

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V10220628

Erhvervet hypothyreose hos børn og unge

Mathias Balle Lauridsen¹, Rune Weis Nærå² & Tina Lund Leunbach^{1, 2}

1) Børn og Unge, Regionshospitalet Viborg, Hospitalsenhed Midt, 2) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V10220628

Blandt børn og unge er erhvervet hypothyreose den hyppigste sygdom i glandula thyroidea [1, 2]. Befolkningens jodstatus har betydning for thyroideafunktionen, og på verdensplan er jodmangel den hyppigste årsag til erhvervet hypothyreose [3]. I lande, der har indført jodberigelsesprogrammer, heriblandt Danmark (i 2000), er den hyppigste årsag derimod autoimmun thyroiditis (AIT) også kaldet Hashimotos thyroiditis [3, 4].

HOVEDBUDSKABER

- Autoimmun thyroiditis er den hyppigste årsag til erhvervet hypothyreose blandt børn og unge.
- Symptomer på erhvervet hypothyreose er ofte diskrete, men kan forårsage vækststagnation og/eller organpåvirkning.
- Subklinisk hypothyreose med en thyroideastimulerende hormon-koncentration < 10 mIU/l er oftest et midlertidigt fænomen og bør ses an.

Primær hypothyreose ses også efter bestråling af glandula thyroidea (f.eks. efter helkropsbestråling forudgående knoglemarvstransplantation) samt efter tyroidektomi som led i behandling for Graves' disease [5, 6]. Traumer eller tumorer, der involverer hypothalamus og/eller hypofysen, kan resultere i sekundær hypothyreose [5]. Endelig kan en række farmaka også medføre forstyrrelser i stofskiftet (Tabel 1) [5].

TABEL 1 Lægemidler, der kan medføre forstyrrelser i stofskiftet [5].

Effekt	Lægemiddelgrupper
Nedsat TSH-niveau	Glukokortikoider Dopaminagonister Somatostatinanaloger
Øget metabolisme af thyroxin og trijodthyronin i leveren	<i>Antiepileptika</i> Phenytoin Phenobarbital Valproat
Medikamentelt induceret thyroiditis	Lithium Interferon-alfa Interleukin 2
Blokeret indbygning af jod i thyroglobulinmolekylet	Antityroide midler Immunmodulerende lægemidler: tyrosinkinasehæmmere, f.eks. imatinib Checkpointinhibitorer, f.eks. pembrolizumab
Højt jodindhold	Antiarytmika: amiodaron Jodholdig kontrast
Nedsat absorption af thyroxin	Syrepumpehæmmere Calciumcarbonat
Øget binding af thyroxin og trijodthyronin	Østrogener Androgener Heparin Loopdiuretika Nonsteroid antiinflammatoriske midler

TSH = thyroideastimulerende hormon.

Denne statusartikel fokuserer på erhvervet hypothyreose på baggrund af AIT hos børn og unge.

FOREKOMST OG RISIKOFAKTORER

AIT forekommer hos cirka 3% af børn og unge [1, 7] og skyldes en inflammatorisk tilstand, hvor lymfocytter infiltrerer glandula thyroidea og reagerer mod antigener med antistofdannelse (thyroideaperoxidaseantistof (TPOAb) eller thyroglobulinantistof (TGAb)) til følge [7]. Tilstanden kan opstå akut eller udvikle sig langsomt og forblive kronisk [8]. Akut thyroiditis ses sjældent hos børn, hvorimod den kroniske variant med gradvis destruktion af glandula thyroidea med eller uden ledsagende struma er den hyppigste i barnealder [9].

