | 123 ± 9 | 120 ± 13 |
| Early/low | 103 ± 10 | 124 ± 11* | 109 ± 8 | 123 ± 12* |
| Late/high | 99 ± 23 | 122 ± 10* | 101 ± 10 | 117 ± 7* |
| Late/low | 97 ± 20 | 110 ± 10 | 113 ± 4 | 111 ± 14 |
| <i>P</i> value | .035 | .016 | .001 | NS |
| Total | 106 ± 19 | 118 ± 11* | 111 ± 11 | 117 ± 12 |

NS Not significant.

* $P < .005$ (mild CH vs severe CH).

Bongers –Schocking, *J Pediatr* 2000

Early = 10 d

Late: 16.5 d

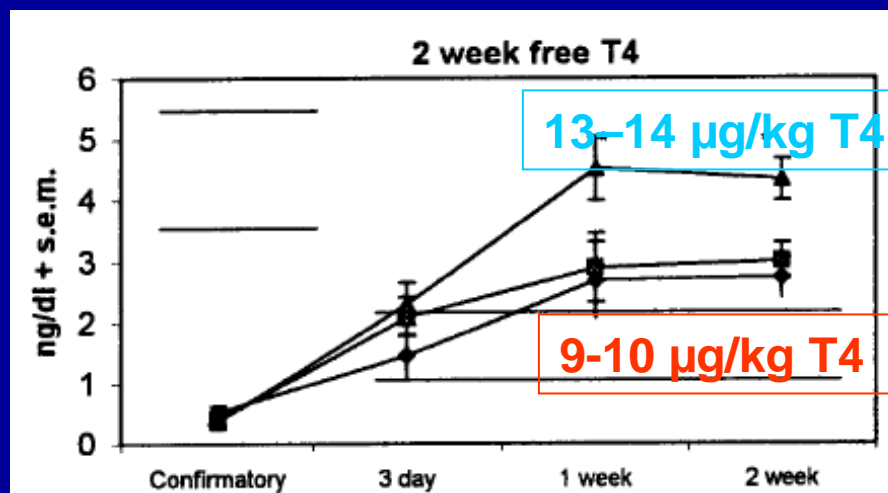
High = 10.9 $\mu\text{g T}_4/\text{kg}$

Low: 7,2 $\mu\text{g T}_4/\text{kg}$

Normale Entwicklung bei **schwerer CH** nur bei hochdosierter und früher Therapie

Hypothyreosetherapie

SD Parameter unter T₄ Therapie



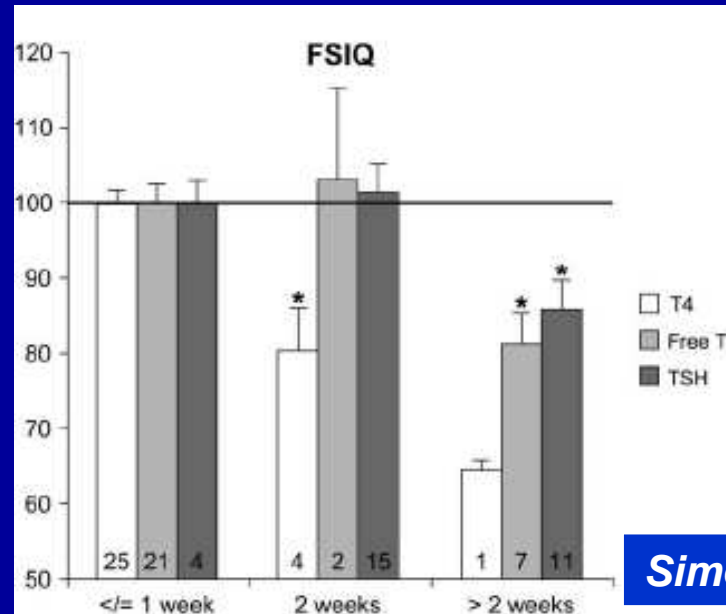
ft 4 Spiegel unter verschiedenen T₄ Dosen

Ergebnis

| <u>Thyroxindosis</u> | <u>9 µg/kg</u> | <u>13µg/kg</u> |
|----------------------|----------------|----------------|
| Ft4 normal in | 7 d | 3 d |
| TSH normal in | 50 d | 10 d |

Hypothyreosetherapie

Ergebnis (IQ) und SD Parameter unter Therapie



Simoneau Roy, J Pediatr 2004

Zeitpunkt normalisierter SD Parameter

normaler IQ mit 6a wenn

- T4 Normalisierung innerhalb einer Woche
- ft4 und TSH Normalisierung innerhalb von 14 d
- gute Dauereinstellung (=TSH >10 mU/l max 10%)

Congenitale Hypothyreose

aktuelle Therapieempfehlung

- **T4 Dosis** initial: 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
(= 50 μg bei reifem Ngb)
- **Therapiebeginn** unabhängig von Ätiologie
möglichst vor dem 14. LT
- **Normalisierung** von fT4 und TSH in 14 d
(dabei fT4 oft erhöht, fT3 jedoch normal)
- **Therapiesteuerung:** fT4 im oberen
Normbereich, TSH Werte normal

Hypothyreosetherapie

Therapieergebnisse im Schulalter

- körperliche Entwicklung - unauffällig
- Knochenreifung - altersgemäß
- Hörvermögen – **25% Hörverlust im Hochtonbereich**
- Motorische Entwicklung – Grobmotorik normal
Feinmotorik - 0,4 SDS
- Kognitive Entwicklung
 - Globale IQ Teste normal
 - Subsets - Sprachentwicklung,**
 - **räumliche Vorstellung - 0,5 SD**
- Psychologische Entwicklung
 - **Verhaltensauffälligkeiten vermehrt**
(Ängstlichkeit, Aufmerksamkeitsdefizite,
Hyperaktivität)

Congenitale Hypothyreose

Verlaufskontrolle
was und wann kontrollieren ?

Empfohlene Verlaufskontrollen

- Labor (fT4,T3 ,TSH)
 - wöchentlich bis TSH Normalisierung,
 - 1x mon für 6 LM
 - 2 -3 monatl bis Ende 3.IJ, dann alle 6 mon
- Körperliche Entwicklung
- Audiologische Kontrollen (OAE, später Audiometrie
Logopädische Ko)
- Entwicklungsdiagnostik mit 1 und 2 Jahren
- Leistungsdiagnostik mit 5 und 10 a

Auslassversuch

Zeitpunkt nach dem 2.(3.) LJ

Vorgehen Therapiepause 30 d, dann SD Parameter Ko

Indikation

- Verdacht auf transiente Hypothyreose
- Ungeklärte Ätiologie bei permanenter CH
 - vor Scintigraphie zur Ektopiediagnostik
 - vor Scintigraphie bei Dys hormonogenese

unnötig bei

nachgewiesener Ektopie/Athyreose

4. CH – Diagnose n. Auslassversuch

Ergebnis (n=18) im 3. LJ:

- **permanente CH 14/18** (fT4: 0,11 - 0,84 ng/dl, TSH: 48 – 485 mU/l)
- **transiente CH 2/18**
- **Hyperthyreotrop. 2/18**

Permanente CH – Vergleich Diagnose initial/ 3. LJ

| | AT | Ektopie | Hypopl. | DHG/t-CH | HT |
|---------|----|---------|---------|----------|----|
| initial | 4 | 0 | 6 | 7 | 1 |
| 3. LJ | 4 | 1 | 4 | 5* | 2 |

* 2 t-CH

Ergebnis: Diagnoseadaptierung bei 5/18

TSH Erhöhung im Neugeborenenenscreening

- DD durch Schilddrüsenhormon -

TSH erhöht
T4, T3 normal



**Neonatale
Hyperthyreotropinämie**

TSH erhöht
T4, T3 erniedrigt



**Congenitale
Hypothyreose**

Neonatale Hyperthyreotropinämie (HT)

Transiente HT

Persistierende HT

- bis 60% >2a -

Ätiologie

- Jodmangel/ Belastung
- Thyreostatika bei KM
- TSHRb-Ak

- SD Ektopie/Hemihypop.
- TSH Rezeptor Mut
- PIOD
- Pseudohypoparathy.
- Trisomie 21

Diagnostik (Sono/Szinti)

- normal

- variabel

(bis 40% Pathologie⁴⁴)

Neonatale Hyperthyreotropinämie (HT)

Therapieindikation ?

1. Nein:

- isolierte TSH Erhöhung bis 83 mU/l:
normaler Outcome berichtet
- fehlende Evidenz für mentale Retardation
- engmaschige Ko möglich (2 -4 wöchentlich)

2. Ja:

- TSH >10mU/l: zahlreiche Pro-Empfehlungen
(zB AAP 2006)
- bei Therapieentscheidung:
 - niedrigerer Thyroxinbedarf
(cave Übersubstitution)
 - Auslassversuch mit 3 Jahren

Neonatale Hyperthyreotropinämie (HT)

Zusammenfassung

- **Persistenz** (p-HT) über das 2.LJ ist häufig
- **Ätiologie** für p-HT häufig nachweisbar
- **Diagnostik** bei HT sinnvoll
- **SD Hormon Ko** (regelmäßig) notwendig
- **Therapienotwendigkeit** bei milder HT unsicher
- **Thyroxinbedarf** bei Substitution niedriger als bei CH

