

Kongenital hypotyreos

Johan Svensson

Barnendokrin och metabol

Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Epidemiologi

- Incidens 1:2000 - 1:4000 nyfödda
- Vanligare hos flickor (2:1)
- Vanligare bland tvillingar
- Vanligare bland prematura med födelsevikt < 2000 g och barn som väger mer än 4500 g
- 35 gånger ökad risk för kongenital hypotyreos hos barn med Down syndrom

Etiologi

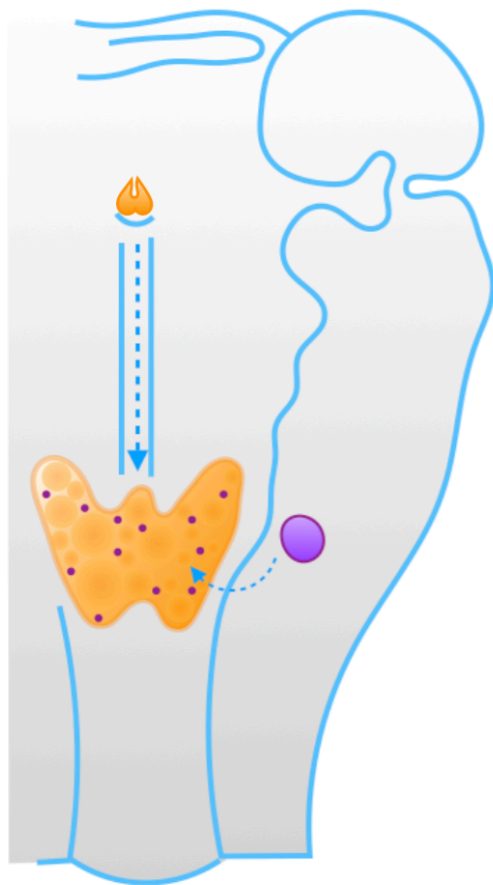
■ Tyreoideadysgenesi

■ Aplasi

■ Hypoplasi

■ Ektopi

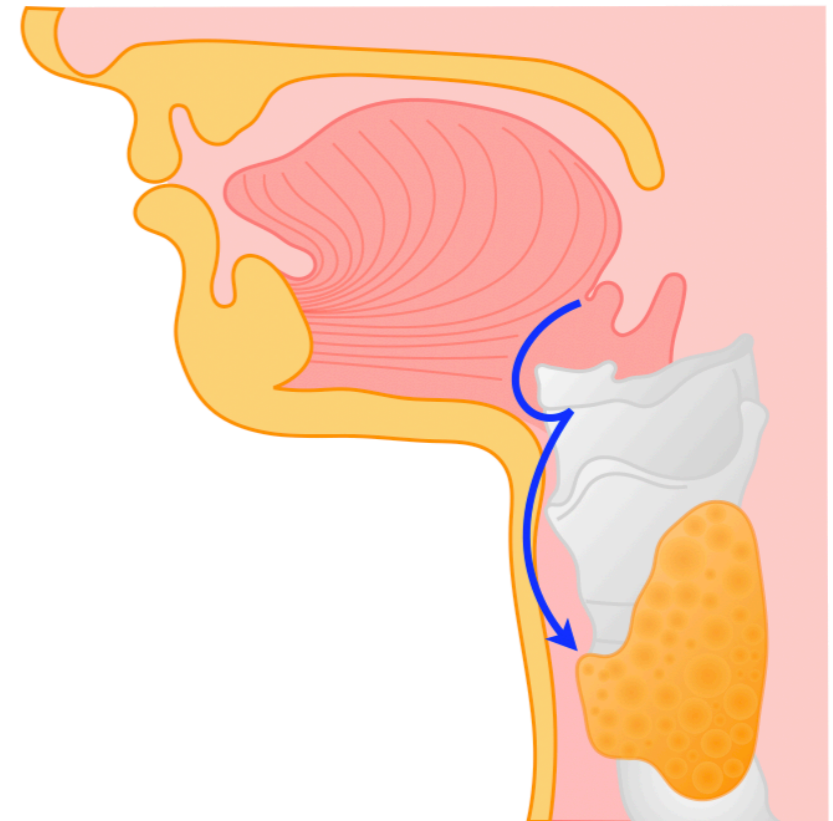
80 - 85%



Händelse

Vecka

Utveckling av tyreoidedomänen i ventrala endodermet	3
Formering av mediala anlaget	3 - 4
Mediala anlaget börjar migrera	4
Lateral a anlaget bildas	4 - 7
Lateral a anlaget migrerar	5- 7
Ductus tyreoglossus försvinner	5 - 6
Migrationen av tyreoida komplett	7 - 8
Fusion mellan mediala och laterala anlaget	7 - 9
Utveckling av folliklarna i tyreoida startar	10
Frisättning av tyreoidahormon	10 - 12