Det er sjældnere (1,4%), at der udvikles ledsagende behandlingskrævende hypothyreose [7]. Cirka halvdelen af alle børn med AIT er eutyroide på diagnosetidspunktet [8]. Subklinisk hypothyreose, der beskriver normale koncentrationer af frie hormoner (thyroxin (T4) og trijodthyronin (T3)) med forhøjet thyroideastimulerende hormon (TSH)-koncentration, og manifest hypothyreose med lavt T4-niveau og kompensatorisk forhøjet TSH-niveau ses hver især hos cirka en femtedel [8]. Kun få præsenterer sig med hypertyreose [2, 8]. Når AIT præsenterer sig med hypertyreose, er dette et midlertidigt fænomen, der er forårsaget af udvaskning af thyroideahormoner, der frigives på grund af inflammation i og destruktion af glandula thyroidea (hashitoksikose) [2, 8]. Med tiden efterfølges det af regelret hypothyreose [2, 8].

Risikoen for at udvikle manifest hypothyreose er større for børn og unge med tilstedeværelsen af TPOAb eller TGAb [5]. Præpubertale børn med TPOAb eller TGAb har størst risiko for at progrediere fra subklinisk til manifest hypothyreose og debuterer desuden oftere med manifest hypothyreose end ældre børn i puberteten, når der er positive autoantistoffer [8].

Som ved mange andre tilstande ses der en tendens til familiær ophobning af AIT [9]. Risikoen for AIT øges igennem barnealderen og er størst blandt unge [10] samt piger (pige:dreng-ratio 4-8:1) [1].

Incidensen af AIT er højere blandt børn og unge med anden autoimmun sygdom, heriblandt type 1-diabetes (T1D) og cøliaki [5, 11]. Børn med T1D har en signifikant forhøjet risiko, da der hos 13% af alle med T1D kan påvises TPOAb [11]. Denne population screenes derfor regelmæssigt med thyroideatal som led i opfølgingsprogrammet for diabetes [11, 12]. Patienter med vitiligo har ligeledes en øget risiko for AIT [5].

Kønskromosomaneuploidier som Turners syndrom (45,X) og Klinefelters syndrom (47,XXY) er også associeret med AIT. For Turners syndrom er prævalensen 15% i teenagealderen og stiger mod 40% blandt voksne [13, 14].

Downs syndrom (autosomal aneuploidi) er associeret med en markant forhøjet risiko for autoimmun thyroideasygdom [15]. Denne gruppe adskiller sig på følgende punkter: debut af hypothyreose forekommer i en tidligere alder, forekomsten er ens hos begge køn, og risikoen for konvertering til hypertyreose er markant forhøjet [15]. Selvom autoimmune markører oftere er positive (cirka 50%) hos børn med Downs syndrom, er opfattelsen, at andre medfødte faktorer også gør sig gældende og bidrager til den forhøjede forekomst af hypothyreose [15].

SYMPTOMER OG KLINISKE TEGN

Hypothyreose har mange uspecifikke symptomer, såsom træthed, tør hud, hårtab, obstipation og/eller uregelmæssig menstruation. På grund af de uspecifikke symptomer medtages der ofte thyroideatal som led i en generel pædiatrisk udredning, hvilket resulterer i, at de fleste børn er asymptomatiske på diagnosetidspunktet [1, 5]. Struma er det hyppigste symptom på AIT, men er ikke nødvendigvis associeret med hypothyreose (**Figur 1**) [9].

FIGUR 1 Foto af struma ved en patient med autoimmun thyroiditis inden behandlingsstart. Private fotos efter samtykke med patient og mater.



Længerevarende hypothyreose (TSH-koncentration > 100 mIE/l) hos børn og unge viser sig oftest som vækststagnation med øget BMI [5, 7, 9, 16]. Et over lang tid ubehandlet lavt stofskifte kan også påvirke andre organsystemer, deriblandt nyrefunktionen med forhøjelse af kreatinin- og karbamidkoncentrationer, der kan ses leveraffektion med forhøjede niveauer af transaminaser (alaninaminotransferase/aspartataminotransferase), kardiologiske forandringer med bradykardi, forlænget QT-interval samt perikardieeffusion (Tabel 2) [17]. Endeligt kan den kognitive funktion også ændres [18].