TSH Erhöhung

Häufige Zuweisungsdiagnosen zur TSH Bestimmung bei Kindern

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

Kasuistik 1 Mädchen, 8 a

Vorstellung (PA) wegen: **TSH 6,9 mIU/l (0,45 - 4,2)**

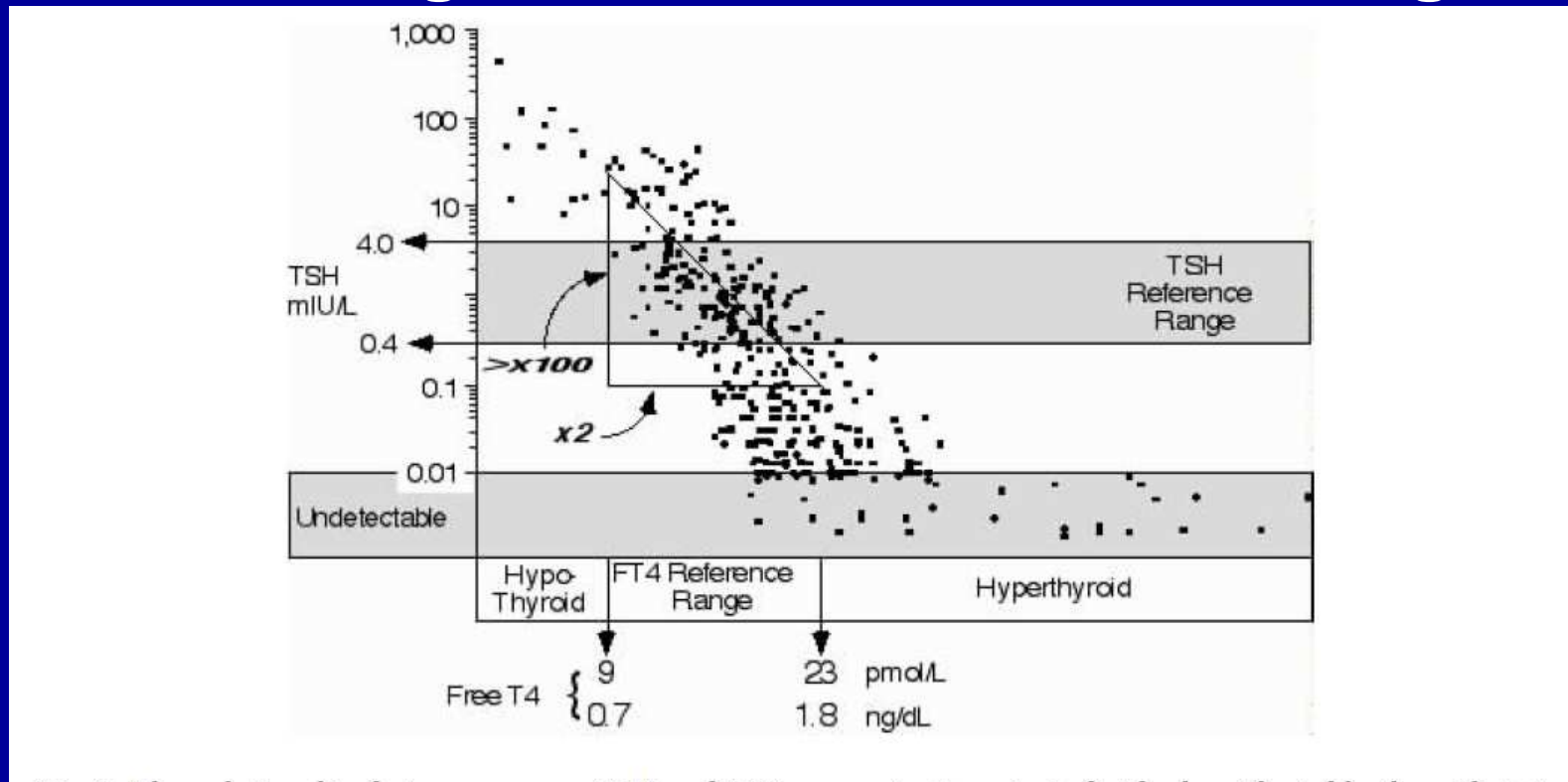
- **Familienanamnese** :L-T4-Thp KM und GM
- **Pat: Übergewicht** (KL 50 Perz, BMI.90 Perz)
Symptome: keine
Schulleistung: konstant
Klinische Untersuchung: unauffällig

Labor BB, BZ, Fettstoffwechsel : normal

TSH Erhöhung – Interpretation ?

Physiologie der SD Hormonregulation

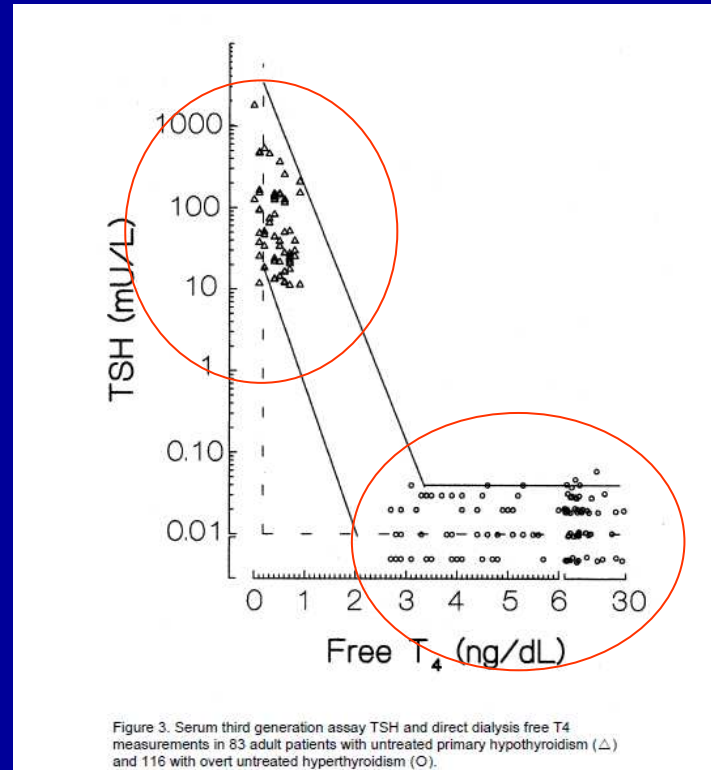
Schilddrüsenhormone (fT4/T3) und TSH : inverse logarithmisch linear Beziehung



- fT4 Abweichung vom individuellen Zielbereich (set point) = deutlich erkennbare TSH Änderung

Physiologie der SD Hormonregulation

TSH \leq 2 SD = Hinweis auf SD Störung



- TSH \uparrow = fT₄ < Zielbereich ? - Hypothyreose ? !
- TSH \downarrow = fT₄ > Zielbereich ? - Hyperthyreose ? !

→ SD Hormonbestimmung - fT₄/fT₃ !

TSH Erhöhung- Differentialdiagnose

häufig

1.) Manifeste (primäre) Hypothyreose

ftT4/ fT3 erniedrigt

- klinische Symptomatik !

2.) Subklinische Hypothyreose (SCH)

(lat Hypothyreose, Hyperthyreotropinaemie)

fT4/ fT3 normal

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

- keine klinische Symptomatik

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

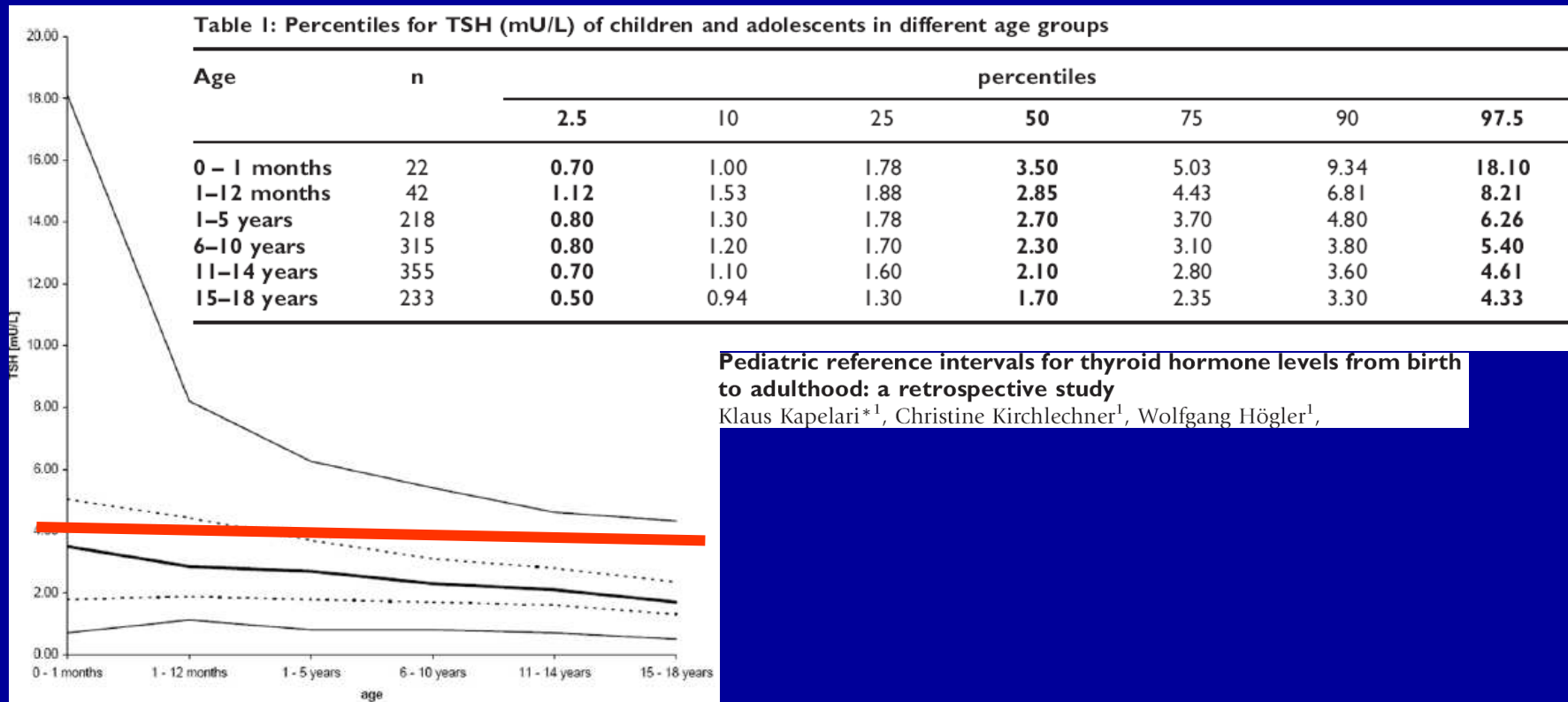
3.) selten andere Ursachen

- SD Hormonresistenz

- TSH Adenom ua

Physiologie der SD Hormonregulation

TSH - Normalwerte bei Kindern



Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study

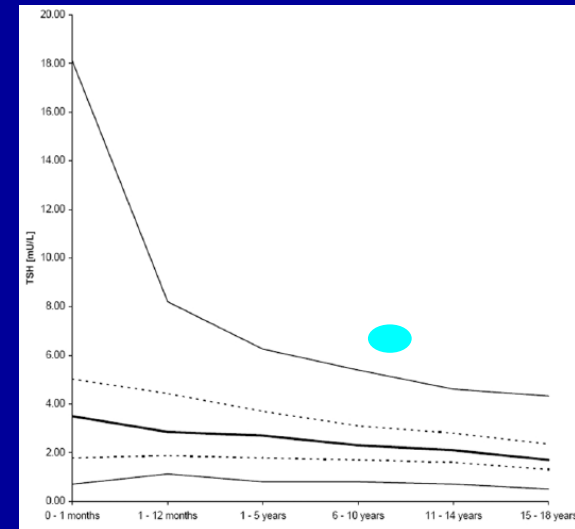
Klaus Kapelari^{*1}, Christine Kirchlechner¹, Wolfgang Högl¹,

TSH Werte wie Erwachsene erst nach der Pub.
! Vergleich mit altersgemäßen Normalwerten !

Kasuistik 1 Mädchen, 8 a

Vorstellung wegen: TSH 6,9 mU/l (0,45 - 4,2)

- Klinik
keine Hypothyreosezeichen
Status unauffällig
BMI 90 Perz.
- Labor SD Hormone
fT4 = 1,52 ng/dl (0,86 -1,75)
T3 = 1,72ng/ml (0,88 -2,5)



Diagnose: subklinische Hypothyreose (SCH)

SCH – was ist bekannt ?

SCH - Häufigkeit

SCH ist eine häufige Labordiagnose bei Kindern !

**TSH Werte bei Kindern > 4 a (n = 116 794)
fT4 normal , sonst gesund (aus 2002)**

| 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.

