

# Tyreotoxikos hos barn och ungdomar

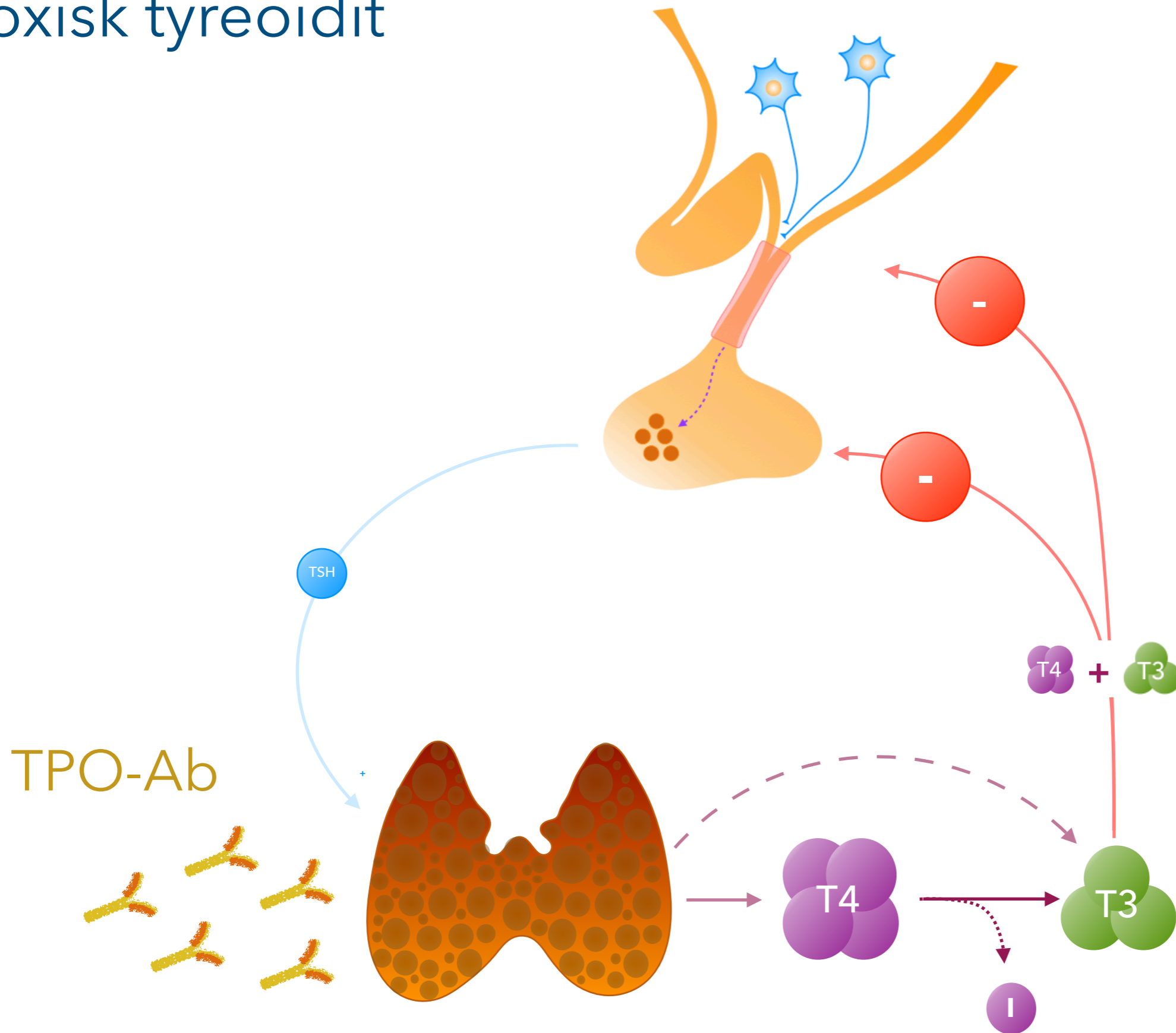
Johan Svensson

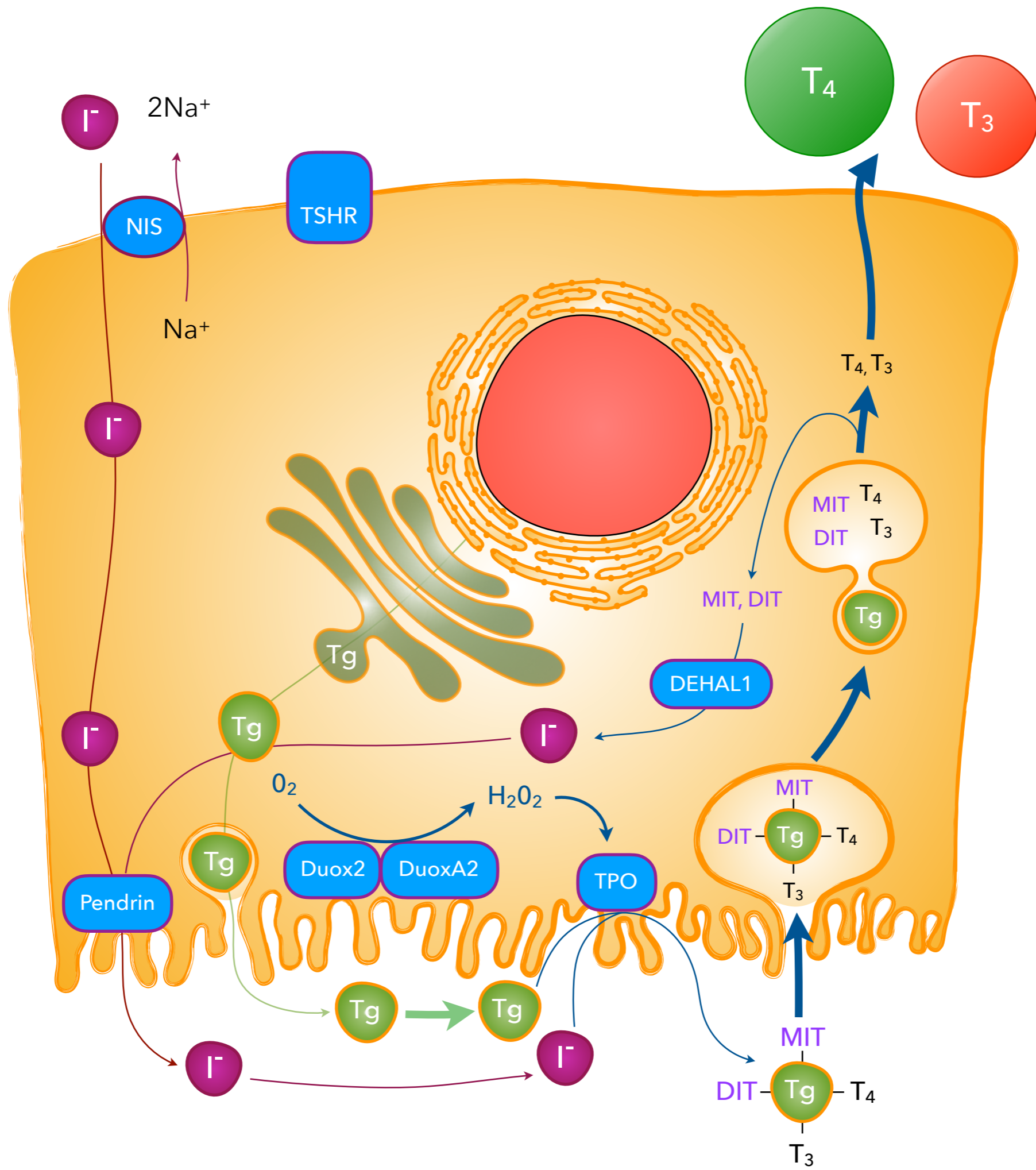
Endokrinologi och metabolism

