



Endokrinologie Schilddrüse

Elke Fröhlich-Reiterer

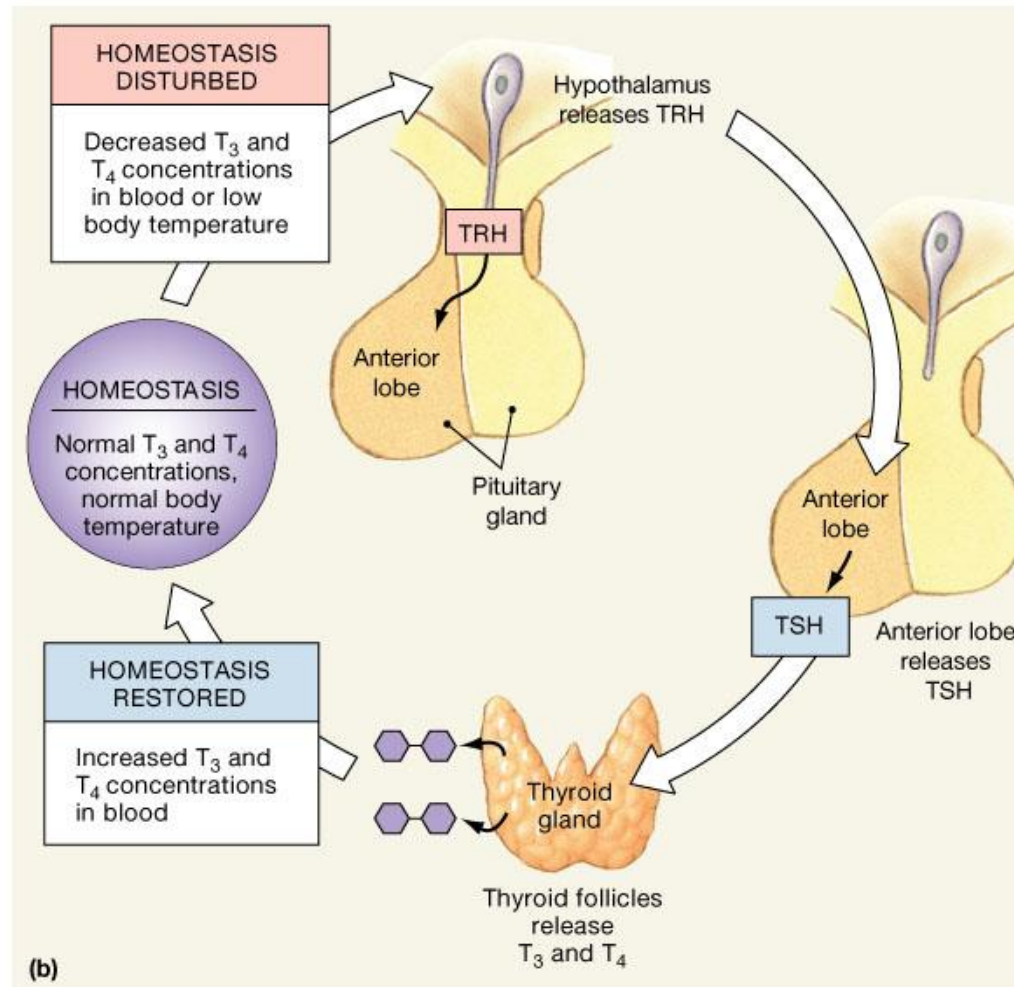
*Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie
Bereich Diabetes und Endokrinologie*

Themen



- **Grundlagen**
 - Physiologie
 - Diagnostik
- **Hypothyreose**
 - Konnatale Hypothyreose
 - Thyreoiditis Hashimoto
- **TSH Erhöhung**
- **Hyperthyreose**
 - Morbus Basedow

Regelkreis Schilddrüse



Fetale SD Entwicklung

- Anlage in Höhe des Zungengrunds (Tag 20)
 - **Deszensus** Tag 30-40
- **TSH** in der 12.SSW nachweisbar
- **Feedbackmechanismus**: 20.SSW
- T3 bleibt niedrig
- Geringe **T4** Mengen sind **plazentagängig**
- **SD-AK** sind **plazentagängig**

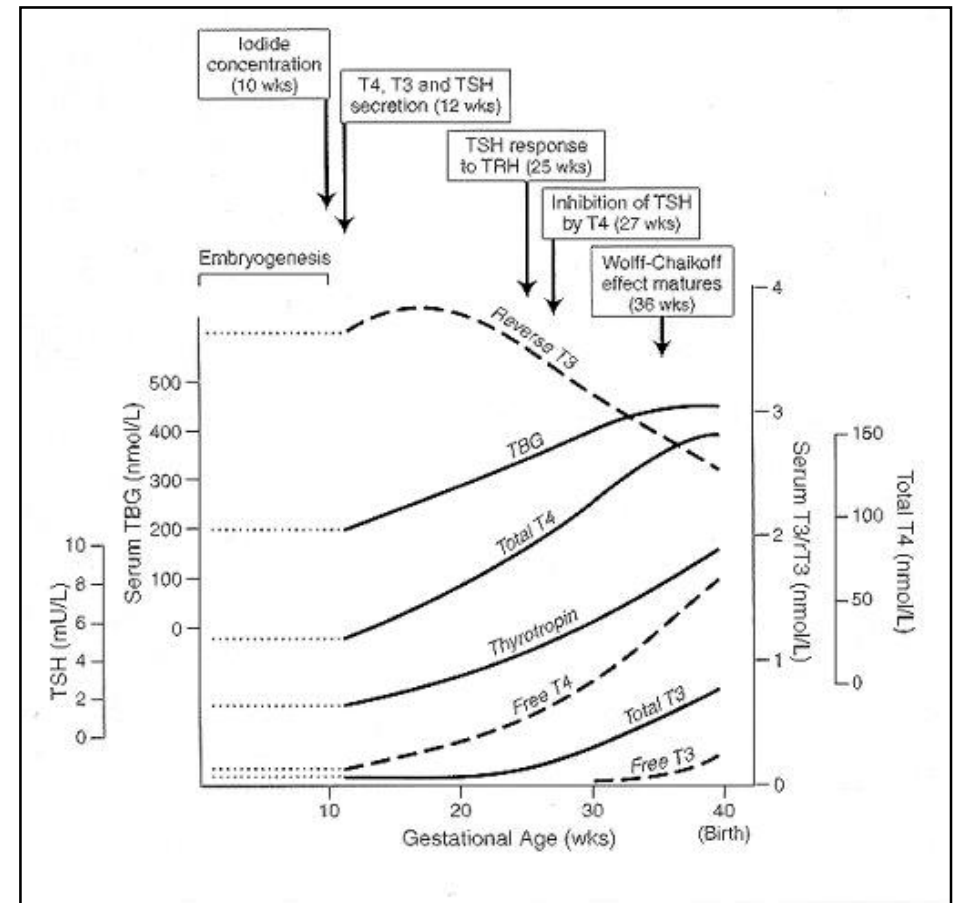
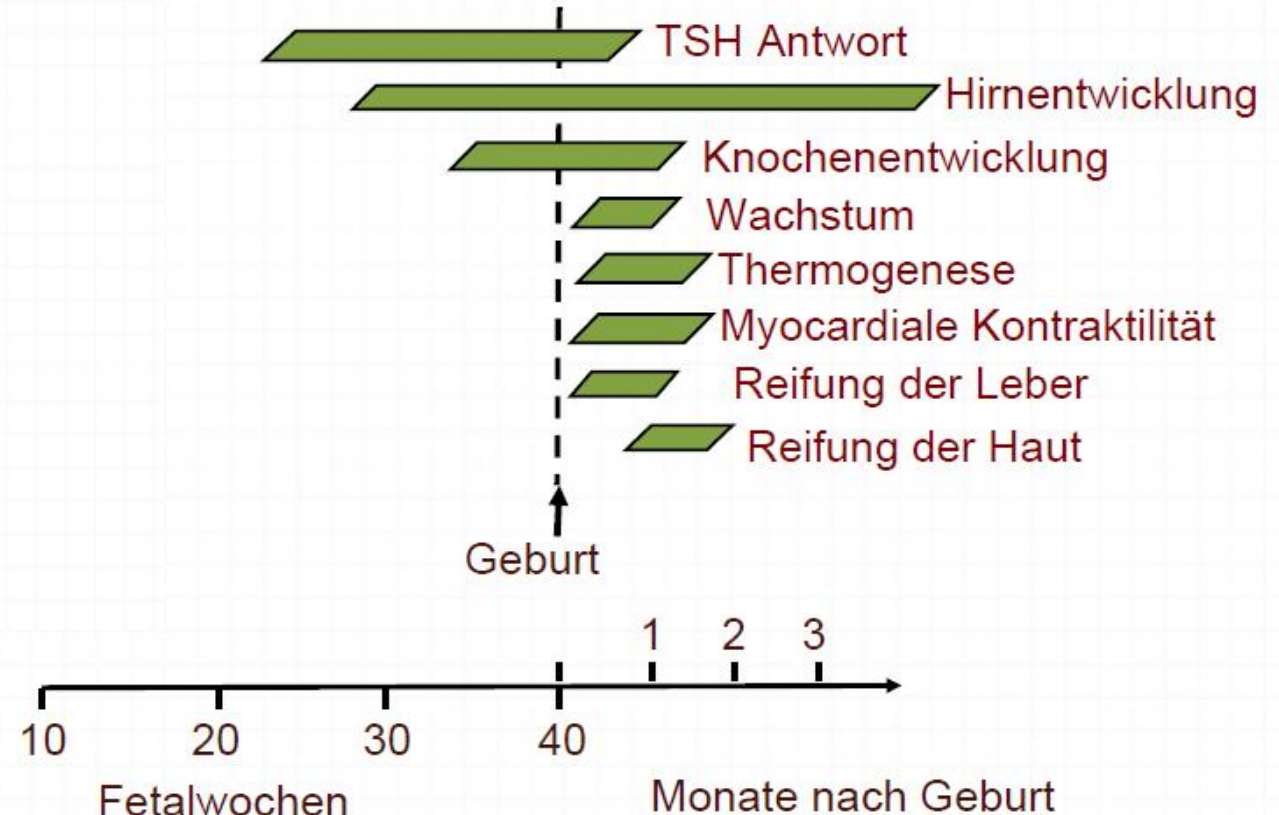