TSH Erhöhung

TSH 5 -10 mU/l 2,9 %

TSH > 10 mU/l 0,4 %

(Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)

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

SCH - Ursachen

Transient

Medikamente

Rekonvaleszenz

Idiopathisch

Persistierend

Adipositas (häufig)

Autoimmunthyreoditis

Anlagestörung der SD/ Synthesestörung

TSH Rezeptor Mutation

Trisomie 21

Jodmangel

n.Kaplowitz P, J Ped Endocrin.2010

SCH - Spontanverlauf

TSH - 5 Jahre nach Erstdiagnose SCH

Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)

Häufigkeit TSH Erhöhung initial

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

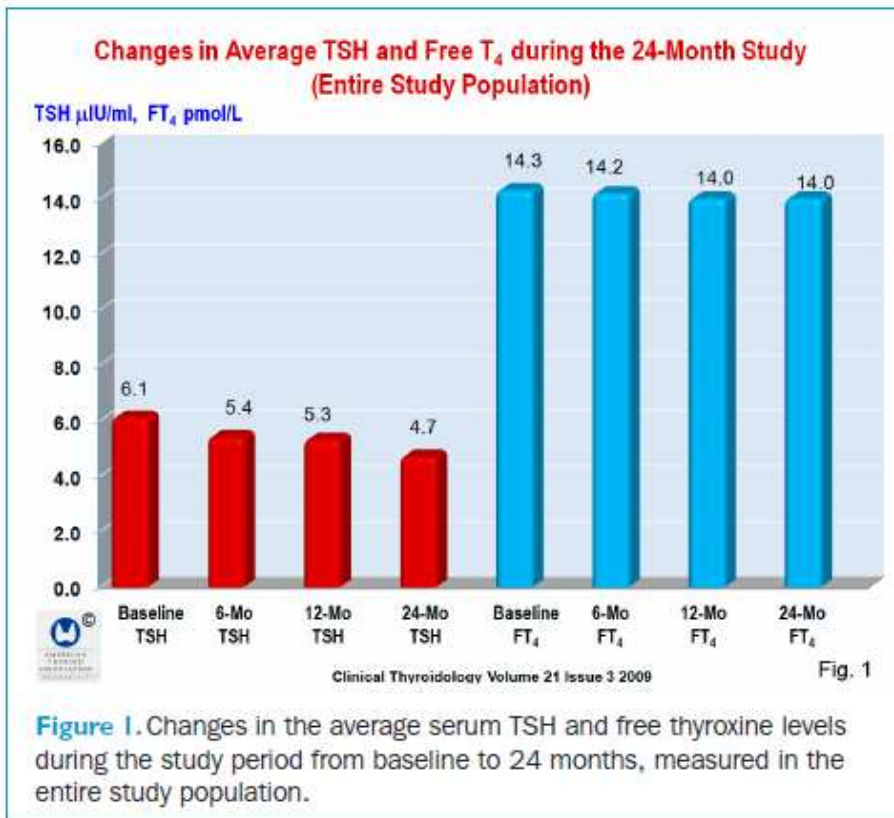
TSH > 10 mU/l 0,4 % (B)

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 < 7,5mU/l häufig spontan normalisiert

SCH - Spontanverlauf



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

TSH nach 2 Jahren

| | |
|--------------|-----|
| < 4,4 mU/l | 41% |
| 4,5 –10 mU/l | 48% |
| > 10 mU/l | 11% |

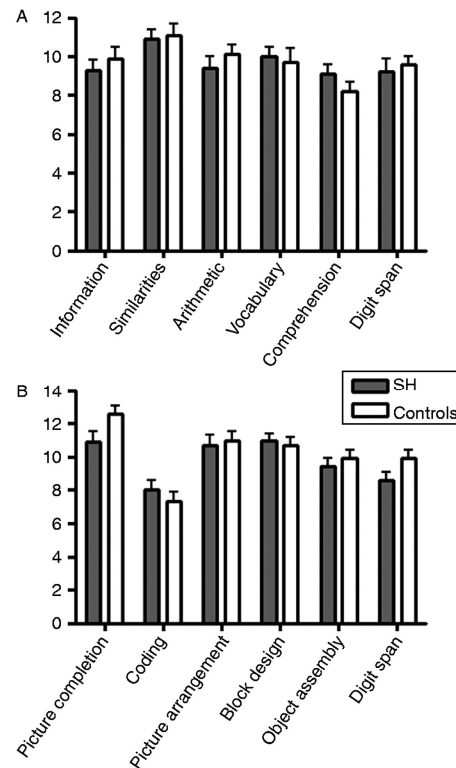
(n =2 AITD)

Malgorzata Wasniewska, EJE (2009) 160

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

SCH – Einfluss auf Entwicklung

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).



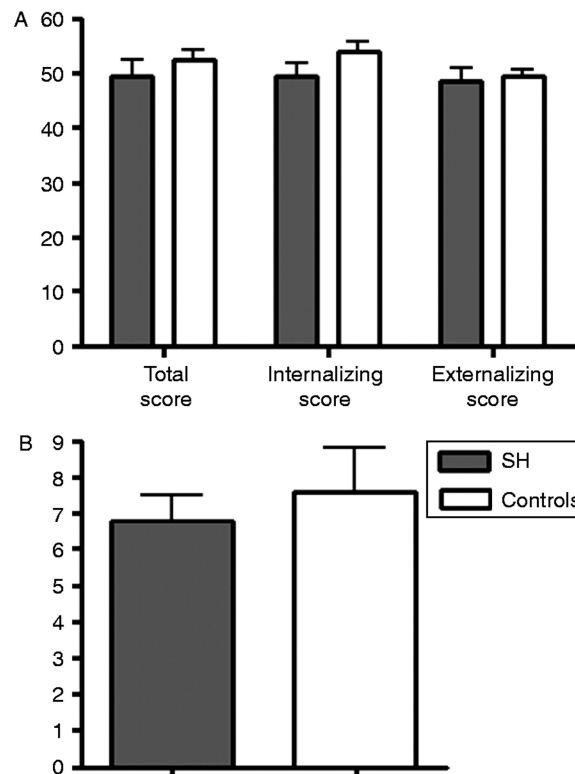
Cerbone M et al. Eur J Endocrinol 2011;164:591-597

Published by **BioScientifica**

1. Neurokognitive Entwicklung normal

SCH – Einfluss auf Entwicklung

Figure 2 Psychological and behavioral rating at CBCL (A) and CDI (B) in 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

1. Somatische Entwicklung ungestört
2. Neurokognitive Entwicklung normal
3. Psychosoziale Entwicklung normal

SD Funktion und Adipositas

a) Hypothyreosehäufigkeit

< 0,5% (**selten**)

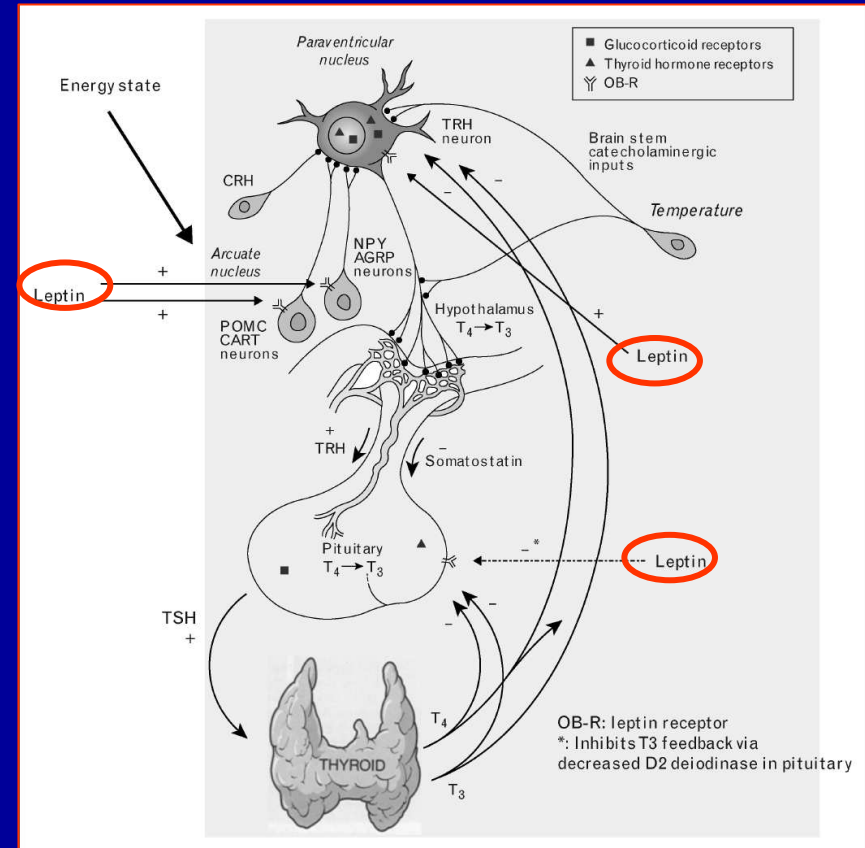
b) SCH 10 -23% (**häufig**)

Labor

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

Ursache zentral (**Leptineffekt**)

- TRH Sekretion gesteigert
- T3 feedback reduziert
- peripher
- T4/T3 Konversion gesteigert



Current Opinion in Pediatrics 2011, 23:415-420

Schilddrüse und Adipositas

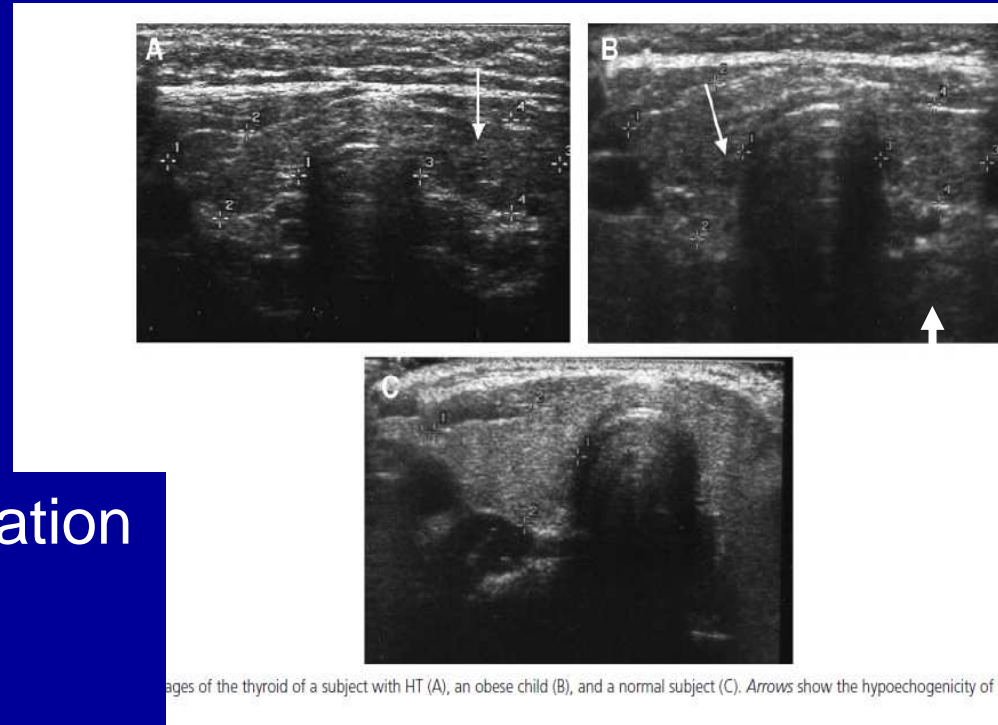
Sonographie

(auch ohne SD Auto AK)