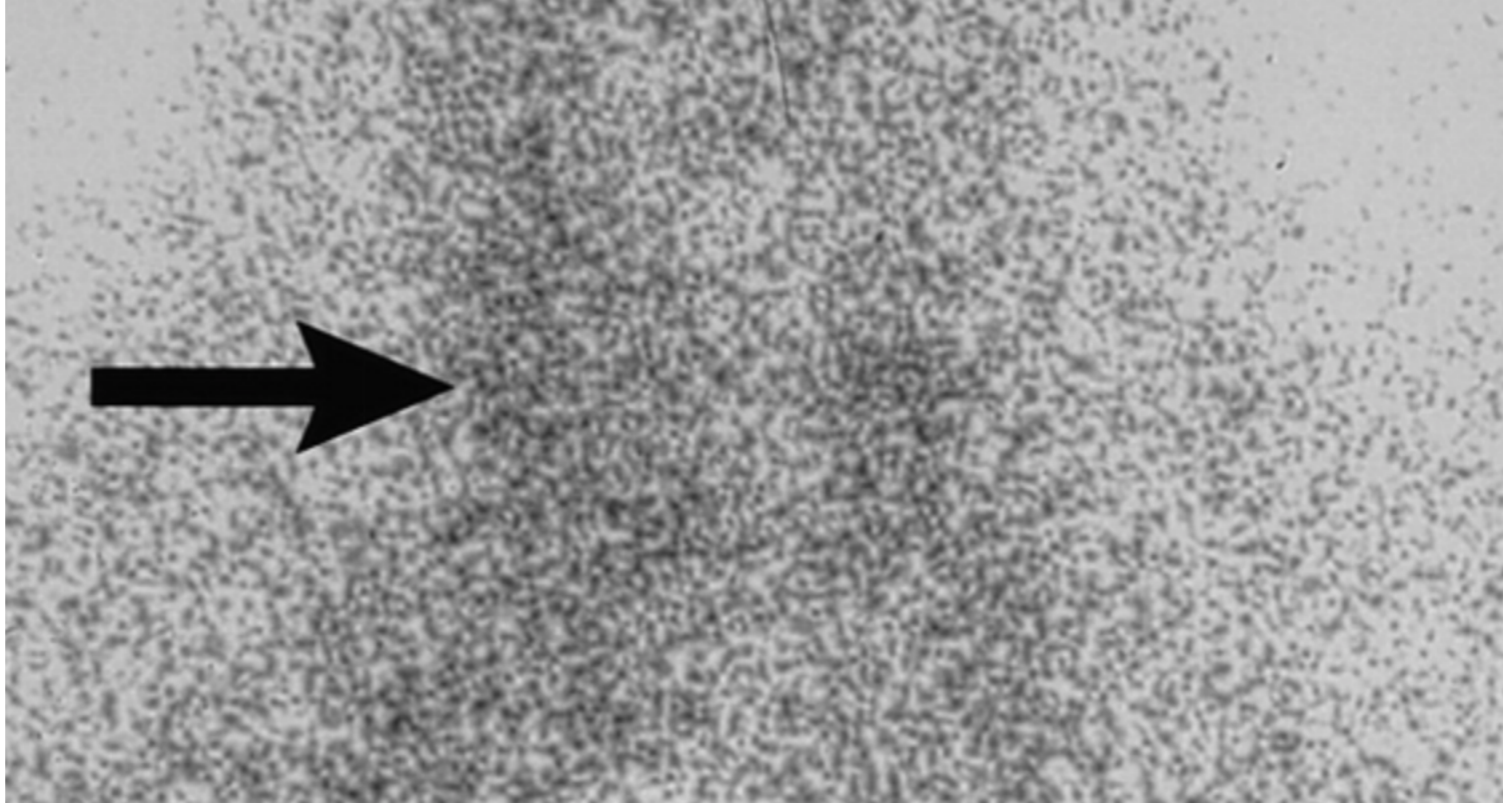
Astrid Lindgrens Barnsjukhus

bild 25 - 58

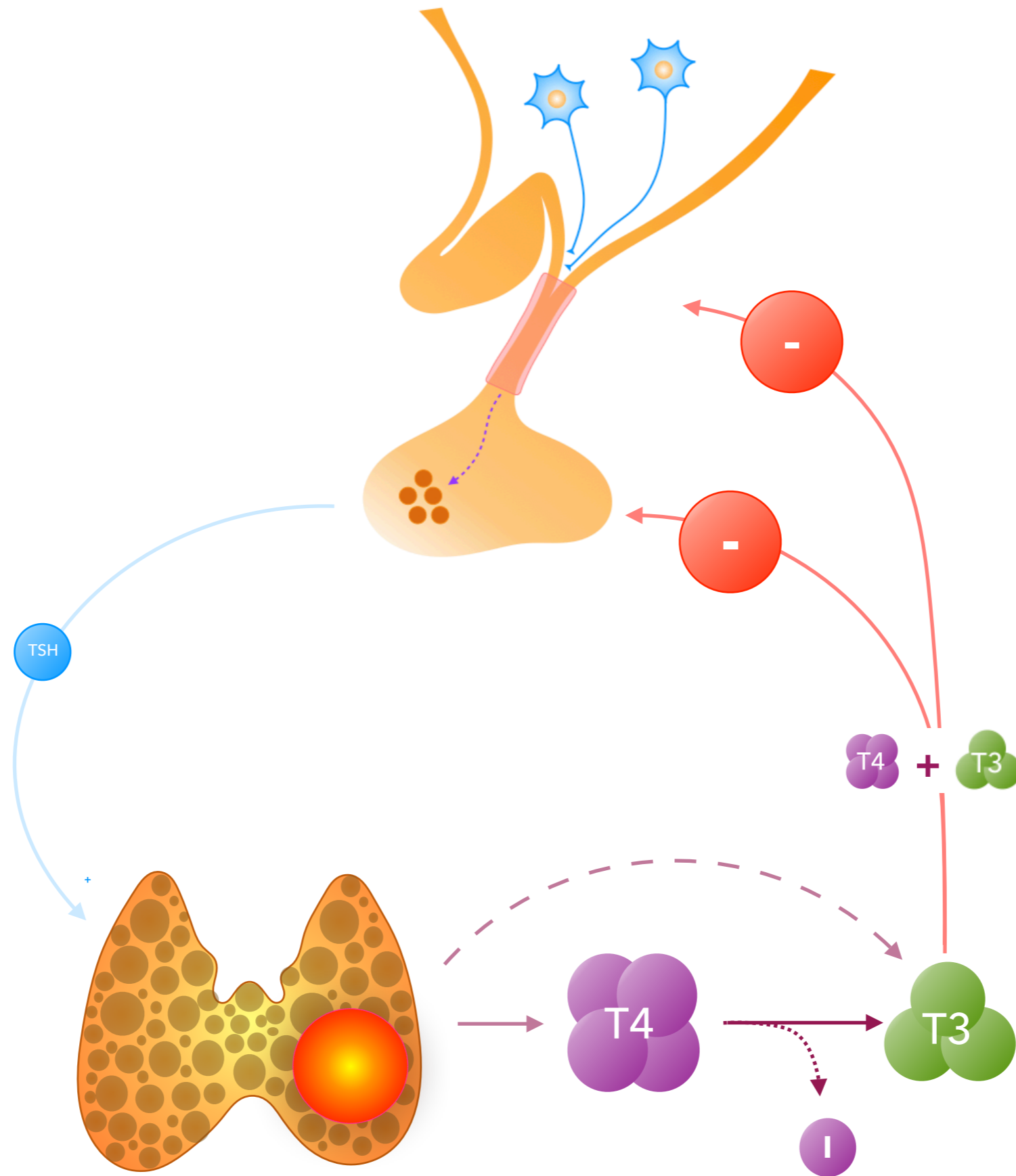
# Toxisk tyreoidit



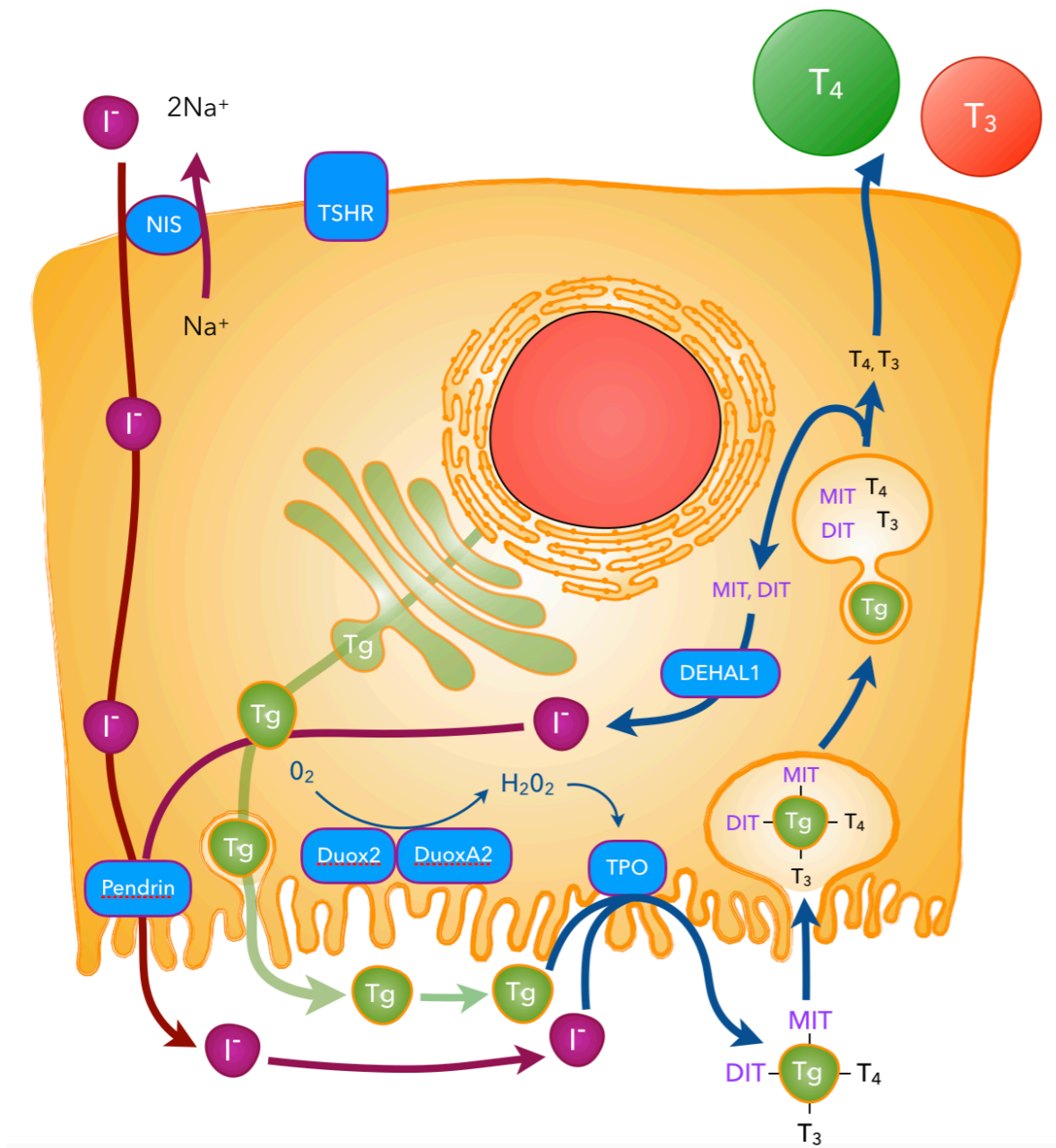