Figure 15-1. Maturation of fetal thyroid gland development and of thyroid hormone secretion in the human infant. In: Sperling M (ed) Pediatric Endocrinology, WB Saunders Co., Philadelphia, 51, 1996).

Wirkung der Schilddrüsenhormone

- Myelinisierung des ZNS
 - Psychomotorische Entwicklung
- Stimulierung wichtiger Stoffwechselwege
 - Glukose-, Lipid-, Proteinmetabolismus
- Knochenstoffwechsel
 - Osteoklasten, Osteoblasten
- Thermogenese
- Wachstum

Wirkung von T4 auf Fetus und Neugeborenes



Nach: Fisher DA, Polk DH, Wu SY:
Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. Thyroid 4:367,1994.

SD Hormonsekretion postpartal

- **TSH** steigt bei Geburt stark
- Gefolgt von **T4/T3** Anstieg
- Wichtig für Interpretation des Screenings
- **Frühgeborene**: geringerer Anstieg

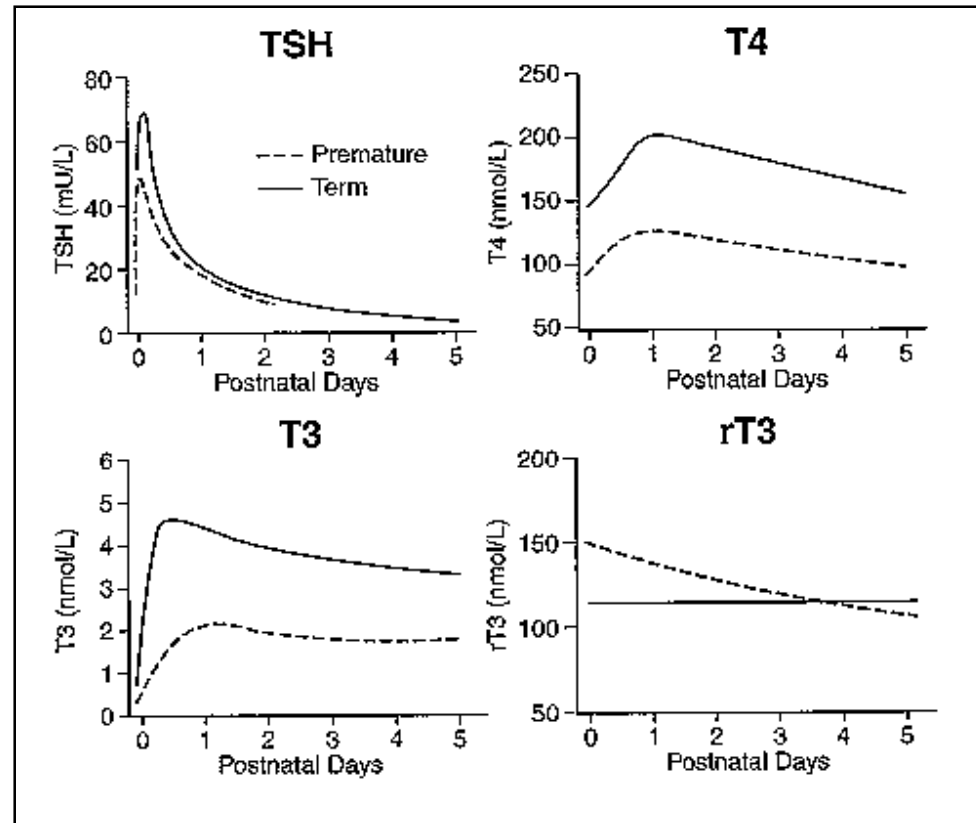
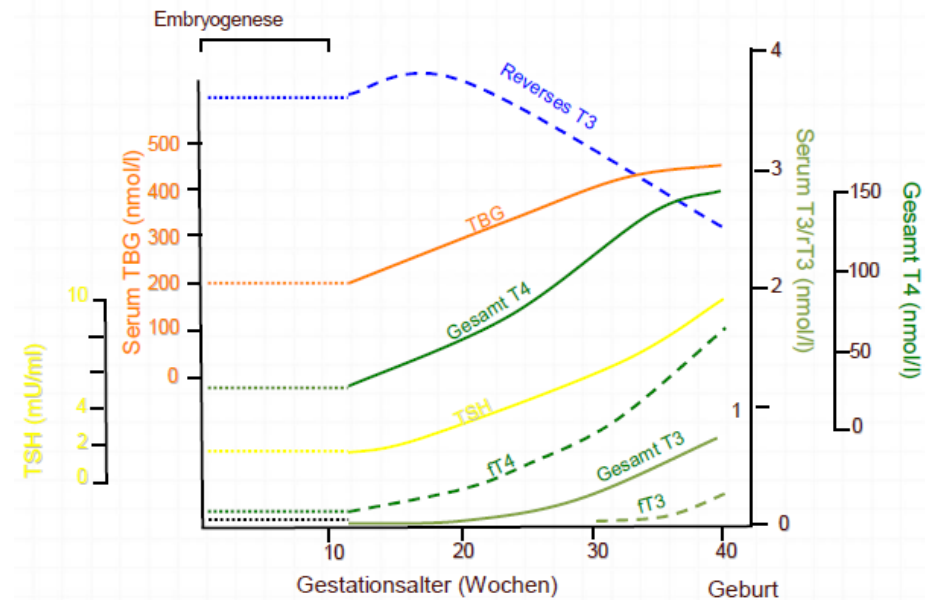


Figure: Postnatal TSH, T4, T3, and rT3 secretion in the full-term and premature infant in the first week of life (modified from Fisher DA: Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling M (ed) *Pediatric Endocrinology*, WB Saunders Co., Philadelphia, 51, 1996).