- Hypoechogenität,
- Strukturveränderung

FNAB

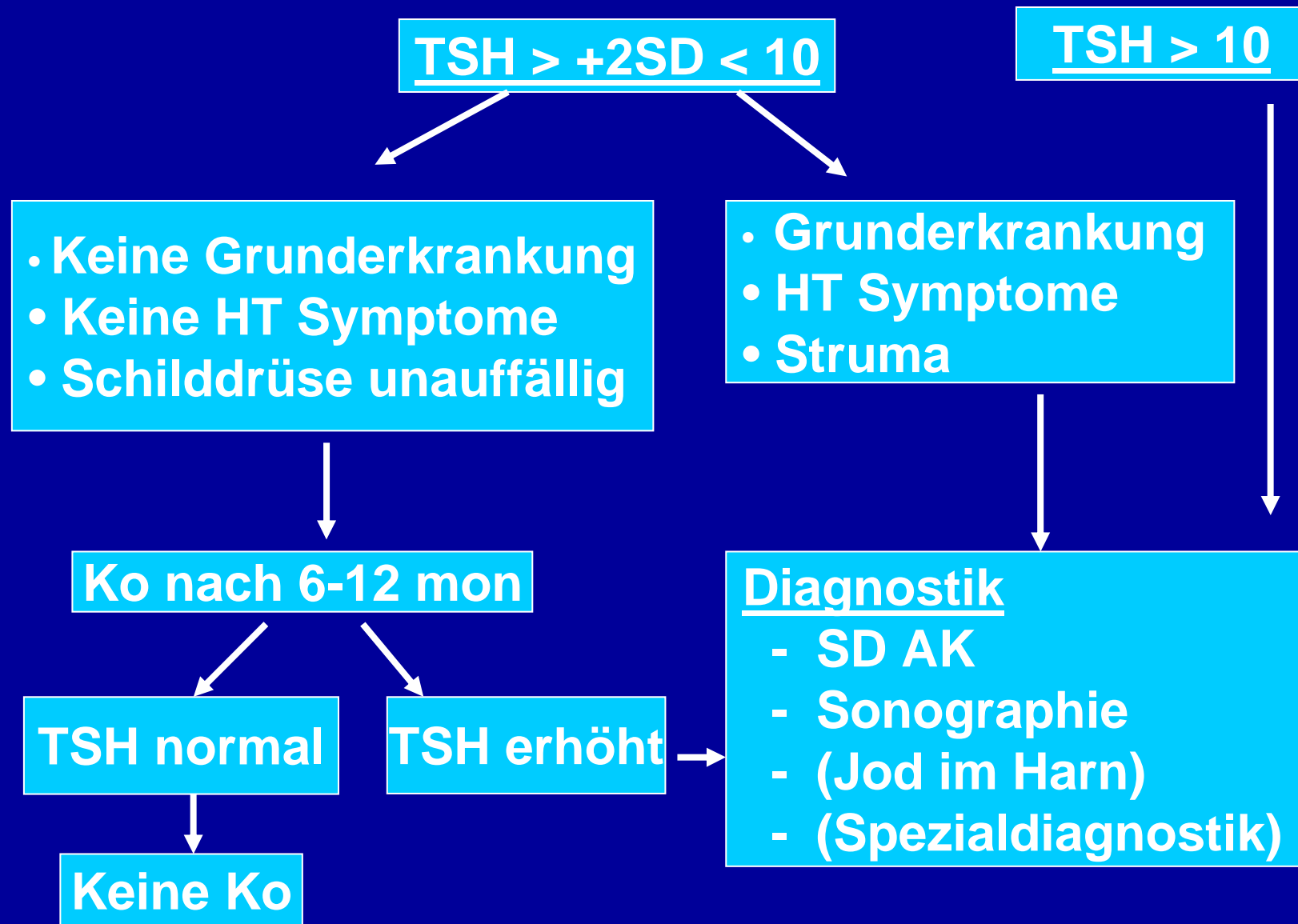
- keine lymphozytäre Infiltration
- SD Inflammation durch Cytokine (Fettgewebe)



- Befundnormalisierung bei Gewichtsabnahme

- Keine Indikation für SD Hormon Therapie ! -

SCH – diagnostisches Vorgehen



SCH - SD HormonTherapie?

contra

- Hohe spontane Normalisierungsrate
- Kein Hinweis auf Thp Benefit
- Kein Hinweis auf Entwicklungsstörung

pro

- SD Hormon Thp – kein negativer Effekt beschrieben
- Wachstumsbeschleunigung ? bei niedriger HV
- Typ 1 Diabetes – geringere Hypoglykämierate mit Thp
- Trisomie 21- möglicher Benefit?
- HDL Cholesterin niedriger als Vergleichspopulation

- **- wenig Daten bei TSH 10 -20 mU/L ohne Thp -**

Übliche Empfehlung

TSH < 10 mU/l : **Thp nur bei individ. Indikation**

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

Kasuistik 1 **weiterer Verlauf**

6 mon

- Klinik normal, (BMI unverändert 90%)
- SD Parameter TSH 6,8 mU/L fT4/ T3 normal

weitere Diagnostik:

SD AutoAK: neg

SD Sonographie: Volumen und Struktur normal

Keine Therapie

12 mon

- BMI < 75%
- TSH 4,1 mU/l (normalisiert)

Abschlussdiagnose: SCH bei Übergewicht

Autoimmunthyreopathie

- Autoimmunthyreoditis

mit Struma (Hashimoto Thyreoditis)
atrophisierende Thyreoditis

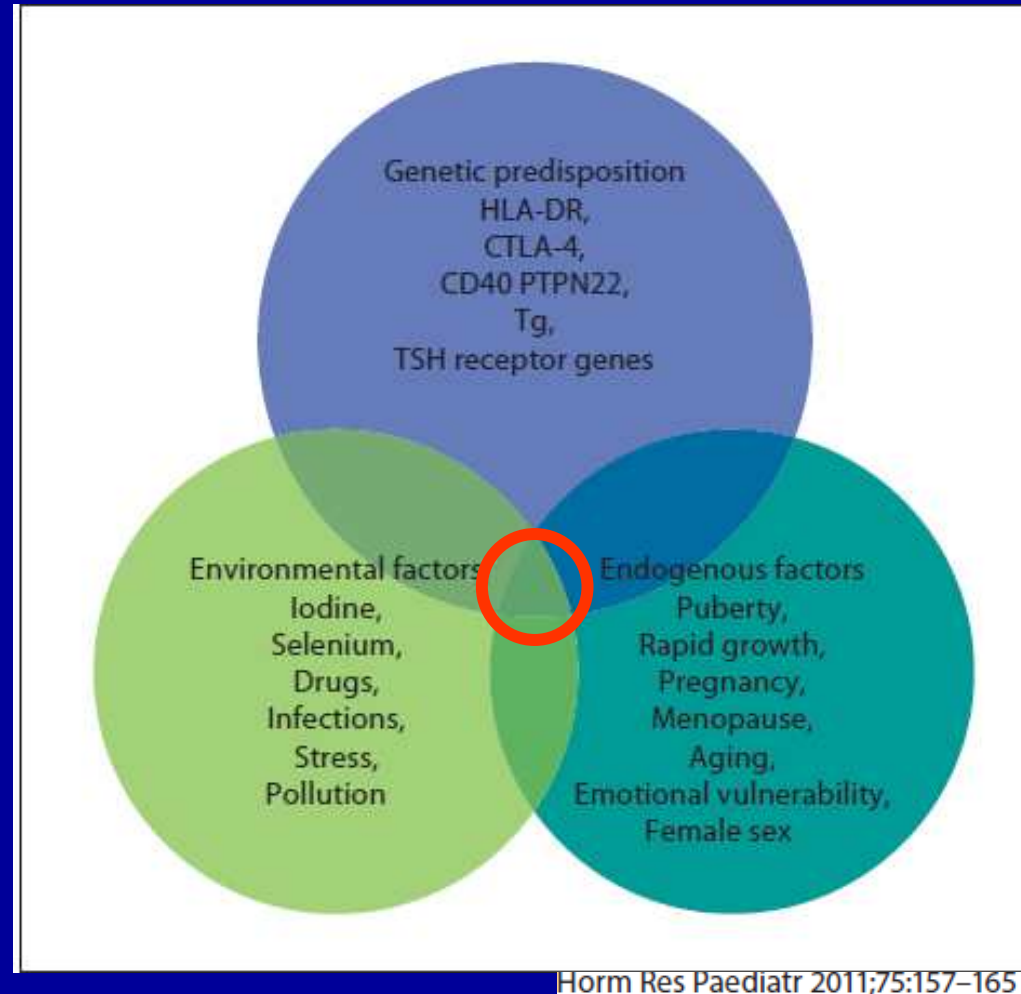
- Mb Basedow (Graves Disease)

Struma *mit Schilddrüsenüberfunktion*

*Pathophysiologisch ähnliche sich funktionell unterschiedlich
präsentierende Krankheitsbilder
Wechselnde Präsentation ist möglich !*

Autoimmunthyreopathie

Ätiologie: multifaktorielle Prädisposition



Kasuistik 2

Autoimmunthyreoditis

Kasuistik 2

Mädchen 12 a

Symptome:

vermehrter Müdigkeit (seit 4 mon)

Klinik:

KL, KG 25%, Struma Grad 1,
sonst unauffällig

Befunde:

TSH 10,19 mU/l (0,5 – 4,2)

fT4 0,81 ng/dl (0,84 -1,6)

T3 3,73 pg/ml (1,96 -5,9)

Diagnose: Hypothyreose mit Struma

Mögliche Hypothyreoseursachen ?

Hypothyreose Kinder/Jugendliche

Ätiologie

- **primäre Hypothyreose (TSH erhöht)**

congenital „ Late onset „ Ektopie/Hemihypoplasie
Dyshormong./TSH Rezept-Mut.

erworben

Autoimmunthyreoditis (80%)

subacute Thyreoditis

SD Infiltration (Cystinose/ Histiocytose)

Medikamente

St.p. Craniospinale Bestrahlung

Jodmangel ua

- **sekundäre Hypothyreose (TSH nicht erhöht)**

MPHD (congenital)

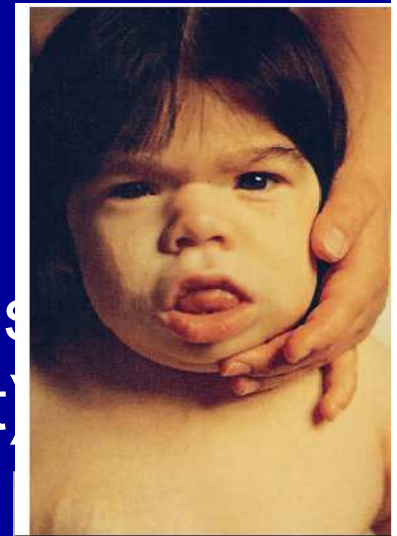
Hypothalamus/Hypophyseveränd (erworben)

Hypothyreose (Kinder/ Jugendliche)

Symptome/ Klinik

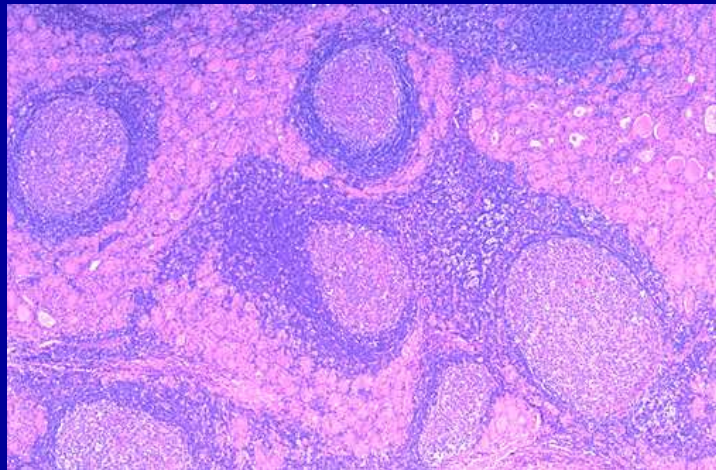
(initial unspezifisch, schleichend)