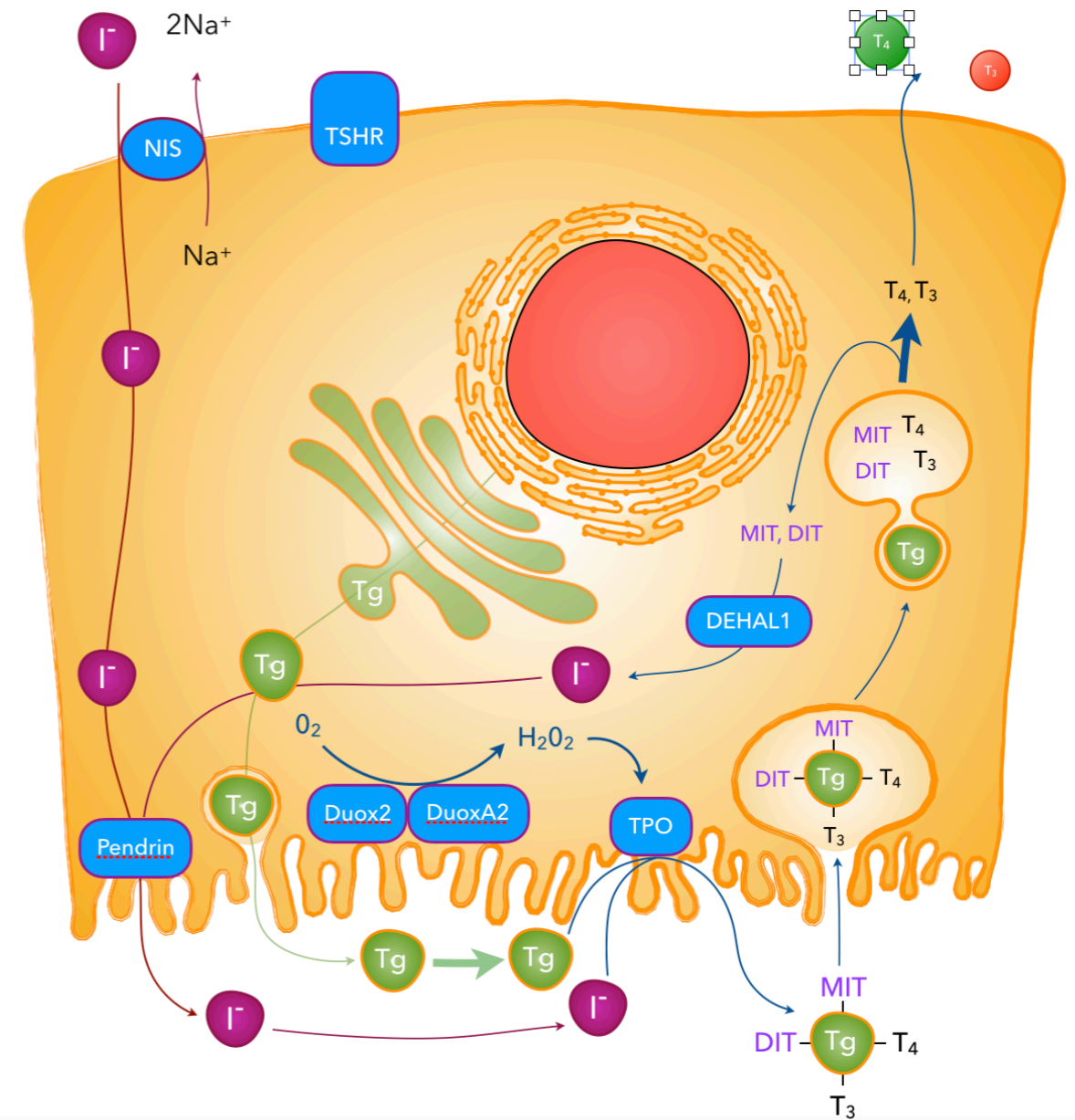
# Toxiskt adenom

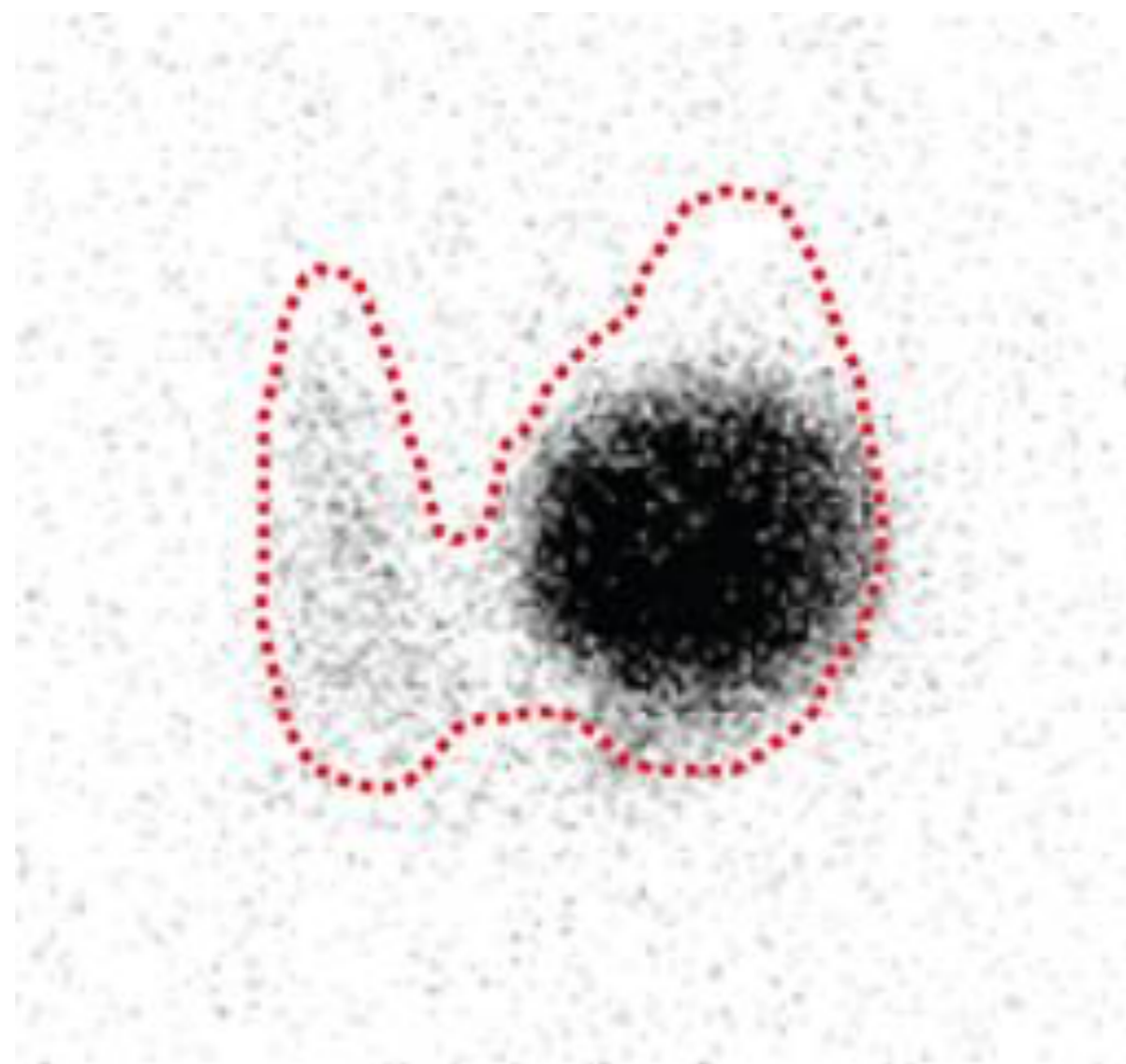


# Adenom



# "Frisk" vävnad





TSH lågt, FT4 + FT3 höga

TRAK + TPO-Ak

TRAK påvisbara

- Graves sjukdom

TRAK ej påvisbara  
TPO-Ak påvisbara

- Övergående tyreotoxikos  
vid kronisk autoimmun  
tyreoidit  
- TRAK-negativ Graves  
sjukdom

