

Förvärvad hypotyreos hos barn och ungdomar

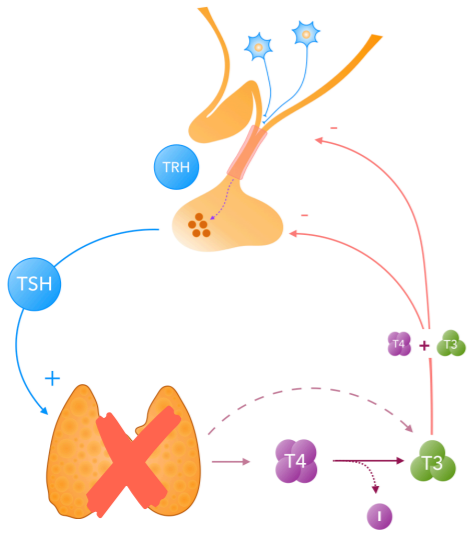
Johan Svensson

Barnendokrinologi och metabolism

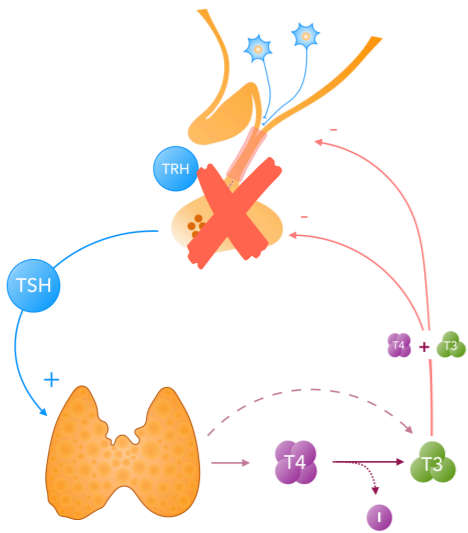
Astrid Lindgrens barnsjukhus

Förvärvad hypotyreos

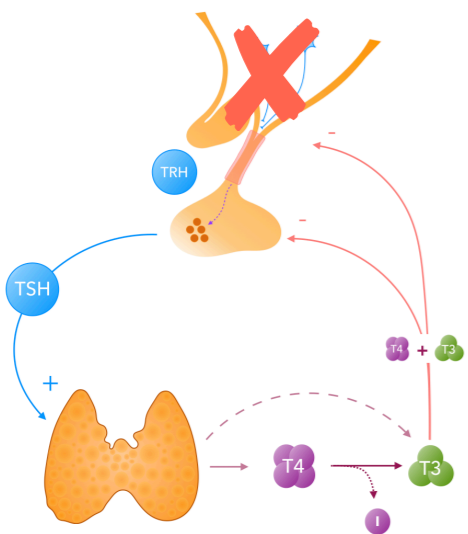
- Primär, sekundär eller tertiär
- Overt eller subklinisk



Primär hypothyreos



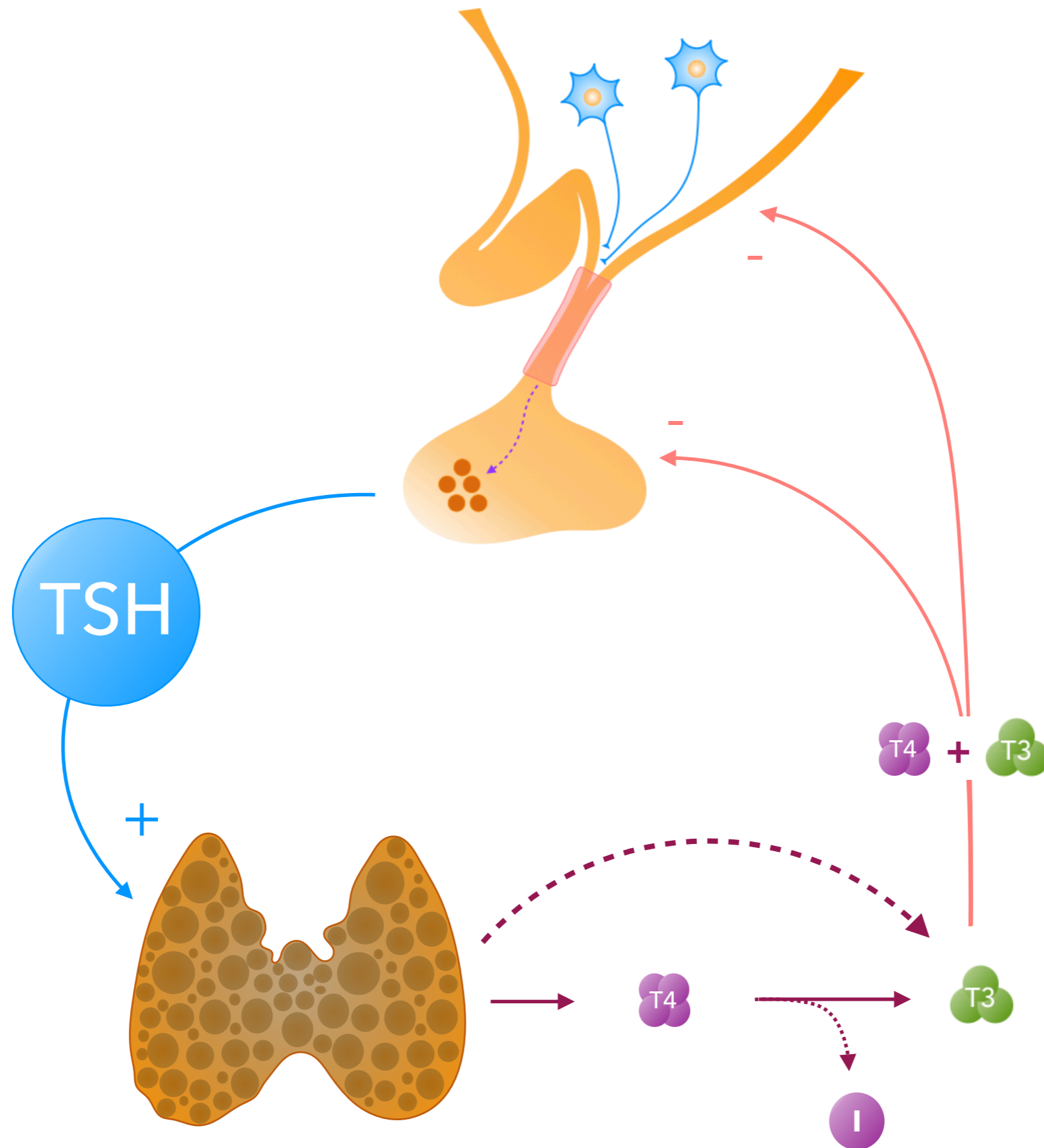
Sekundär hypothyreos



Tertiär hypothyreos

} Central hypothyreos

Förvärvad overt hypotyreos



Etiologi

- Kronisk autoimmun tyroiditis (vanligaste orsaken i jodsufficenta delen av världen)
- Svår jodbrist (vanligaste orsaken globalt. 246 miljoner skolbarn lever i områden med brist på jod)
- Sekundär till barnonkologisk behandling
- Sekundär till definitiv behandling av tyreotoxikos
- Läkemedelsutlöst (litium, amiodarone, tyrosin kinas inhibitorer, etc.)
- Exposition för stora mängder jod (kontrastmedel)
- Hypoplasi av tyreoidea

Symtom

■ Debut mellan 6 månaders och tre års ålder

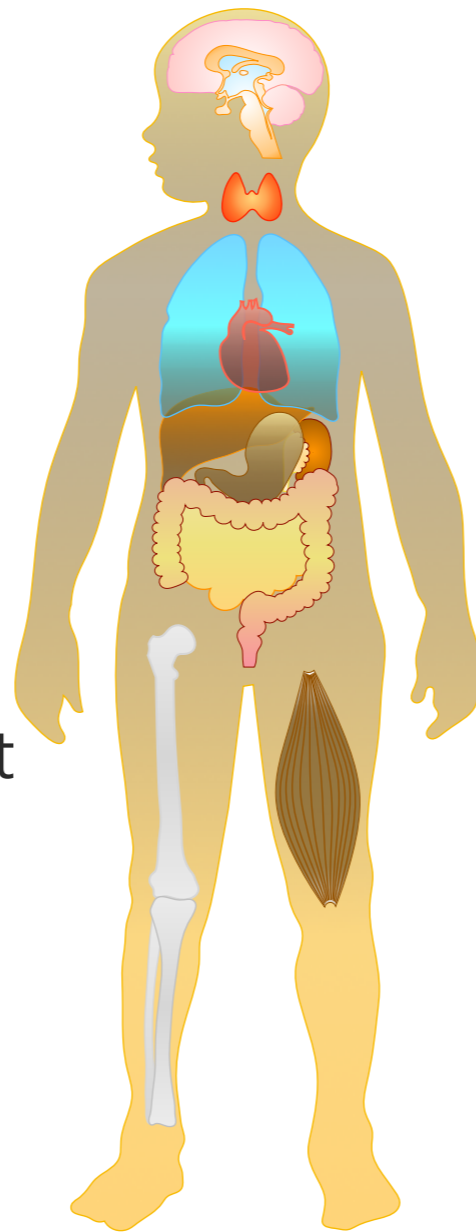
■ Struma

■ Grova ansiktsdrag

■ Makroglossi

■ Hest skrik

■ Avstannad längdtillväxt



■ Utvecklingsförsening

■ Torr gulblek hy

■ Navelbråck

■ Förstoppning

■ Muskulär pseudohypertrofi

■ Debut under förskoleåldern

■ Struma

■ Bradykardi

■ Minskad cardiac output

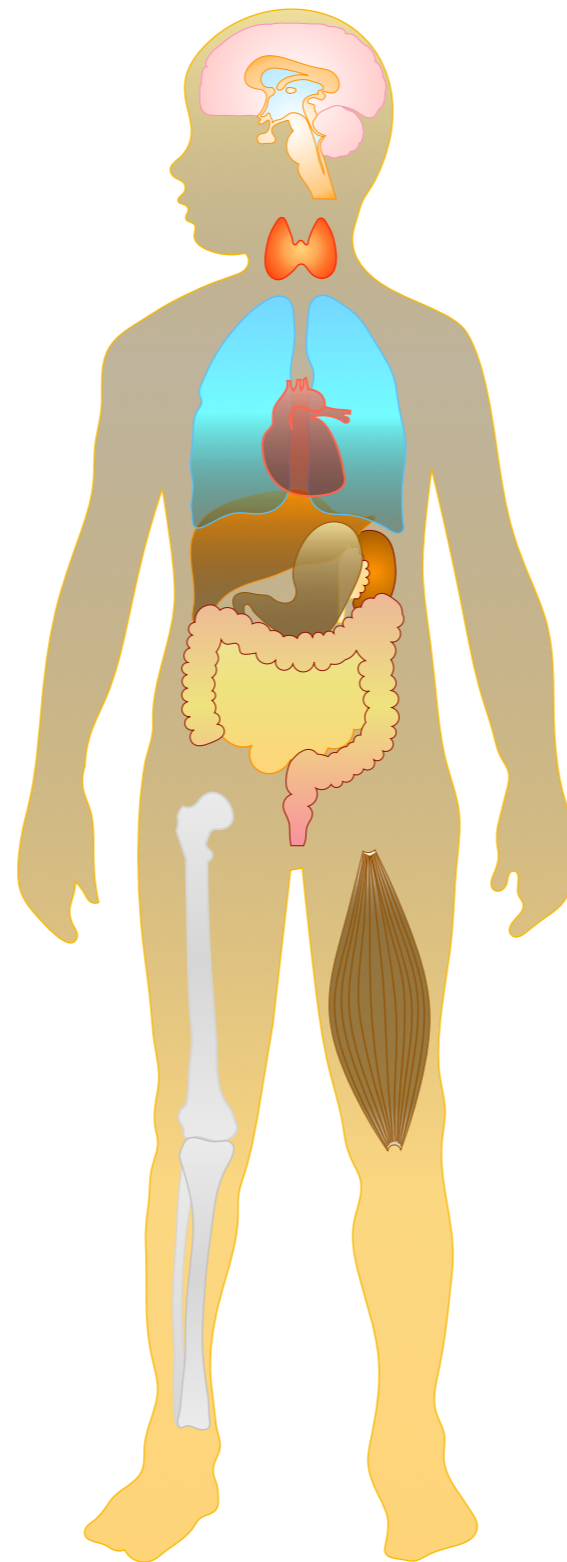
■ Förstoppning

■ Vätskeretention

■ Viktuppgång pga vätskeretention

■ Tillväxtretardation

■ Retarderad skelettålder



■ Utvecklingsförsening

■ Hypotermi

■ Generellt myxödem

■ Tidig pubertet

■ Myopati med muskulär pseudohypertrofi

■ Fördröjda extremitetsreflexer

■ Torr gulblek hy

■ Debut under adolescensen

■ Struma

■ Bradykardi

■ Minskad cardiac output

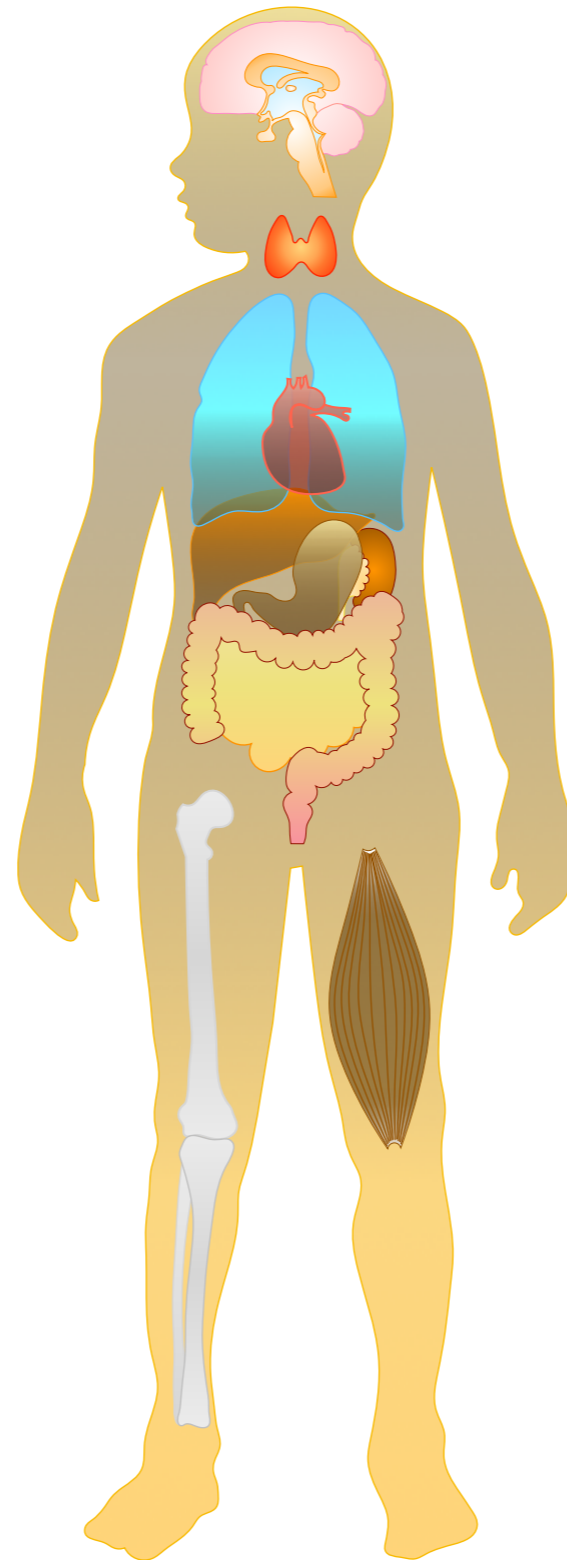
■ Förstoppning

■ Vätskeretention

■ Viktuppgång pga vätskeretention

■ Tillväxtretardation

■ Retarderad skelettålder



■ Trötthet

■ Köldkänslighet

■ Hypotermi

■ Generellt myxödem

■ Försenad pubertetsutveckling

■ Galaktorré

■ Fördröjda extremitetsreflexer

■ Torr gulblek hy

TSH ↑ - FT4 ↓ - FT3 ↓

■ Vanliga orsaker

- Kronisk autoimmun tyreoidit

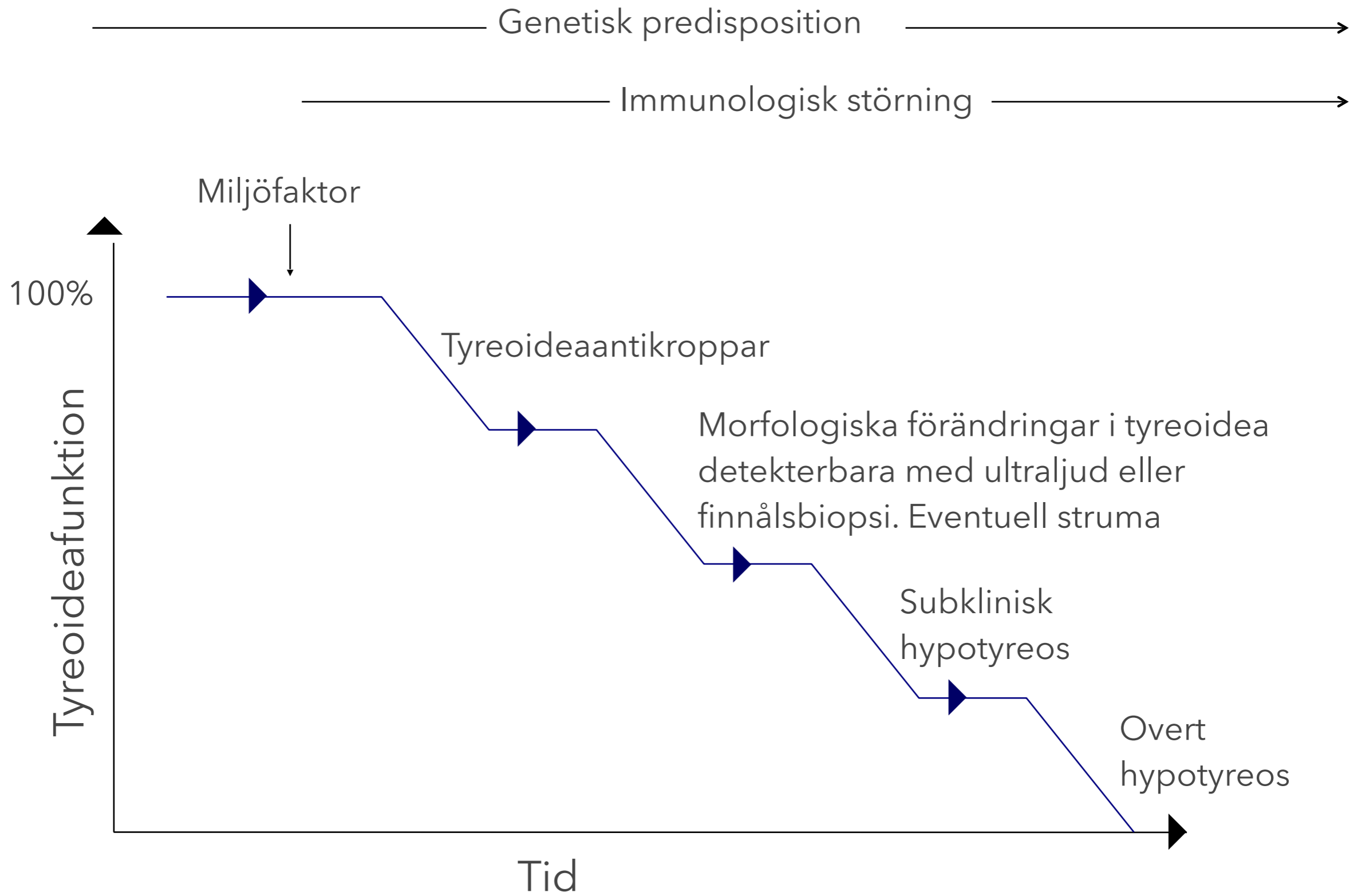
■ Ovanliga orsaker

- Kongenital hypotyreos, mild, late onset.
- Strålning mot halsen
- Läkemedel (Amiodarone, Litium, Interferon)
- Jodbrist
- Jodöverskott
- Goitrogena födoämnen

