Das Kind mit hohem TSH

OA Dr Peter Blümel
peter.bluemel@wienkav.at
G.v.Preyer Kinderspital/SMZ Süd

TSH - Normalwerte bei Kindern

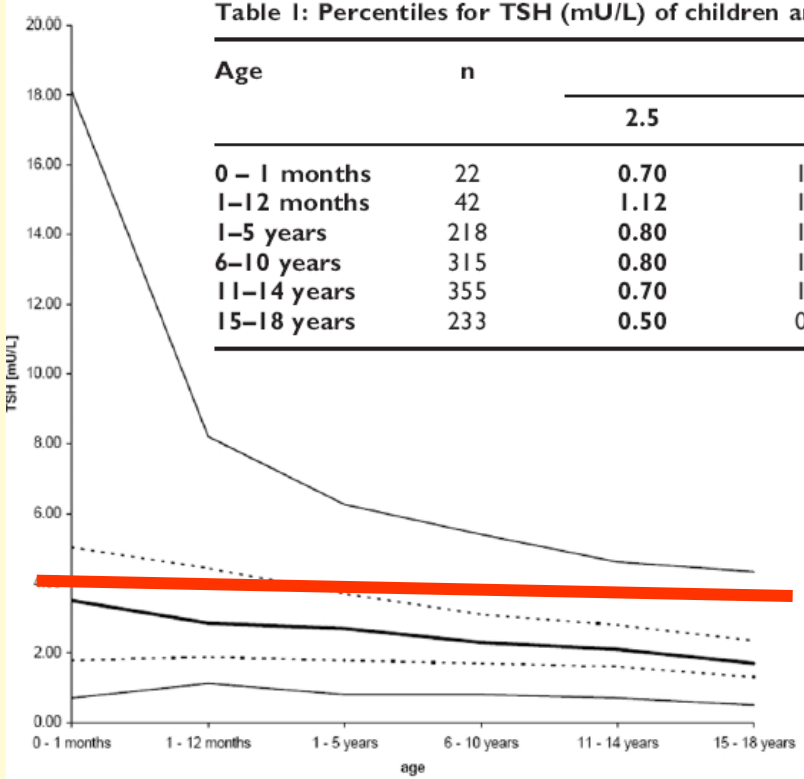


Table 1: Percentiles for TSH (mU/L) of children and adolescents in different age groups

Age	n	percentiles						
		2.5	10	25	**50**	75	90	**97.5**
0 – 1 months	22	**0.70**	1.00	1.78	**3.50**	5.03	9.34	**18.10**
1–12 months	42	**1.12**	1.53	1.88	**2.85**	4.43	6.81	**8.21**
1–5 years	218	**0.80**	1.30	1.78	**2.70**	3.70	4.80	**6.26**
6–10 years	315	**0.80**	1.20	1.70	**2.30**	3.10	3.80	**5.40**
11–14 years	355	**0.70**	1.10	1.60	**2.10**	2.80	3.60	**4.61**
15–18 years	233	**0.50**	0.94	1.30	**1.70**	2.35	3.30	**4.33**

Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study

Klaus Kapelari*[1], Christine Kirchlechner[1], Wolfgang Högler[1],

TSH Werte wie Erwachsene erst nach der Pub.

! Vergleich mit altersgemäßen Normalwerten !

TSH Erhöhung- Differentialdiagnose

häufig

Subklinische Hypothyreose (SCH)

TSH erhöht, fT4/ fT3 normal

neonatal(TSH <20 mU/l): ***Inzidenz 1: 4000***

später(TSH <10 mU/l): ***Prävalenz 1: 30***

primäre Hypothyreose

TSH erhöht, fT4/ fT3 erniedrigt

konnatal: ***Inzidenz 1: 2400***

erworben: ***Prävalenz 1: 735***

seltene andere Ursachen

- SD Hormonresistenz, TSH Adenom

TSH Erhöhung- Konnatale Hypothyreose

Konnatale Hypothyreose ist ein **Notfall**

Ätiologie

- Dysgenesie (Anlagestörung) 80%
- Dyshormonogenese 20%

Rechtzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend

- Therapiebeginn nach 14. LT:
  - kognitive/motor. Entwicklungsstörung
- Klinische Diagnose oft zu spät
  - 33% bis 3.LM, - 66% im ersten LJ

Konnatale Hypothyreose

rechtzeitige Diagnose durch TSH Screening

- Hypothalamus/Hypophysen/SD Achse ab 24 SSW
- SD Funktionsdiagnostik ab Geburt möglich

- **TSH** im Neugeborenenscreening **3.-5. LT**
  >*30 mU/l* = konnatale Hypothyreose ?!