TRAK ej påvisbara  
TPO-Ak ej påvisbara

Ultraljud tyroidea  
Tyreoideascintigrafi

Varmt/varma adenom

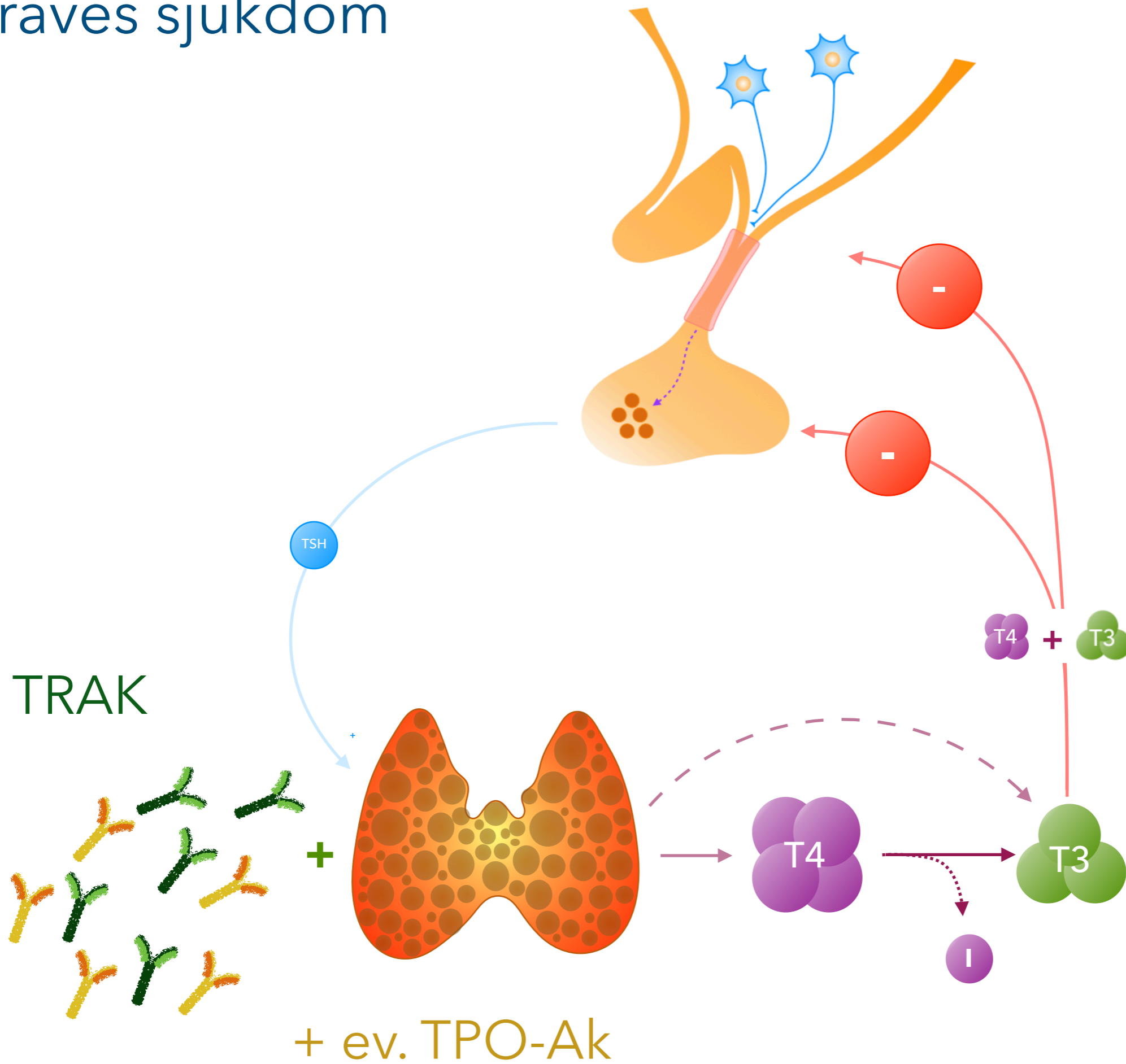
- Solitärt toxiskt adenom  
- Multinodös toxisk struma

Diffus tyreoideaförstoring  
Ökat upptag på sintigrafi

- TRAK-negativ Graves sjukdom  
- Familjär icke autoimmun  
tyreotoxikos



# Graves sjukdom

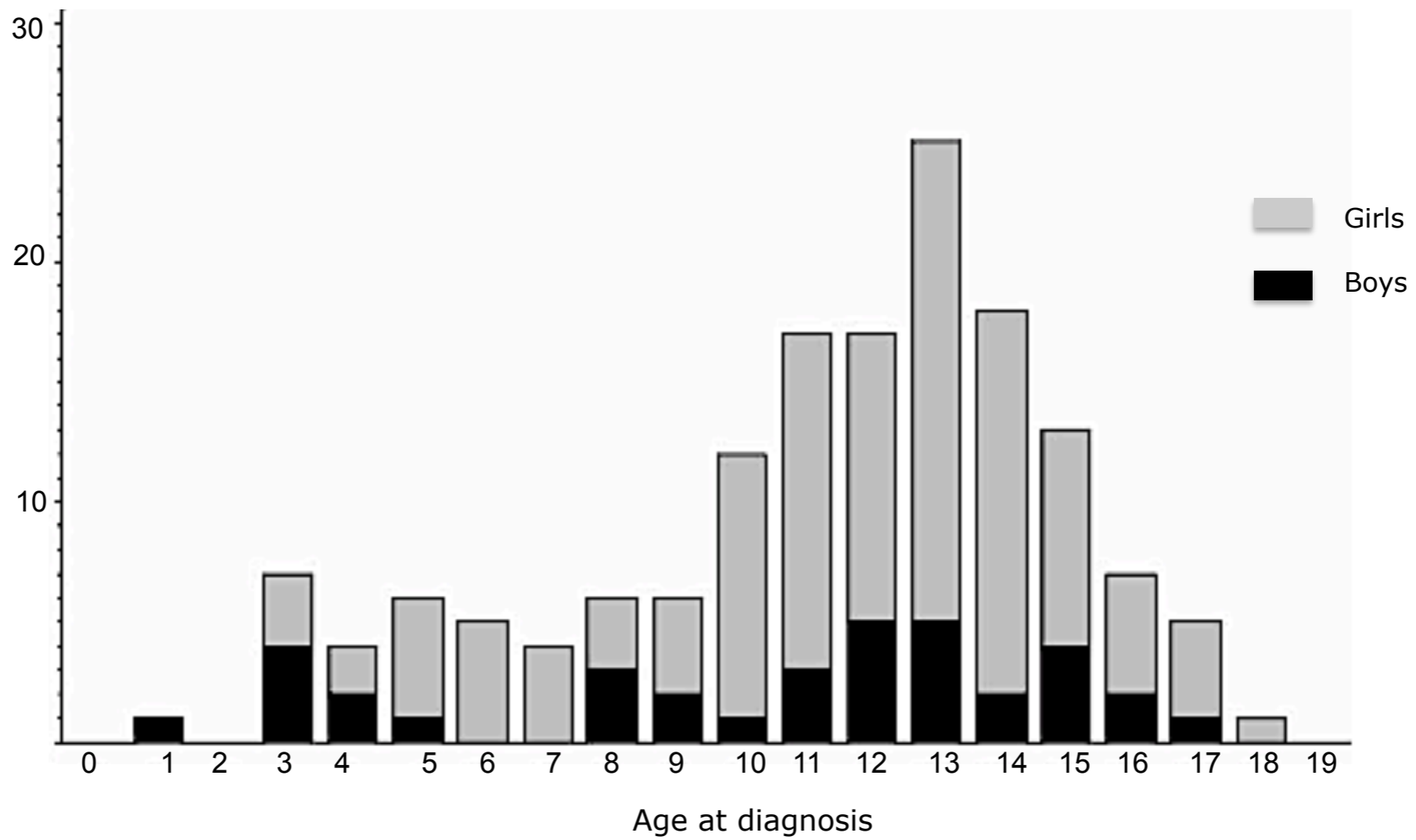


# Graves sjukdom

- Autoimmun hypertyreoidism
- Orsakas av TSH-receptorstimulerande antikroppar (TRAK)
- I majoriteten av fallen även antikroppar riktade mot Tyreoglobulin och TPO.
- Utgör 95 % av alla tyreotoxikoser hos barn och ungdomar
- Vanligast i tonåren.
- Vanligare om man har annan autoimmun sjukdom.
- Prepubertala barn har ofta svårare sjukdom.
- ♀ : ♂ 6-8 : 1