SD Funktion bei Frühgeborenen

- **FG <30 SSW** erhebliche **Unreife** des hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis
- **FG <30 SSW**: niedriges T4 Spiegel, in Korrelation dazu inadäquat niedriges TSH in den ersten 4 Wochen
- **Sehr unreife FGB** haben T3 und T4 Spiegel im hypothyreoten Bereich (bei normalem TSH)
- **Keine** generelle **Empfehlung** für **Thyroxinsubstitution** bei Frühgeborenen

Reifung der Fetalen Schilddrüse



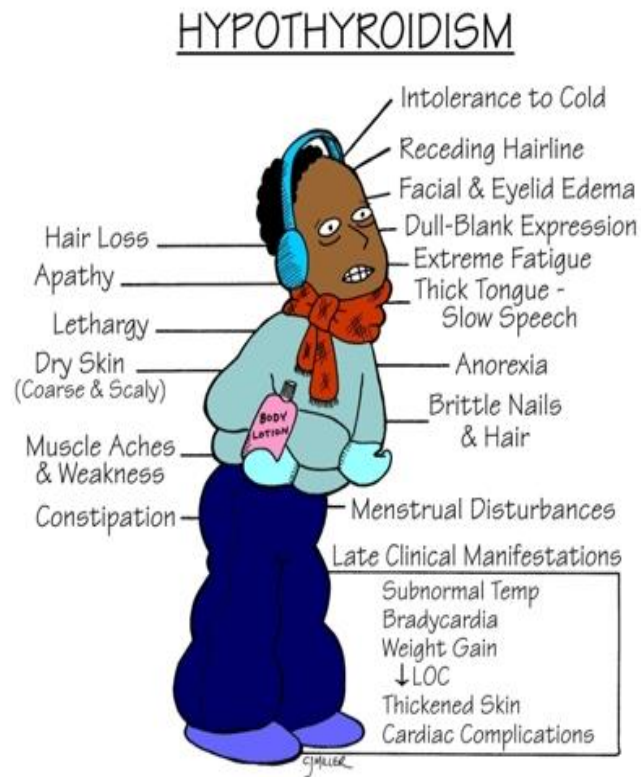
Age	Free T4 (ng/dl)	T4 (ug/dl)	Free T3 (pg/dl)	T3 (ng/dl)	TSH (mU/L)	TBG (mg/dl)
Cord blood	0.9-2.2	7.4-13.0		15-75	1.0-17.4	2.5-5.1
1-4 days	2.2-5.3	14.0-28.4	180-760	100-740	1.0-39.0	
2-20 weeks	0.9-2.3	7.2-15.7	185-770	105-245	1.7-9.1	2.1-6.0
5-24 months	0.8-1.8	7.2-15.7	215-770	105-269	0.8-8.2	
2-7 years	1.0-2.1	6.0-14.2	215-700	94-241	0.7-5.7	2.0-5.3
8-20 years	0.8-1.9	4.7-2.4	230-650	80-210	0.7-5.7	1.8-4.2
21-45 years	0.9-2.5	5.3-10.5	210-440	70-204	0.4-4.2	1.8-4.2

Data from: Nelson, J Pediatr 1993; 123:899; Elmlinger, Clin Chem Lab Med 2001; 39:973; and Esoterix (Endocrine Sciences).

Diagnostik

- Neugeborenen Screening
- Labor:
 - bTSH, fT4, fT3
 - SD-AK
 - TPO-AK, Tg-AK, (TRAK)
 - Thyreoglobulin, Calcitonin
- Bildgebung:
 - Sonographie
 - Ev. Szintigraphie (bei V.a. Knoten, Zungengrundstruma)
- Genetik
- Feinnadelbiopsie
- TRH Test bei speziellen Fragestellungen

Themen



- **Grundlagen**

- Physiologie
- Diagnostik

- **Hypothyreose**

- Konnatale Hypothyreose
- Thyreoiditis Hashimoto

- **TSH Erhöhung**

- **Hyperthyreose**

- Morbus Basedow

Hypothyreose

Lokalisation

Primär
(Schilddrüse)

Sekundär/Tertiär
(Hypophyse/Hypothalamus)

Ursache

Kongenital

Erworben

Kongenital

Erworben

SD Agenesie
Zungengrundstruma
Dyshormonogenese

Autoimmun
Z.n. OP/Radiatio
Jodmangel

Hypopituitarismus
Isoliert/multiple

Z.n. OP/Radiatio
Tumor

Hypothyreose

Funktion

- **Latente Hypothyreose**
 - fT4, fT3: Normbereich
 - b TSH erhöht
- **Manifeste Hypothyreose**
 - fT4, fT3: erniedrigt
 - b TSH erhöht

Symptome - Hypothyreose

Neugeborene - Säuglinge

- Ikterus prolongatus
- Obstipation
- Schlechtes Trinkverhalten
- Mangelnde Gewichtszunahme
- offene kleine Fontanelle
- Makroglossie



Kinder - Jugendliche

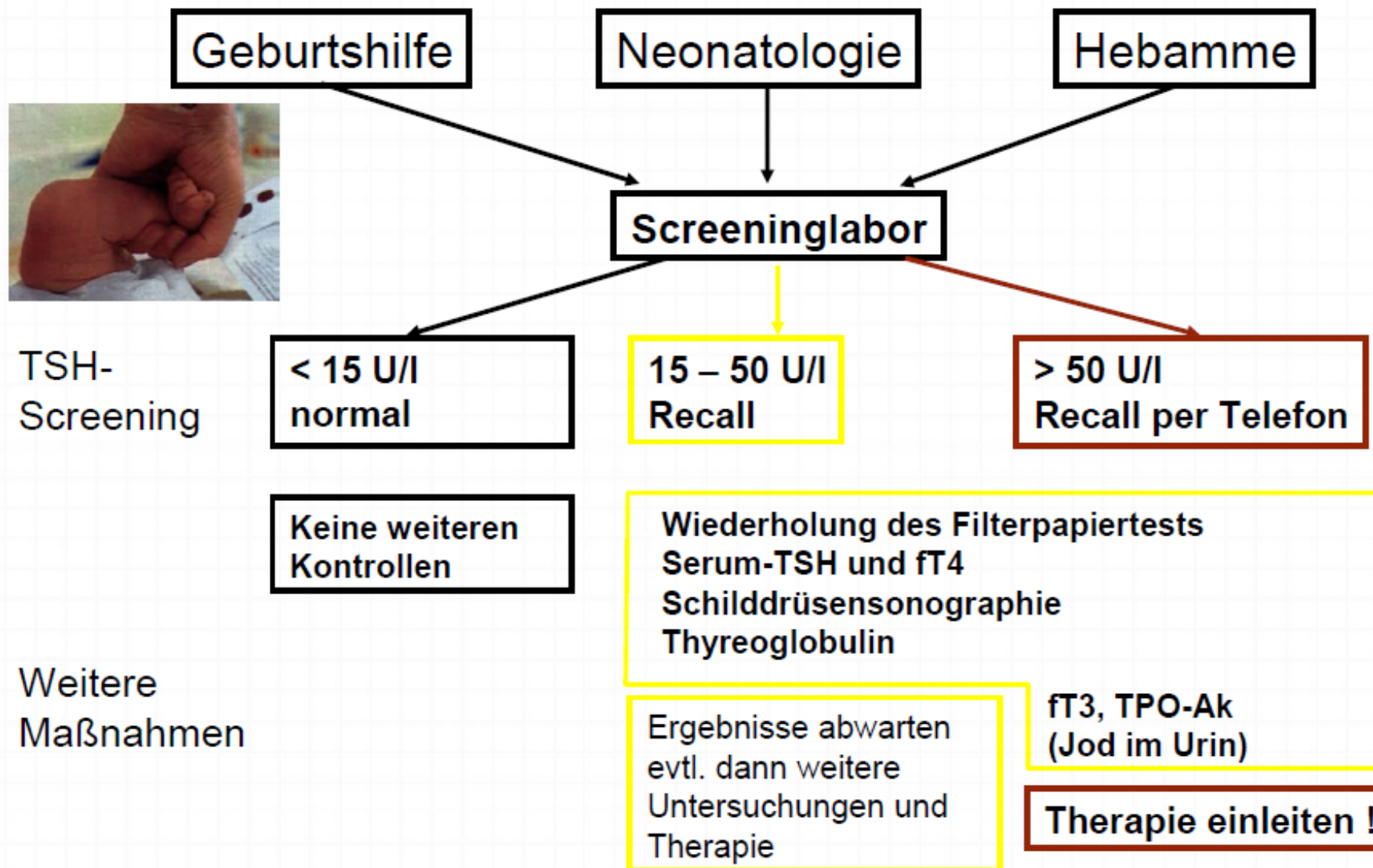
- Gewichtszunahme
- Obstipation
- Müdigkeit
- Struma
- Wachstumsverzögerung
- Kleinwuchs
- Pubertätsstörungen
- Haarausfall