Etiologi

■ Tyreoideadysgenesi

- Aplasi

- Hypoplasi

- Ektopi

80 - 85%

■ Defekt syntes av tyreoideahormonerna

- TSH-resistens

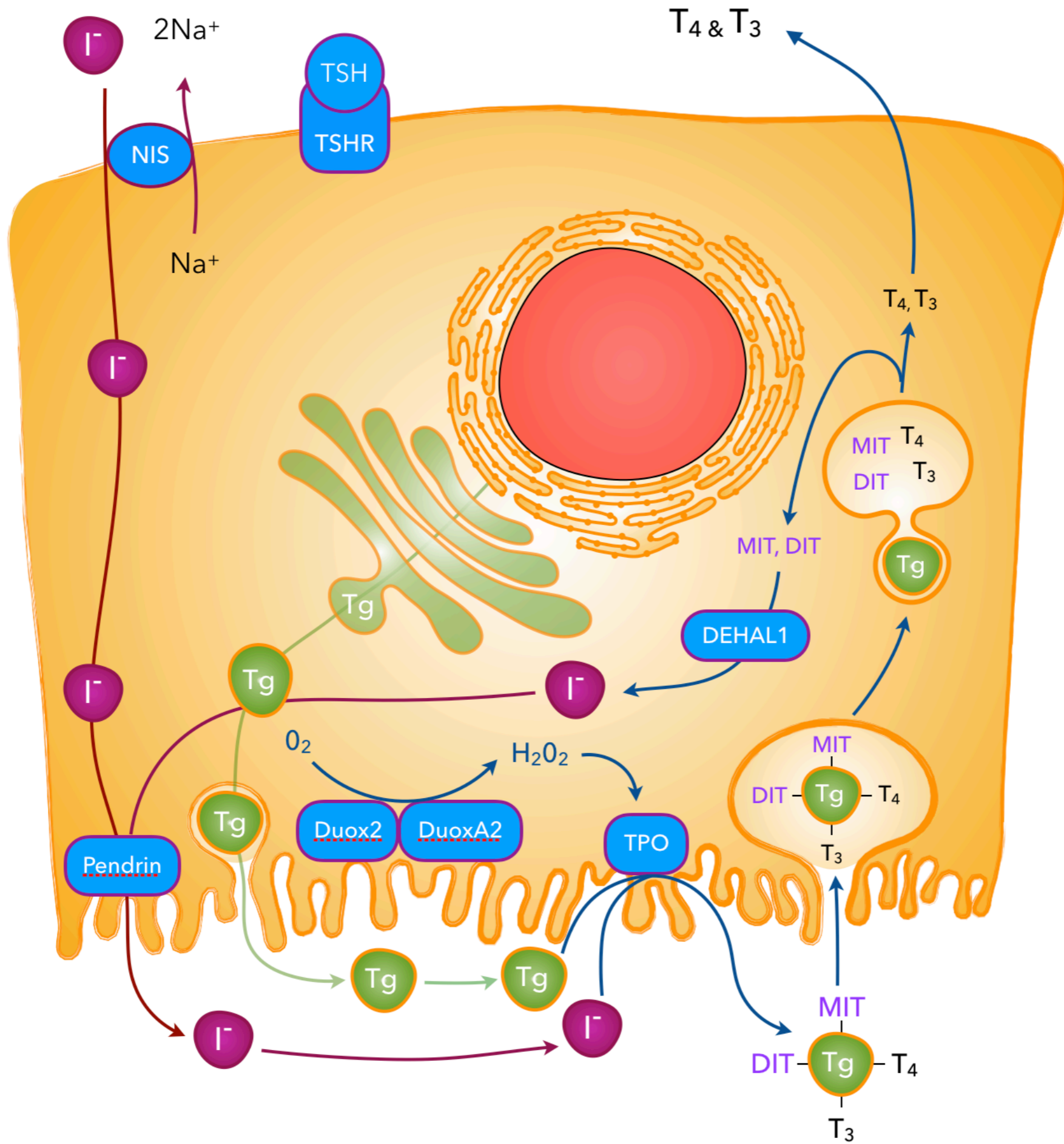
- Oförmåga att koncentrera jod

- Organifieringsdefekt

- Tyreoglobulindefekt

- Jodtyrosin dejodinasdefekt

10 - 15%



Etiologi

■ Tyreoideadysgenesi

- Aplasi

- Hypoplasi

- Ektopi

80 - 85%

■ Defekt syntes av tyreoideahormonerna

- TSH-resistens

- Oförmåga att koncentrera jod

- Organifieringsdefekt

- Tyreoglobulindefekt

- Jodtyrosin dejodinasdefekt

10 - 15%

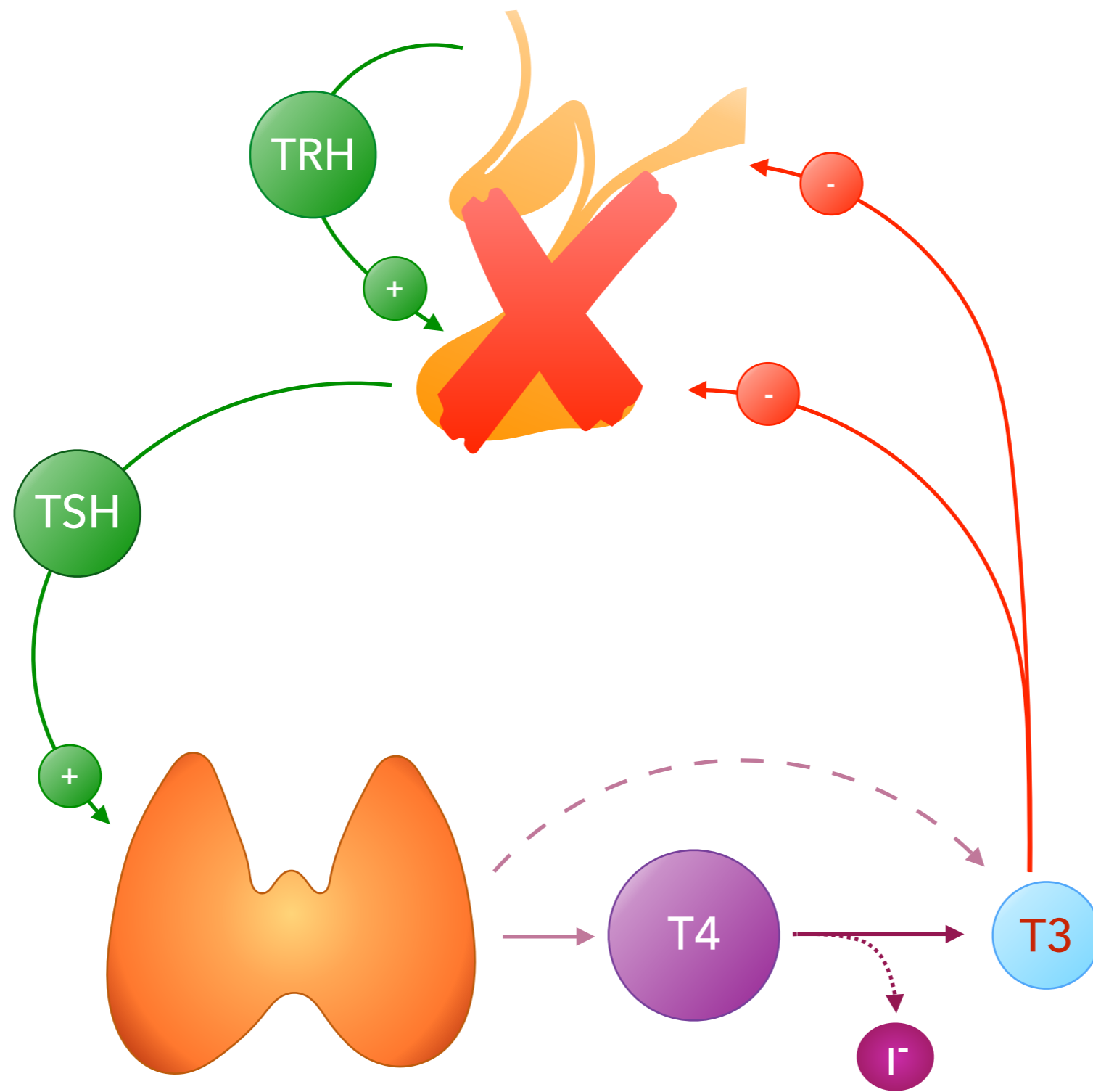
■ Hypotalamisk- hypofysär hypotyreos

- Hypotalamisk- hypofysär anomali

- Panhypopituitarism

- Isolerad TSH-brist

< 5%



Etiologi

■ Tyreoideadysgenesi

- Aplasi

- Hypoplasi

- Ektopi

80 - 85%

■ Defekt syntes av tyreoideahormonerna

- TSH-resistens

- Oförmåga att koncentrera jod

- Organifieringsdefekt

- Tyreoglobulindefekt

- Jodtyrosin dejodinasdefekt

10 - 15%

■ Central hypotyreos

- Hypotalamisk- hypofysär anomali

- Panhypopituitarism

- Isolerad TSH-brist

< 5%

■ Övergående hypotyreos

- Läkemedelsinducerad