# Ålder vid diagnos

Number of patients



# Behandling

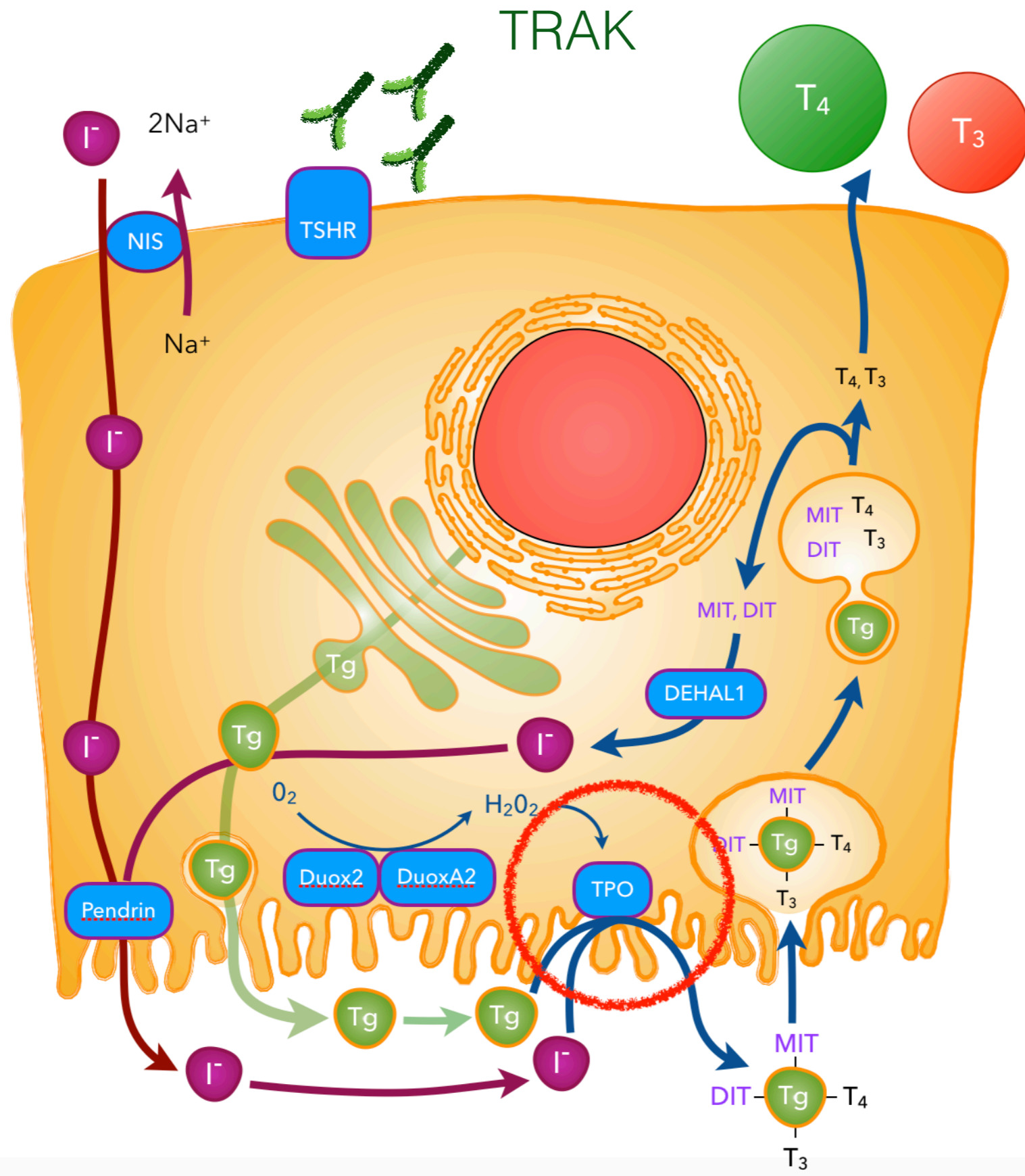
Tre terapeutiska alternativ:

- Tyreostatika
- Kirurgi
- Radiojod

# Kontroverser rörande behandling av barn och ungdomar med Graves sjukdom

- Block and replace eller titrering ?
- Tyreostatikabehandlingens duration ?
- Kirurgi eller radioaktivt jod?

# Tyreostatikabehandling



# Tyreostatikabehandling

## 1. Dostitreringsregim

- Thacapzol<sup>®</sup> (Tiamazol) 0.1 - 0.5 mg/kg/dygn fördelat på två doser. Efter 2 - 4 veckor (tydlig reduktion av FT4) reduceras Thacapzoldosen med 30 - 50%
- Eventuellt tillägg av Levaxin 0.05 - 0.1 mg/dag om hypothyreos trots sänkt Thacapzoldos.
- Vid besvärlig takykardi: tillägg inderal (Propranolol) 0.5 - 2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser under de första veckorna.

## 2. Block and replace regim

- Thacapzol<sup>®</sup> (Tiamazol) 0,5 mg/kg/dygn fördelat på två doser.
- Efter 2 - 4 veckor tillägg av Levaxin 0.05 - 0.1 mg/dag
- Vid besvärlig takykardi: tillägg inderal (Propranolol) 0.5 - 2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser under de första veckorna.



## Block and replace

Praktisk att använda

Mycket biverkningar

30% långvarig remission

vs.

## Titration

Frekvent provtagning

Mindre biverkningar

30% långvarig remission

- Yasuda K, *et al.* Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26(1), 1-7
- Abraham p, *et al.* Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan.

# Biverkningar av tyreostatika

- Toxiska läkemedelsreaktioner hos 5-20-50% av patienterna och ffa under de första 6 månadernas behandling.
- Vanligen milda som inte behöver utgöra kontraindikation för fortsatt behandling
  - Utslag
  - Urtikaria
  - Artralgi
  - Övergående granulocytopeni

- I sällsynta fall svåra biverkningar
  - Hepatit
  - Agranuloctyos
- Risken för hepatit och agranulocytos störst under de första sex månaderna men kan uppträda under hela behandlingen.
- Biverkningarna är dosberoende och allvarliga biverkningar är ovanliga vid doser < 10 mg/dag.
- Vid behandlingduration som överstiger 2 år finns risk för utveckling av ANCA-associerad vaskulit
- Allvarliga biverkningar vanligast med PTU (Tiotil) som inte bör användas till barn annat än i undantagsfall

# Uppföljning

- Kontroller av TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub> varannan vecka till eutyroidism.
- Kliniska kontroller med provtagning TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub> och ALAT en gång per månad första tre månaderna och sedan var tredje månad.
- FT<sub>4</sub> och FT<sub>3</sub> bäst för bedömning av tyreoidesaprover initialt.  
Senare TSH och FT<sub>4</sub>
- Vid feber och halsont bör patienten uppmanas söka akut på grund av risken för agranulocytos.
- Behandling pågår under 2 - 6 - 8 - 10 år

# Behandlingsduration

## **Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study**

Juliane Léger, Georges Gelwane, Florentia Kaguelidou, Meriem Benmerad, Corinne Alberti, and the French Childhood Graves' Disease Study Group

J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):110-9

## **Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution**

Hidemi Ohye, Akinobu Minagawa, Jaeduk Yoshimura Noh, Koji Mukasa, Yo Kunii, Natsuko Watanabe, Masako Matsumoto, Miho Suzuki, Ai Yoshihara, Koichi Ito, and Kunihiko Ito

Thyroid.2014 Feb;24(2):200-7

## Uppföljning, forts

- Thacapzol utsättes först. Efter två veckor utsättes Levaxin.
- Kontroller av TSH,  $fT_4$ ,  $fT_3$  under första månaderna, sedan var tredje månad + vid behov.
- Vid tecken på recidiv påbörjas tyreostatikabehandling på nytt.
- Ställningstagande till definitiv behandling.