Konnatale Hypothyreose

- Prävalenz: 1:2950
- Österreich: TSH Screening
- TSH Screening am 3.- 5. Lebenstag
 - erfasst die primäre Hypothyreose mit TSH Anstieg
- TSH Screening erfasst nicht:
 - sekundäre/ tertiäre Hypothyreose (1:30 000)
 - primäre Hypothyreose mit verspätetem TSH Anstieg
 - Reife Neugeborene (1:75000)
 - Neugeborene mit Intensivtherapie
 - Frühgeborene <36. SSW
- TSH Screening Wiederholung:
 - Frühgeborenen < 36 SSW
 - Risiko Neugeborene nach Intensivtherapie
 - Zwillinge (Monocygot)



Vorgehen beim TSH-Screening



Genetische Ursachen der konnatalen Hypothyreose

Störung	Gen	Gen Locus	Vererbung	Ass. Fehlbildung
Gestörte Schilddrüsenentwicklung/wanderung				
Transkriptionsfaktor	TTF1/NKX2.1	14q13	AD	Choreoathetose, ARDS Lungeninfekte, Retardierung
Transkriptionsfaktor	TTF2/FOXE1	9q22	AR	Gaumenspalte, Choanalatresie abstehendes Haar
Transkriptionsfaktor	PAX8	2q11.2	AD	(Nierenhypoplasie)
Gestörte Schilddrüsenhormonsynthese				
Natrium-Jodid Symporter	NIS	19p12-13.2	AR	Struma
Thyreoperoxidase	TPO	2p25	AR	
Dualoxidase	DUOX2	15q15.3	AR	
Thyreoglobulin	TG	8q24	AR,AD	Struma
Iodotyrosin Deiodinase	DEHAL1	6q24-25	AR	Massive Struma
Pendrin	SLC26A4/PDS	7q31	AR	

Konnatale Hypothyreose

Verlaufsformen

transient (10-20%)



- **Maternale Thyreostatikatherapie**
- **Jodkontamination/ Mangel**
- **Maternal übertragene TSHR-b AK**
- **Heterozygote DUOX2 Mut**
- **TSH-R Mut**

permanent



- **Schilddrüsendysgenese 85%**
(Athyreose, Ektopie Hypoplasie)
- **Dyshormonogenese 15%**
- **TSH- R Mut**

Therapie der Hypothyreose

- Ziel ist die normale körperliche, kognitive und psychomotorische Entwicklung
- Therapiebeginn innerhalb der ersten Lebenswoche
- Rasche Normalisierung von TSH und fT3/fT4
- Beginn mit 10-15 μ g/kg morgens $\frac{1}{2}$ Stunde vor der ersten Mahlzeit

Therapie der Hypothyreose

Alter	Tagesdosis $\mu\text{g}/\text{kg}$	Tagesdosis $\mu\text{g}/\text{d}$	Gewicht (kg)
< 6 Monate	10-15	25-50	3-9
6-12 Monate	5-8	37,5-75	6-12
1-5 Jahre	4-6	50-100	9-23
5-12 Jahre	3-5	50-125	15-55
12-18 Jahre	2-3	75-175	30-90

Outcome der konnatalen Hypothyreose

- Vor Screening intellektuelle Defizite in bis zu 40%
- 1994: trotz frühem Therapiebeginn Defizit 10%
- **Facit aus Screening und follow-up Untersuchungen**
 - 1) Früher Therapiebeginn
 - 2) Höhere Initialdosierung
 - 3) Overtreatment vermeiden

Hashimoto Thyreoiditis

- **Prävalenz:**

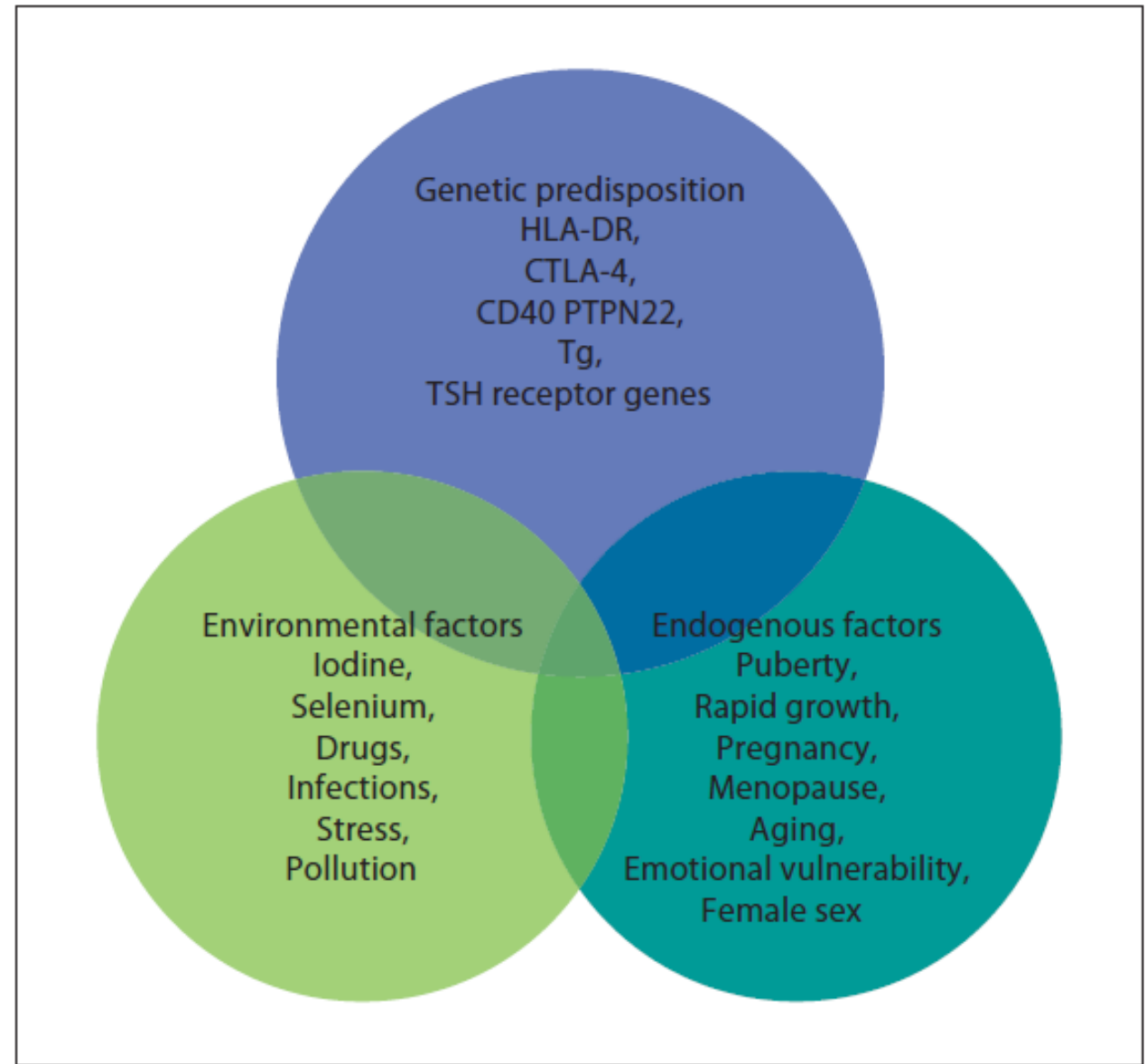
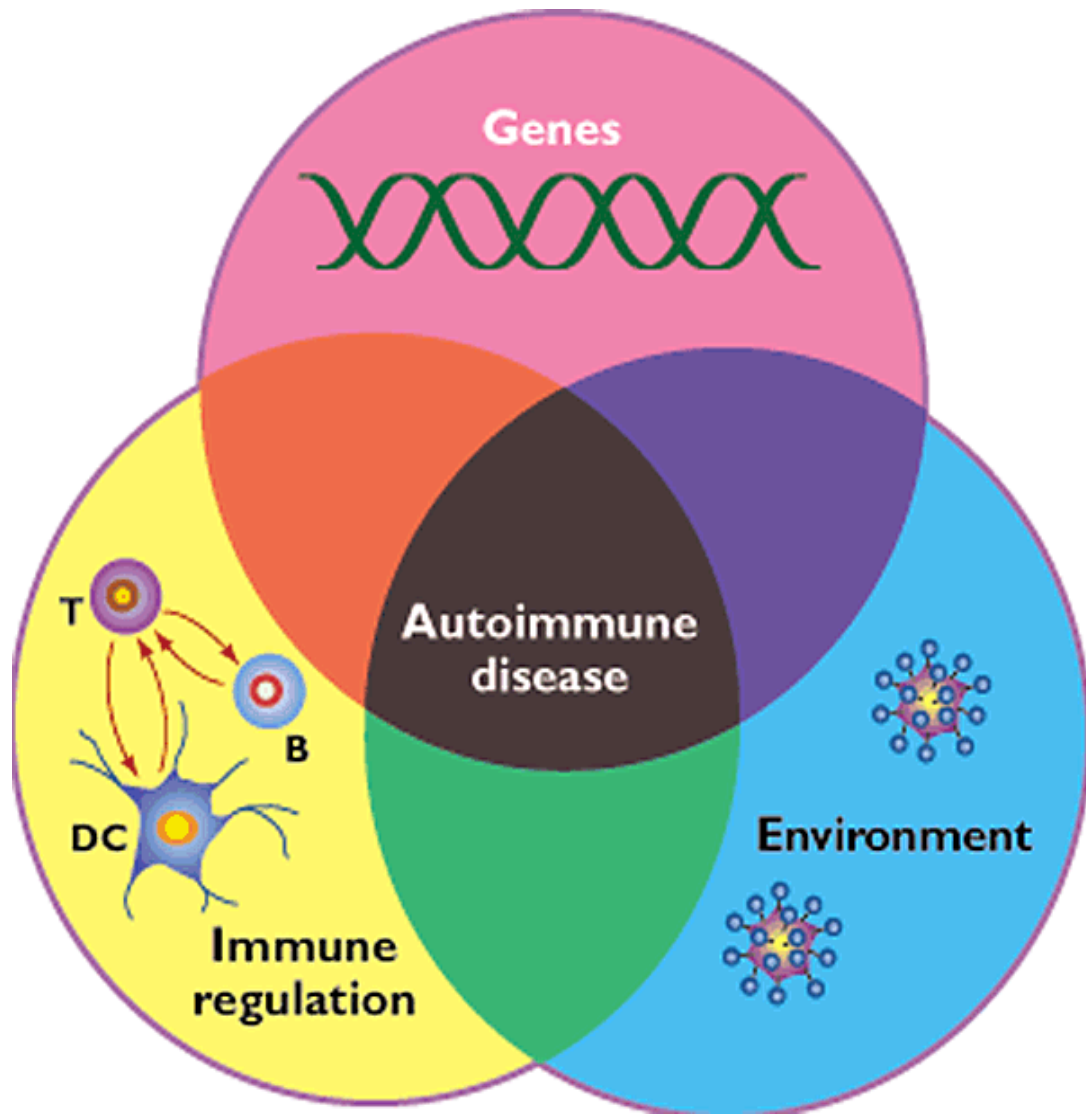
- Normalbevölkerung: 5-7%: ♀: 2-4% ♂ : 0.2-1%
- Kinder: 3,5%