Abklärung/Therapie über Pädiatrie

Therapie: **L-Thyroxin 10-15 µg/kg/d (initial)**

TSH Erhöhung - Erworbene Hypothyreose

Ätiologie

primäre Hypothyreose

Autoimmunthyreoditis (80%)

subacute Thyreoditis

SD Infiltration (Cystinose/Histiocytose)

Medikamente (zB Antikonvulsiva)

St.p. Craniospinale Bestrahlung

Jodmangel

sekundäre Hypothyreose (TSH *nicht* *erhöht)*

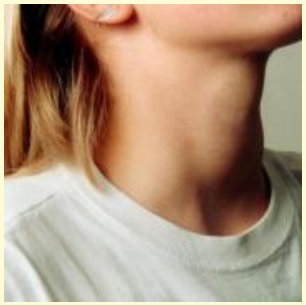
angeborene oder erworbene

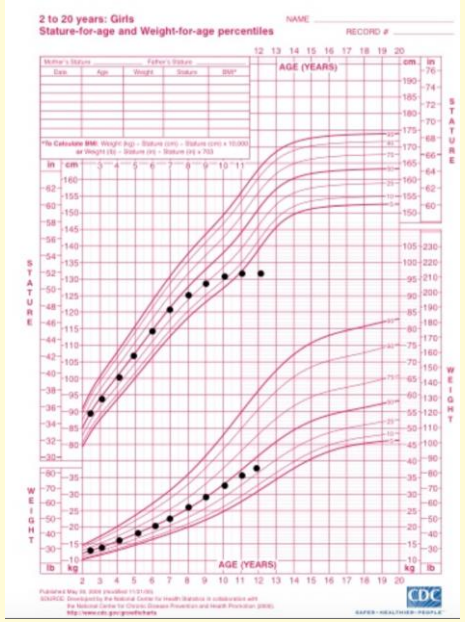
Hypothalamus/Hypophysenveränderung

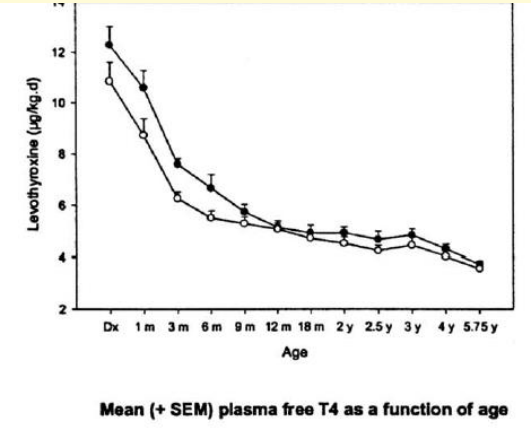
Hypothyreose (Kinder/Jugendliche)

<u>Symptome/ Klinik</u> (oft unspezifisch, schleichend)

- **Müdigkeit /Leistungsknick**
- **Wachstumsverlangsamung**
- Pubertätsverzögerung
- Gewichtszunahme – mäßig (BMI:+1SD 20%, +2SD 7%)
- Kälteempfindlichkeit
- Obstipationsneigung
- Bradykardie/Hypotonie
- MER herabgesetzt
- **Struma > 80%**







<u>Therapie</u>: L –Thyroxin po

- Dosis altersabhängig fallend-

SD PB 2019

TSH Erhöhung bei Kindern

Subklinische Hypothyreose (SCH)

(Latente Hypothyreose – Hyperthyreotropinämie)