# Långtidsremission efter tyreostatika

- Vanligen < 30-40%
- Prepubertala barn 17%
- Pubertala barn 30%

# Prognostiska faktorer

## ■ Ogynnsamma faktorer

- Höga TRAK
- Struma (2 x nl)
- Prepubertal vid debut
- Höga FT4 (> 50 pmol/l)
- Oftalmopati

## ■ Gynnsamma faktorer

- Låga TRAK
- Måttlig struma
- Pubertal vid debut
- Måttligt höga FT4



# Definitiv behandling

- Kirurgi

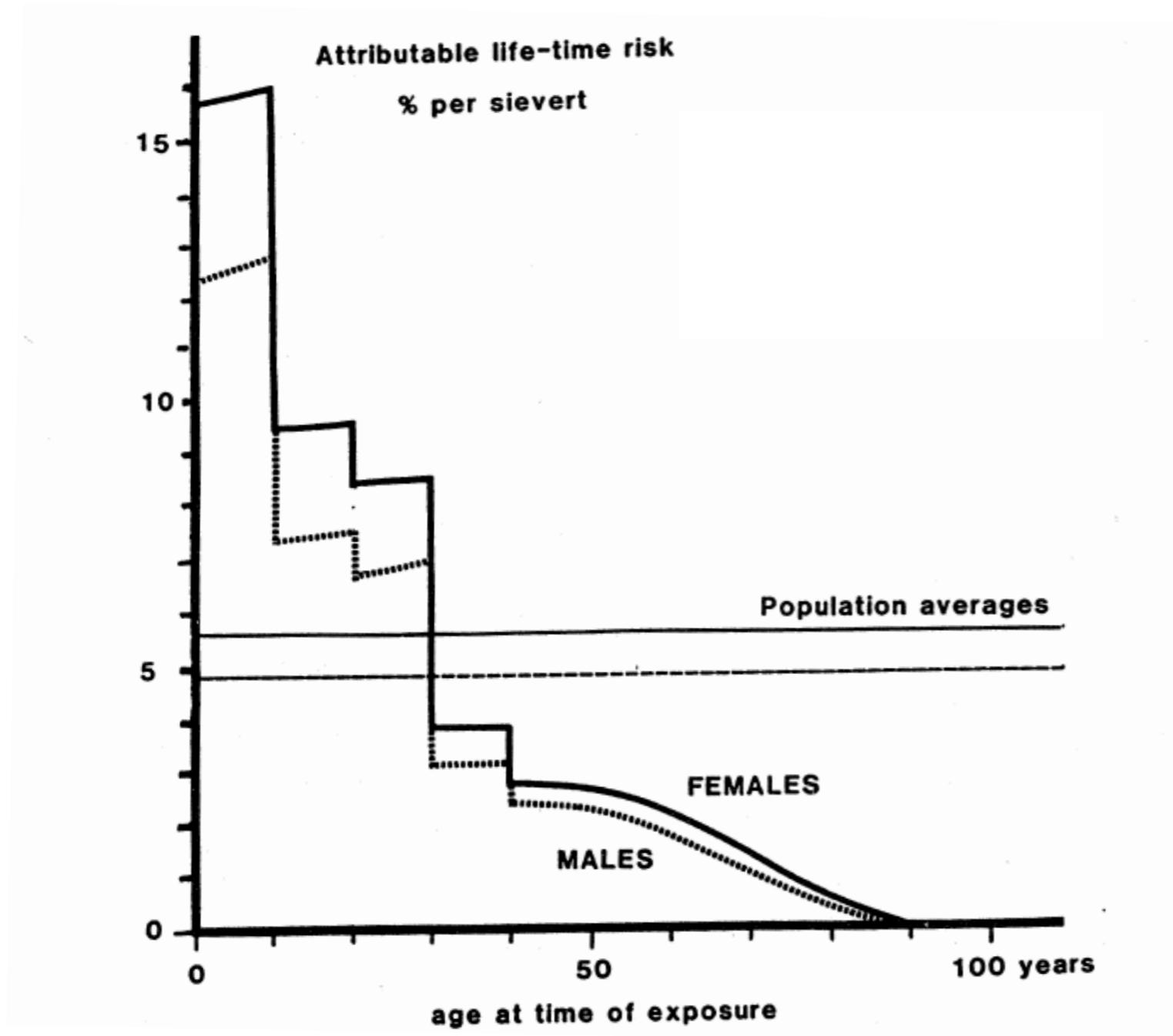
- Radiojod



Radiojod

Kirurgji

# Risk att dö av strålning



# Teoretisk cancerrisk hos barn sekundär till behandling med radioaktivt jod

- 15 % dödlig cancerrisk per Sv\*
- Behandling med 300 MBq I-131
  - 300 mSv motsvarar 4 % (1-åring)
  - 150 mSv motsvarar 2 % (5-åring)
  - 75 mSv motsvarar 1 % (10-åring)
  - 50 mSv motsvarar 0,5 % (15-åring)
  - 50 mSv motsvarar 0,25 % (vuxen)
- + Risken för tyreoidcancer

# **A 36-Year Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of Radioactive Iodine in Treating Young Graves' Patients**

**CHARLES H. READ, JR., MICHAEL J. TANSEY, AND YUSUF MENDA**

*Departments of Pediatrics and Radiology (Division of Nuclear Medicine), Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa 52242*

**This report details the 26- and 36-yr outcomes of 116 patients under the age of 20 yr with Graves' disease who were treated with radioiodine between 1953 and 1973. Contacted by telephone and mail in 1991-1992, 107 of them supplied personal historical data, and their physicians furnished interval histories, physical examinations, and laboratory data. This was repeated in 2001-2002, with 98 of them being contacted. At the time of treatment, the patients' ages ranged between 3 yr, 7 months and 19 yr, 9 months. Six were less than 6 yr of age, 11 were between 6 and 11 yr, 45 were between 11 and 15 yr, and 45 were between 16 and 19 yr. The average length of follow-up**

**in 1991-1992 was 26.1 yr; that in 2001-2002 was 36.2 yr. None of the patients developed cancer of the thyroid or leukemia. Early on, when the objective of treatment was euthyroidism, the dose of radioiodine was low, and retreatment was frequently needed. Later, the doses used were increased. Over time, all but two patients became hypothyroid. Pregnancies did not result in an unusual number of congenital anomalies or spontaneous abortions. Treating young people with Graves' disease with radioiodine is safe and effective over the long term. (*J Clin Endocrinol Metab* 89: 4229-4233, 2004)**