- **Kindesalter**

- Häufigste Ursache einer erworbenen Hypothyreose in der westliche Welt
- Häufiger beim weiblichen Geschlecht
- Familiär gehäuft:
 - Familienanamnese in 30-40% positiv
- Funktion:
 - Euthyreote Funktion
 - latente und manifeste Hypothyreose
 - Transiente Hyperthyreose (Hashitoxikose)



Hakaru Hashimoto, japanischer Pathologe, beschrieb erstmals 1912 vier Patienten mit ähnlichen histologischen Befunden. „**Struma lymphomatosa**“



Ermann J & Fathman CG: *Nature Immunology*. 2001: 2: 759

Saranac L: *Hormone Research in Paediatrics*: 2011:75:157ff

Diagnostik

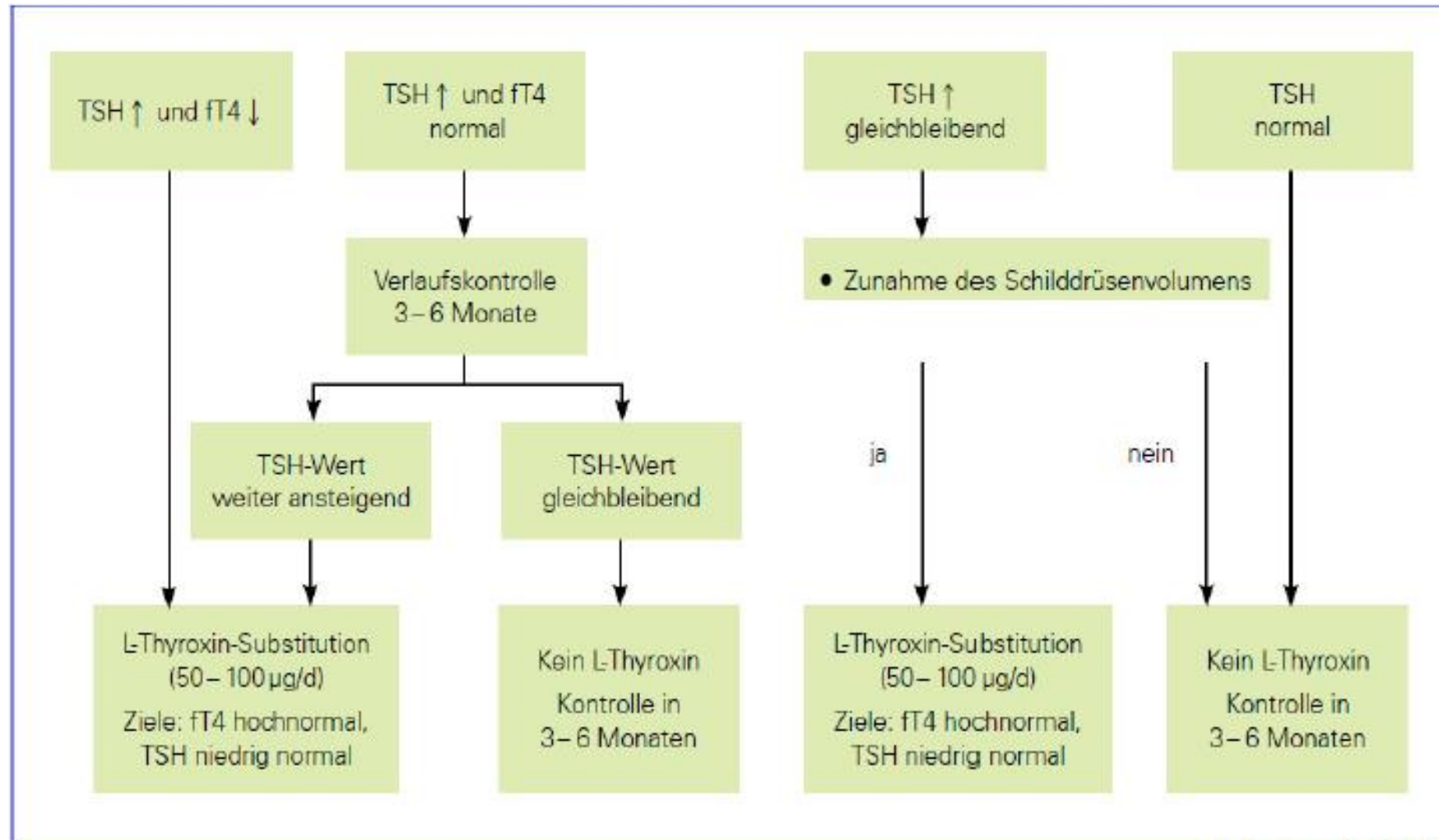
- Anamnese - Familienanamnese
- **Labor:**
 - b TSH, fT4, fT3
 - SD-AK
 - TPO-AK (regulieren Enzym für die Produktion der SD Hormone)
 - Tg-AK (Tg=Speicherprotein der SD- Hormone)
- **Sonographie** einschließlich Farbdoppler
- **Szintigraphie** bei Knotenbildung
 - Bei Knoten >10 mm