- Inducerad av maternella TRAK

- Idiopatisk

10 %

Symtom

- Nyfödda har oftast inga symtom

Tidiga symtom

- Hest skrik
- Letargi
- Vid bakre fontanell
- Hypotermi
- Långdragen ikterus
- Uppfödningssvårigheter
- Förstoppning
- Makroglossi
- Navelbråck



Sena symtom

- Utvecklingsförsening
- Intellektuell funktionsnedsättning
- Generellt myxödem
- Dålig längdtillväxt
- Försenade reflexer

Ålder vid diagnos	Medel IQ	Range
■ Födelsen - 3 månader	89	63 - 107
■ 3 - 4 månader	70	36 - 96
■ 5 - 6 månader	71	34 - 97
■ ≥ 7 månader	54	25 - 80

- Förekomst före screening 1:5000 - 1:10000 → efter start screening 1:2800
- 10 % upptäcktes i nyföddhetsperioden. Med adekvat behandling normal neuropsykologisk utveckling
- 35 % upptäcktes före tre månaders ålder
78 % IQ > 85
- 70 % upptäcktes före 12 månaders ålder.
19 % IQ > 85 om diagnos mellan 3 och 6 månader.
Vid diagnos efter 6 månaders ålder, 0 % IQ > 85
- 100 % upptäcktes före 3 - 4 års ålder.

Screening

- Prematura barn (< v 37, ffa LBW och VLBW) bör kontrolleras med nytt TSH två veckor efter första provet
- Hos svårt sjuka nyfödda som behöver neonatal intensivvård bör nytt TSH kontrolleras efter två veckor