- **Häufigkeit**
- **Ätiologie**
- **Klinik**
- **Abklärung**
- **Therapieindikation ?**
- **Verlaufskontrolle**

SCH – Häufigkeit

SCH ist eine häufige Labordiagnose bei Kindern

Kinder >4 a (n=121 052) *(Lazar JCEM 94: 1678–1682, 2009)*

initial

TSH 5 -10 mU/l 2,9 % (TPO-AK 24%)

TSH > 10 mU/l 0,4 % (TPO-AK 60%)

Verlauf nach 5 Jahren ($TSH_{initial}$ 5-10 mU/l)

TSH < 4,5	5-10	> 10
73,6%	25%	1,4%

$TSH_{initial}$ < 10 mU/L (<7,5mU/l)

- **TSH Normalisierung > 70 %**
- **Hypothyreose in 8,4 %**

Idiopathische SCH - Spontanverlauf

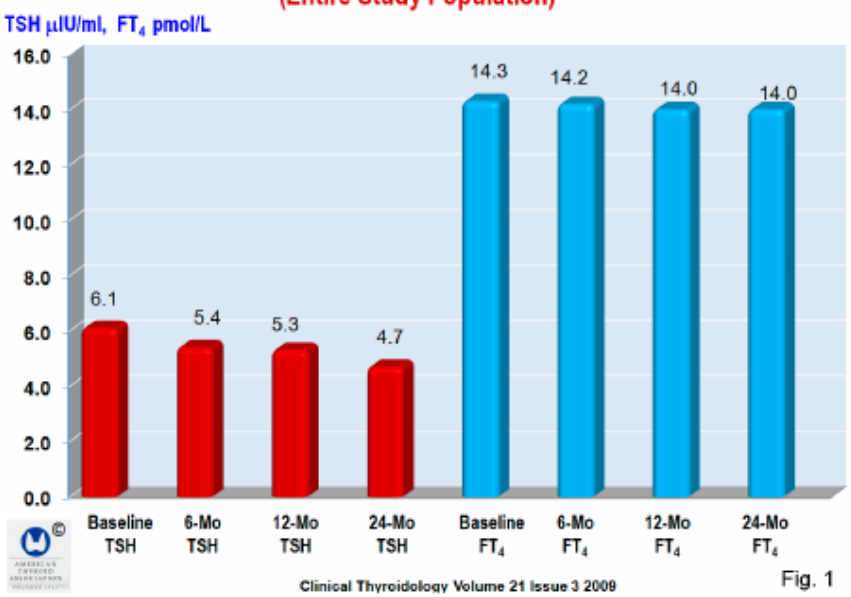


Figure 1. Changes in the average serum TSH and free thyroxine levels during the study period from baseline to 24 months, measured in the entire study population.

n = 92, initial
TSH 5 -10 mU/l, fT4: normal
- **SD Sono normal**
- **SD Auto- AK negativ**

<u>TSH nach 2 Jahren</u>

< 4,4 mU/ l	**41%**
4,5 –10 mU/l	**48%**
> 10 mU/l	**11%**
	(n=2: AIT)

Wasniewska m et al EJE (2009) 160

- **TSH Normalisierung ab 6 mon**
- **Hypothyreose in 11%**

<u>SCH - Verlaufskontrolle indiziert</u>

SCH - Ätiologie

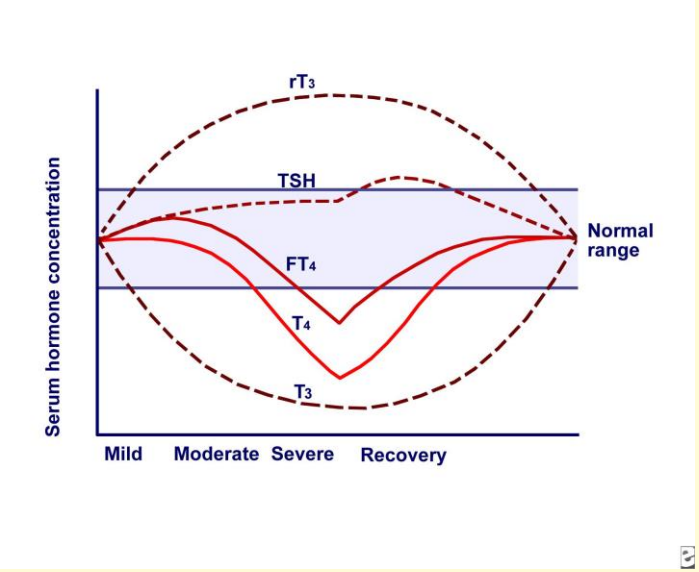
Transiente Form

Rekonvaleszenz nach NTI

Subacute Thyreoditis

Medikamente (zB)