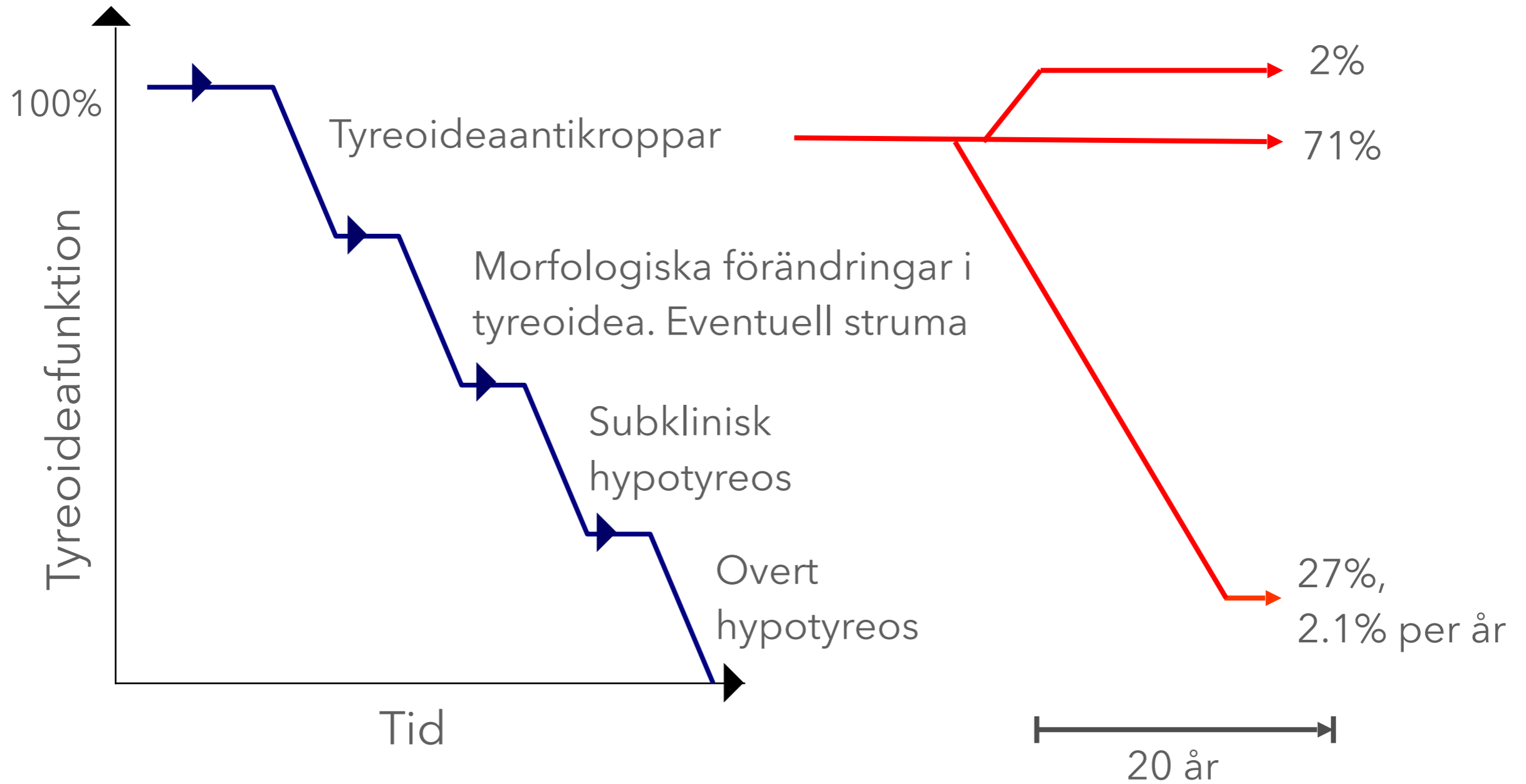
Autoimmun tyreoidesjukdom

- Autoimmun tyreoidit
 - Hashimotos tyreoidit
 - Atrofisk tyreoidit

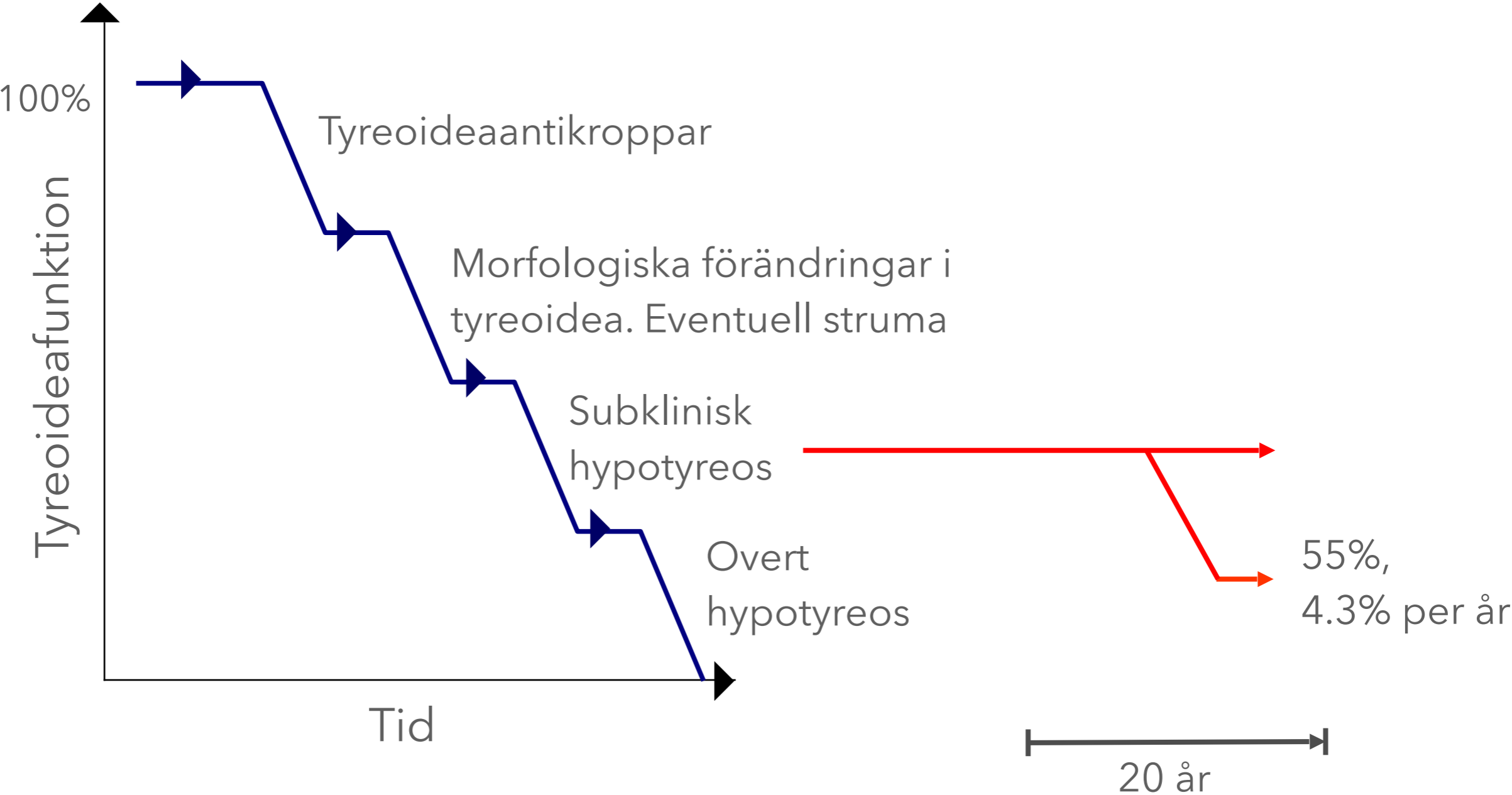
- Autoimmun tyreo-oxikos (Graves sjukdom)



Naturalförlopp i Wickhamstudien



Naturalförlopp i Wickhamstudien



Vanderpump, M.P. *et al.* Clinical Endocrinol (Oxf) 1995; 43:55-68

Definition

- Seropositivitet för minst en av autoantikropparna riktade mot tyreoida i kombination med förändringar i tyreoidamorfologin och/eller störd tyreoidafunktion

Diagnostik

- Påvisande av tyreoidaautoantikroppar
- Kontroll av tyreoidafunktionen
- Ultraljud av tyreoida
- Tyreoidascintigrafi
- Finnålspunktion

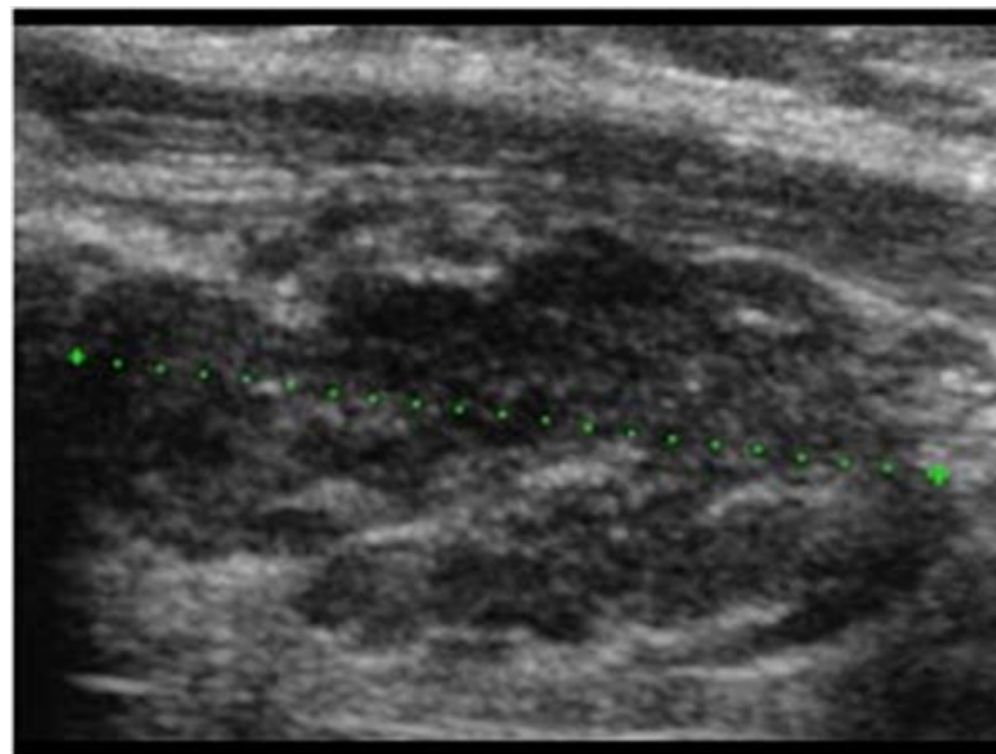
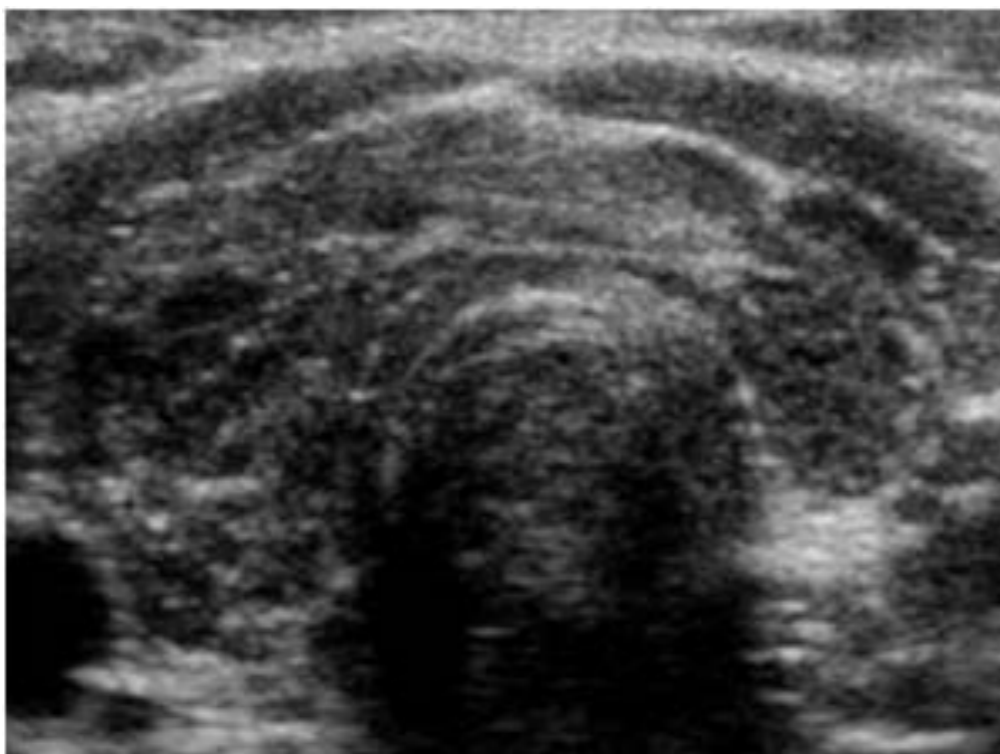
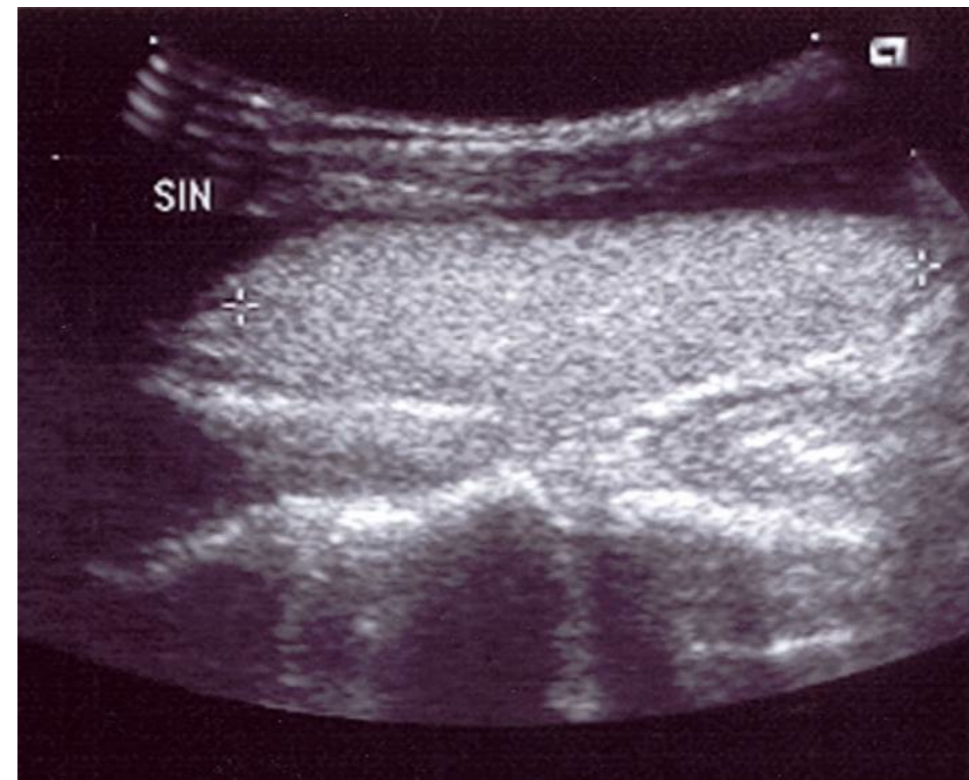
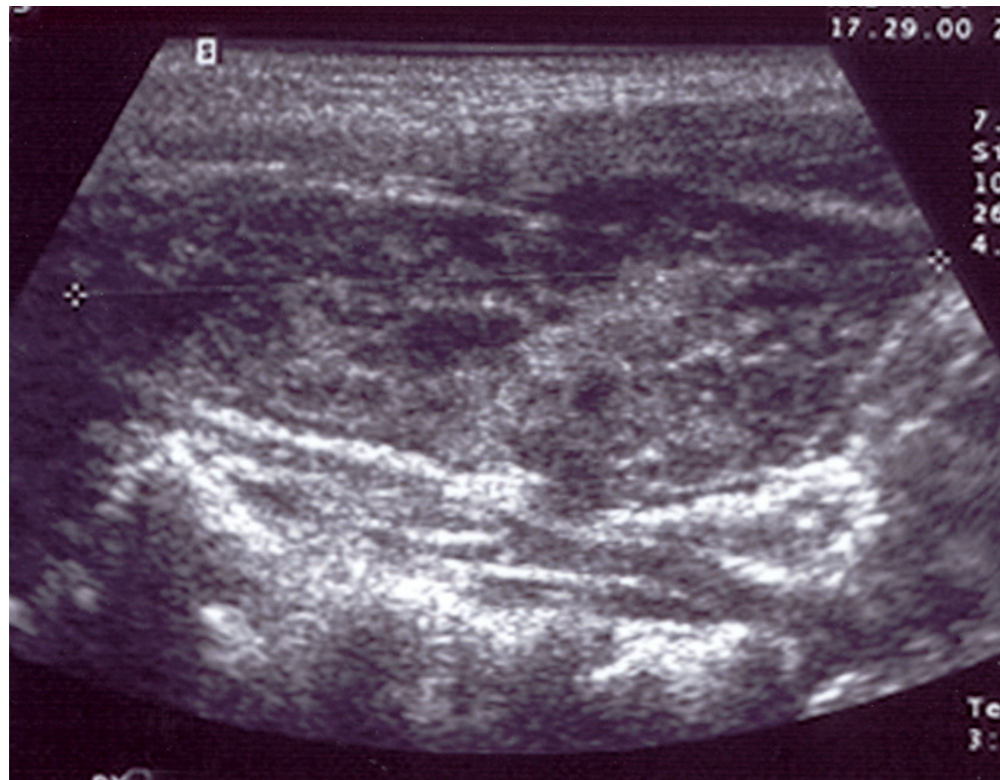
Tyreoideaantikroppar