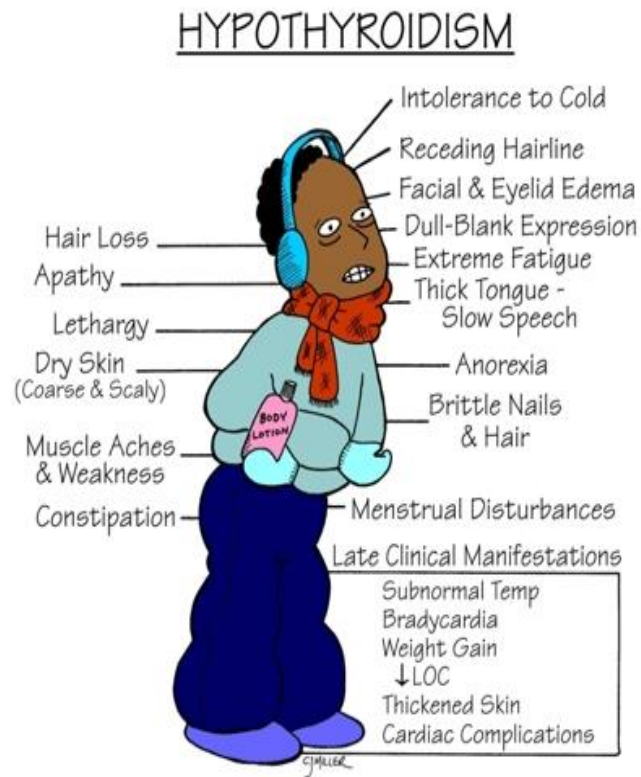
Begleitende Autoimmunerkrankungen

- **Typ 1 Diabetes**
 - bis zu 28% der Mädchen, 16% der Knaben pos. SD-AK
- **Zöliakie**
- Morbus Addison
- **Vitiligo**
- **Alopezie**
- **Turner Syndrom**
- Perniziöse Anämie
- Hypogonadismus
- **Rheumatoide Arthritis**

Therapieschema bei Hashimoto Thyreoiditis



Themen



- **Grundlagen**

- Physiologie
- Diagnostik

- **Hypothyreose**

- Konnatale Hypothyreose
- Thyreoiditis Hashimoto

- **TSH Erhöhung**

- **Hyperthyreose**

- Morbus Basedow

Latente/Subklinische Hypothyreose

Latente Hypothyreose ist eine häufige Labordiagnose bei Kindern!

TSH Werte Kinder > 4 a (n = 121 052, fT4 normal),

TABLE 2. Distribution of initial TSH concentration determined in the year 2002

TSH category (mIU/liter)	Total patients, n (%) [*]	Boys, n (%) [*]	Girls, n (%) [*]
Normal range (0.35–5.5)	116,794 (96.5)	47,215 (96.4)	69,579 (96.6)
Low (<0.35)	320 (0.2)	89 (0.2)	231 (0.3)
Elevated (>5.5 to ≤10)	3,475 (2.9)	1,536 (3.1)	1,939 (2.7)
Highly elevated (>10)	463 (0.4)	146 (0.3)	317 (0.4)
Total	121,052 (100)	48,986 (100)	72,066 (100)

* Percent of the examined patients of all the patients who underwent TSH evaluation.

TSH Erhöhung

TSH 5 -10 mU/l 2,9 %

TSH > 10 mU/l 0,4 %

(Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)

Subklinische Hypothyreose - Spontanverlauf

TSH - 5 Jahre nach Erstdiagnose SCH

(Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)

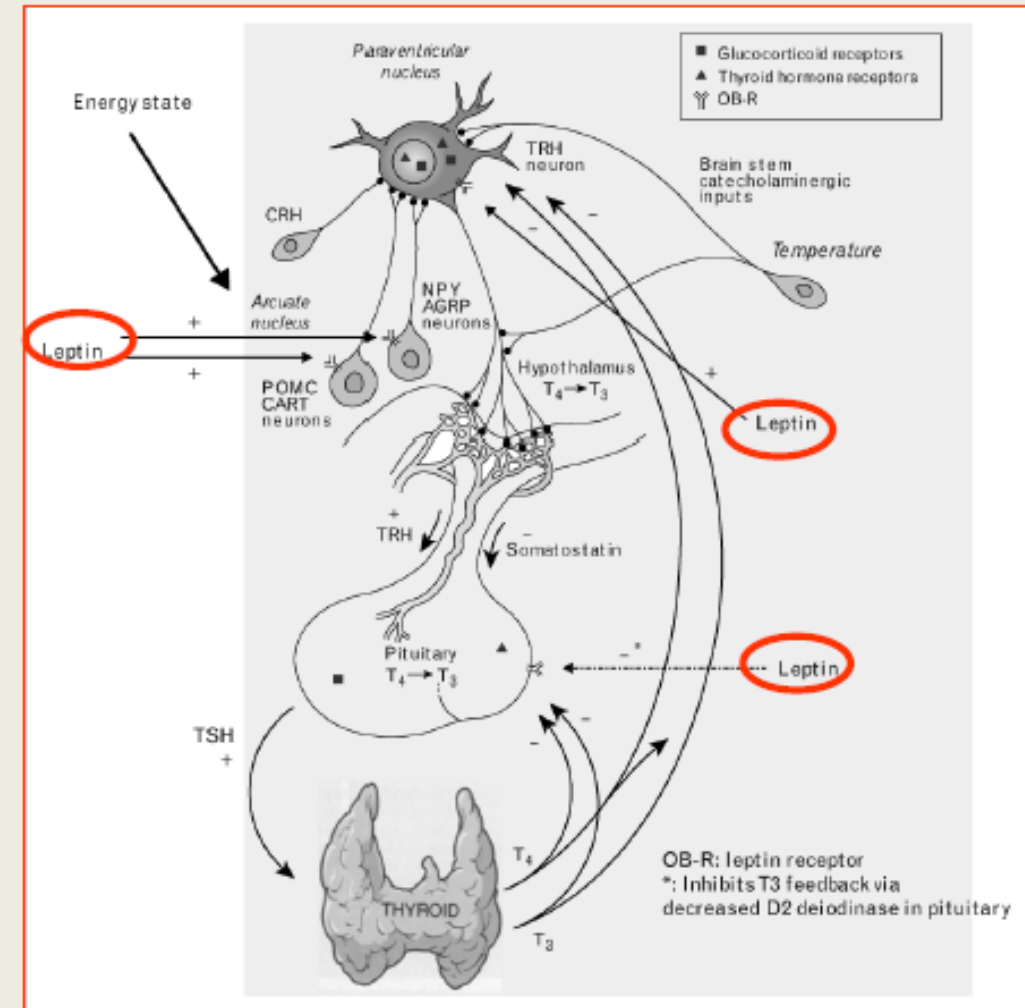
TSH Verlauf nach 5 Jahren

	Gruppe A	Gruppe B
TSH initial	5- 10 mU/l	> 10 mU/l
TSH normal	73,6%	40%
SCH (5 -10)	25,0%	33%
TSH >10	1,4%	27%

Ergebnis: TSH Normalisierung > 70 %
insbesondere TSH < 7,5 mU/L

Subklinische Hypothyreose und Adipositas

- **Hypothyreosehäufigkeit**
 - <0,5% (selten!)
- **Subklinische Hypothyreose**
 - 10-23% (häufig)
- **Labor**
 - TSH \perp \uparrow
 - fT4 \perp , fT3 leicht \uparrow
- **Ursache:**
 - **Zentral (Leptineffekt)**
 - TRH Sekretion gesteigert
 - fT3 Feedback reduziert
 - **Peripher**
 - T4/T3 Konversion gesteigert