## **Editorial: Radioactive Iodine Use in Childhood Graves' Disease: Time to Wake Up and Smell the I-131**

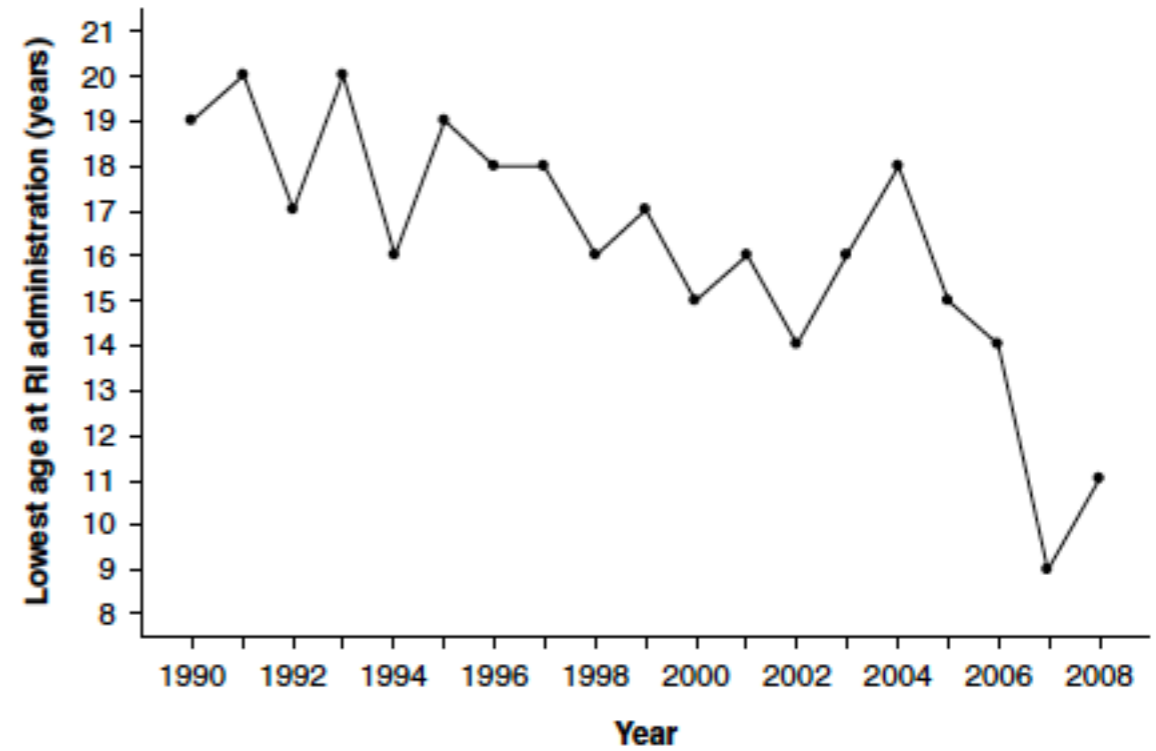
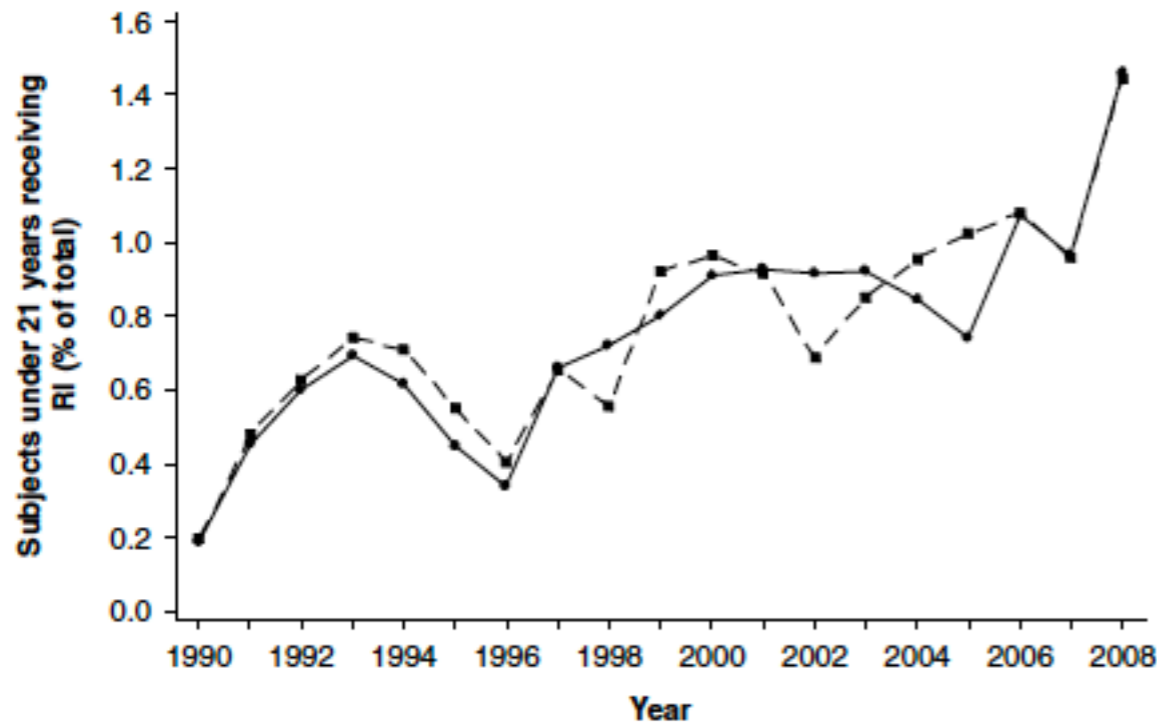
We now have the data of Read *et al.* (2) that address the long-term outcome of radioactive iodine therapy in children in an unprecedented manner. As such, we need to ask ourselves again whether it is proper to avoid I-131 therapy in children because of unsubstantiated concerns.

**Scott Rivkees**  
Department of Pediatrics  
Yale University  
New Haven, Connecticut 06520

CLINICAL STUDY

# Increasing use of radioiodine in young people with thyrotoxicosis in Great Britain

Neil Turner, Ian Driver, Jane A Salotti<sup>1</sup>, Mark S Pearce<sup>1</sup> and Tim Cheetham<sup>2,3</sup>



# Definitiv behandling

## ■ 131|

- När pat nått slutlängd
- Tyreoideavolym  $< 80$  ml
- Ingen aktiv oftalmopati

## ■ Kirurgi

- Ännu inte nått slutlängd
- Tyreoideavolym  $> 80$  ml
- Aktiv oftalmopati



## Vad är nytt i det senaste vårdprogrammet

- Titreringsregim ersätter block and replace som förstahandsval vid tyreostatikabehandling
- Behandling med tyreostatika kan pågå längre än under två år
- ANCA ska mätas årligen efter två års tyreostatikabehandling
- Radiojod är ett behandlingsalternativ för de flesta ungdomar med Graves sjukdom

# Monitorering av ANCA

- Anti-neutrofila cytoplasmatiska antikroppar utvecklas hos upp till 15% av vuxna behandlade med tyreostatika i mer än två år. Vanligare vid behandling med PTU men förekommer även vid behandling med Tiamazol.
- Kan trigga svår vaskulit
- Monitorering av ANCA rekommenderas årligen efter två års behandling
- Om ANCA i signifikant titer avslutas tyreostatika-behandlingen och definitiv behandling planeras.