- Påvisas hos 95 - 100 % av patienter med AIT beroende på metod
- In första hand analyseras antikroppar mot tyreoidperoxidase (TPOAk)
- Om TPOAk är negativa men misstanke på autoimmun tyreoidit kvarstår kompletteras utredningen med analys av antikroppar riktade mot tyreoglobulin (TgAk)

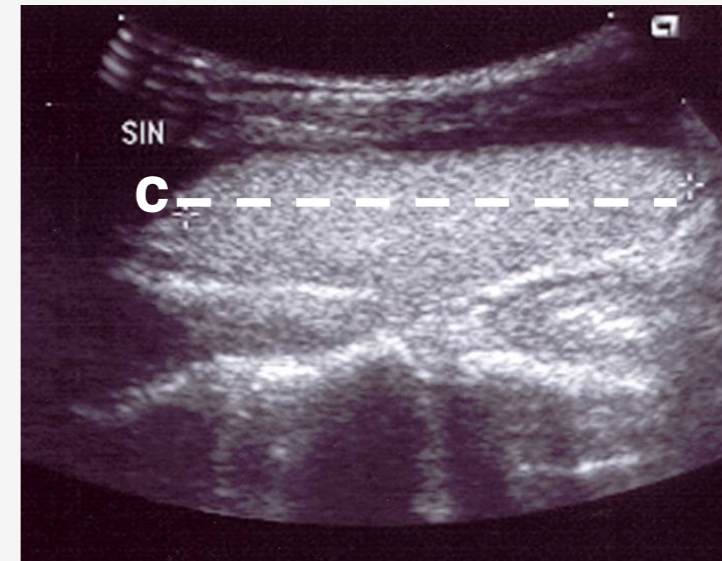
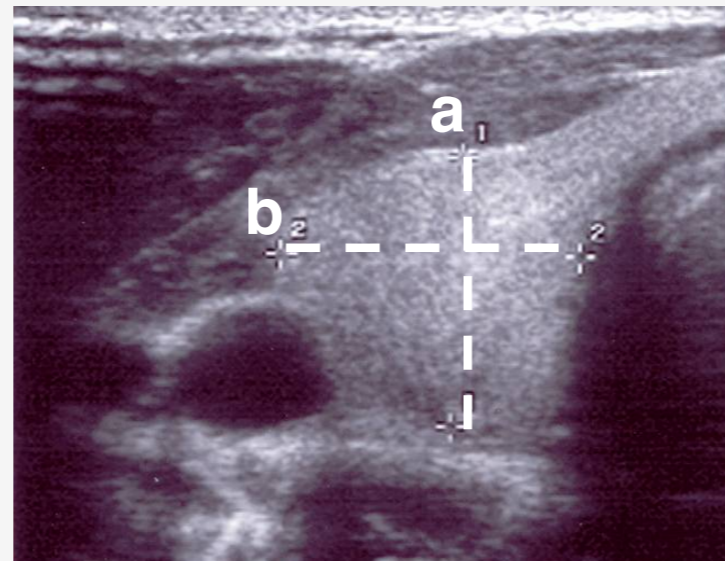
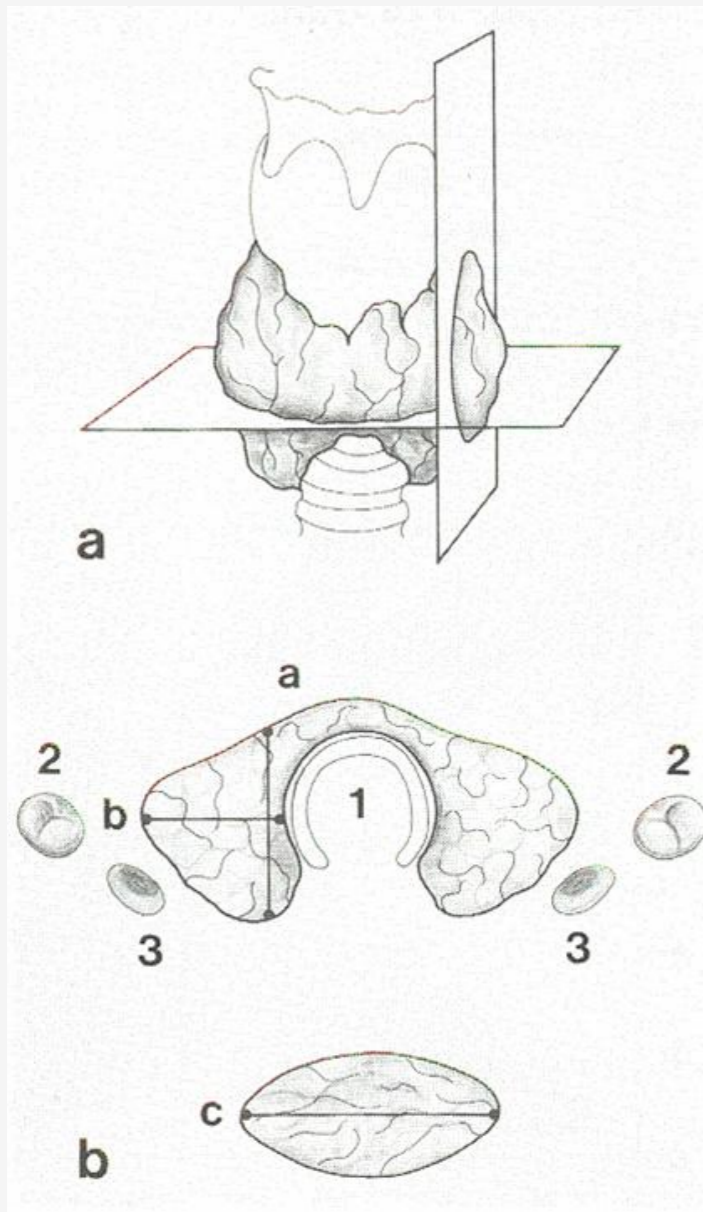
Ultraljud av tyreoida

- Tyreoidaparenkymförändringar
- Struma

Detektion av tyreoidaparenkymförändringar



Bestämma tyreoidneas storlek



$$\text{Volym lob (ml)} = a \times b \times c \times 0.479$$

Referensområde tyreoidavolym flickor

BSA m2	Age Years											
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0,8	1.1 - 3.9											
0,9	1.2 - 4.3	1.3 - 4.5	1.4 - 4.7									
1	1.4 - 4.7	1.4 - 4.9	1.5 - 5.2									
1,1	1.5 - 5.2	1.6 - 5.4	1.6 - 5.7	1.7 - 6.0	1.8 - 6.3	1.9 - 6.6						
1,2	1.6 - 5.6	1.7 - 5.9	1.8 - 6.2	1.9 - 6.6	2.0 - 6.9	2.1 - 7.2	2.2 - 7.6					
1,3		1.9 - 6.5	2.0 - 6.8	2.1 - 7.2	2.2 - 7.5	2.3 - 7.9	2.4 - 8.3	2.5 - 8.7	2.6 - 9.2			
1,4			2.2 - 7.5	2.3 - 7.9	2.4 - 8.3	2.5 - 8.7	2.6 - 9.1	2.8 - 9.6	2.9 - 10.1	3.0 - 10.6	3.2 - 11.1	4.4 - 11.7
1,5				2.5 - 8.6	2.6 - 9.1	2.7 - 9.5	2.9 - 10.0	3.0 - 10.5	3.2 - 11.0	3.3 - 11.6	3.5 - 12.2	3.7 - 12.8
1,6					2.7 - 9.9	3.0 - 10.4	3.2 - 11.0	3.3 - 11.5	3.5 - 12.1	3.6 - 12.7	3.8 - 13.3	4.0 - 14.0
1,7					3.1 - 10.9	3.3 - 11.4	3.5 - 12.0	3.6 - 12.6	3.8 - 13.2	4.0 - 13.9	4.2 - 14.6	4.4 - 15.4
1,8						3.6 - 12.5	3.8 - 13.2	4.0 - 13.8	4.2 - 14.5	4.4 - 15.2	4.6 - 16.0	4.8 - 16.8
1,9						4.0 - 13.7	4.2 - 14.4	4.4 - 15.2	4.6 - 15.9	4.8 - 16.7	5.0 - 17.6	5.3 - 18.4
2											5.5 - 19.2	5.8 - 20.2

Behandling

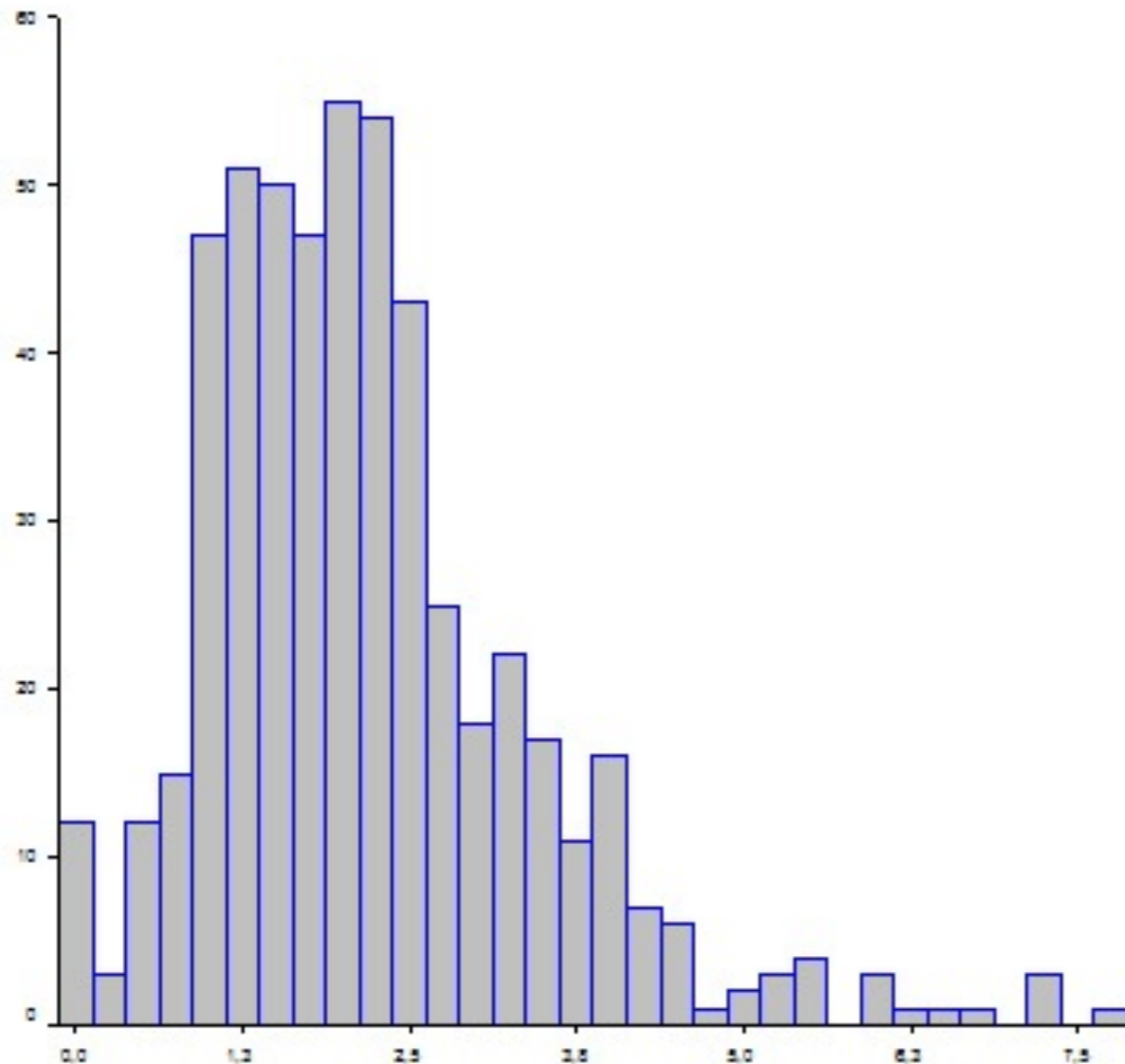
■ Levothyroxin

- 100 mikrogram/m² kroppsytta/dag
- 1 - 3 år: 4 - 6 mikrogram/kg/dag
- 3 - 10 år: 3 - 5 mikrogram/kg/dag
- 10 - 16 år: 2 - 4 mikrogram/kg/dag
- 17 år äldre: 1,6 mikrogram/kg/dag

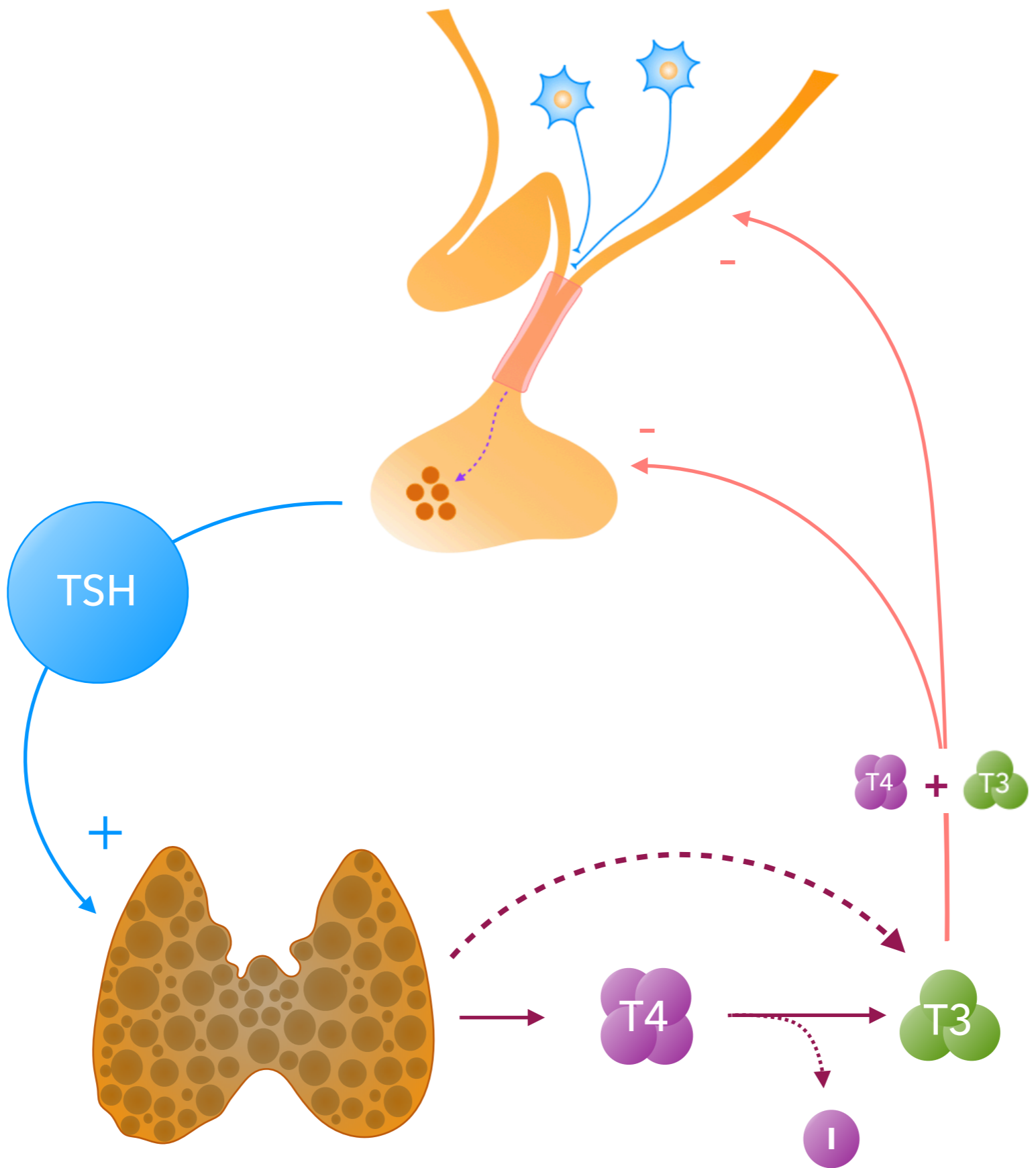
- Försiktig behandlingsstart på uttalat hypotyretotiska barn med undantag för barn yngre än tre år.