- Vid tvillinggraviditeter (om samma kön) bör nytt TSH kontrolleras efter två veckor.

Hur många i världen täcks av screeningprogram

- Av en total population av 129 miljoner nyfödda i världen (2014) beräknas 37 miljoner screenas för kongenital hypotyreos
- 90 miljoner barn föds årligen i områden utan etablerade screeningprogram
- 30.000 nyfödda barn i världen med kongenital hypotyreos löper risk för sen diagnos och bestående handikapp.



Åtgärder vid högt TSH i neonatal screening

- Patienten kallas så snart möjligt för klinisk kontroll och förnyad provtagning.
- Eventuell behandling ska påbörjas så snart möjligt och senast före 14 dagars ålder.

Initial utredning

■ Ställa diagnos

- TSH, fT_4 , fT_3 , TRAK, och ny PKU-lapp.

■ Utreda genes

(Scintigrafi inom 7 dagar efter påbörjad behandling eller vid 3 - 4 års ålder)

- Tyreoideas storlek och läge

- **Ultraljud av tyreoidea**
- Scintigrafi (^{99m}Tc eller ^{123}I)

- Funktionella undersökningar

- ^{123}I -upptag
- **S-tyreoglobulin**

- Om inborn error i T4- produktionen misstänks

- ^{123}I -upptags test och perkloratstest.