- Müdigkeit / Leistungsknick
- Wachstumsverlangsamung/Minderwuchs
- Pubertätsstörung (verzögert/ akzelleriert)
- Kälteempfindlichkeit
- Obstipationsneigung
- Bradykardie/ Hypotonie
- Pseudomuskelhypertrophie
- MER herabgesetzt
- Kutane Veränderungen inkl Myxödem
- Struma 80% (primäre Hypothyreose)



Autoimmunthyroiditis (AIT)-Pathophysiologie

Histologie: SD Zerstörung durch Autoimmunprozess



- Lymphozytäre Infiltration(B /T)
- Lymphfollikel
- Zerstörung der SD Follikel
- Fibrosierung

Pathophysiologie

T – Lymphocytenaktivierung durch SD –Autoantigen
Cytokinfreisetzung und Apoptose-Induktion

B – Lymphocytenaktivierung (sekundär)

- Schilddrüsenautoantikörper

AIT – Klinik

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

- 50% FA f Autoimmunerkrankungen pos
- 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 Strumaur. in jodversorgten Gebieten)

Symptome

- Struma (77%) (derb,symmetr.,indolent)
- Hypothyreosezeichen (29%)
 - Müdigkeit (21%)
 - Wachstumsverlangsamung (8%)



AIT- Labor

Schilddrüsenfunktion bei Erstdiagnose

- | | |
|------------------------------------|----------|
| a) Euthyreose | 24 - 40% |
| b) subklinische Hypothyreose (SCH) | 33 - 40% |
| c) Hypothyreose | 27 - 43% |
| c) Hyperthyreose (Hashitoxikose) | 3 - 8% |
- (Dauer 30 -160 Tage)

Schilddrüsenautoantikörper (pos %)

TPO - Ak (80-95)

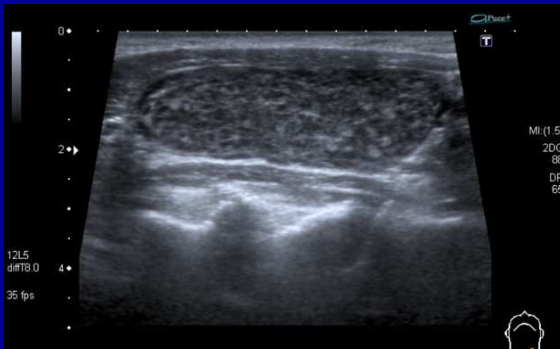
TG- AK (20-55)

TSHR-AK – meist inhibierend (9-20)

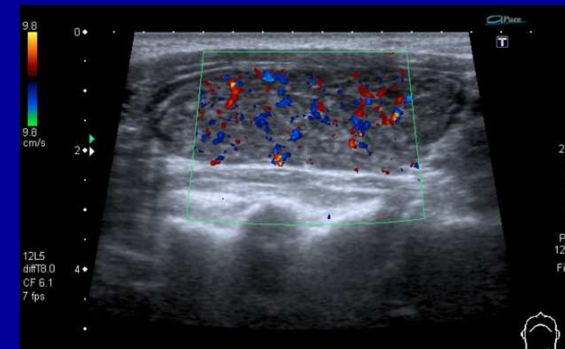
AIT – weitere Befunde

SD - Sonographie

- Struktur: hypoechogen /inhomogen, micronodulär 2-7 mm
(prädiktive Wert : 94,5%)

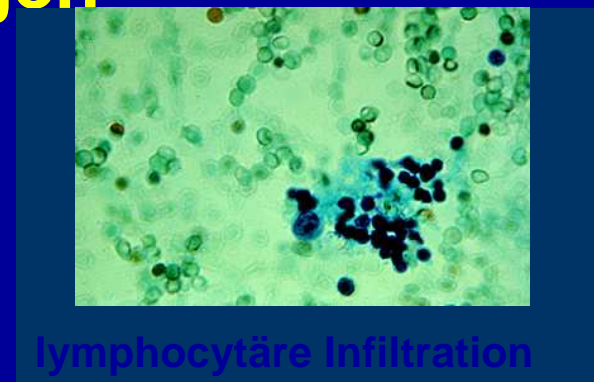


SD Perfusion: variabel



Selten notwendige Untersuchungen

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



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 |

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 Knotenentstehung möglich

Kasuistik 2 **Patientin 12 a**

Klinik: Müdigkeit seit 4 mon, Struma Grad 1

Labor: TSH 10,19 fT4 0,81ng/dl T3 3,73pg/ml

Weitere Befunde

TGA: 350 IU/ml (<115)

TPO: > 1300 IU/ml (< 35)

TRAK: neg

Sono SD hypoechogene, inhomogene Struktur
Volumen 16 cm² (≥ + 2 SD)

Diagnose: Hashimotothyreoditis (mit Struma)
inzipiente Hypothyreose ?

Therapie bei HashimotoThyroiditis?

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 T₄ 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 T₄>0.7 ng/dl (9 pmol/L); overt hypothyroidism, serum TSH >4.0 mU/L, free T₄ ≤0.7 ng/dl (9 pmol/L).

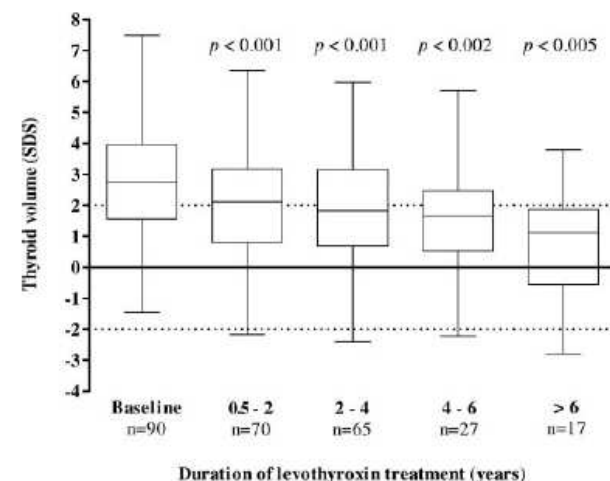


FIG. 2. Thyroid volume SDS at baseline and in subgroups based on duration of levothyroxine treatment. Each patient is represented only once in each group and compared with the baseline investigation. Results are presented as median, range, and interquartile range.

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 ? (!empfohlen bei IDDM!)
- d) SD Volumenzunahme 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%?)

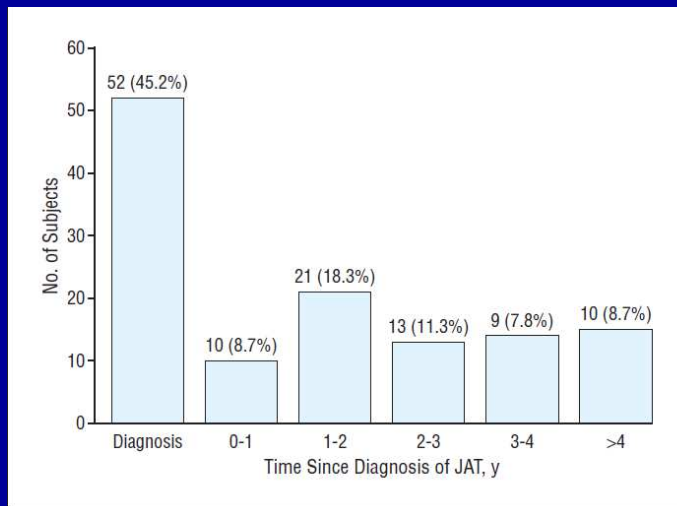


Figure 1. Timing of nodule discovery relative to diagnosis of juvenile autoimmune thyroiditis (JAT).

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 - erhöhtes Karzinom Risiko?

Corrias et al 2008

Kasuistik 2 **Patientin 12 a**

Klinik: Müdigkeit seit 4 mon, Struma Grad 1

Labor TSH 10,19 fT4 0,81ng/dl

TAK: >500 **TPO >1300**

Sono SD: Struma – auffällige SD Struktur

Diagnose: HashimotoThyroiditis

Therapie/ Verlauf über 3 Jahre:

L-T4 Substitution (initial 75µg, zuletzt 125 µg/d)

- Hypothyreosesymptomatik abgeklungen
- Sono SD: ger Volumensreduktion,
keine SD Knoten

KO: Serumchemie/ Klinik alle 6 -12 mon
Sonographie alle 2a

Kasuistik 3

Hyperthyreose

Hyperthyreose bei Kindern und Jugendlichen in Österreich

APEDÖ Umfrage - Hyperthyreose 2011

Zentren:
(n= 19)

AKH Wien
SMZO
St Anna
Preyer
KAR

St Pölten
Tulln
Mödling
Zwettl
Amstetten

LKK Linz
BHS Linz
Villach
Innsbruck
Feldkirch

Eisenstadt
Oberwart
St Johann
Lienz

Fragestellung:

**Hyperthyreose: Häufigkeit /Ätiologie/
Therapie 2005 -2010 ?**

APEDÖ Umfrage - Hyperthyreose 2011

Ergebnisse:

1.) Patientenzahl n = 52

weiblich n = 39 (75%)

männlich n = 13 (25%)

2.) Ätiologie n=Häufigkeit(%)

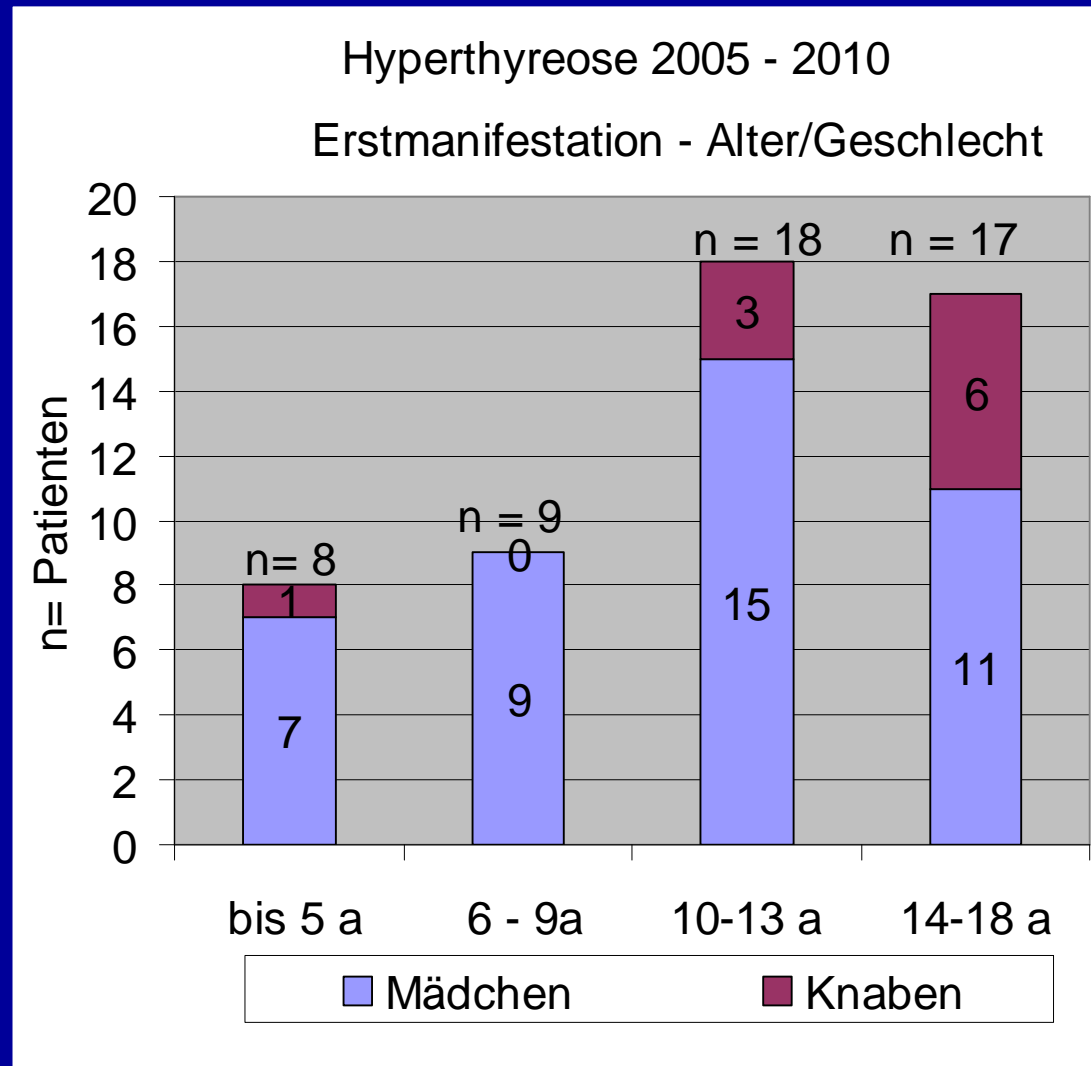
SD Adenom 1 (1,9%)