Uppföljning

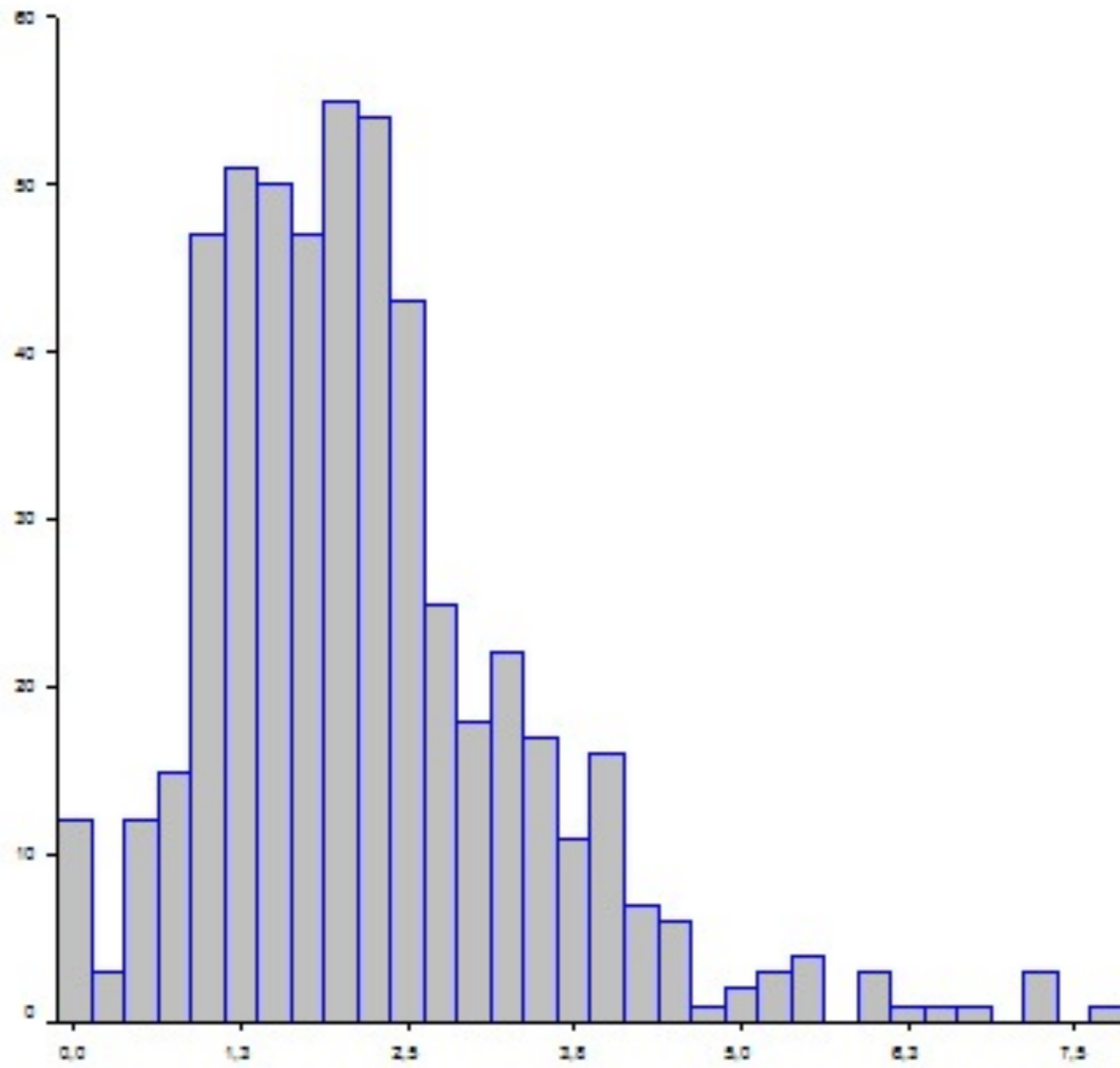
- Klinisk och biokemisk kontroll med 6 - 12 månaders intervall.
- En TSH-nivå på 1 - 2 mIU/L eftersträvas



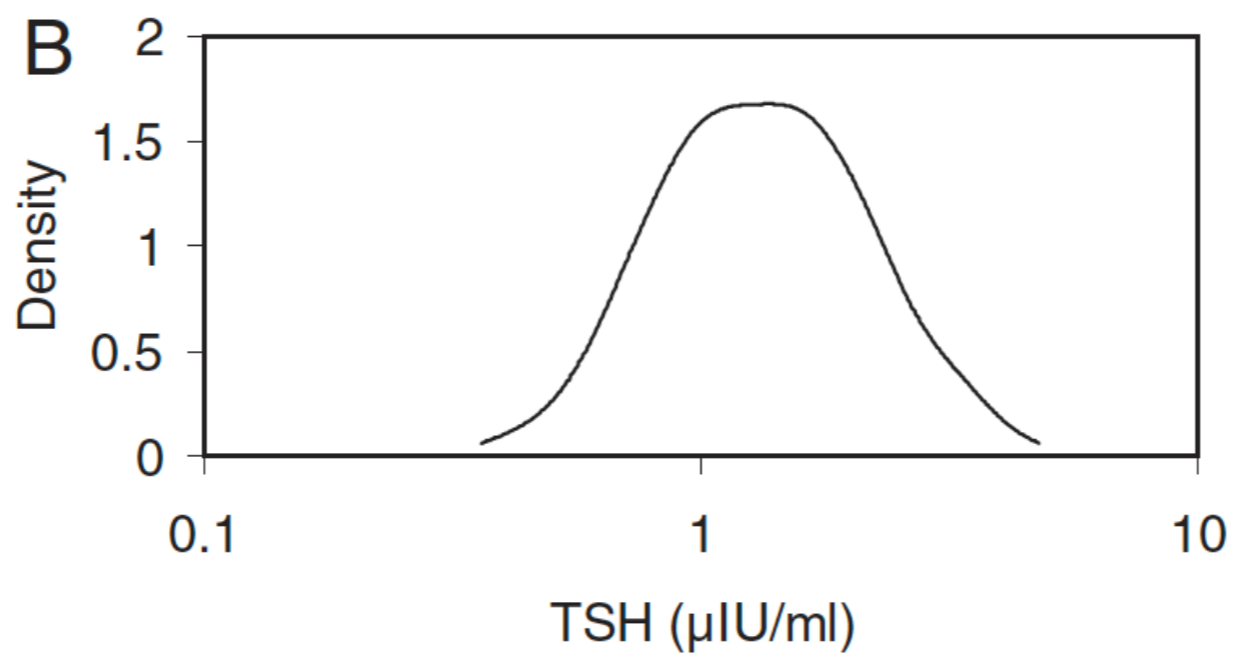
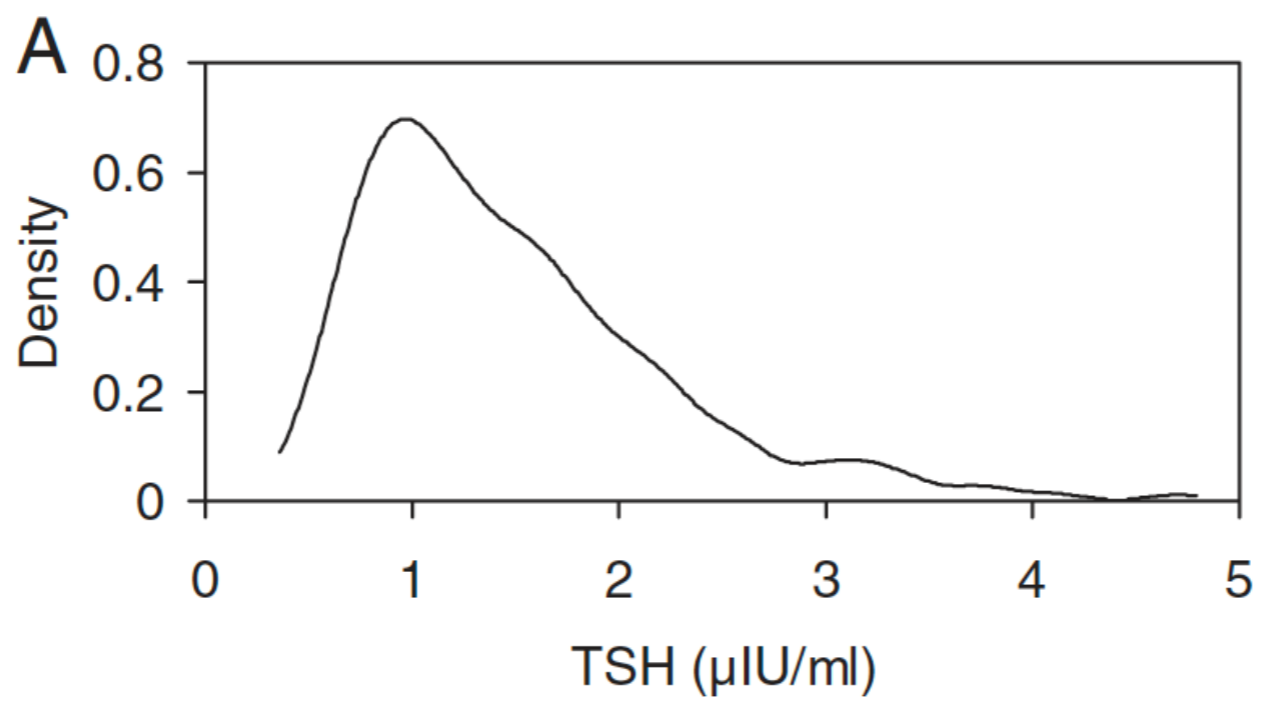
Subklinisk hypotyreos



Vad är ett normalt TSH hos barn och ungdomar?



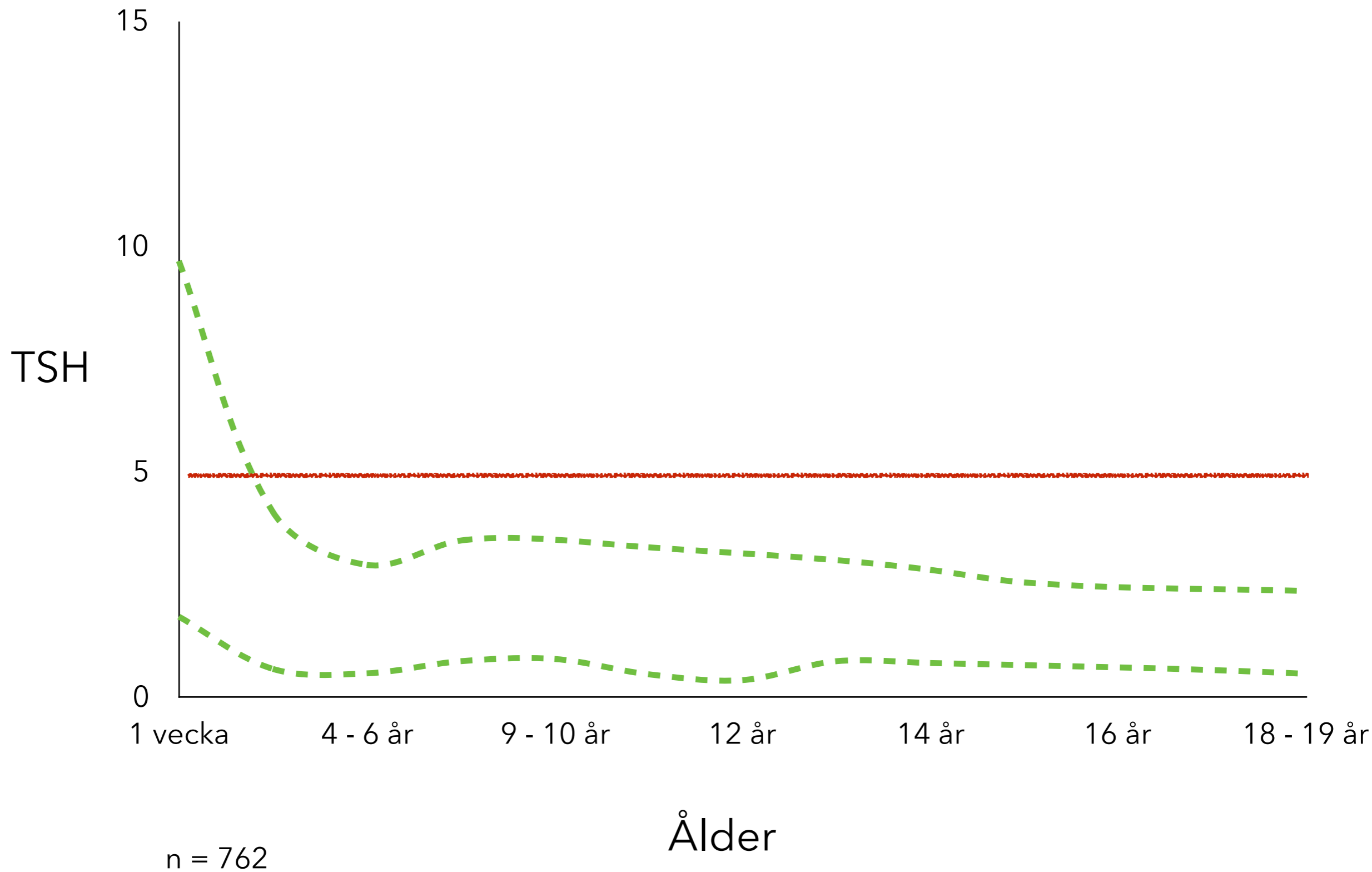
TSH



Reference Intervals from Birth to Adulthood for Serum Thyroxine (T₄), Triiodothyronine (T₃), free T₃, free T₄, Thyroxine Binding Globulin (TBG) and Thyrotropin (TSH)

Age	TSH (μIU/ml)		
	2.5th	50th	97.5th
1–7 d	1.79	4.63	9.69
8–15 d	1.80	3.71	7.97
1 m–3 y	0.63	2.04	4.12
4–6 y	0.53	1.60	2.94
7–8 y	0.80	1.86	3.48
9–10 y	0.85	2.00	3.50
11 y	0.85	1.90	3.33
12 y	0.86	1.90	3.21
13 y	0.80	1.81	3.08
14 y	0.76	1.70	2.83
15 y	0.70	1.56	2.55
16 y	0.64	1.54	2.51
17 y	0.62	1.51	2.42
18–19 y	0.52	1.36	2.36
1 d–19 y	0.71	1.73	3.03

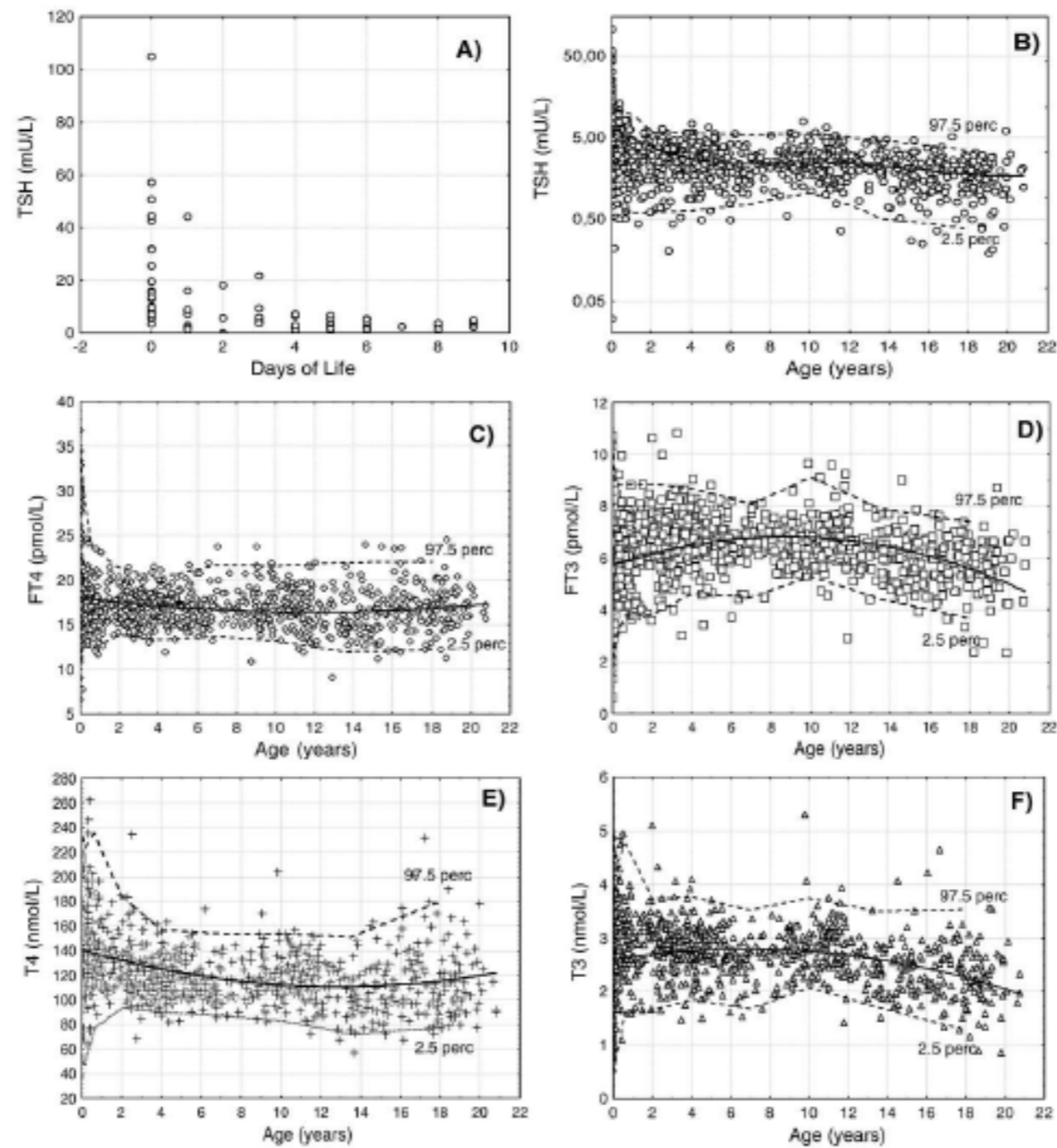
n = 762



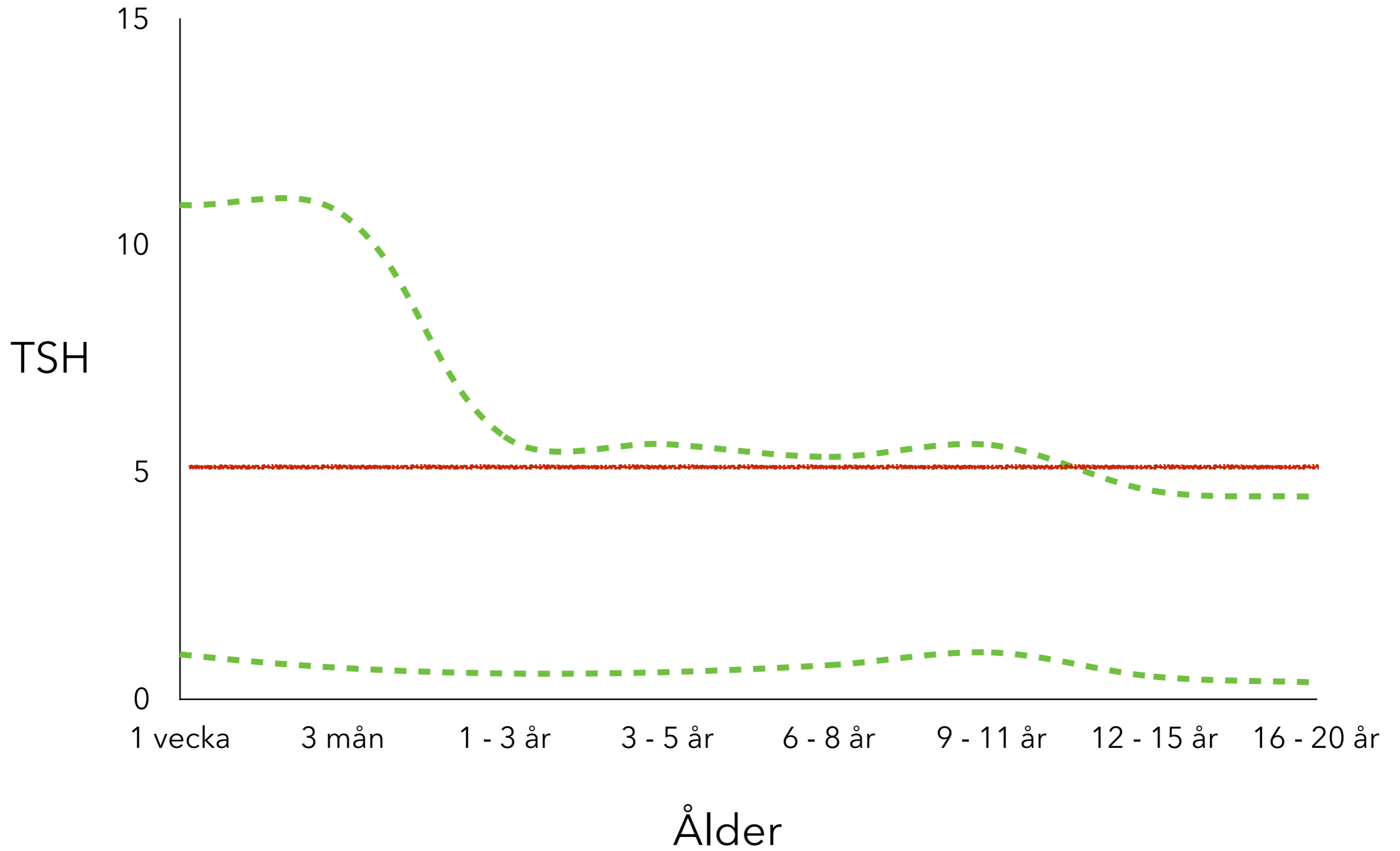
Ålder

Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life

J. Kratzsch ^{a,*}, G. Schubert ^{a,1}, F. Pulzer ^b, R. Pfaeffle ^b, A. Koerner ^b,
A. Dietz ^c, M. Rauh ^d, W. Kiess ^b, J. Thiery ^a



