

Incidensen af kongenit hypotyreose er stigende

Tina Lund Leunbach¹, Pia Sønderby Christensen¹ & Kurt Kristensen²

STATUSARTIKEL

1) Børneafdelingen,
Aalborg
Universitetshospital
2) Børneafdeling A,
Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:VII160859

Kongenit hypotyreose (KH) er den hyppigste medfødte endokrinologiske sygdom [1]. I 1998 var incidensen i Danmark 1:3.400 [2]. Over det seneste årti er incidensen steget i flere lande [3], og af den grund ønsker vi med denne artikel at henlede opmærksomheden på uddannelsesprocedure, behandling og komplikationer i forbindelse med KH. KH er en af de få sygdomme, hvor udgifterne til screening er mindre end prisen for at behandle de alvorlige livslange sequelae [1, 2].

SCREENING

Uopdaget kan KH i de sværste tilfælde medføre kretinisme, som er kendtegnet ved bl.a. vækstretardering og psykomotoriske handikap [4, 5]. I neonatalperioden er symptomerne uspecifikke og diskrete [1]. Derfor har man implementeret neonatal screening, der bør sikre hurtig diagnostik og behandling. I Danmark startede screening af nyfødte for primær KH i 1977 [2]. Screening udføres på kapillært blod fra hælprøven. Blodet påføres et filterpapir (**Figur 1**), hvorfra niveauet af thyroideastimulerende hormon (TSH) analyseres. Ved TSH-niveau > 20 mU/l er prøven positiv. Jo højere TSH-niveauet er, des større er risikoen for, at den nyfødte har KH [7]. Over 90% af børnene med TSH-niveau > 40 mU/l har for lavt frit tyroksin (T4)-niveau. Sekundær hypotyreose (f.eks. hypofyseinsufficiens), som i nyere udenlandske undersøgelser er rapporteret at forekomme hos 1:20.000-50.000 nyfødte, genererer intet TSH-respons, og patienterne identificeres ikke ved screening [1, 8]. Hos immature børn finder man ofte abnorme resultater ved screening, og det anbefales at screene igen, når børnene er 32 uger gamle [6].

HOVEDBUDSKABER

- Screening på hælprøven har forbedret prognosen betydeligt for børn med kongenit hypotyreose (KH), men opmærksomhed på diskret forsinkelse af psykomotorisk udvikling, hørenedsættelse, overvægt og anden komorbiditet er vigtig.
- Incidensen af KH med eutopisk glandula thyroidea er stigende, og årsagen er ikke kendt.
- I uafklarede tilfælde af KH med en eutopisk glandula thyroidea, hvor der ikke har været behov for øget dosering af levothyroxin for at opnå eutyreoidisme ved treårsalderen, er et seponeringsforsøg indiceret.

I Danmark foretages screeningen på Statens Serum Institut, som ved forhøjet TSH-niveau orienterer en lokal paediatrisk vagthavende. Barnet indkaldes akut til den lokale børneafdeling til klinisk vurdering og diagnostisk venøs blodprøve, så tidlig behandling kan påbegyndes.

ÆTILOGI

KH forekommer hyppigere hos piger end hos drenge (F/M-ratio 2/1) [9]. Langt de fleste tilfælde af KH er primære, hvor højt TSH-niveau afspejler abnormiteter i glandula thyroidea på grund af dysgenesi (80-85%) eller dyshormonogenese (10-15%) [10]. Få patienter har transient hypotyreose, som kan skyldes TSH-receptorblokerende antistoffer, transplacental passage af anti-tyroide farmaka, akut sygdom og præmaturitet med gestationsalder < 32 uger [11]. Jodinsufficiens kan også være årsag til transient KH og er netop beskrevet blandt kvinder i to cohortede af danske gravide [12].

Ved thyroideadysgenesi er glandula thyroidea abnormt udviklet [10]. Hos 35-40% er den ikke anlagt (agenesi), og hos 30-45% er den ektopisk placeret. I de resterende tilfælde er den hypoplastisk. Dysgenesi forekommer overvejende sporadisk (98%), men hos få procent er der identificeret familiær ophobning. Derfor bør man i tilfælde af KH hos søskende eller forældre tænke på en bagvedliggende genetisk årsag. Mutationer i TSH-receptorgenet, der resulterer i TSH-resistens, er ikke blot den hyppigste årsag til thyroideadysgenesi, men er den hyppigste genetiske defekt, der fører til KH. Andre mere sjældne monogenetiske årsager er *PAX8*-, *FOXE1*- og *NKX2*-mutationer. Tilsyneladende atyreose beskriver de tilfælde, hvor glandula thyroidea ikke kan identificeres radiologisk, men hvor tyreoglobulin er målbart.