- Genetiska analyser

Differentialdiagnostik tyreoidesyggenesi

	Skenbar atyreos	Äkta atyreos	Ektopi	Hypoplasi	Hemiagenesi
Ultraljud	Ingen tyreoidesyggenesi	Ingen tyreoidesyggenesi	Ingen tyreoidesyggenesi eller ektopisk tyreoidesyggenesi	Liten körtel på normal plats	Hemityreoidesyggenesi
Scintigrafi	Inget upptag	Inget upptag	Upptag i ektopisk körtel	Upptag i liten körtel på normal plats	Hemityreoidesyggenesi
Tyreoglobulin	Mätbart	Omätbart	Oftast högt men kan vara normalt eller lågt	Normalt till lågt	Normalt

Differentialdiagnostik syntesdefekt

	NIS/SCL5A5	TPO	DUOX2/DUOXA2	TG	Pendrin/ SCL26A4
Ultraljud	Förstorad tyreoidea	Förstorad tyreoidea	Förstorad tyreoidea	Förstorad tyreoidea	Normal till förstorad tyreoidea
Scintigrafi/ perklorattest	Inget eller litet upptag	Ökat upptag Positivt perklorattest	Ökat upptag. Positivt perklorattest	Kraftigt ökat upptag. normalt perklorattest	Ökat upptag. Normalt perklorattest
Tyreoglobulin	Högt	Mycket högt	Högt	Mycket lågt eller omätbart	Högt

Initial utredning

■ Bedöma svårighetsgrad

■ Nivån F_{T_4} vid diagnos

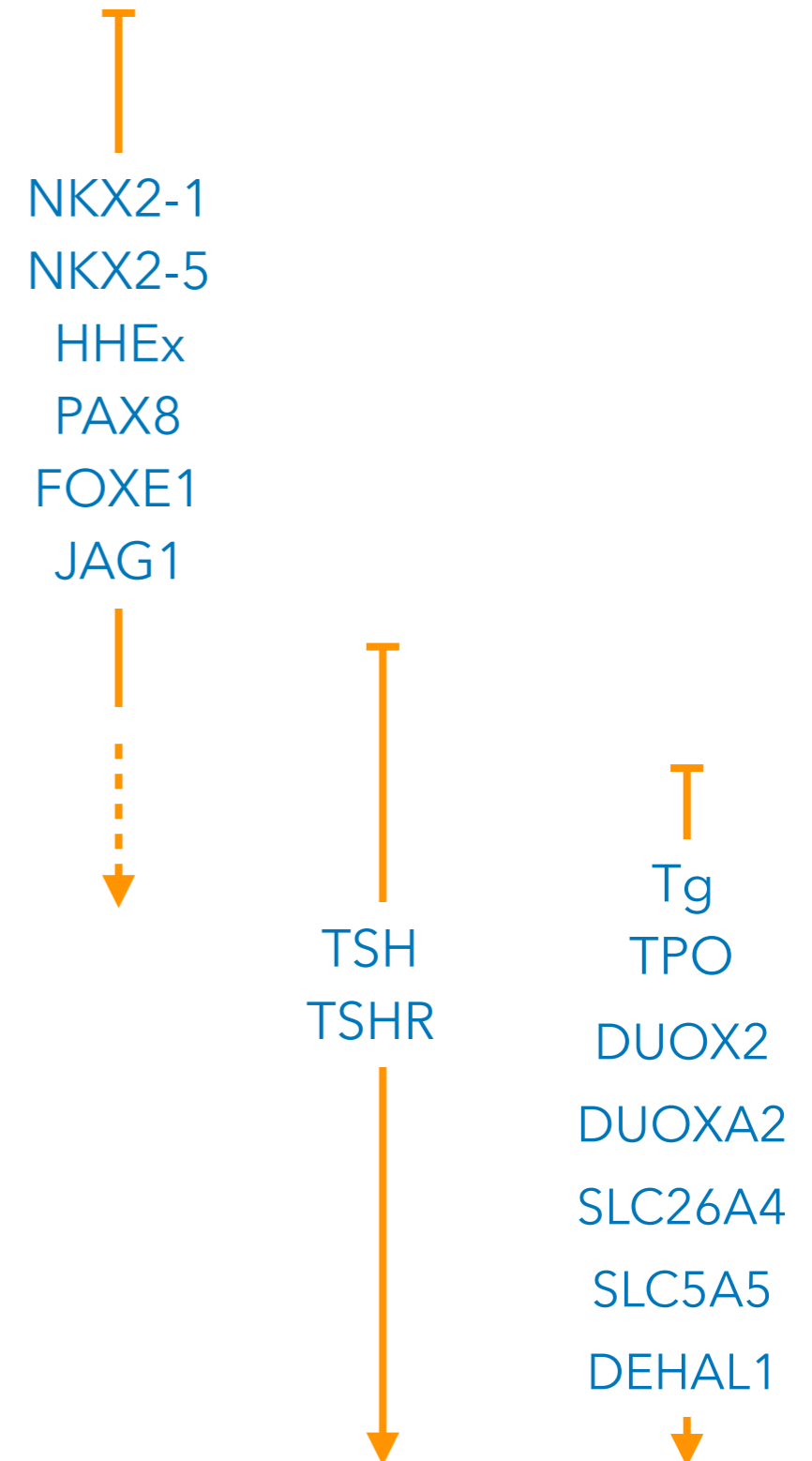
- < 5 svår form
- < 10 medelsvår
- 10 - 15 mild form