AI-Thyreoditis 5 (9,6%)

AIT/ Basedow 4 (7,7%)

Mb Basedow 42 (80,8%)

APEDÖ Umfrage - Hyperthyreose 2011



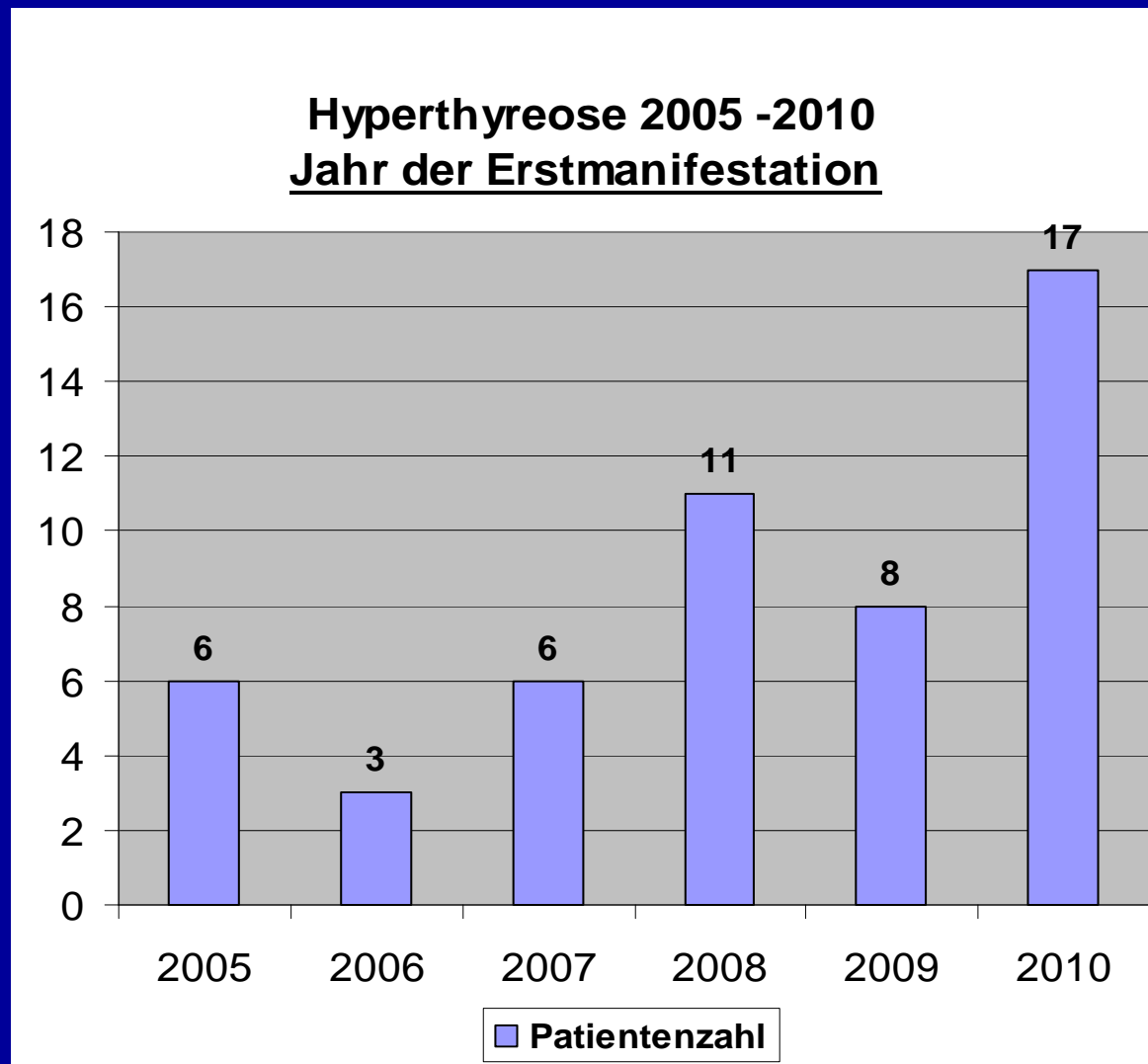
Hyperthyreose - Altersverteilung bei Erstmanifestation

< 5a=15%

< 10a=17%

> 10a= 68%

APEDÖ Umfrage - Hyperthyreose 2011



Hyperthyreose: Diagnosehäufigkeit ansteigend

Kasuistik 3

seit 9 mon

Knabe 11 a

- Konzentrations/Schlafstörungen
- Schulleistung vermindert (Psychagoge)
- Gewichtsabnahme von 4 kg

Klinik:

- adoleszenter Patient , Gewicht 50%, KL 90%
- Pub frühnormal. (Hoden 8 ml, G2, P2)
- Tachycardie (Ruhepuls 110/min)
- Struma Grad 2 (weich, symmetrisch indolent)
- Protrusio bulbi, Tremor, Unruhe

Labor:

TSH < 0,01 mU/l(0,35 – 4,2)

fT4 6,66 ng/dl(0,84 - 1,8) fT3 20 pg/ml(2,4 - 5,6)

Diagnose: Hyperthyreose

Hyperthyreose Kinder/Jugendliche

Ätiologie

- **Mb. Basedow (90%)**
- **Thyroiditis (5-10%)**
 - autoimmun
 - subacute/ viral/ granulomatös
- **seltene Ursachen**
 - TSH Überproduktion (McCune Albr.Syn., Adenom)
 - TSH Rezeptor (aktivierend) Mutationen
 - SD – TU (Adenom, Ca)

Mb Basedow

- **5 -6% aller Basedow Pat < 18a**
- **Inzidenz: 0,3 -3/100000**
 - 5% < 5a, 80% > 10 -15 a
 - Mädchen/ Knaben 3-6 :1



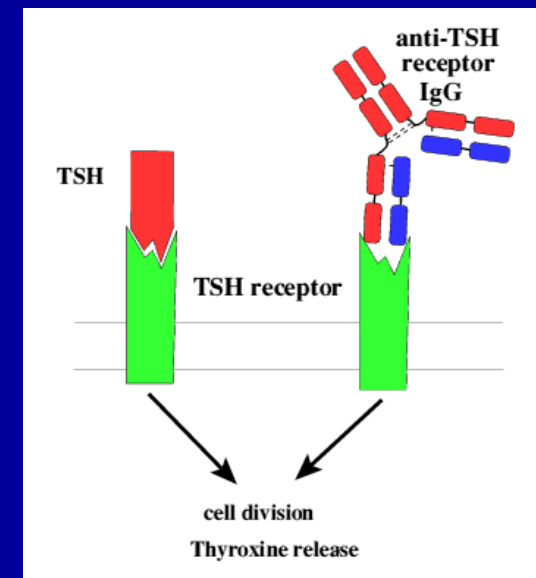
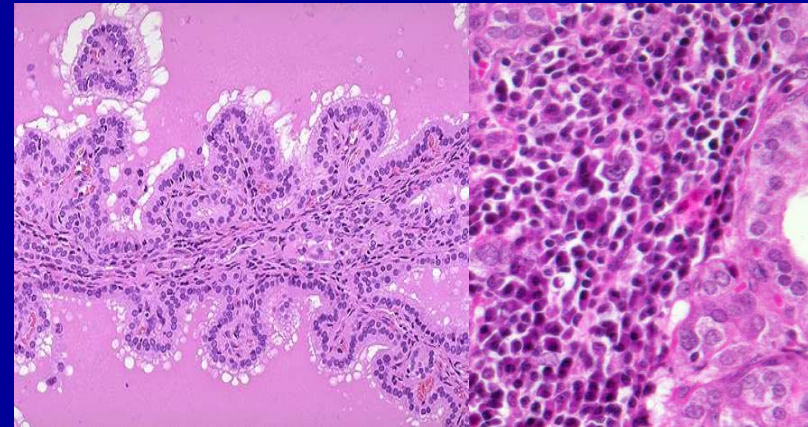
Mb Basedow (Autoimmunthyreopathie)

Histologie:

- Lymphozytäre (T/B) Infiltration
- Follikelhyperplasie

Pathophysiologie

- T/B Lymphocytenaktivierung
- TSHR-Ak (IgG1) Bildung
TSH Rezeptor stimulierend
- SD-Hormonsynthesesteigerung
= Hyperthyreose
- SD- Wachstum stimuliert
= Struma



Mb Basedow - Symptome

| | Prepubertal (n = 7) | Pubertal (n = 21) | Postpubertal (n = 12) |
|--------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| | No. (%) | No. (%) | 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) |

Altersabhängig !- schleichender Beginn

Interval zur Diagnose

- vor Pub 9 mon.
- später 5 mon

Symptome

- Gewichtsverlust
- Nycturie
- Nervosität/Schlafstörungen
- Verhaltensauffällig
- Palpitationen
- Tremor

Mb Basedow

Klinik

- Struma > 90% (indolent, weich glatt)
- Tachycardie > 120 82%
- Tremor 61%
- Orbitopathie 38%
 - Proptose/Lidschwellung
- Frühe Pubertät

Labor

- TSH erniedrigt
- FT4/fT3 erhöht
- TRAK pos (RRA 2. Generation)
- TG /TPO Ak oft pos

Assoziierte Autoimmunopathie !