Dyshormonogenese ses hos 10-15% [10]. Glandula thyroidea har i disse tilfælde normal beliggenhed, og ledsagende struma kan være til stede ved fødslen [13]. Årsagen er en defekt thyroideahormonsyntese på grund af genetiske recessive mutationer. En defekt i tyreoglobulinsyntesen forekommer hyppigst, men andre gener, der afficerer jodoptagelsen og omsætningen i glandula thyroidea, kan også være defekte (f.eks. *NIS*, *PDS*, *TPO*, *DUOX2*, *DUOXA2* og *IVYD*).

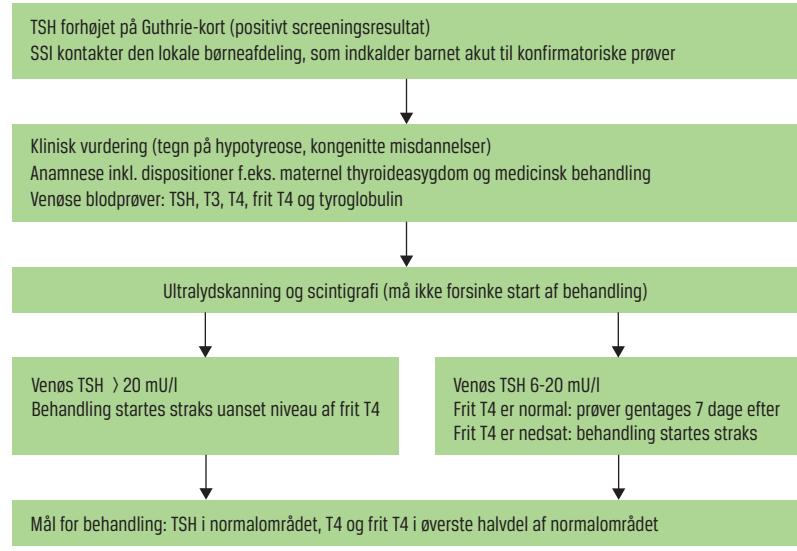
En række syndromer er koblet til KH. Pendred-syndrom opdages sjældent ved screening for KH, men derimod på grund af medfødt sensorineuralt høretab

FIGUR 1

Guthrie-kort. Niveauet af thyroideastimulerende hormon (TSH) analyseres på blod fra hælprøven. Efter fødslen ses et stressudløst TSH-respons, og hælprøven udsættes derfor til den nyfødte er 48-72 timer gammel [6].

**FIGUR 2**

Flow chart for screening og behandling af kongenit hypotyreose [5, 18].



SSI = Statens Serum Institut; T3 = liothyronin; T4 = levothyroxin; TSH = thyroideastimulerende hormon.

[13]. Struma og let hypotyreose udvikles oftest senere i barndommen. Ved pseudohypoparathyreodisme type Ia (lille højde, brakydaktyli, subkutane kalcifikationer, overvægt, rundt ansigt og hos nogle forsinket psykomotorisk udvikling) er der TSH-resistens på grund af mutation i GNAS, som TSH-receptoren kobler med [14]. Nyfødte med Downs syndrom har ofte mild hypotyreose [15]. TSH-niveauet falder over måneder til år, og årsagen kendes ikke.

SYMPTOMER

Uspecifikke symptomer som manglende spiselyst, vægtstagnation og prolongeret ikterus vanskeliggør klinisk diagnostik af KH i neonatalperioden [7]. Med tiden bliver symptomerne mere fremtrædende med navlebrok, tør hud, stor tunge, hæs stemme, lav hångrænse, forsinkelte knoglemodning med sen lukning af fontanellerne og hypotonii [5]. Uopdaget ses tilstanden først ved 2-3 månedsalderen med forsinkelte vækst og udvikling [7]. Grundig klinisk undersøgelse anbefales, da 10% af børn med KH har medfødtede misdannelser af hjerte og nyre eller ledsagende syndromer [7, 16].

BILLEDDIAGNOSTIK

Billeddiagnostik kan være nyttig i udredningen af KH, idet transiente former altid har en glandula thyroidea in situ. UL-skanning og scintigrafi kan begge anvendes i udredningen, men billeddundersøgelser bør aldrig forsinke behandlingen af børn med svært forhøjet TSH [5]. Ved UL-skanning ses morfologien af kirtlen [17]. Undersøgelsen er meget operatørfølsom, og en skan-

ning i neonatalperioden kan være vanskelig at foretage. Ved scintigrafi ses thyroideafunktionen, da den viser optagelsen af isotop i tyrocytterne, og med den kan man bedre identificere ekstopisk thyroideavæv. Scintigrafi kan udføres i op til syv dage efter påbegyndelse af levothyroxinbehandling, da isotopoptagelsen falder i takt med, at TSH-niveauet normaliseres. Stråledosis ved 99m Tc-pertechnet-scintigrafi (0,03 mSv) er mindre end ved brug af 123 I-jodid (0,22 mSv), men i tilfælde af eutopisk glandula thyroidea og mistanke om jodorganificeringssygdomme (f.eks. Pendred-syndrom), har 123 I-jodid-scintigrafi den fordel, at en perklorattest kan gennemføres efterfølgende.