■ Rtg knä

- Avsaknad av epifyser i femur och tibia: svår form.

Genetik

Utveckling av tyreoideadomänen i ventrala endodermet	3
Formering av mediala anlaget	3 - 4
Mediala anlaget börjar migrera	4
Lateralala anlaget bildas	4 - 7
Lateralala anlaget migrerar	5 - 7
Ductus tyreoglossus försvinner	5 - 6
Migrationen av tyreoidea komplett	7 - 8
Fusion mellan mediala och laterala anlaget	7 - 9
Utveckling av folliklarna i tyreoidea startar	10
Produktionen av tyreoideahormon startar	10 - 12
Ökad produktion av tyreoideahormon	10 - 40



När genetisk undersökning

- Vid hereditet för kongenital hypotyreos
- Vid konsanguinitet
- Vid struma
- Vid association med andra symtom (kongenital hypotyreos som del i syndrom)

Kongenital hypotyreos som del i syndrom

Associerade symtom	Ultraljud tyreoida	genetisk avvikelse
Hörselnedsättning	Tyreoida på normal plats	SCL26A4 Pendreds syndrom
Kortvuxenhet ,fetma hypokalcemi	Tyreoida på normal plats	GNAS Pseudohypoparathyreoidism
LKG Spiky hair	Athyreos (hypoplasi)	FOXE1
Njuragenesi	Athyreos, ektopisk körtel, thyreoida på normal plats	PAX8
Koreoatetos	Tyreoida på normal plats, hypoplasi, athyreos	NKX2-1
Lungsjukdom (IRDS hos fullgångna)	Tyreoida på normal plats, hypoplasi, athyreos	NKX2-1
Hjärmissbildningar	Ektopi, athyreos	NKX2-5