- Carbamazepin
- Valproinsäure
- Phenytoin
- Interferon-alpha
- Amiodaron



„Euthyroid sick syndrome“
= „Non thyroidal illness“

Erstbefund SCH: TSH Kontrolle nach 4-12 Wochen

SCH - Ursachen

Persistierend

Adipositas

Autoimmunthyreopathie

Trisomie 21 und andere Syndrome

Anlagestörung der SD/Hormonsynthesestörung

TSH Rezeptor Mutation

Jodmangel/überschuss
Medikamente

BMT/Strahlentherapie

Haemochromatose (Thalassämie)

n.Kaplowitz P, J Ped Endocrin.2010

SCH bei Adipositas

a) **Hypothyreose** < 0,3% **- selten**
b) **SCH** 10 -23% **- häufig**

Labor

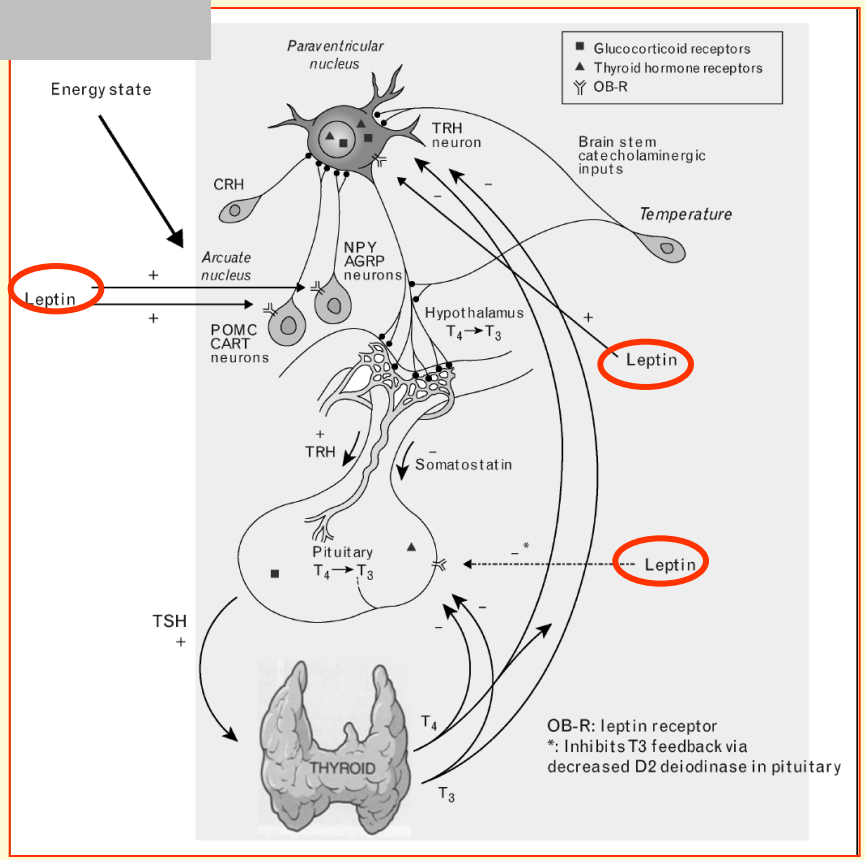
- **TSH erhöht** (bis 7,5mU/l)
- fT4 normal
- **fT3 leicht erhöht**

Ursache: Leptineffekt (zentral)