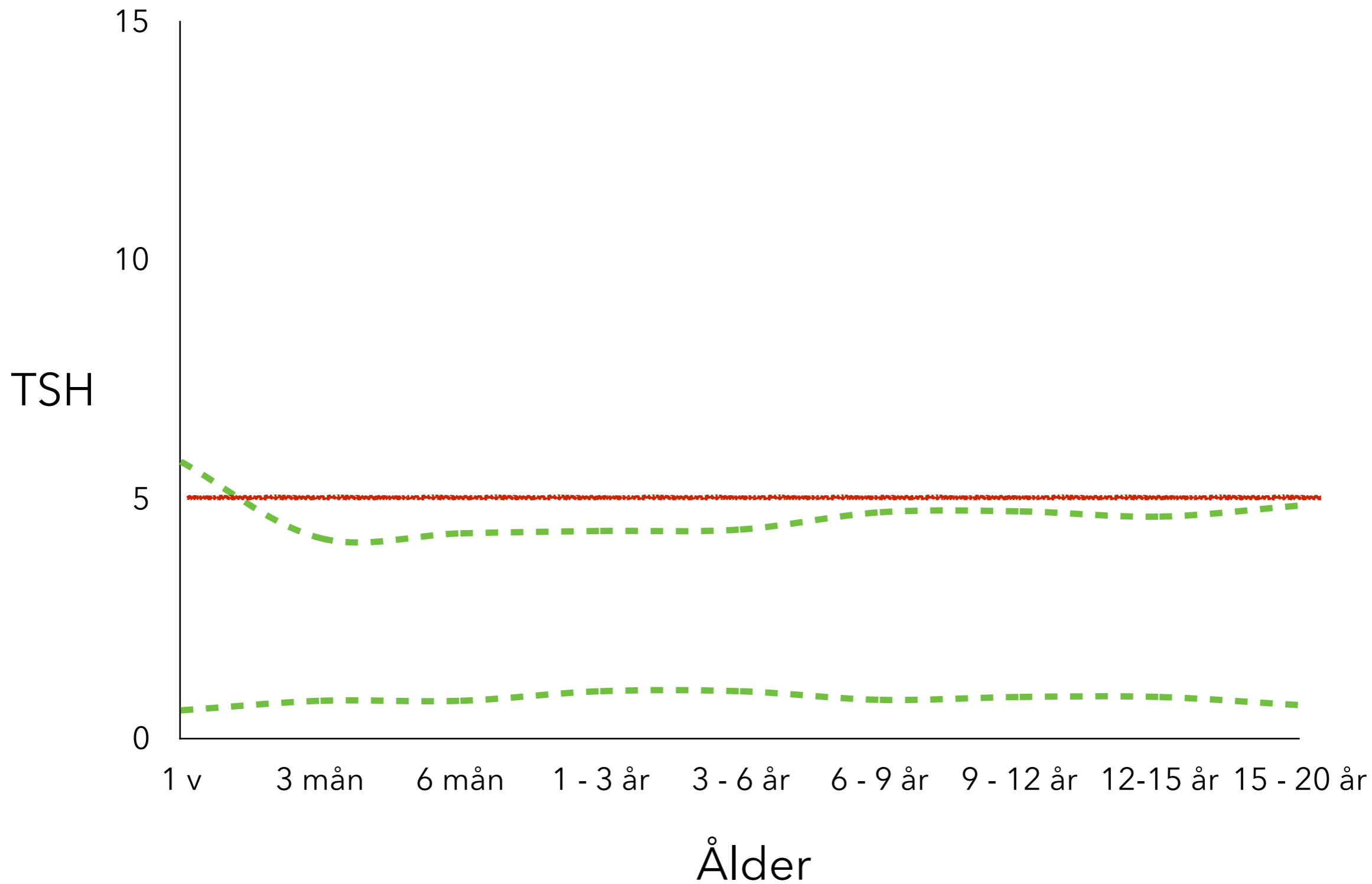
n = 1004



Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population

Age, n	TSH, μ IU/L mIU/L			T3, nmol/L			T4, nmol/L			fT4, pmol/L		
	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th
1 w–3 m (241)	0.92	2.30	4.38	1.4	2.4	3.5	91.4	150.6	230.4	13.0	17.2	26.8
>3 m–6 m (144)	0.79	2.24	4.23	1.6	2.7	3.7	96.5	146.7	216.2	11.6	16.3	23.3
>6 m–12 m (274)	0.84	2.37	4.31	1.6	2.6	3.5	81.1	131.3	203.4	11.1	16.2	24.4
>1 y–3 y (849)	0.97	2.46	4.35	1.5	2.6	3.5	86.2	132.6	186.6	11.4	16.3	24.8
>3 y–6 y (977)	0.97	2.49	4.38	1.6	2.5	3.4	88.8	127.4	173.8	12.0	16.6	25.0
>6 y–9 y (1266)	0.82	2.36	4.74	1.5	2.4	3.3	86.2	124.8	164.7	11.7	16.2	24.6
>9 y–12 y (1493)	0.88	2.53	4.76	1.3	2.3	3.2	82.4	118.4	158.3	10.9	16.0	25.2
>12 y–15 y (1256)	0.88	2.28	4.65	1.2	2.1	3.1	81.1	106.8	150.6	10.4	14.9	24.7
>15 y–20 y (1081)	0.71	1.86	4.88	1.1	1.8	2.6	78.5	106.8	142.9	9.6	14.8	25.0

n = 7581



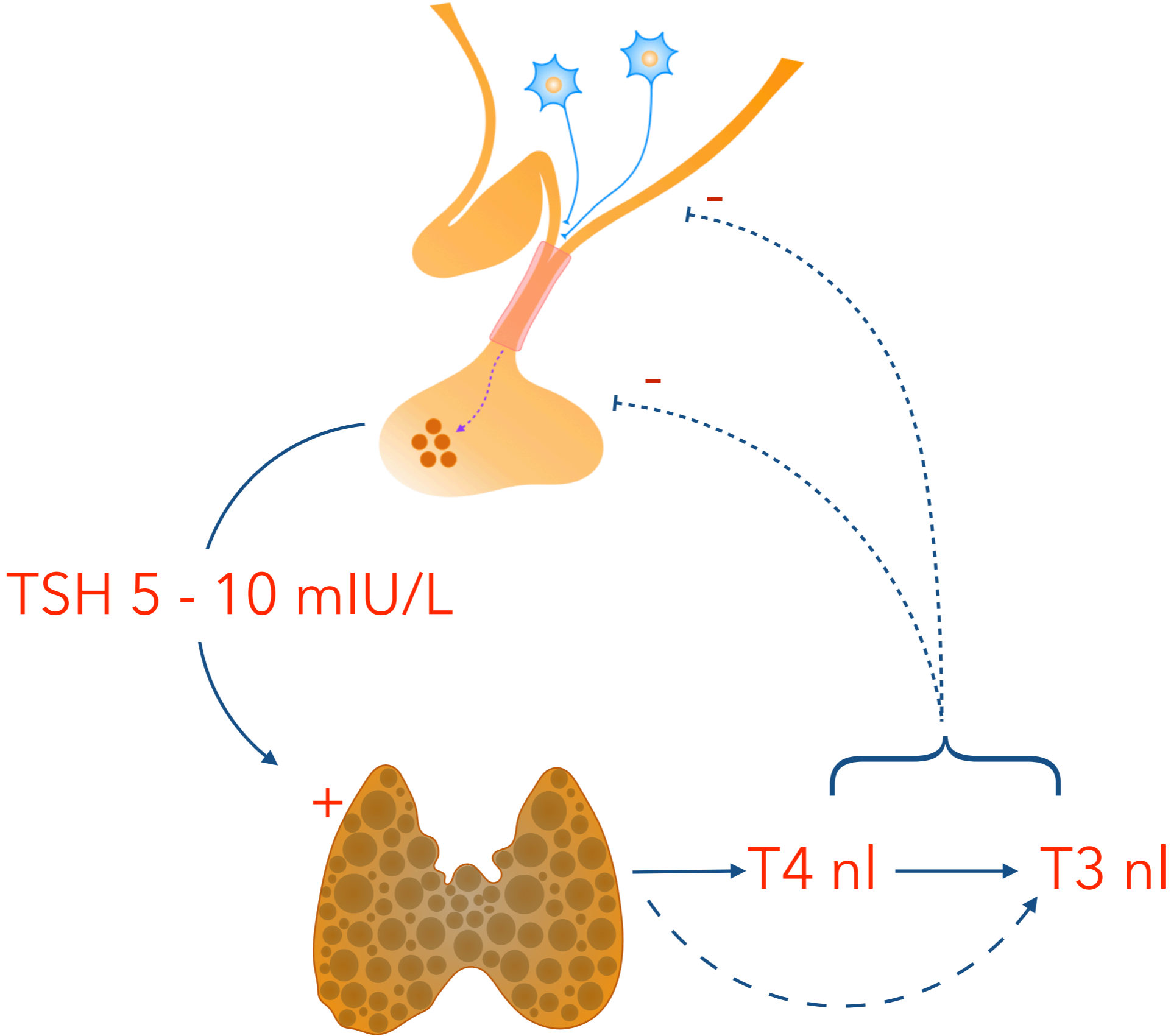
Hur definierar vi subklinisk hypotyreos?

2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children

John Lazarus^a Rosalind S. Brown^c Chantal Daumerie^d

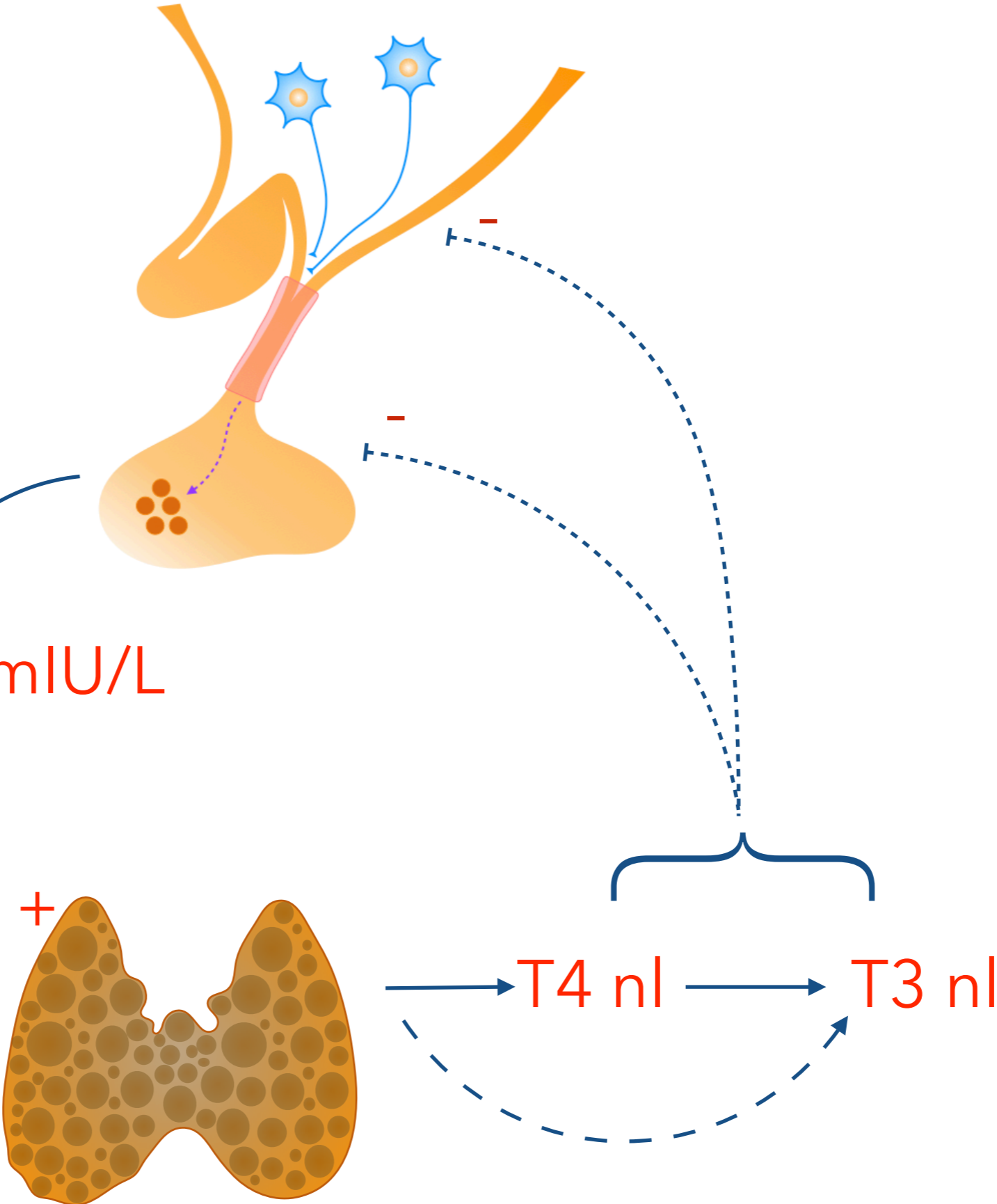
Alicja Hubalewska-Dydejczyk^e Roberto Negro^f Bijay Vaidya^b

Mild SH



Svår SH

TSH > 10 mIU/L



> 10

Behandla !

5 - 10

?

< 5

Ok !

TSH 5-10 - FT4 n - FT3 n

■ Vanliga orsaker

- Kronisk autoimmun tyreoidit
- Idiopatisk "subklinisk" hypotyreos
- Fetma
- Övergående TSH-stegring

■ Ovanliga orsaker

- Heterofila antikroppar (interferens i labmetoden)
- Intermittent T4-medicinering
- TSH-resistens (bla. Pseudohypoparathyroidism)
- Medfödda defekter i tyreoideahormonsyntesen
- Läkemedel

Hur vanligt är ett lätt förhöjt TSH?

Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents

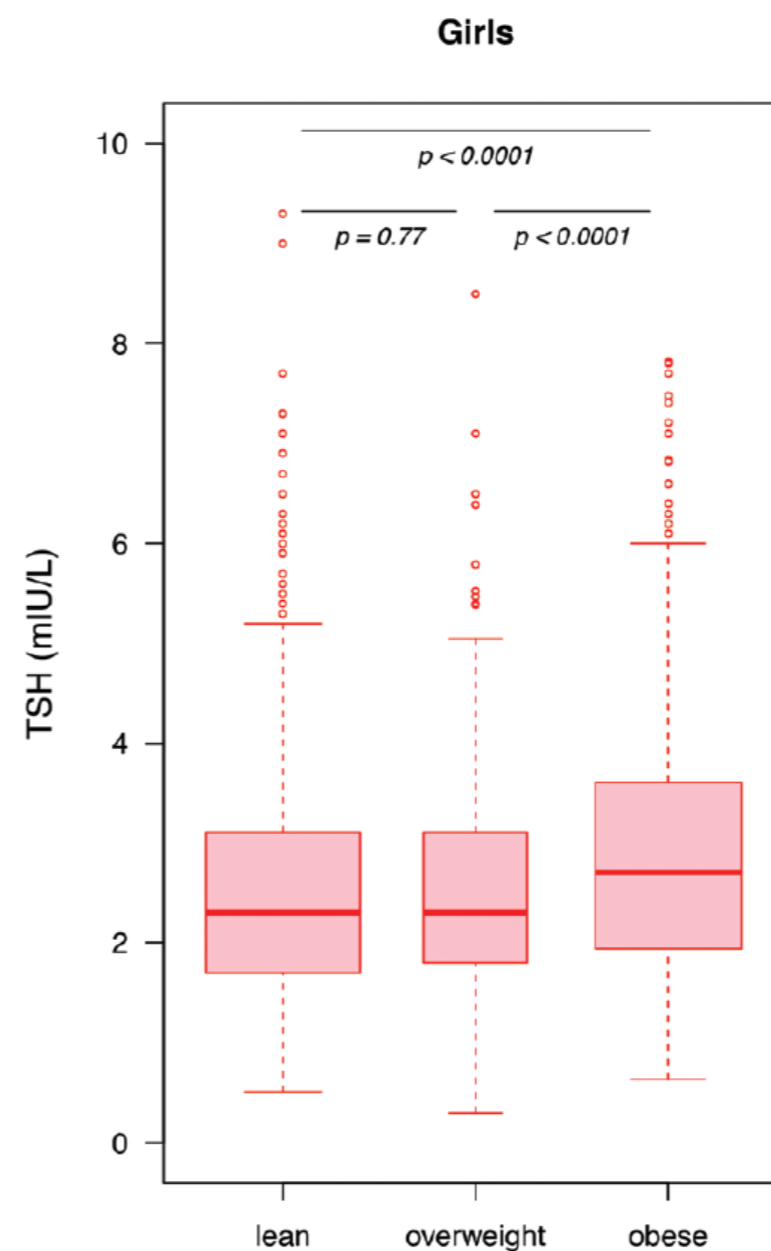
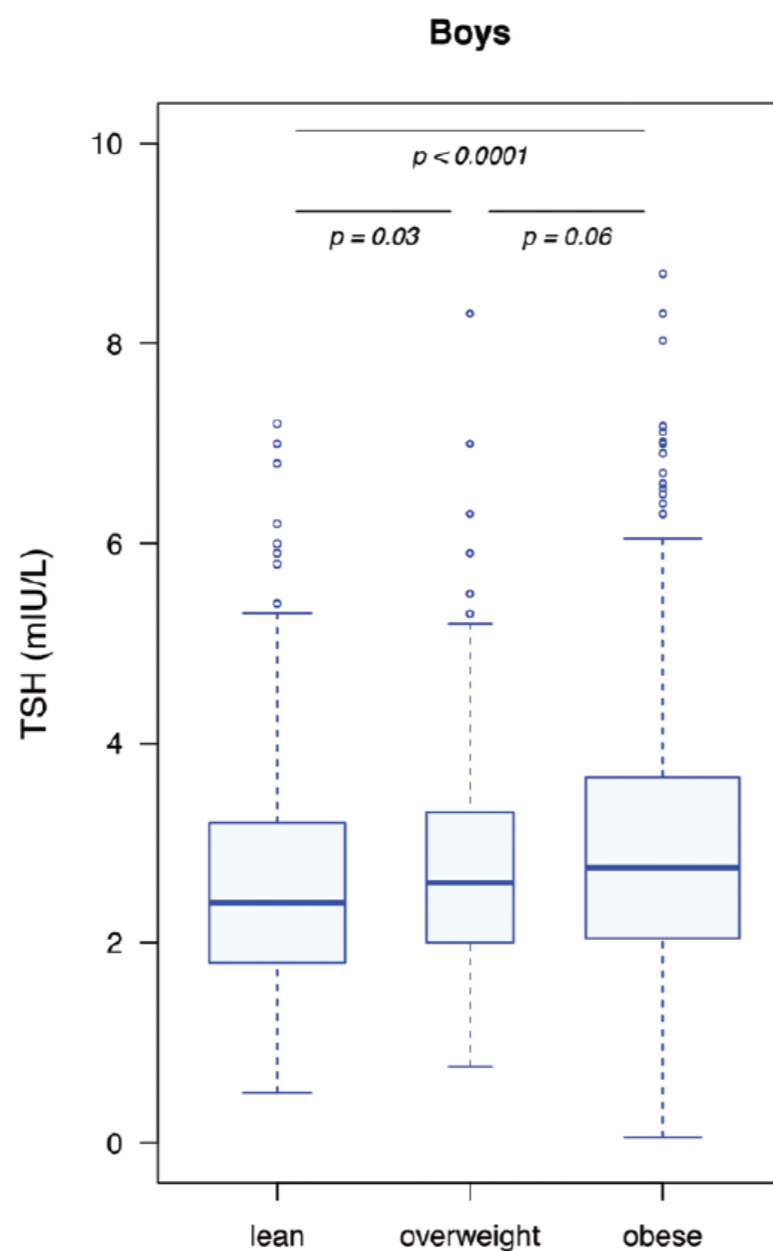
Maria Dahl¹, Johanne Dam Ohrt¹, Cilius Esmann Fonvig^{1,2}, Julie Tonsgaard Kloppenborg^{1,3}, Oluf Pedersen², Torben Hansen^{2,4}, Jens-Christian Holm^{1,2}