TABEL 2 Symptomer ved langvarig ubehandlet hypothyreose [17].

Organsystem	Symptomer
Kardiovaskulært	Bradykardi, perikardial effusion, QT-forlængelse og torsades de pointes, diastolisk hypertension, hjerteinsufficiens, kardiogent shock
Neurologisk	Forvirring, træthed, stupor, koma, delirium, psykose, forsinket relaxsation af reflekser: Woltmans tegn, kramper
Pulmonalt	Hypoventilation, hypoxi, pleural effusion
Muskuloskeletalt	Generaliseret muskelsvaghed, rabdomyolyse
Renalt	Forhøjet sekretion af antidiuretisk hormon, akut nyresvigt, urinretention
Gastrointestinalt	Kvalme og opkastninger, forstoppelse, ileus, toksisk megacolon, ascites
Hæmatologisk	Erhvervet von Willebrands sygdom, koagulopati: faktor V-, faktor VII-, faktor VIII-, faktor IX- og faktor X-mangel, anæmi
Metabolisk	Hyponatriæmi, hypotermi, hyperkaliæmi, hypoglykæmi
Dermatologisk	Fortykket hud, prætibialt myksødem, tab af laterale 1/3 af øjenbryn: Hertoghges tegn eller Dronning Annes tegn, tungeødem

Stofskiftets effekt på den fysiologiske udvikling gennem børneårene kan også vise sig ved forsinkelse af puberteten [5, 19]. Paradoksalt kan der ved langvarig svær hypothyreose med høj TSH-koncentration fremkaldes en tidlig såkaldt pseudopubertet [9]. Hos piger kan der ses udvikling af mamma, menstruation og forstørrede multicystiske ovarier, mens drenge udvikler isoleret makroorkidisme [19]. Dette fænomen, ved navn Van Wyk-Grumbachs syndrom, er medieret af follikelstimulerende hormon (FSH) og er kendetegnet ved supprimeret luteiniserende hormon (LH)-sekretion (ikke gonadotropinafhængig), og forandringerne er beskrevet at blive normaliserede i takt med behandling af hypothyreosen [5, 19].

UNDERSØGELSER

Thyroideafunktionen undersøges biokemisk ved analyse af koncentrationerne af TSH, total T4 og fri T4 [5]. TPOAb og TGA b medtages i analyserne for påvisning af autoimmunitet [1]. Afhængigt af symptomernes sværhedsgrad medtages andre organspecifikke blodprøver: transaminaser, kreatinin, karbamid, elektrolytter, LH, FSH, kønshormoner og prolaktin [17].

Ved UL-undersøgelse af glandula thyroidea hos patienter med AIT ses der hos > 85% af patienterne forandringer i form af spredte hypoekogene områder og en inhomogen struktur i kirtelvævet [20]. Forandringerne har høj specificitet for AIT, men lav sensitivitet for hypothyreose [9].

Røntgenundersøgelse af venstre hånd og håndrodsknogler for estimering af knoglealder er relevant, særligt i de tilfælde, hvor væksten er påvirket [9].

BEHANDLING OG MONITORERING

Stofskiftet har en central rolle for udvikling og vækst i barnealderen, og såfremt stofskiftet er afvigende, er det vigtigt at opnå eutyroidisme ved farmakologisk behandling med tablet levothyroxin [9]. Levothyroxin titreres til den dosis, der medfører, at TSH-koncentrationen er inden for det aldersspecifikke referenceinterval [9]. Der er ikke holdepunkt for, at en TSH-koncentration i den lave ende af referenceintervallet (0,5-2,0 mIE/l) er gavnligt [5], og det tilstræbes derimod, at T4-koncentrationen ligger inden for referenceintervallet, da der er mistanke om

øget risiko for hyperkinetiske forstyrrelser hos børn med for højt T4-niveau, hvilket bl.a. er beskrevet hos overbehandlede børn med kongenit hypothyreose [21, 22].