- TRH Sekretion gesteigert
- fT3 Feedback reduziert

- peripher

- T4/T3 Konversion gesteigert

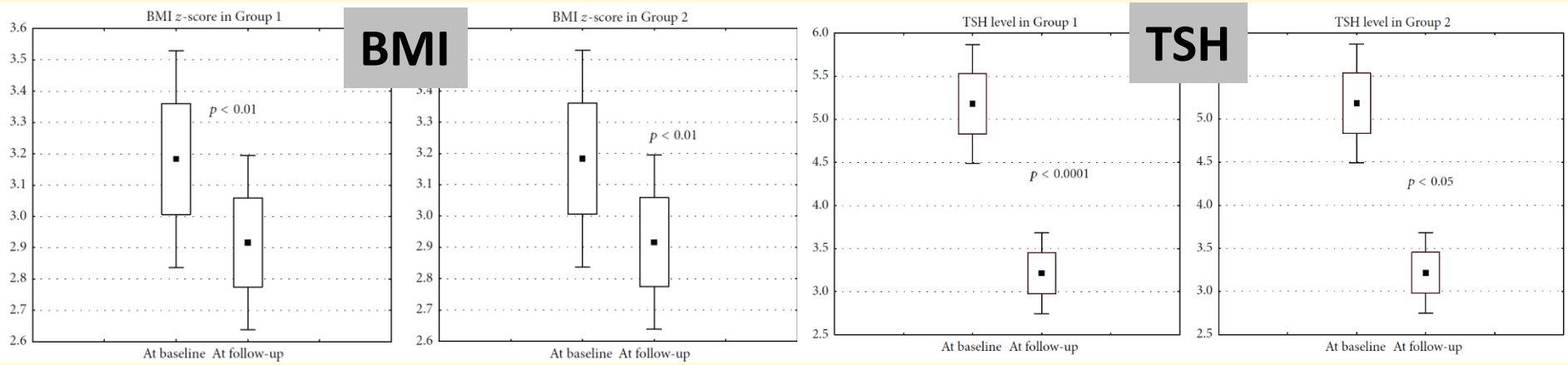


Current Opinion in Pediatrics 2011, 23:415–420

SCH bei Adipositas – SD-Hormontherapie ?

BMI/TSH <u>nach 12 mon Therapie</u>

Diät/Bewegung **+ L-Thyroxin** **Diät/Bewegung** **+ L-Thyroxin**



MatusikPet.al 2015,
International Journal of Endocrinology

L-Thyroxinthp: <u>kein</u> zusätzlicher Effekt auf BMI/TSH

! <u>Keine Indikation für SD Hormon Therapie !</u>

SCH bei AIT

a) SD Funktion bei Erstdiagnose

a) Euthyreose	24 - 40%
b) subklinische Hypothyreose (SCH)	**33 - 40%**
c) Hypothyreose	27 - 43%
d) Hyperthyreose (Hashitoxikose)	3 - 8%

b) SD Funktion 5 Jahre nach <u>Erstdiagnose SCH</u>

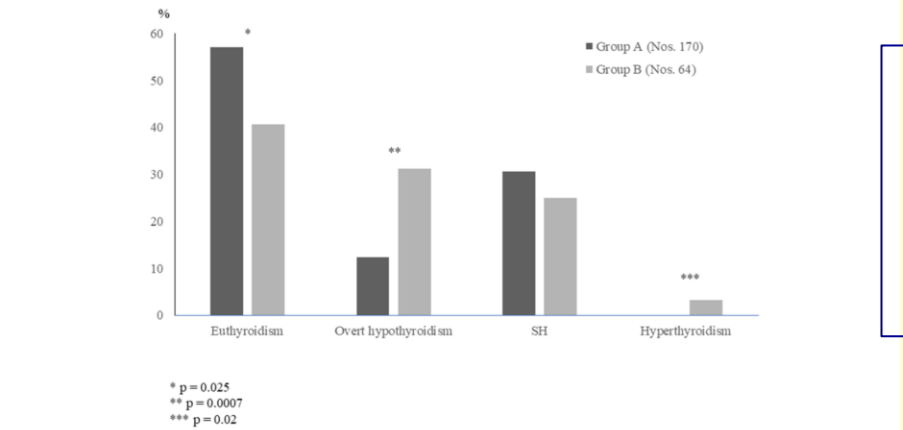


FIGURE 2 | Prevalence (%) of the different biochemical pictures of thyroid function found, at the end of a 5-year follow-up, in two groups of children with Hashimoto's thyroiditis, who had initially presented with either euthyroidism (Group A) or subclinical hypothyroidism SH (Group B) (according to the results of [23] study).