- 3006 barn och ungdomar 6 - 18 år
- 1796 med BMI SDS \geq 1.28
- 1210 med BMI SDS $<$ 1.28

■ TSH 4.5 - 10.0 hos

■ 6.4% av barnen med BMI < 1.28 SDS

■ 10.4% av barnen med BMI ≥ 1.28 SDS

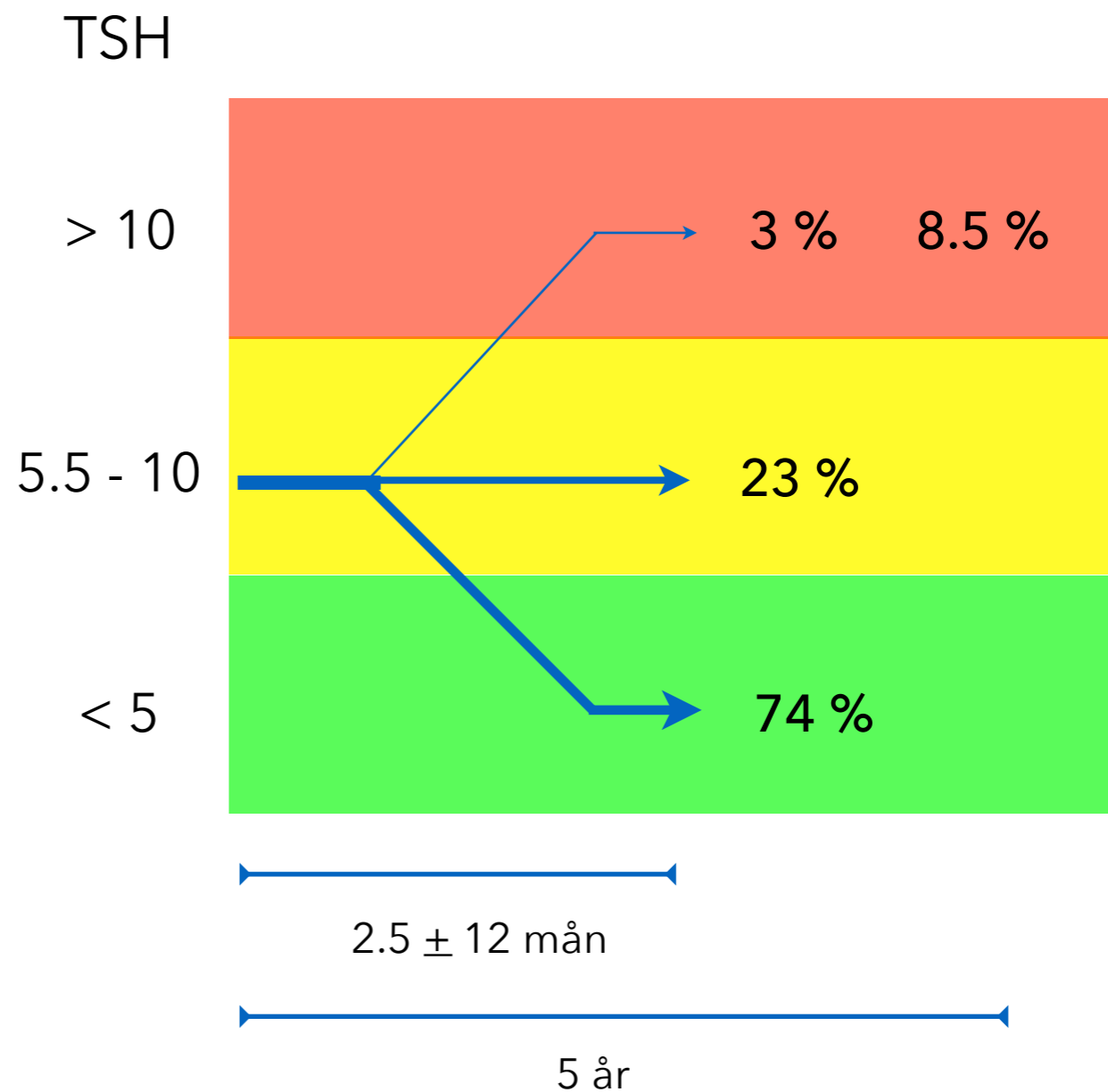


Vad händer med ett lätt förhöjt TSH på sikt?

Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort

Liora Lazar, Rachel Ben-David Frumkin, Erez Battat, Yael Lebenthal, Moshe Phillip, and Joseph Meyerovitch

- 121052 barn undersökta
- 3475 barn (2.9%) med TSH 5.5 - 10
- FT4 ua



Ökad risk för utveckling av behandlingskrävande hypotyreos om;

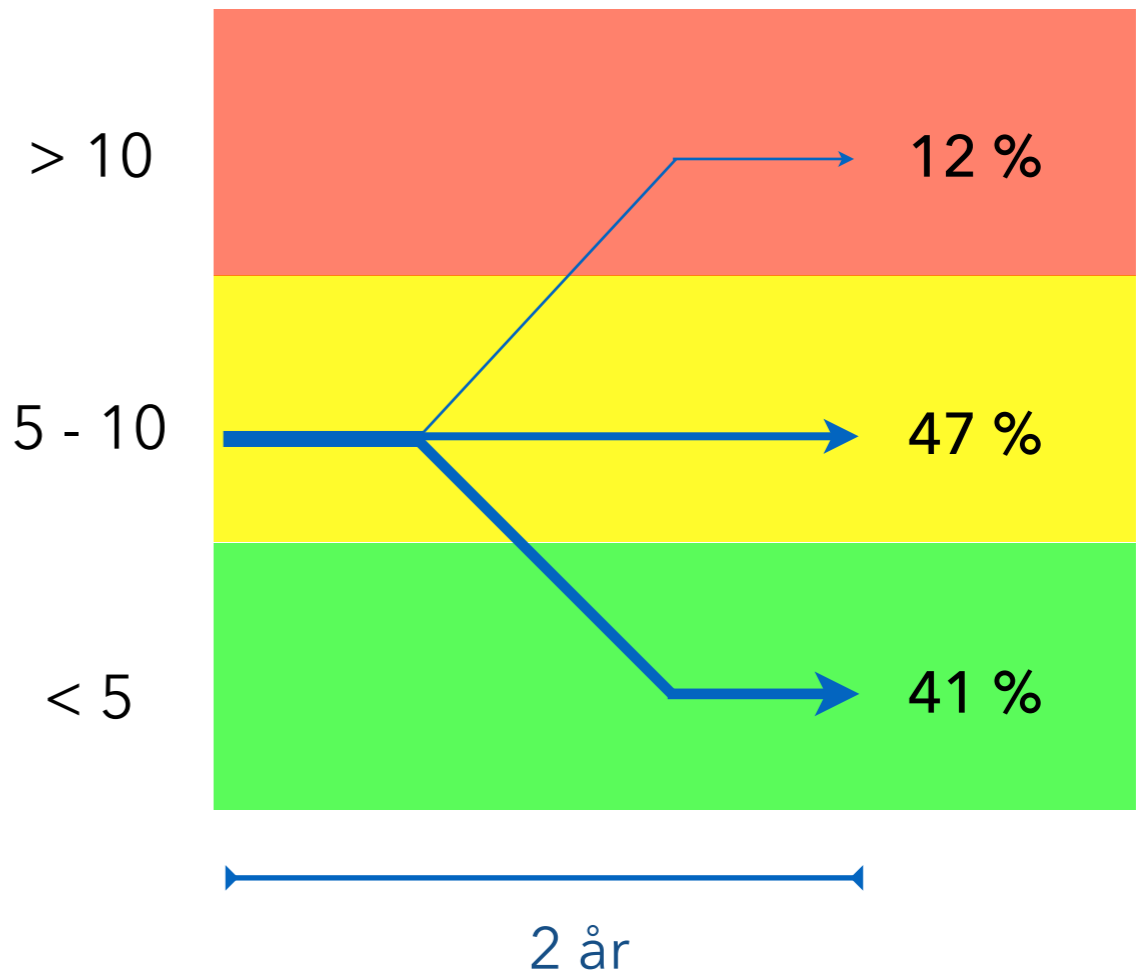
1. TSH > 7.5

2. Flicka

Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence

Malgorzata Wasniewska, Mariacarolina Salerno¹, Alessandra Cassio², Andrea Corrias³, Tommaso Aversa, Giuseppina Zirilli, Donatella Capalbo¹, Milva Bal², Alessandro Mussa³ and Filippo De Luca

- 92 barn (8.1 ± 3 år)
- Inga TPO-Ak
- Normalt UI tyreoidea TSH
- TSH 5-10
- FT4 ua

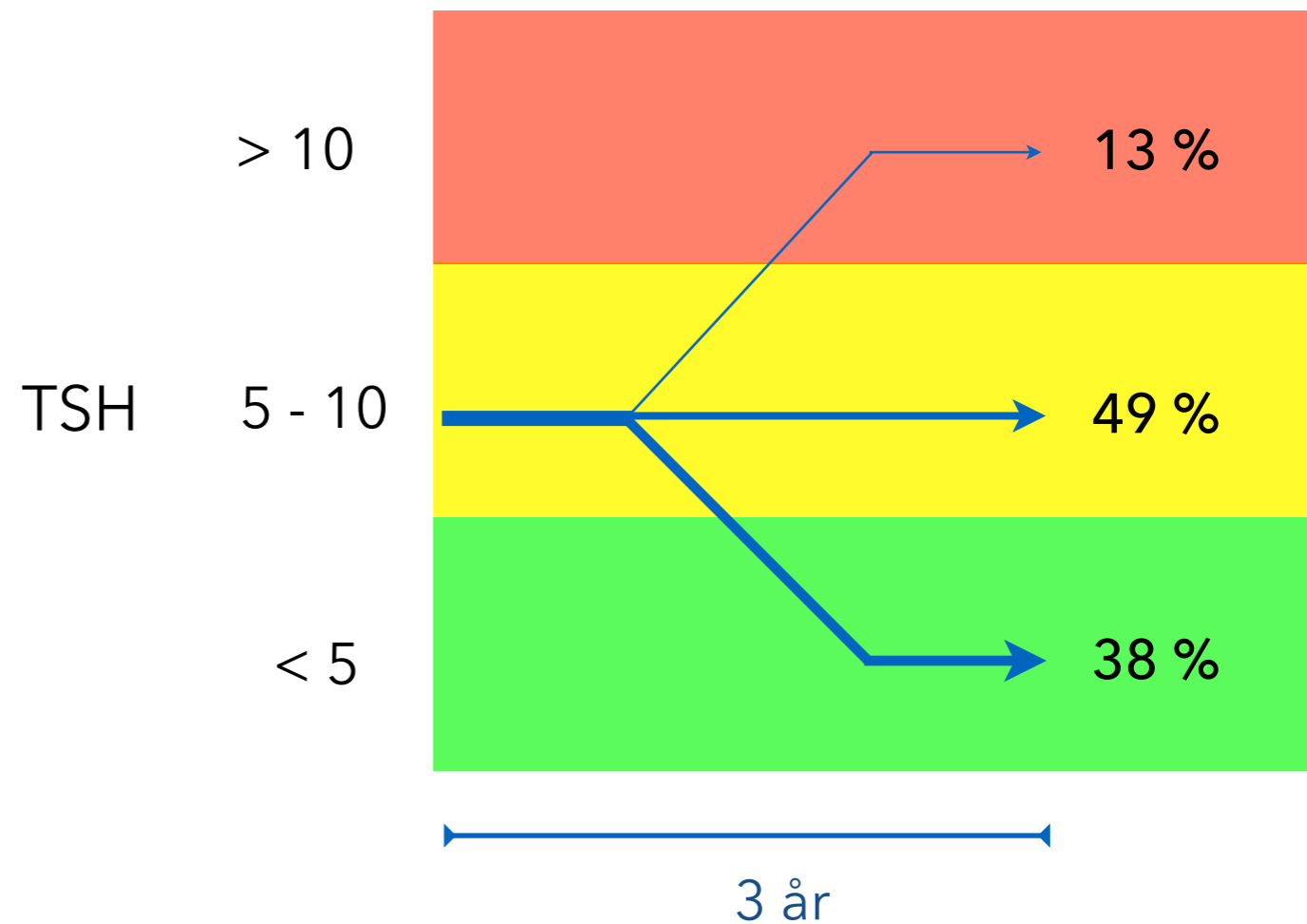


The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up

Giorgio Radetti*, Mara Maselli*, Fabio Buzi†, Andrea Corrias‡, Alessandro Mussa‡, Paola Cambiaso§, Mariacarolina Salerno¶, Marco Cappa§, Michela Baiocchi†, Roberto Gastaldi**, Luigi Minerba†† and Sandro Loche‡‡

Pat med idiopatisk TSH-stegring

- 59 barn (9.9 ± 3.8 år)
- Inga TPO-Ak
- Normalt UI tyreoida
- TSH 5-10
- FT4 ua



Underlying Hashimoto's Thyroiditis Negatively Affects the Evolution of Subclinical Hypothyroidism in Children Irrespective of Other Concomitant Risk Factors

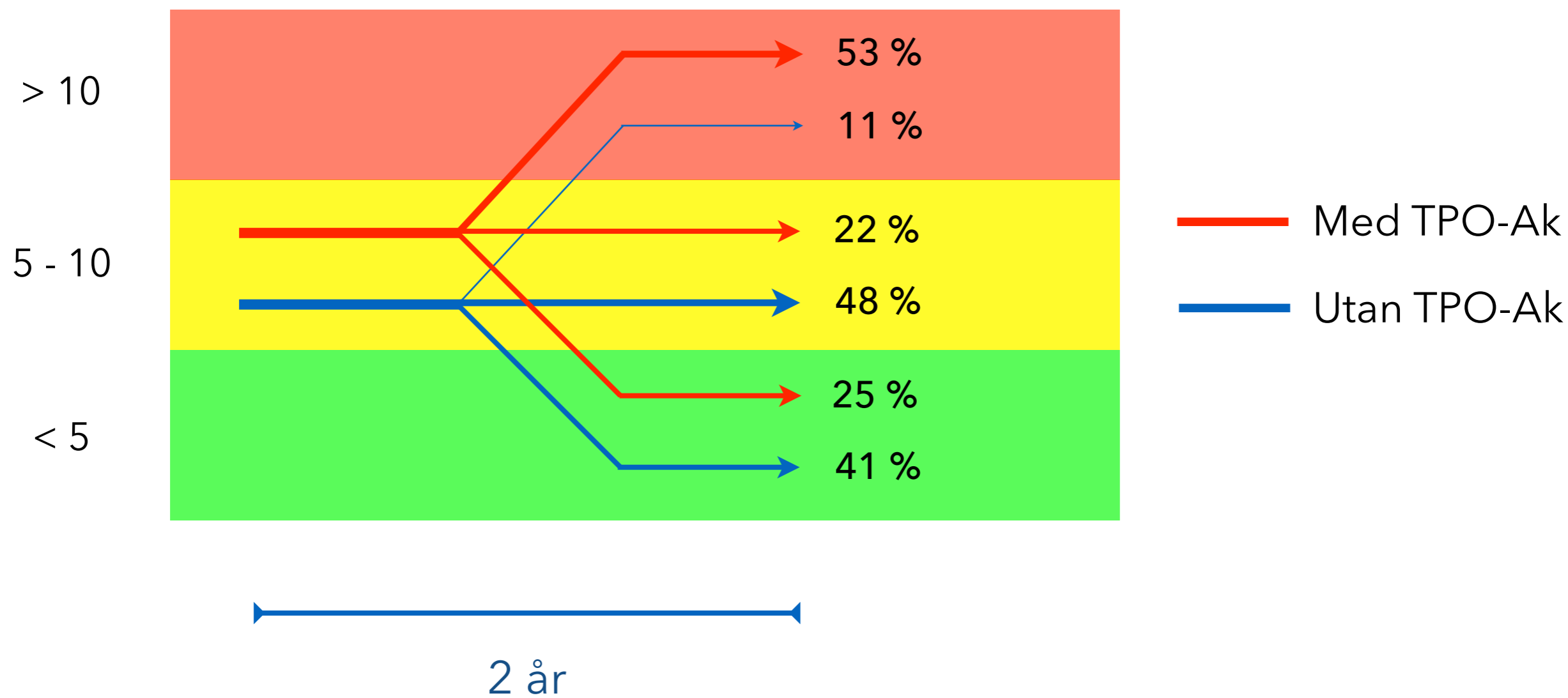
Tommaso Aversa,¹ Mariella Valenzise,¹ Andrea Corrias,² Mariacarolina Salerno,³ Filippo De Luca,¹ Alessandro Mussa,² Martina Rezzuto,³ Fortunato Lombardo,¹ and Malgorzata Wasniewska¹

- 32 barn (3.9 - 15.1 år)
- Pos TPO-Ak
- AIT på ultraljud
- Ingen struma (ul)
- TSH 5-10
- FT4 ua

VS

- 90 barn (5.0 - 14.9 år)
- Neg TPO-Ak
- Ultraljud tyreoida ua
- Ingen struma (ul)
- TSH 5-10
- FT4 ua