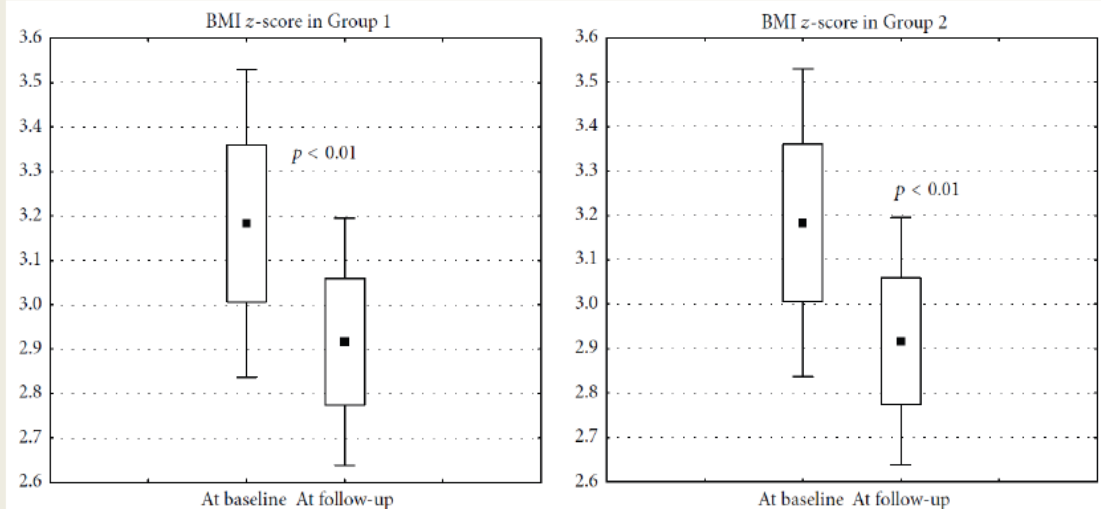


Subklinische Hypothyreose und Adipositas und Thyroxintherapie

BMI nach 12 mon

Interventionsstudie

Interventionsst.+ L-Thyroxin



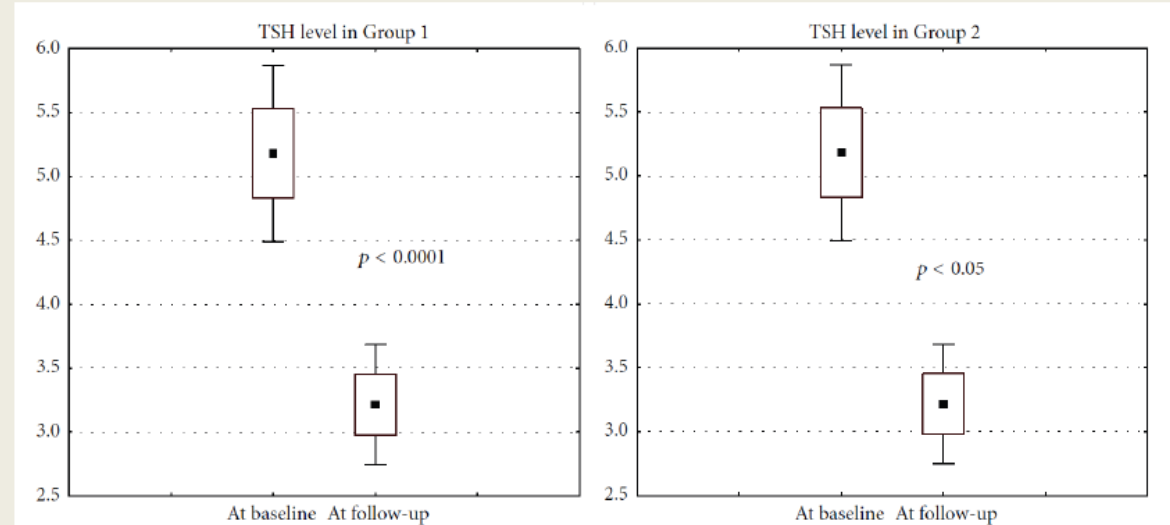
MatusikPet.al 2015,
International Journal of Endocrinology

L-Thyroxintherapie: kein zusätzlicher Effekt auf BMI

TSH Verlauf nach 12 mon

Interventionsstudie

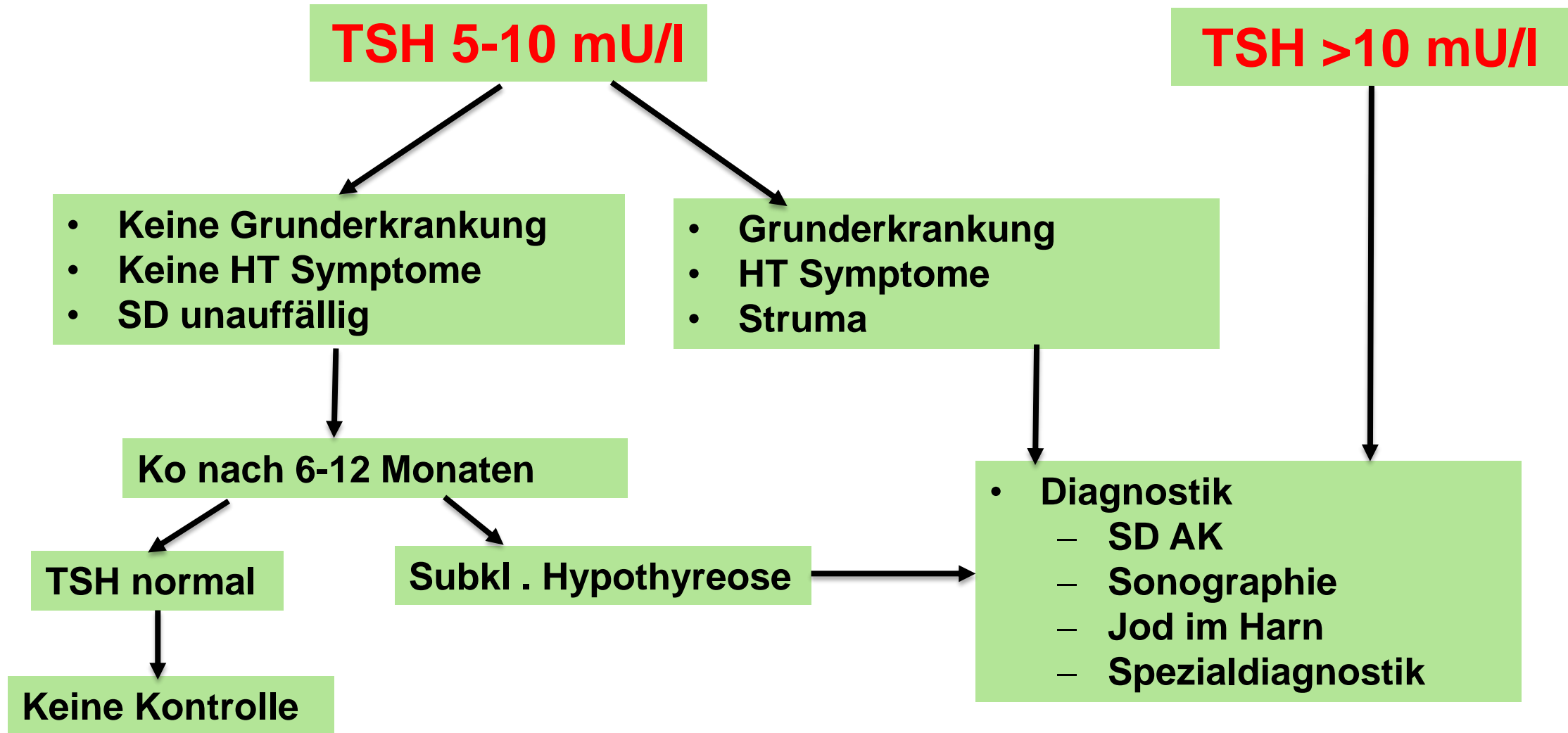
Interventionsst.+ L-Thyroxin



MatusikPet.al 2015,
International Journal of Endocrinology

L-Thyroxintherapie: kein zusätzlicher Effekt auf TSH

Subklinische Hypothyreose - diagnostisches Vorgehen



Subklinische Hypothyreose und Thyroxintherapie?