Estimated prevalence of antithyroid antibodies (in percent)

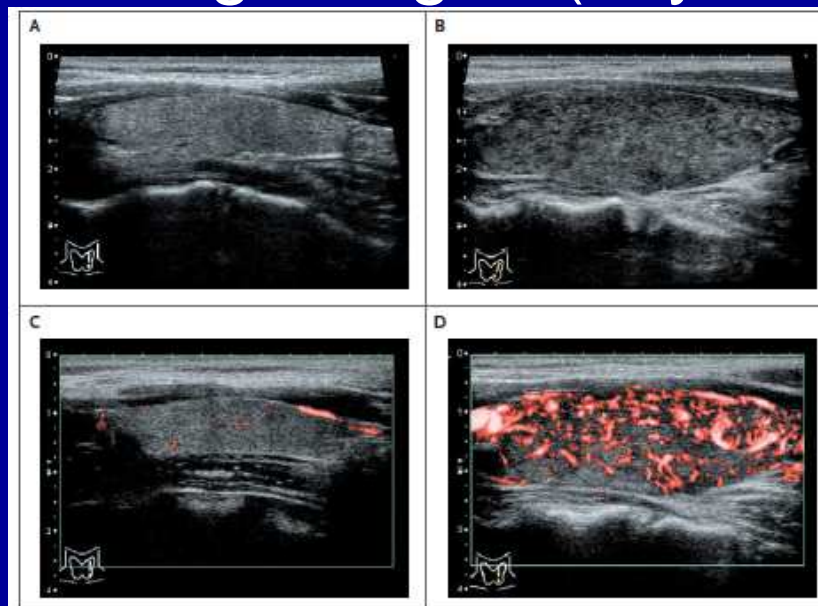
| Group | Anti-TSHR Ab | Anti-Tg Ab | Anti-TPO Ab |
|---|--------------|------------|-------------|
| General population | 0 | 5-20 | 8-27 |
| Graves' disease | 80-95 | 50-70 | 50-80 |
| Autoimmune thyroiditis | 10-20 | 80-90 | 90-100 |
| Relatives of patients with autoimmune thyroiditis | 0 | 30-50 | 30-50 |
| Type 1 diabetes | 0 | 30-40 | 30-40 |
| Pregnant women | 0 | about 14 | about 14 |

Anti-TSHR Ab: antithyrotropin receptor antibodies; Anti-Tg Ab: antithyroglobulin antibodies; Anti-TPO Ab: antithyroid peroxidase antibodies.

Mb Basedow

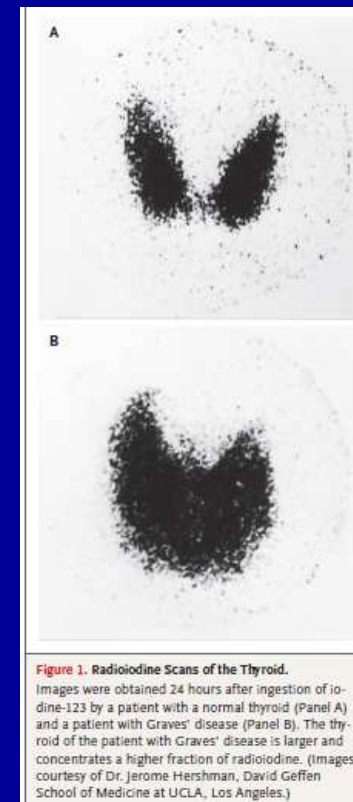
Schilddrüsensonographie

- SD - Vergrößerung
- Struktur: unruhig netzartige Hypoechogenität
- Perfusion gesteigert (thyroid inferno)



Schilddrüsenzintgraphie (kaum indiziert)

- vermehrte Jodaufnahme



Hyperthyreose

Kasuistik 3

Laborbefunde

TSH < 0,01 mU/l (0,35 – 4,1)

fT4 6,66 ng/dl (0,85 -1,75)

fT3 20 pg/ml (1,96 - 5,6)

SD –AK: TPO 13 U/ml (< 34)

TGA 39,5 U/l (< 115)

TRAK 12,93IU/ml (n < 1,75)

Sono SD: Struma 23 cm²
Parenchymstruktur inhomogen
Durchblutung gesteigert

**Diagnose: Hyperthyreose/Autoimmunthyreopathie
(Mb Basedow)**

welche Therapie ?

Hyperthyreose Kinder/Jugendliche

Mögliche Therapieoptionen

Mb Basedow

- Thyreostatische Therapie
- Radiojod Therapie
- Chirurgische Therapie

Thyreostatika in der Pädiatrie

Argumente für Thyreostatikatherapie

- a) Hyperthyreosesymptome: nach 4-6 Wochen abklingend
- b) Pathogenese: positiv beeinflusst durch
 - Normalisierung der SD Hormone
 - lokal immunsuppressive Wirkung
- c) Remission(sinduktion): teilweise möglich
- d) Zeitgewinn bis zur definitiven Therapie
- e) „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

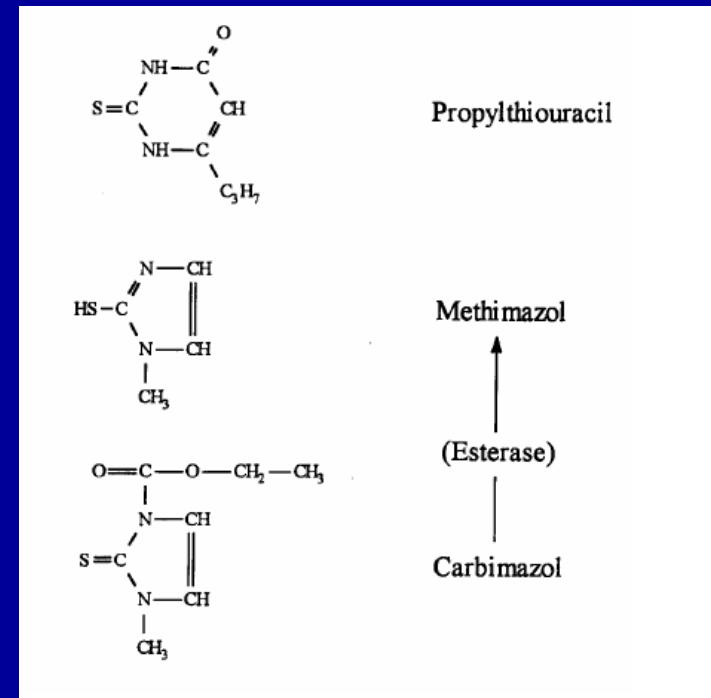
Päd Dosis: 0,5 - 0,7mg/KG
max. 30 mg als 1ED

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

Welcher Therapieerfolg ist möglich ?

Thyreostatika in der Pädiatrie

Therapieergebnisse - Mb Basedow

I. Remissionsraten sind niedriger als bei Erwachs.
(*Remission = 12 mon Euthyreose nach thyreostatischer Thp*)

Erwachsene

Thpdauer 18 -24 mon - Remission 30 bis 50%
längere Thp ~~x~~ erhöhte Remissionsrate –
definitive Thp

Pädiatrie

Thpdauer 18 -24 mon - Remission 20 bis 30%
längere Thp = erhöhte Remissionrate ?

Thyreostatika in der Pädiatrie

Therapieergebnisse – Mb Basedow

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

- Remissionsrate + 25% / zwei zusätzliche ThpJahre (Lippe 1987)

- „**Prolonged therapy with MMI leads to 50% remission rate** „
100

Leger JCEM 97, 2012

Thyreostatika in der Pädiatrie

Mb Basedow

- Rezidive nach thyreostatischer Therapie -

Mb Basedow - Risikofaktoren für Rezidiv

1.) Zeitpunkt:

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

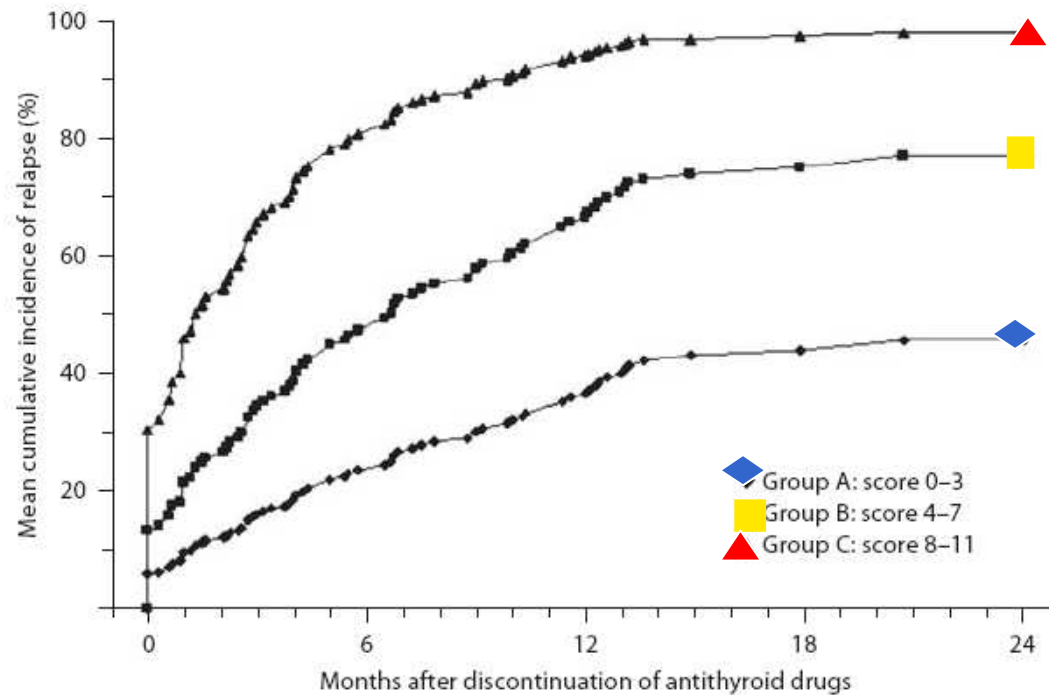
2.) Risikofaktoren:

- Alter < 12 Jahren
- Strumavolumen > 2,5 fach normal
- fT4 intial > 35 pmol/l (2,7 ng/dl)
- keine Euthyreose 3 mon nach Thpbeginn
- TRAK intial hoch / bei Thpende erhöht

3.) Prognoseverbesserung:

- SD Volumen normal
- Autoimmunopathie assoziiert
- Thyreostatikatherapie über 2 a

Mb Basedow – Risikoscore für Rezidiv



Kaguelidou Horm Res 71, 2009

Thyreostatika in der Pädiatrie

Welche Nebenwirkungen sind zu erwarten ?

Kasuistik

Mädchen 9 Jahre

Klinik: Tachykardie, vermehrtes Schwitzen, Unruhe,
SD schluckverschieblich, gering vergrößert

Labor: TSH 0,01 µU/ml ↓; fT4 1,93 ng/dl ↑
TPO > 1300 ↑ TRAK 0,82

Sono: SD diffus inhomogene Struktur
Volumen 10ml (leicht vergrößert)

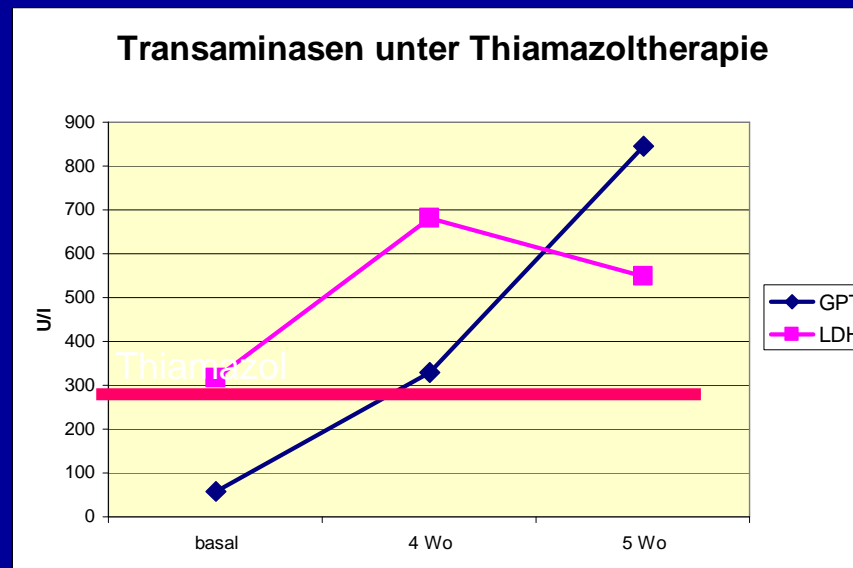
Diagnose: Hyperthyreose bei AIT

Therapie: Thiamazol 0,5 mg/kg

Kasuistik - Thpverlauf unter Thiamazol

nach vier Wochen Therapie:

- 1.) fT 4 Normalisierung
- 2.) Pruritus und urtikarielles Exanthem
- 3.) Labor : *LFPAnstieg* - GPT 846 U/I, LDH 680 U/I;
- Ausschluss anderer Ätiologien



Diagnose: Hepatopathie unter Thiamizol

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** (Abbruch/Gesamtzahl)

3/154 Leger 2012 **0**/20 Bario 2005 **1**/53 Krude 2007

Thyreostatika in der Pädiatrie

Schwere Nebenwirkungen sind möglich

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) auf

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

Thyreostatika in der Pädiatrie

Empfehlungen für Thyreostatikatherapie

(Evidenzgrade IIb –IV, Empfehlungsgrad B oder C):

- 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

*Management Guidelines of the American Thyroid Association
Thyroid 21, 2011*

Hyperthyreose bei Kindern und Jugendlichen

Indikationen für definitive Therapie

- Kein initialer Therapieerfolg mit Thyreostatika
- Nebenwirkungen unter Thyreostatika
- Rezidiv nach Therapieende
- Complianceprobleme 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*

Indikation Versagen thyreostatische Thp

Methode: J 131 > 150 µCi/g Schilddrüse

Cave: Ophthalmopathie

Alter < 5.LJ/ < 10.LJ max 10 mCu J131

Definitive Heilung > 98 %

Langzeitbeobachtung (36 Therapiejahre 1000 Pat)

- keine SD Neoplasien
- kein erhöhte Rate an Sekundärmalignome
- kein teratogener Effekt

(Jedoch: erhöhte SD Ca Inzidenz nach Cernobyl Kd < 5a)¹¹²

Kasuistik 3

Therapieverlauf

Thiamizol (initial 400 µg/kg) – Remission n.6 Wo

Beta Blocker (Inderal) für 8 Wochen

Klinik Abklingen der Hyperthyreosezeichen

NW: Neutropenie (bis 800 Granulocyten)

Thiamizolreduktion über 2 a

Klinik: Hyperthyreoserezidiv (2 x),

Labor: TRAK –Persistenz und Anstieg

Sono: Strumazunahme (Volumen auf 43 cm³)

nach 2 Jahren

- **Thyreoidektomie (total)** fecit Doz Dr Herrman KAV
- komplikationslos -
- L- T4 Substitution
- Beschwerdefrei bei Euthyreose

SD - Funktionsstörung beim Neugeborenen - Kasuistik

Kasuistik K.M. männlich

- Aufnahme eines reifen NGB ,3500 g
- **mit Stridöser Atmung + RF prätracheal**



Kasuistik K.M.

- reifes NGB ,3500 g
- mit *stridöser Atmung* + *RF prätracheal*
- Sonographie der Schilddrüse



Ergebnis: Struma neonatorum
(Volumen : 18 cm³)

Kasuistik K.M.

- reifes NGB ,3500 g
- + **Struma neonatorum**

Anamnese

- maternaler Mb Basedow – **Thyreostatikathp**
(keine Adaptierung)

Labor 3.LT

TSH 149 mU/l fT4 0.39 ng/dl

Diagnose:

Struma neonatorum

+ **Thyreostastika induzierte CH**

Therapie: L-Thyroxin 50µg/d

Kasuistik K.M.

- reifes NGB ,3500 g
- **Struma neonatorum**
- **Thyreostatika induzierter CH**

Anamnese 7. Ld

- AZ Verschlechterung, Tachykardie, Diarrhoe,

- Labor 10.LT

TSH 0,24 mU/l fT4 4.55 ng/dl

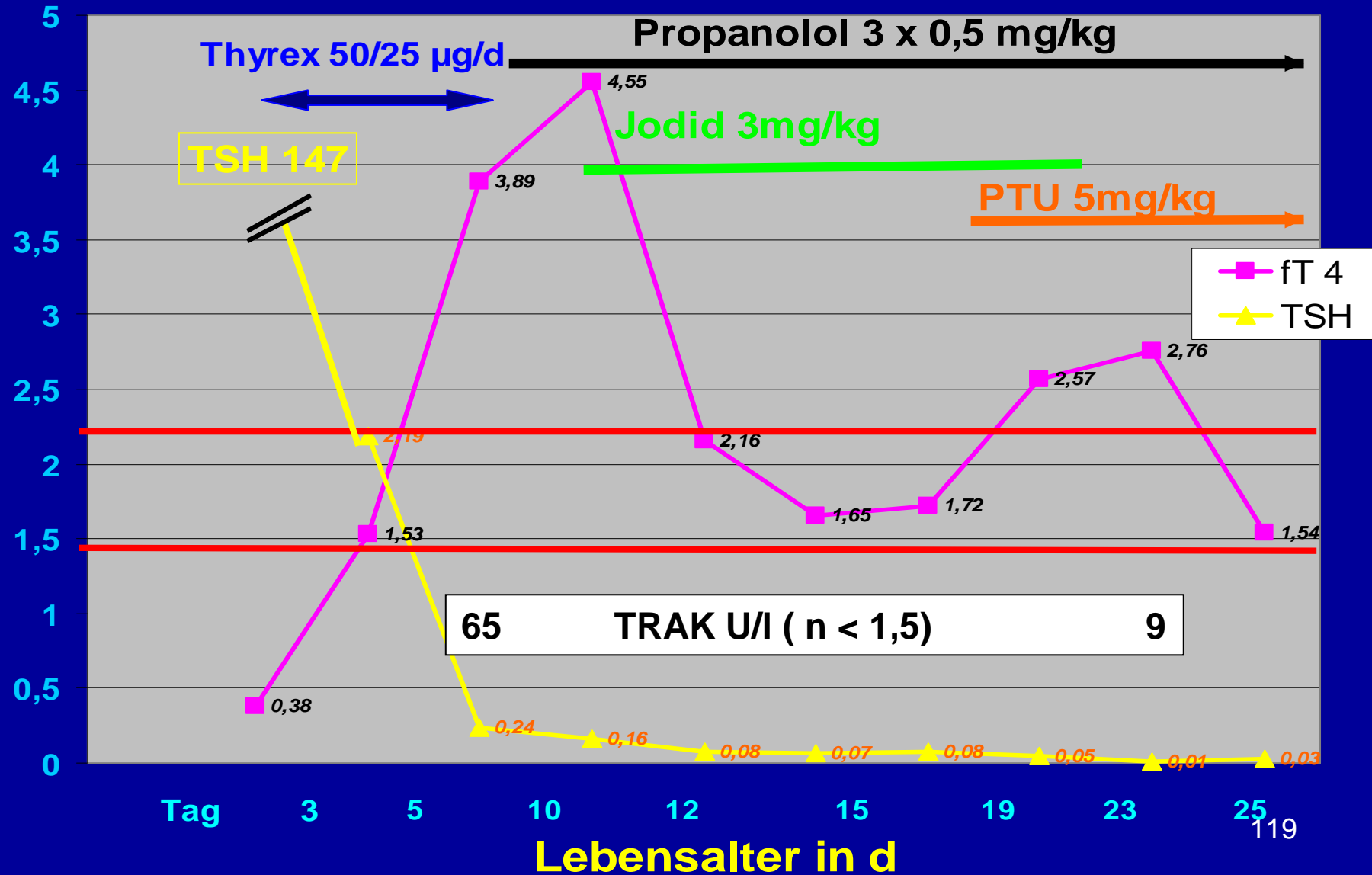
TRAK: 65 U/l (n < 1,5)

Diagnose: so

+ neonatale Autoimmunhyperthyreose

Kasuistik K.M. männlich – weiterer Verlauf 2

fT4 / TSH vor bzw unter Thp



Kasuistik K.M. männlich – weiterer Verlauf 3

- Hyperthyreosebehandlung
 - Jodid 3 mg/kg
 - Propanolol für 6 Wochen
 - PTU für 8 Wochen
- Laborparameter
 - Euthyreose ab dem 25 .LD
 - TRAK nach 62 d nicht mehr nachweisbar
- SD Sonographie
 - normales SD Volumen nach 3-4 mon

Abschlussdiagnose:

Struma neonatorum bei

**Thyreostatikainduzierter trans. Hypothyreose +
transiente neonatale Hyperthyreose**

Neonatale Thyreotoxicose

- Ursachen
 - **mütterliche Autoimmunhyperthyreose**
 - bes
 - mit klin Symptomatik
 - mit hohen TRAK
 - bei hohem Thyreostatikabedarf
 - Mc Cune Albright Syndrom
 - TSH Rezeptor Mutation (familiär)

Neonatale Thyreotoxicose

- Klinische Präsentation (Cave Latenz bis 10 Tage ! p.p.)
 - (SGA)
 - Tachycardie, evtl Herzinsuffizienz
 - Unruhe, Zitterigkeit, Gewichtsabnahme
 - Struma
- Dauer: 10 -20 Wochen bei (häufigster) transienter Form- übertragene maternale TRAK
- Spätfolgen: evtl Craniosynostose

Neonatale Thyreotoxicose

- Therapie für transiente Form

- akute Symptome

Propranolol 0,25 -0,75mg/kg 3 x tgl

Jodidgabe (3 -5 mg/kg/in 3 ED

z.B. Lugol'sche Lsg; ho. 2%ig)

- für längere Thpdauer:

MMZ 0,5mg -0,7mg/KG/1-2 ED

Neugeborenenbetreuung bei mütterlicher Autoimmunhyperthyreose

Ziel: Erfassung möglicher SD –Funktionsstörung

antepartal

Erfassung TRAK pos SS (auch bei KM ohne Thp!)

postpartal

- Nabelschnurblut: TRAK ?
- mit 3-5 d SD Funktion (fT4 und TSH neben PKU)
- mit 10-14 d SD Funktion (w.o.) und klin KO d. NGB

Thyreostatikatherapie in der Schwangerschaft

Praktisches Vorgehen

- primär PTU 3 x tgl (z.B) 100 mg
bereits präkonzeptionell (höhere Dosen vermeiden)

Therapieziel: hochnormales mat .T4, dafür :

- Rechtzeitige Dosisreduktion da meist
Besserung der HT im 2. Trimenon
- bei höheren Dosen (PT > 300 mg ,MMZ >10-15mg)
evtl + Thyroxin

Maternale Hyperthyreose - Thyreostatikathp

Mögliche Nebenwirkungen beim Feten

- allgemein
 - Hypothyreoseinduktion beim Feten
 - Struma in 0,6 – 4,3%
- Substanzspezifisch
 - PTU (hohe Eiweisbindung - geringer Placentatransfer)
nicht bekannt
 - Methiamzol (mat. Compliance besser)
erhöhte Frequenz von Embryopathie ?
 - Aplasia cutis
 - + TÖ Fistel, faciale Dysmorphie

Thyreostatika und Lactation

- PTU: bis 3 x 150 mg gelten als sicher (Übertritt auf 4 KG NGB = 150mcg/d)
- MMZ: bis 20 mg in MM nur im subthp Dosen nachweisbar
(erniedrigte T4 Werte bei antenataler hoher maternaler Thyreostatikathp berichtet)
- Mentaler und somatischer Outcome unter obigen Dosen: normal (NachKo bis 1 a)

**Danke für Ihre
Aufmerksamkeit**