TSH



Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology

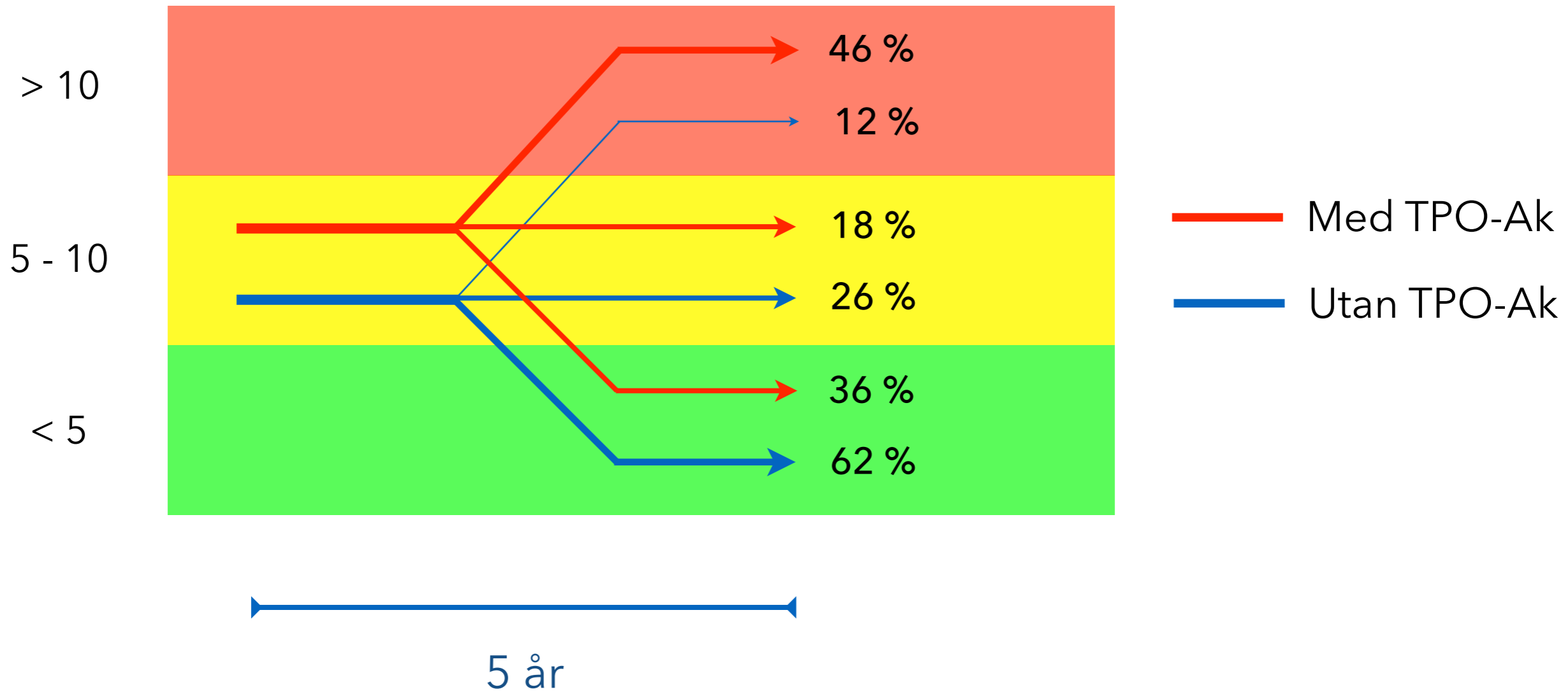
Malgorzata Wasniewska, Tommaso Aversa, Mariacarina Salerno¹,
Andrea Corrias², Maria Francesca Messina, Alessandro Mussa², Donatella Capalbo¹,
Filippo De Luca and Mariella Valenzise

- 22 flickor (8.9 ± 4.9 år)
- Pos TPO eller Tg-Ak
- AIT på ultraljud
- TSH 5-10
- FT4 ua

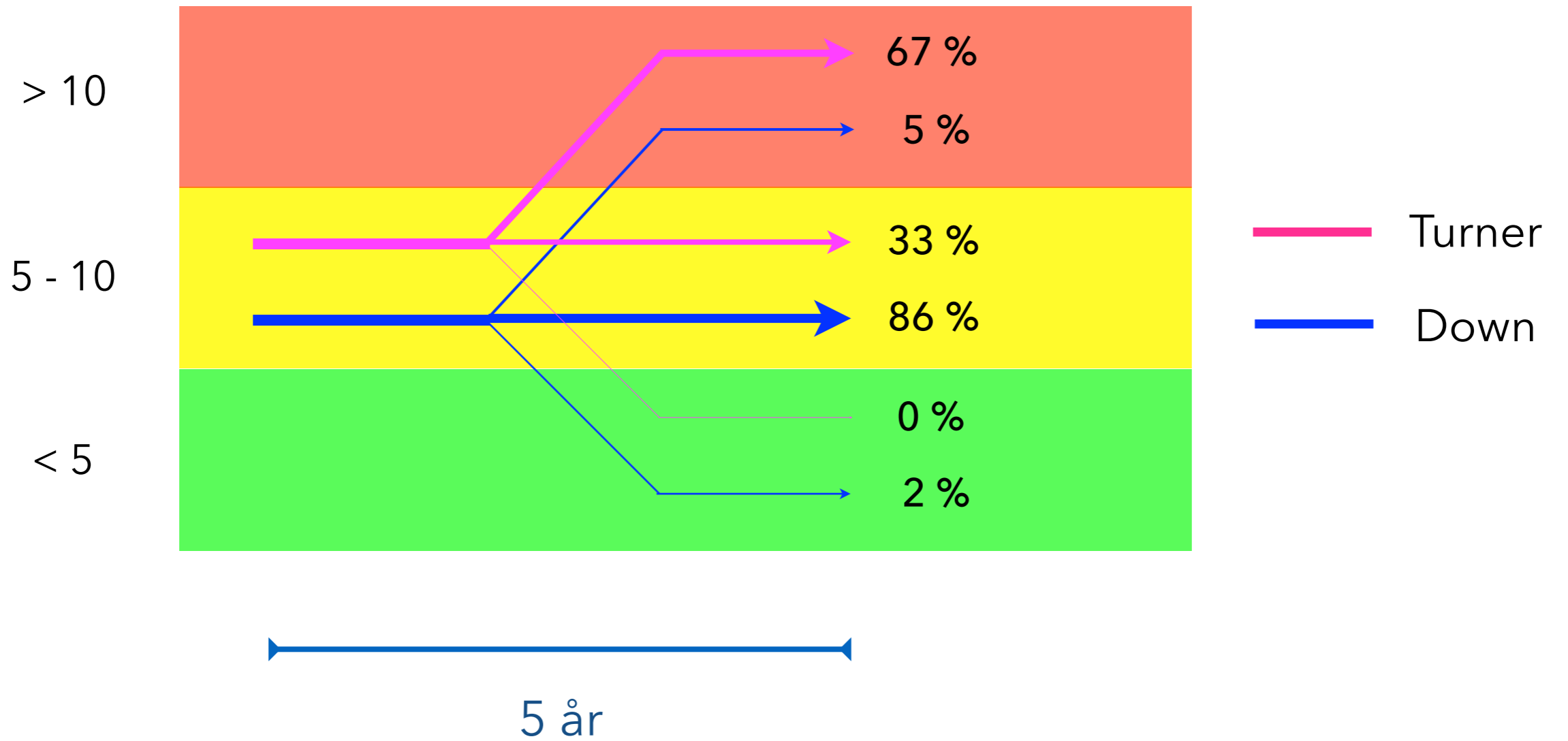
VS

- 42 flickor (7.5 ± 3.8år)
- Inga TPO eller Tg-Ak
- Ultraljud tyreoidea ua
- Ingen struma (ul)
- TSH 5-10
- FT4 ua

TSH



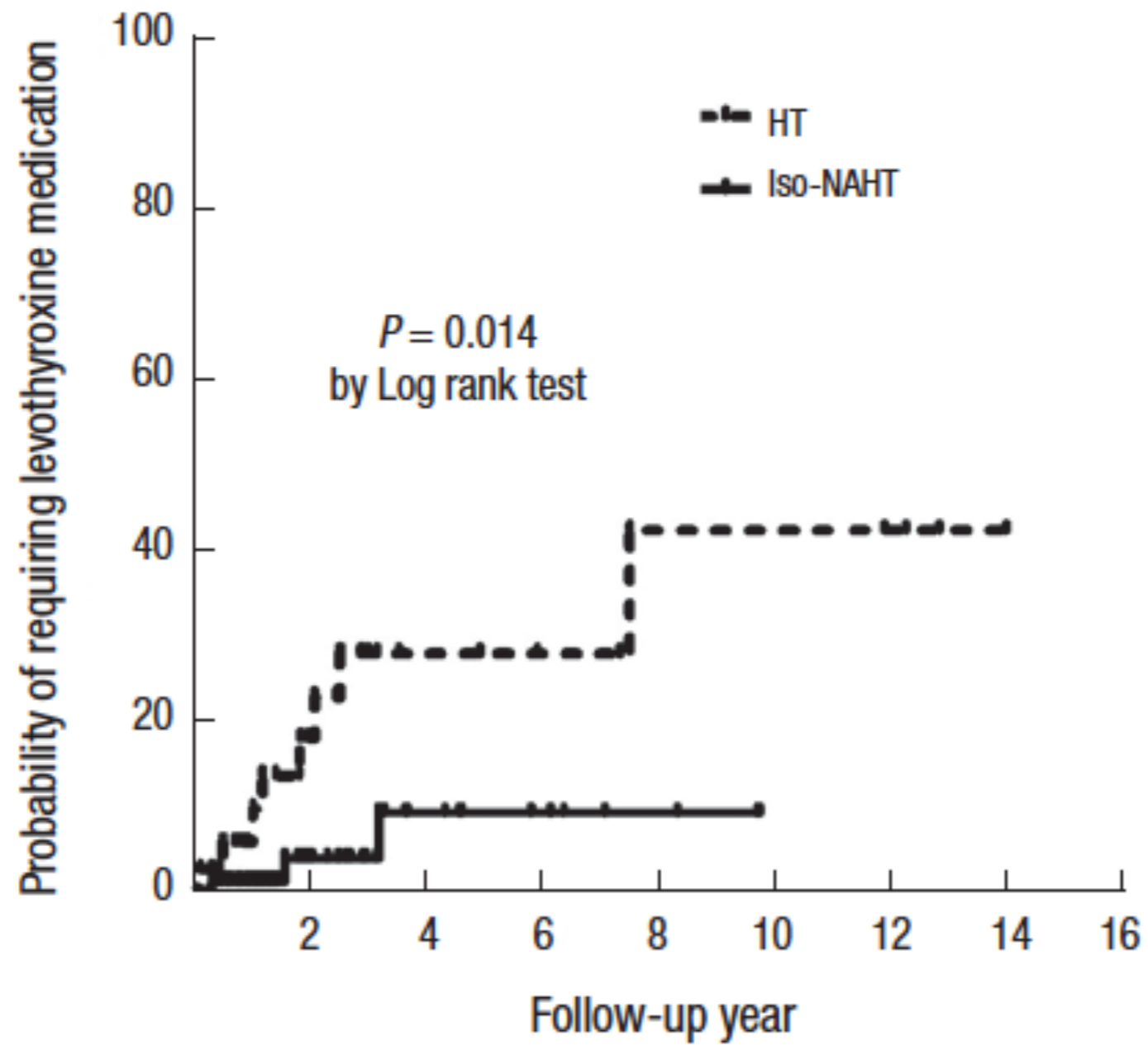
TSH



Unfavorable Course of Subclinical Hypothyroidism in Children with Hashimoto's Thyroiditis Compared to Those with Isolated Non-Autoimmune Hyperthyrotropinemia

Yun Jeong Lee,¹ So Yoon Jung,¹
Hae Woon Jung,² So Youn Kim,¹
Young Ah Lee,¹ Seong Yong Lee,³
Choong Ho Shin,¹ and Sei Won Yang¹

- 109 barn med TSH 4.2 - 10 mIU/L och normala FT4 och FT3
- 32 med AIT
- 72 med isolerad TSH-stegring utan tecken på AIT
- Uppföljning i genomsnitt under två år



Negativa prognostiska faktorer

- Upprepade TSH > 7.5
- Kvinnligt kön
- TPO-antikroppar
- Struma
- Associerad autoimmunitet (celiaki)
- Turner syndrom och Down syndrom

2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children

John Lazarus^a Rosalind S. Brown^c Chantal Daumerie^d
Alicja Hubalewska-Dydejczyk^e Roberto Negro^f Bijay Vaidya^b

Eur Thyroid J 2014;3:76-94

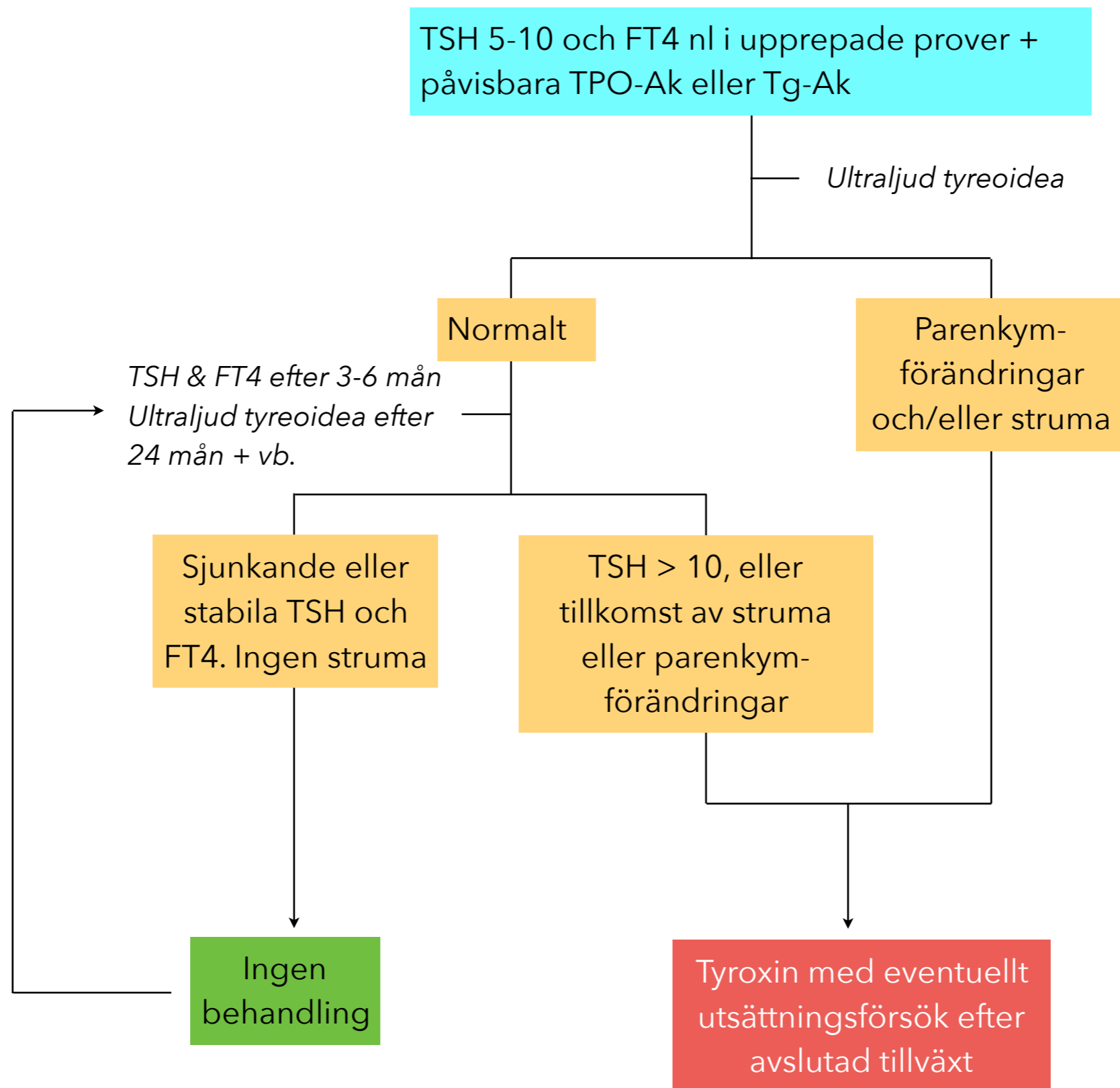
Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues

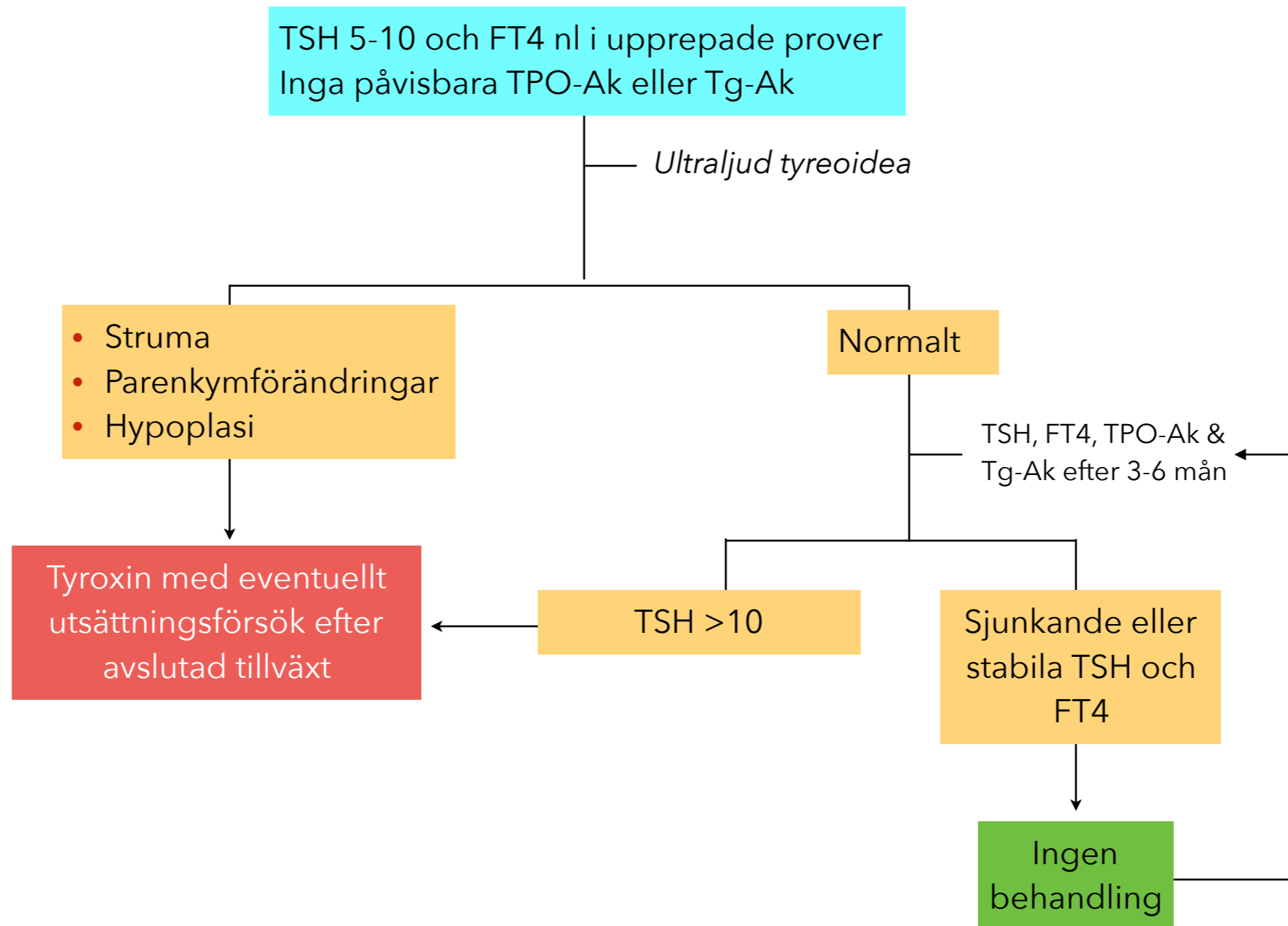
Mariacarina Salerno¹, Donatella Capalbo², Manuela Cerbone¹ and Filippo De Luca³