BEHANDLING

European Society for Paediatric Endocrinology har i 2014 udgivet guidelines for behandlingen af KH (Figur 2) [5]. Levothyroxinbehandlingen påbegyndes, når diagnosen er bekræftet på venøst blod, og senest to uger efter, at barnet er født. Hvis TSH-niveauet på screeningen er > 40 mU/l, anbefales behandling med det samme, også selvom blodprøvesvar ikke foreligger samme dag [1]. Den anbefalede startdosis af levothyroxin er 10-15 mikrogram/kg/dag, og ved svær hypotyreose (Tabel 1) skal der altid behandles med højeste dosis [5]. Tabletterne opslæmmes i kogt vand eller mordermælk, og de gives per os. Præfabrikeret mikstur er inhomogen og anbefales ikke. Biokemisk tilstræbes i alle aldre T4-niveau i den øverste halvdel af referenceområdet og med samtidig normalt alderskorrigert TSH-niveau.

TABEL 1

Biochemical grading of congenital hypothyroidism [1].

Grad	Frit T4-koncentration, pmol/l
Mild	10-15
Moderat	5-10
Svær	< 5

T4 = levothyroxine.

Ved biochemisk kontrol måles TSH- og T4-niveau ideelt mindst fire timer efter den seneste dosering [5]. Første kontrol bør foretages 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen. Efterfølgende kontroller bør foregå med to ugers intervaller, frem til TSH-niveau er normaliseret. Herefter kontrolleres thyroideatal, vækst og barnets psykomotoriske udvikling med 1-3 måneders intervaller, indtil barnet er et år. I alderen 1-3 år anbefales 3-6 kontroller årligt. Derefter kan besøgene tilpasses efter behov med 3-12 måneders intervaller, indtil barnet er udvokset.

Børn med med ektopti og agenesi har størst levothyroxinbehov [19]. Dosisbehovet for at opnå normalt TSH- og T4-niveau i øvre halvdel af referenceområdet er i gennemsnit for et barn på et halvt år 5,0 mikrogram/kg/dag, for et barn på fem år 3,3 mikrogram/kg/dag og for et barn på 12 år 2,15 mikrogram/kg/dag. Børn med dyshormonogenese har et mindre levothyroxinbehov.

Hvis børn har uafklaret årsag til KH med glandula thyroidea in situ, og der ikke har været behov for øgning af levothyroxindosis, anbefales reevaluering ved treårsalderen [5]. Den stigende incidens af KH ses overvejende blandt tilfælde med glandula thyroidea in situ [3, 9, 20]. Da flere studier har vist, at op mod 40% af sådanne tilfælde har transient KH, er denne reevaluering af stor betydning, da de børn kan ophøre med behandling [21, 22]. Reevaluering kan foregå ved reducering i levothyroxindosis med ca. 30% i tre uger og efterfølgende biochemisk kontrol [5]. Stiger TSH-niveauet til > 10 mU/l, er diagnosen KH konfirmeret. Alternativt reduceres yderligere i ca. tre uger, hvorefter biochemisk kontrol gentages.

SEQUELAE

Følgerne af KH er reduceret væsentligt efter indførelsen af det neonatale screeningsprogram [16]. Enkelte, og specielt blandt nyfødte med svær grad af KH, har efter at være fyldt to år diskrete motoriske og kognitive udviklingsforstyrrelser [23, 24]. Lavt T4-niveau og bilateral mangel på ossifikationscenter i Béclards kerne er koblet til psykomotorisk forsinkelse [24, 25]. Disse observationer indikerer, at den intrauterine eksponering for thyroideahormon spiller en stor rolle. Den vigtigste prognostiske faktor for skolekundskaber hos børn

med KH er derimod adækvat behandling under opvæksten [23, 25]. Børn med KH har øget risiko for at få kronisk sygdom, hørenedsættelse og overvægt [26, 27]. I forhold til baggrundsbefolkningen har voksne med KH ringere livskvalitet af blandede helbredsmæssige årsager, og en socioøkonomisk skævvridering er observeret, hvor færre voksne med KH er i den højeste socioøkonomiske klasse [27, 28]. Langt de fleste har dog normal uddannelse og er velintegrerede i samfundet.