På grund af lang halveringstid ($T_{1/2} = 7$ døgn) er det tilstrækkeligt, at dosis af levothyroxin indtages en gang dagligt og helst 30-60 minutter før et måltid for at maksimere absorptionen [5]. Justering af doseringen er nødvendig med faste intervaller gennem barneårene i takt med, at barnet vokser, da børn og unge skal have mindre dosis pr. kg legemsvægt, jo ældre de bliver (Tabel 3). For unge kan blodprøver monitoreres halvårligt, for yngre børn lidt oftere [5]. Efter dosisjusteringer kontrolleres blodprøver, når steady state er opnået efter 4-6 uger [9].

TABEL 3 Initial dosering af levothyroxin ved hypothyreose [5].

Alder, år	Dosering, µg/kg legemsvægt
1-3	4-6
3-10	3-5
10-16	2-4

En forsigtig dosering af levothyroxin med langsom normalisering af stofskiftet anbefales, når der har været udtalt hypothyreose [5]. Ved for hurtig korrektion kan der i sjældne tilfælde opstå pseudotumor cerebri med benign intrakraniell hypertension sekundært til hyperplasi af de tyrotrope celler i den anteriore hypofyse med synsforstyrrelse og hovedpine til følge [5, 23].

Under 10% af børn med subklinisk hypothyreose og en TSH-koncentration i intervallet 5-10 mIE/l får brug for substitutionsbehandling med levothyroxin [7]. Denne gruppe af patienter kan derfor ses an med gentagne blodprøver efter seks måneder, medmindre der tilkommer forandringer, der foranlediger blodprøver forinden (f.eks. fornemmelse af struma).

Ved højere TSH-koncentration er risikoen for et behandlingsbehov større, og cirka halvdelen af børn og unge med en TSH-koncentration > 10 mIE/l får brug for behandling [7]. Derfor substitueres typisk med levothyroxin ved dette cut off [5]. Det bør på et senere tidspunkt genovervejes, om et seponeringsforsøg er indiceret. Dette kan komme på tale, såfremt TSH-sekretionen under behandlingen har været vedvarende supprimeret uden behov for øget dosering, og særligt hos børn uden autoantistoffer [24].

Hos piger skal man være opmærksom på, at orale antikonceptiva kan påvirke koncentrationerne af T4 i serum (Tabel 1) [5, 25]. Østradiolkomponenten i p-piller øger koncentrationerne af henholdsvis hormonbindende globulin og T4-bindende globulin i serum, resulterende i en øget binding af T4 og dermed en 20-40% øgning af koncentrationen af målbar total T4 [25]. Monitorering hos piger, der tager p-piller, kan således med fordel foregå ved analyse af TSH og frit T4, der ikke påvirkes heraf [25].

Når de unge er fuldt udvoksede, og der ikke længere er behov for dosistitrering, afsluttes de typisk fra hospitalsregi til opfølgning hos egen læge. Pigerne orienteres slutteligt om, at stofskiftet i forbindelse med en eventuel fremtidig graviditet bør følges tæt igen [26]. Forinden eventuel fertilitetsbehandling for ufrivillig barnløshed bør stofskiftet kontrolleres [27]. I første trimester øges koncentrationerne af T4 og T3 på baggrund af høje koncentrationer af humant choriongonadotropin fra placenta [26], hvilket er vigtigt at få justeret medicinsk for at undgå en øget risiko for spontane aborter [27, 28].

KONKLUSION

Hypothyreose hos børn og unge er oftest forårsaget af AIT. Risikoen er størst hos piger og er associeret til anden autoimmun sygdom samt visse kromosomaneuploidier. Symptomerne er uspecifikke, hvorfor der som led i almen, pædiatrisk undersøgelse ofte medtages thyroideatal med det resultat, at de færreste børn er symptomatiske på diagnosetidspunktet. Langvarig hypothyreose medfører typisk vækststagnation, men kan i ekstreme tilfælde også påvirke andre organer. Normalisering og monitorering af stofskiftet gennem barndommen er essentielt for den fysiologiske udvikling, hvad angår vækst og metabolisme.