- **Contra:**

- Hohe Spontanremission >70%
- Outcome auch ohne Therapie gut
- Klinischer Effekt nicht nachgewiesen

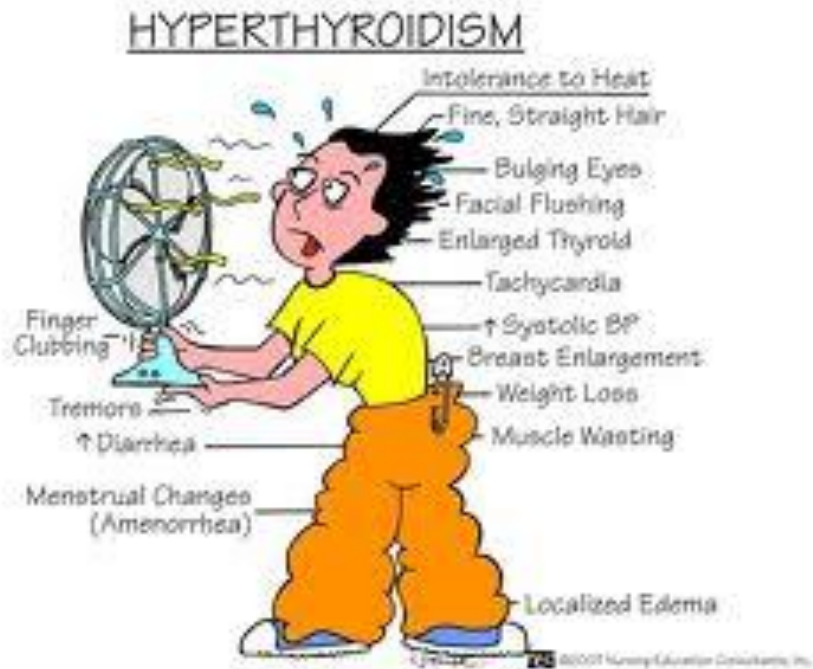
- **Pro:**

- Kein Nachweis eines negativen Therapieeffekts
- Individueller Therapieeffekt beschrieben
- HDL Cholesterin niedriger als in der Vergleichspopulation
- TSH 10-20 mU/L – kaum Daten ohne Therapie

2014 - European Thyroid Assoc. Guidelines:

„At present there is insufficient evidence to recommend treatment in the majority of children with SCH”

Themen



- **Grundlagen**

- Physiologie
- Diagnostik

- **Hypothyreose**

- Conatale Hypothyreose
- Thyreoiditis Hashimoto

- **TSH Erhöhung**

- **Hyperthyreose**

- Morbus Basedow/Autonome Adenome

Symptome - Hyperthyreose

Neugeborene - Säuglinge

- Tachycardie
- Unruhe
- Durchfälle/Erbrechen
- SGA/Unreife
- Akzeleriertes Knochenalter
- Kraniosynostosis



Kinder – Jugendliche

- Tachycardie
- Nervosität, Unruhe
- Gewichtsabnahme
- Ruhetremor
- Diarrhoe
- Konzentrationsstörungen
- Struma
- Endokrine Orbitopathie

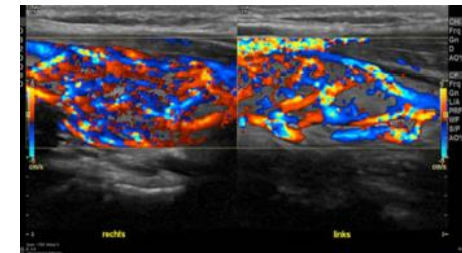
Ursachen und Diagnostik- Hyperthyreose

Neugeborene u. Säuglinge

- **Mb Basedow** der Mutter
 - fT4, fT3, bTSH, TRAK

Kinder und Jugendliche

- **Morbus Basedow**
 - fT4, fT3, bTSH, TRAK
 - Sonographie
- **Autonomes Adenom**
 - fT4, fT3, bTSH, TRAK
 - Sonografie
 - Szintigraphie



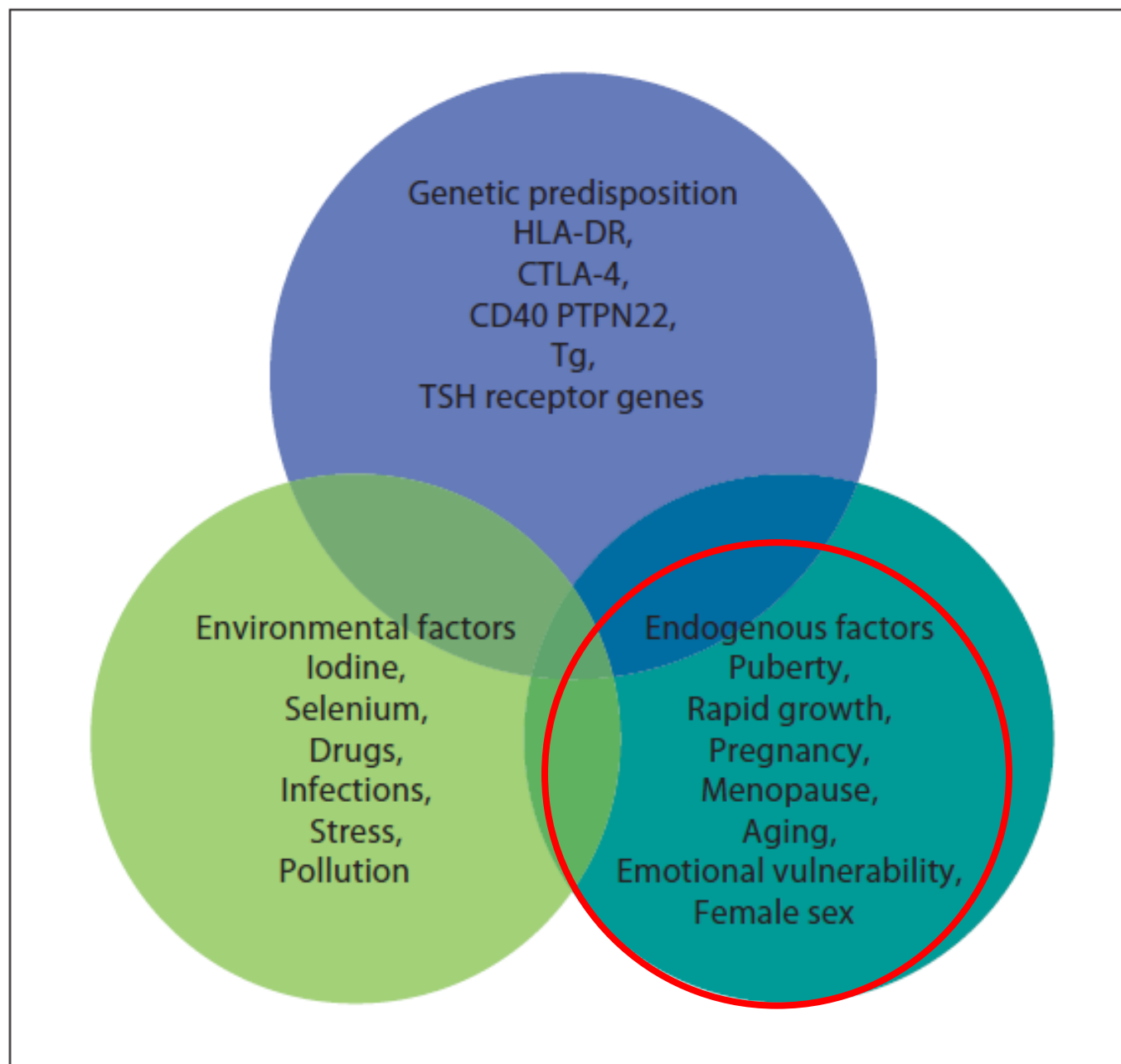
Morbus Basedow

- **Immunthyreopathie**
 - Prävalenz: **1 : 5000**
 - **Normalbevölkerung**: 0,6%
 - **T1D**: 0,5- 1%
 - Häufigste Ursache einer Hyperthyreose im KA
 - Verhältnis weiblich : männlich: **5-8 : 1**
 - Familiäre Häufung
 - Hauptmanifestationsalter: **Pubertät**
 - Endokrine Orbitopathie seltener als bei Erwachsenen



Carl von Basedow

beschrieb **1840** erstmals die Symptome:
Exophthalmus, Kropf, Tachycardie
(**Merseburger Trias**)



Morbus Basedow - Therapie

1.) Medikamentös:

- Thiamazol: 0,3 –0,5 mg/kg/d po
- Carbimazol: 0,2-0,5 (bis 1.0) mg/kg/d
- Propranolol: 0,5 –2 mg/kg/d in 3 ED po
- Propylthiouracil: ist **obsolet** wegen Hepatotoxizität!!

Wenn keine Remission nach 2 - 5 Jahren

2.) Radiojodtherapie

3.) Operation

Literatur

- Zusätzlich zu den angegebenen Literaturstellen
- *Buch: Pediatric Endocrinology; Mark Sperling, Saunders Verlag*
- *Hanley P, Lord K, Bauer A,:* Thyroid disorders in children and adolescent, Review; JAMA Pediatrics 2016: 170: 1008
- *2014 European Thyroid Association: Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children; Eur Thyroid 2014: 3: 76ff*
- *Saranac L: Why is the thyroid so prone to autoimmune*
Hormone Research in Paediatrics 2011: 75: 157 ff
- *Brown R: Autoimmune thyroiditis in childhood; J Clin Res Ped Endo 2013: 5: 45*