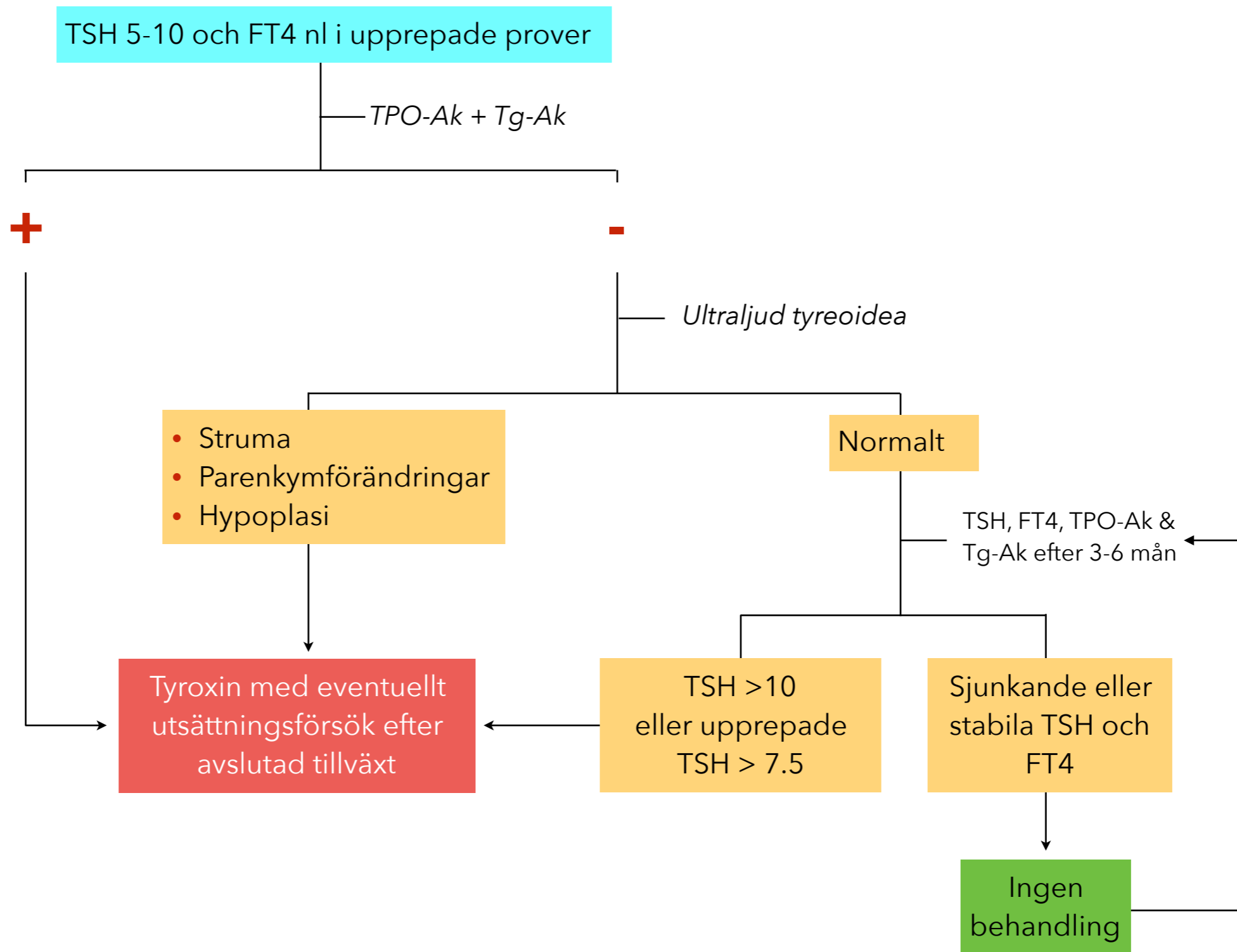
Nat Rev Endocrinol. 2016 Dec;12(12):734-746

Behandlingsindikationer

- TSH > 10
- TSH > 5 och yngre än 3 år (utsättningsförsök efter 3 års ålder).
- TSH 5 - 10 om positiva TPO-Ak / Tg-Ak och avvikande ultraljud tyreoida (struma/parenkymförändringar)
- TSH 5 - 10 om avvikande ultraljud tyreoida även utan positiva TPO-Ak / Tg-Ak.
- Vid symtom som vid hypotyreos







Avslutande av behandlingen

- Efter avslutad tillväxt eventuellt utsättningsförsök. Om utsättning noggrann uppföljning under utsättningen med kontroll av TSH och FT4.
- Patienterna bör informeras om de ofta vaga symtomen vid utveckling av hypotyreos.
- Kvinnor bör informeras om den ökade risken för utveckling av post partum tyreoidit och vikten av att ha en adekvat tyreoidaeafunktion under graviditeten.
- Tyreoidaeafunktionen bör kontrolleras regelbundet under graviditeten hos kvinnor med känd autoimmun tyreoidit.

TSH n - ↓ - FT4 ↓ - FT3 ↓

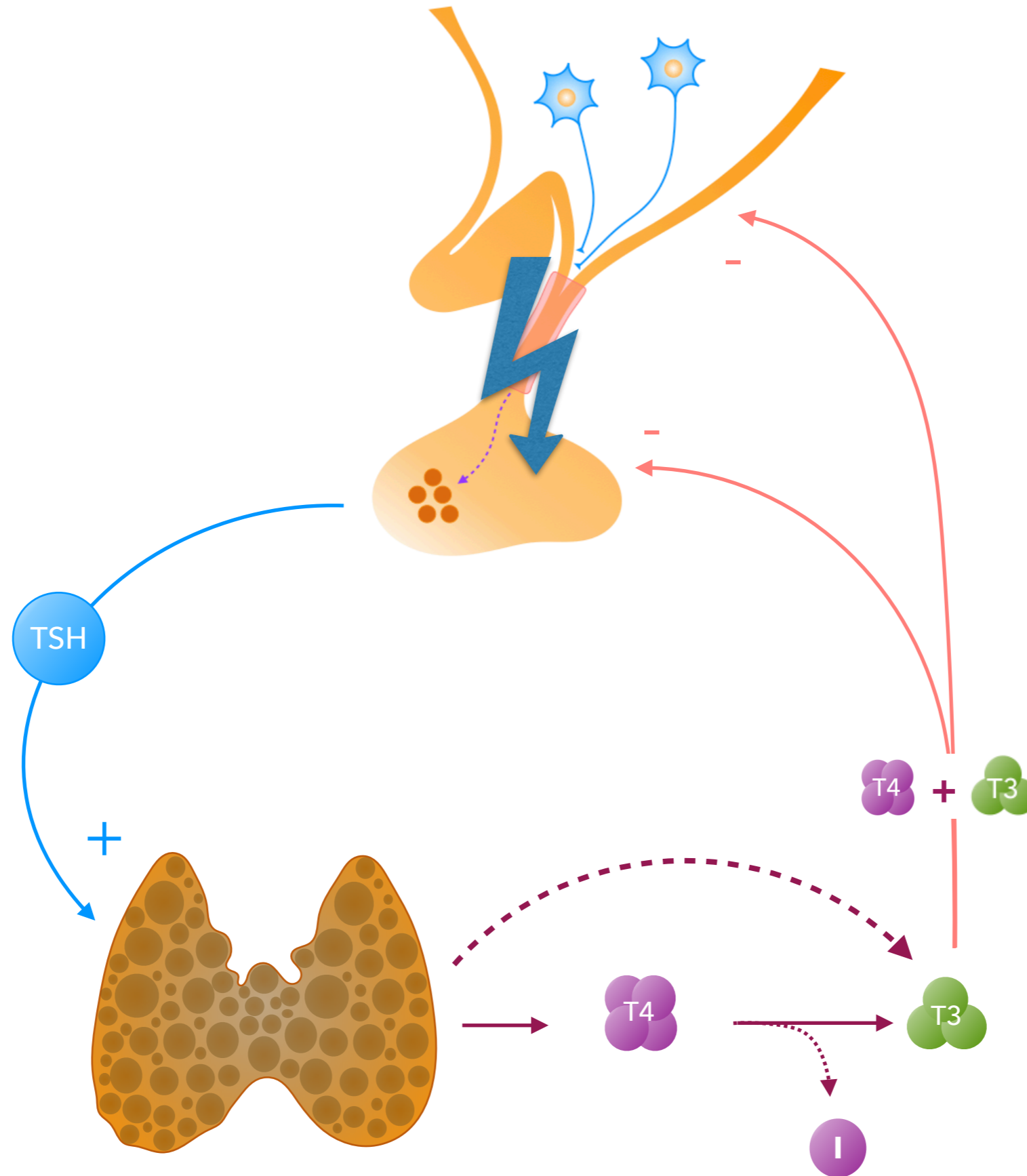
■ Vanliga orsaker

- Non thyroidal illness, Euthyroid sick syndrome
- Nyligen inledd behandling av tyreotoxikos

■ Ovanliga orsaker

- Sekundär eller tertiär hypotyreos
- Kongenital TSH eller TRH-brist

Central hypothyreosis



Orsaker till central (sekundär och tertiär) hypotyreos

■ Förlust av vävnad

- Tumörer (hypofysadenom, kraniofaryngeom, dysgerminom, gliom)
- Trauma (kirurgi, strålning, trauma mot huvudet)
- Vaskulär (Ischemi, blödning, stjälskada)
- Infektioner (abcess, tuberkulos, syfilis, toxoplasma)
- Infiltration (sarkoidos, histiocytos, hemokromatos)
- Kronisk lymfocytär hypofysit
- Kongenitala (hypoplasi av hypofysen, Septooptisk dysplasi)

■ Defekt produktion eller frisättning av TSH

- Mutationer i generna för TRH receptorn, TSH β , eller Pit-1
- Läkemedel: Dopamin, glukokortikoider, utsättning av tyroxin)

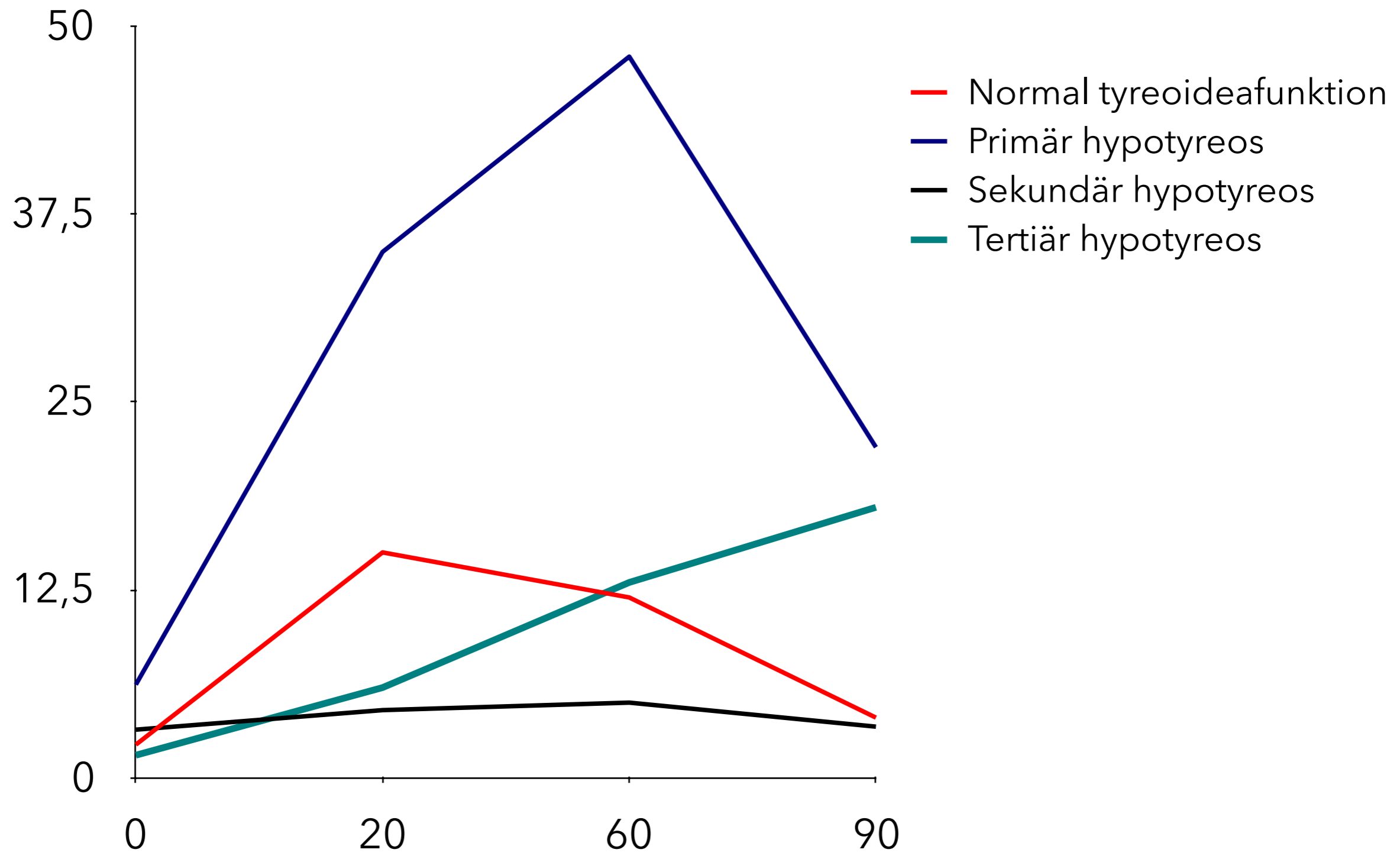
Symtom

- Som vid primär hypotyreos. Dock avsaknad av struma.
- Symtom orsakade av eventuell insufficient sekretion av andra hormon
- Symtom orsakade av grundsjukdomen

Utredning

- Neuroradiologi

- TRH-test



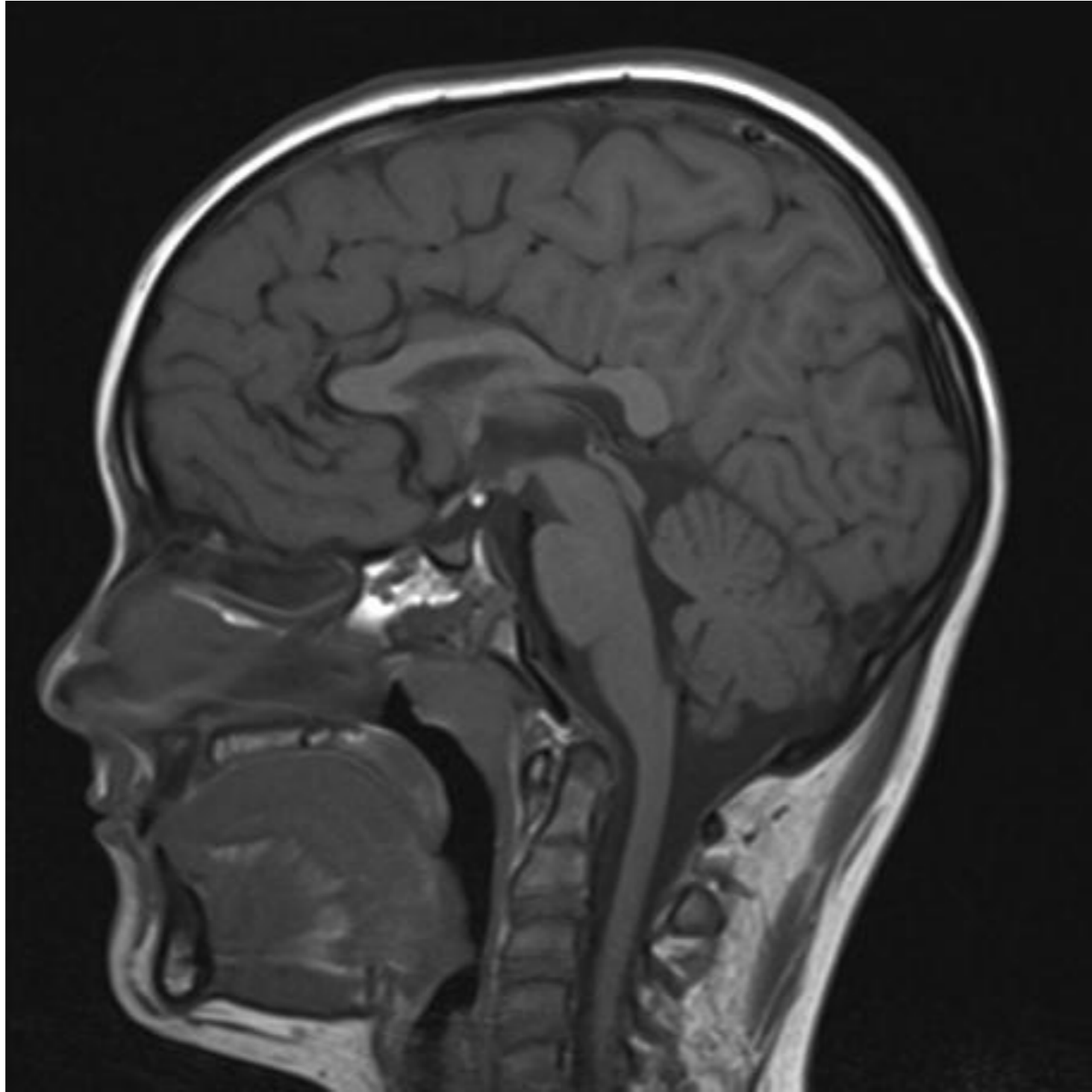
TRH- belastning

Datum: 08-04-09

	0	20	40	60	90
TSH	10	59		71	73
Prolaktin	13.1	38.8		27.5	27.9

Typ av belastning: Kortisol/ACTH-kurva

<i>Datum</i>	080410	11/4	11/4	11/4
<i>Analys</i> <i>Tid</i>	19:00	01:00	07:00	13:00
Kortisol	25	25	11	<11
ACTH	2.3		<2.0	



Behandling

■ Levothyroxin

- 100 mikrogram/m² kroppsytta/dag

- 1 - 3 år: 4 - 6 mikrogram/kg/dag

- 3 - 10 år: 3 - 5 mikrogram/kg/dag

- 10 - 16 år: 2 - 4 mikrogram/kg/dag

- 17 år äldre: 1,6 mikrogram/kg/dag

- I regel behövs lägre substitutionsdoser än vid primär hypotyreoos

- Tyroxinbehandling bör ej påbörjas förrän eventuell samtidig ACTH/kortisolbrist är utesluten eller behandlad.

Uppföljning

- Medicineringen monitoreras med hjälp av klinisk bild och perifera tyreoidparametrar (inte med TSH!)