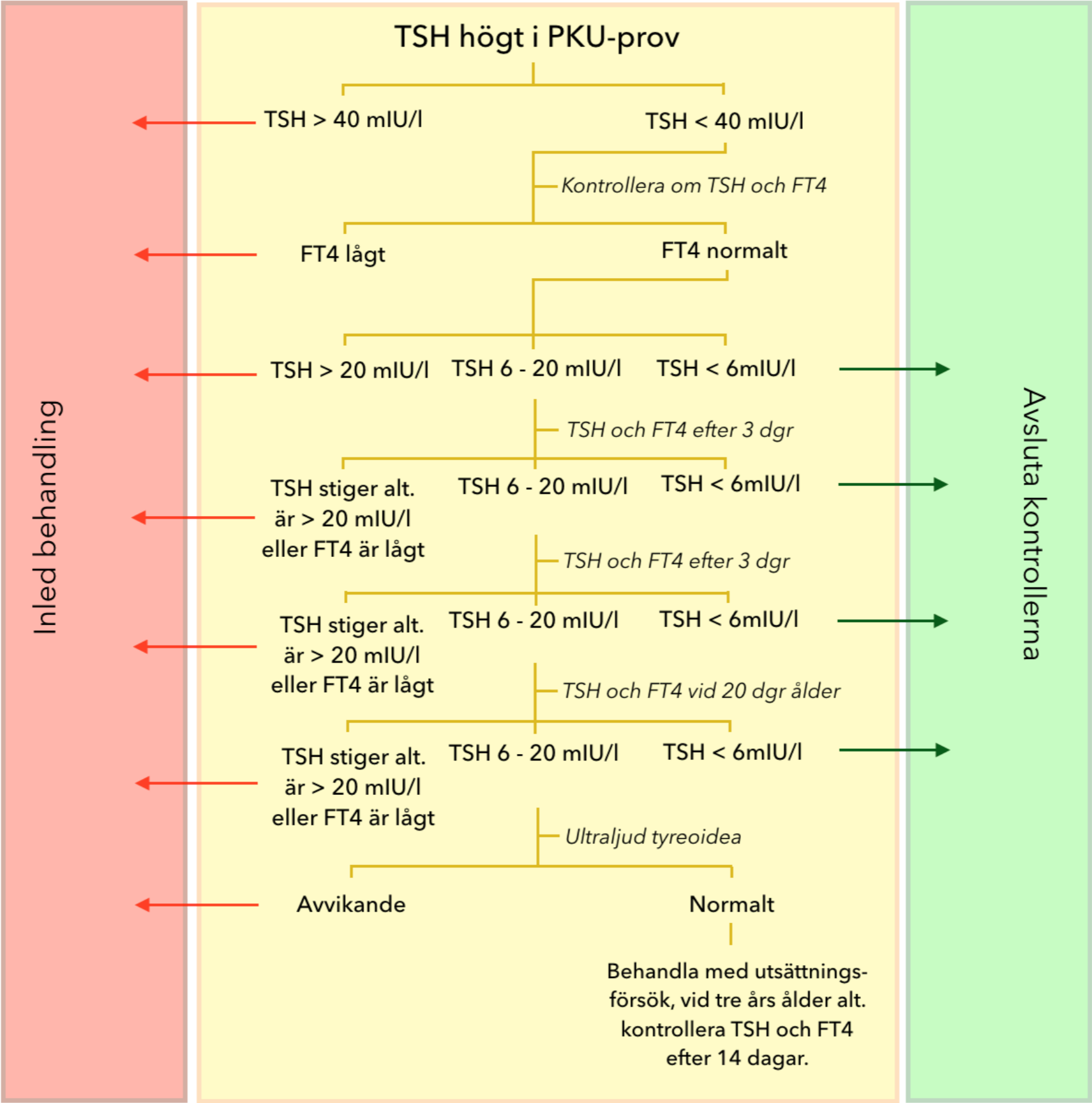
Initial bedömning av TSH från screeningprov

- Behandling insättes i samband med första besöket om TSH i screeningprovet > 40 mIU/l.
- Om TSH < 40 mIU/l avvaktas resultat på nytt venöst TSH och fT_4 taget vid första återbesöket.

Bedömning av venösa tyreoideprover efter första besöket

- Om lågt fT_4 , inled behandling oavsett TSH-nivå
- Om TSH > 20 : inled behandling
- Om TSH < 6 : Avsluta kontrollerna
- Om TSH 6 - 20: kontrollera TSH och fT_4 efter 3-4 dagar.
 - Om TSH stiger eller är > 20 : inled behandling
 - Om TSH < 6 : avsluta kontrollerna.
 - Om TSH 6 - 20: Kontrollera TSH och fT_4 efter 3 dagar

-



Behandling

- Behandlingen inleds med tyroxin (Levaxin[®], Euthyrox[®]) i dosen 10 - 15 µg/kg/dag vanligen 50µg dagligen.
- TSH bör ligga mellan i nedre och FT₄ i övre delen av referensområdet.

Uppföljning

- Klinisk kontroll och kontroll av TSH och T4 en till två veckor efter insatt tyroxinbehandling och sedan varannan vecka till TSH och FT4 normaliserats. Sedan med 1 - 3 månaders intervall under första levnadsåret. Därefter var 3:e månad till 3 års ålder och sedan var 6:e månad till avslutad tillväxt.

Utsättningsförsök

- Hos barn äldre än tre år med **normalt ultraljud** av tyreoida och **normalt tyreoglobulin**, kan medicineringen seponeras under 4 - 6 veckor för att undersöka om barnet haft en övergående hypothyreos, och för att ge möjlighet för vidare diagnostik i form av scintigrafi och perklorattest.

- Levaxindosen reduceras med 30%. TSH och fT_4 kontrolleras efter två veckor.
- Om $TSH > 10$ återinsättes behandlingen
- Om $TSH < 10$ trappas behandlingen ut helt under kommande fyra veckor. TSH och fT_4 kontrolleras varannan vecka. Om $TSH > 10$ återinsättes Levaxin.