For nylig har man i et stort australsk registerstudie fulgt op på børn med TSH-niveau < 20 mU/l [29]. De fandt, at børn med TSH-niveau i området 75-99,95-percentilen havde dårligere uddannelse og udviklingsmæssige scorer i skoletest end børn, hvis TSH-niveau var derunder. Børn med TSH-niveau > 99,95-percentilen blev behandlet for KH og havde samme score som børn med TSH-niveau < 75-percentilen. I studiet tog man ikke højde for inadækvat behandling i barneårene, og flere studier er nødvendige for at afgøre, om skæringssniveauet for screening skal strammes.

Til unge piger med KH er det vigtigt at informere om det øgede behov for levothyroxin under en graviditet [30].

KONKLUSION

På trods af, at det neonatale screeningsprogram har revolutioneret prognoseren for primær KH, er der fortsat grund til skærpet opmærksomhed på børnenes psykomotoriske, faglige og sociale udvikling. Risikoen for psykomotorisk forsinkelse er størst for børn med svær grad af KH, og den intrauterine eksponering af thyroideahormon er formentlig en medvirkende årsag. Da adækvat behandling af KH i barneårene er den vigtigste prognostiske faktor for positiv udvikling af skolekundskaber, er biochemisk og klinisk opfølgning vigtig.

Om incidensen af KH i Danmark er stigende, vides foreløbig ikke, og nye danske opgørelser ville være interessante.

SUMMARY

Tina Lund Leunbach, Pia Sønderby Christensen & Kurt Kristensen:

The incidence of congenital hypothyroidism is increasing
Ugeskr Læger 2017;179:V11160859

The prognosis of primary congenital hypothyroidism, which has potentially devastating effects on neurodevelopment, has been almost eradicated after the implementation of the neonatal screening programme. Although early facilitation with substitution of levothyroxine is preventative, caution should still be taken in severe cases, as subtle psychomotor delays may occur. Treatment dose may be indicative of the severity and pathology behind the condition and can be used as guidance when deciding which patients should have a trial of levothyroxine in cases where the thyroid gland remains in situ.

KORRESPONDANCE: Tina Lund Leunbach.
E-mail: bruntsfieldtina@gmail.com

ANTAGET: 27. april 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. juni 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism: current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(suppl 1):13-22.
2. Simonsen H, Brandt NJ, Nørgaard-Pedersen B. Neonatal screening i Danmark. *Ugeskr Læger* 1998;160:5777-82.
3. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multi-center analysis. *Ann Epidemiol* 2016;26:100-5.
4. Grosse SD, van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011;96:374-9.
5. Leger J, Olivieri A, Donaldson M et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81:80-103.
6. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol* 2008;32:387-97.
7. Pokrovskaya T, Jones J, Shaikh MG et al. How well does the capillary thyroid-stimulating hormone test for newborn thyroid screening predict the venous free thyroxine level? *Arch Dis Child* 2016;101:539-45.
8. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2959-67.
9. Olivieri A, Fazzini C, Medda E et al. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr* 2015;83:86-93.
10. Szinnai G. Genetics of normal and abnormal thyroid development in humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:133-50.
11. Chung HR, Shin CH, Yang SW et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci* 2009;24:627-31.
12. Kirkegaard-Klitbo DM, Perslev K, Andersen SL et al. Iodine deficiency in pregnancy is prevalent in vulnerable groups in Denmark. *Dan Med J* 2016;63(11):A5286.
13. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:421-8.
14. Balavoine AS, Ladous M, Velayoudom FL et al. Hypothyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type Ia: clinical evidence of resistance to TSH and TRH. *Eur J Endocrinol* 2008;159:431-7.
15. van Trotsenburg AS, Vulmsma T, van Santen HM et al. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1512-5.
16. Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R67-R77.
17. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A et al. Congenital hypothyroidism: role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 2017;47:135-42.
18. paediatrisk.dk/retningslinier (4. mar 2017).
19. Delvecchio M, Salerno M, Vigone MC et al. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine* 2015;50:674-80.
20. Chiesa A, Prieto L, Mendez V et al. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr* 2013;80:185-92.
21. Castanet M, Goischke A, Leger J et al. Natural history and management of congenital hypothyroidism with *in situ* thyroid gland. *Horm Res Paediatr* 2015;83:102-10.
22. Messina MF, Aversa T, Salzano G et al. Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. *Horm Res Paediatr* 2015;84:159-64.
23. Oerbeck B, Sundet K, Kasai BF et al. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003;112:923-30.
24. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Wiedijk BM et al. Evaluation of cognitive and motor development in toddlers with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:633-40.
25. Leger J, Larroque B, Norton J et al. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001;90:1249-56.
26. Bruno R, Aversa T, Catena M et al. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. *Hear Res* 2015;327:43-7.
27. Leger J, Ecosse E, Roussey M et al. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1771-82.
28. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Maurice-Stam H et al. Health-related quality of life and self-worth in 10-year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2012;6:32.
29. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:756-65.
30. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.