Korrespondance *Mathias Balle Lauridsen*. E-mail: mathias.balle.lauridsen@gmail.com

Antaget 18. april 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. maj 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V10220628

SUMMARY

Acquired hypothyroidism in children and adolescents

Mathias Balle Lauridsen, Rune Weis Nærå & Tina Lund Leunbach

Ugeskr Læger 2023;185:V10220628

Acquired hypothyroidism is the most common thyroid disease in paediatric patients and in iodine-replete areas mainly due to autoimmune thyroiditis (AIT). Symptoms of hypothyroidism are unspecific and insidious for which reason thyroid function tests are often part of a general paediatric assessment. Consequently, only few patients present with pronounced symptoms which include a stunted growth pattern and multiorgan involvement when most extreme. This review provides an overview of the current knowledge on this common endocrinopathy in childhood.

REFERENCER

1. Admoni O, Rath S, Almagor T et al. Long-term follow-up and outcomes of autoimmune thyroiditis in childhood. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:309.
2. Crisafulli G, Gallizzi R, Aversa T et al. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):22.
3. Laurberg P, Jørgensen T, Ovesen L et al. Dansk jodberigelse af salt og forekomst af thyroideasygdom. *Ugeskr Læger*. 2011;173:3264-3270.
4. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009;94(1):33-37.
5. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. *Endocrine*. 2019;66(1):51-62.
6. Figueiredo AA, Cavaco D, Damásio I et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood-Results from a close follow-up in a cohort of 152 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(2):202-211. doi: 10.1111/cen.14826.
7. Lazar L, Frumkin RBD, Battat E et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678-82.
8. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):232-6.

9. Segni M, Feingold KR, Anawalt B et al. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. I: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al, red. Endotext. MDText.com, Inc., 2017.
10. Simon M, Rigou A, Le Moal J et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: a nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2980-2987.
11. Hansen D, Bennedbaek FN, Høier-Madsen M et al. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):245-51.
12. Brorsson CA, Pociot F, Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Shared genetic basis for type 1 diabetes, islet autoantibodies, and autoantibodies associated with other immune-mediated diseases in families with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(suppl 2):S8-S13.
13. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM et al. Autoimmune disorders in women with Turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun.* 2012;38(4):315-21.
14. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome - influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):205-10.
15. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):170-178.
16. Lauridsen MB, Leunbach TL. Hypothyreose hos to børn. *Ugeskr Læger.* 2023;185: V10220627.
17. Bridwell RE, Willis GC, Gottlieb M et al. Decompensated hypothyroidism: a review for the emergency clinician. *Am J Emerg Med.* 2021;39:207-212.
18. De Sanctis V, Soliman A, Daar S et al. The myxedema coma in children and adolescents: a rare endocrine emergency - personal experience and review of literature. *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021481.
19. Zhang S, Yang J, Zheng R et al. VanWyk-Grumbach syndrome in a male pediatric patient: a rare case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2017;13(3):1151-1154.
20. Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):301-7.
21. Villanger GD, Ystrom E, Engel SM et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone and association with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020;34(5):590-596.
22. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W et al. Relation between early over- and undertreatment and behavioural problems in preadolescent children with congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):247-256.
23. Korsbæk JJ, Beier D, Wegener M et al. Idiopatisk intrakranielt hypertension. *Ugeskr Læger.* 2021;183:V03210238.
24. Rizzardi C, Franceschi R, Cauvin V et al. Seronegative phenotype in a pediatric population with Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2022;21(2):271-276.
25. Sängler N, Stahlberg S, Manthey T et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. *Contraception.* 2008;77(6):420-5.
26. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD011263.
27. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):575-586.
28. Krassas G, Karras SN, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones (Athens).* 2015;14(1):59-69.