- Euthyreose 40%
- SCH 27%
- **Hypothyreose 33% !**

SCH bei AIT: SD Funktion alle 6 mon

Struma bei AIT

- **Strumahäufigkeit unabhängig von SD Funktion**

Table 1. Characteristics of Children and Adolescents with Chronic Autoimmune Thyroiditis and Response to T_4 Treatment.

	No.	No. with Goiter (%)	Median Thyroid Volume SDS	
			Base Line	Final
All patients	90	61 (68%)	2.8	1.5*
Euthyroid	35	23 (66%)	2.5	1.8*
Subclinical hypothyroidism**	42	29 (69%)	2.8	1.5*
Overt hypothyroidism**	13	9 (69%)	3.1	0.9*

*P<0.01, compared with base line.
**Subclinical hypothyroidism, serum TSH >4.0 mU/L and serum free T_4>0.7 ng/dl (9 pmol/L); overt hypothyroidism, serum TSH >4.0 mU/L, free T_4 ≤0.7 ng/dl (9 pmol/L).

Johan Svensson *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1729–1734.

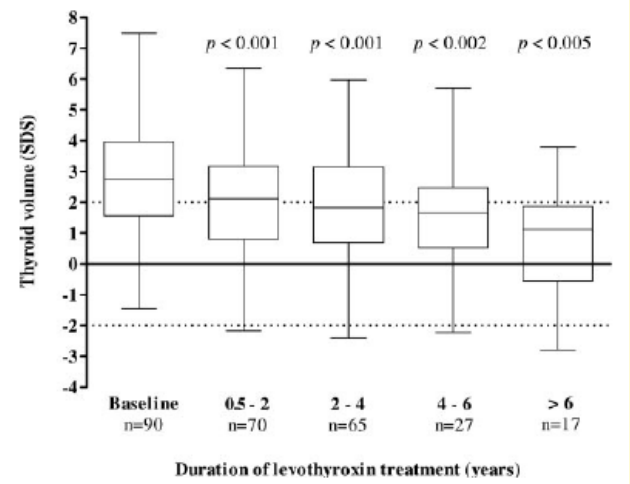


FIG. 2. Thyroid volume SDS at baseline and in subgroups based on duration of levothyroxine treatment. Each patient is represented only once in each group and compared with the baseline investigation. Results are presented as median, range, and interquartile range.

- **L –Thyroxin Therapie reduziert SD Volumen**
  - bei Hypothyreose bester Effekt
  - Erfolg korreliert mit Therapiedauer

Bei AIT mit Struma ist eine L-Thyroxintherapie indiziert

SCH bei Syndromen

Down Syndrom

Neugeb - konnatale Hypothyreose:1,8%
- SCH:25 -32%
- Remission > 70% bis 8.LJ
- Persistenz bei SD AK od Struma

> 8 a - Autoimmunthyreopathie zunehmend
- Hashimoto x 3-5, Basedow x 6

Pseudohypoparathyreodismus (Albright Synd.)

- SCH in 30 % - Hypothyreose in 20%

Williams Syndrom – SCH in 31%

SCH bei Syndromen: SD Funktion alle 6-12 mon

SCH nach neonat.Hyperthyreotropinämie (HT)

Spontanverlauf bei neonataler HT

Persistierende SCH mit 2 a - 60%
mit 5 a - 45%
mit 8 a - 35%

Ursache

- SD Ektopie/Hemihypoplasie
- TSH Rezeptor Mutationen (heterocygot)
- Partielle Iodisationsdefekte

- Trisomie 21
- Pseudohypoparathyreodismus

Ätiologie bei persist.n-HT bis 70% nachweisbar

SCH - Abklärung

Anamnese

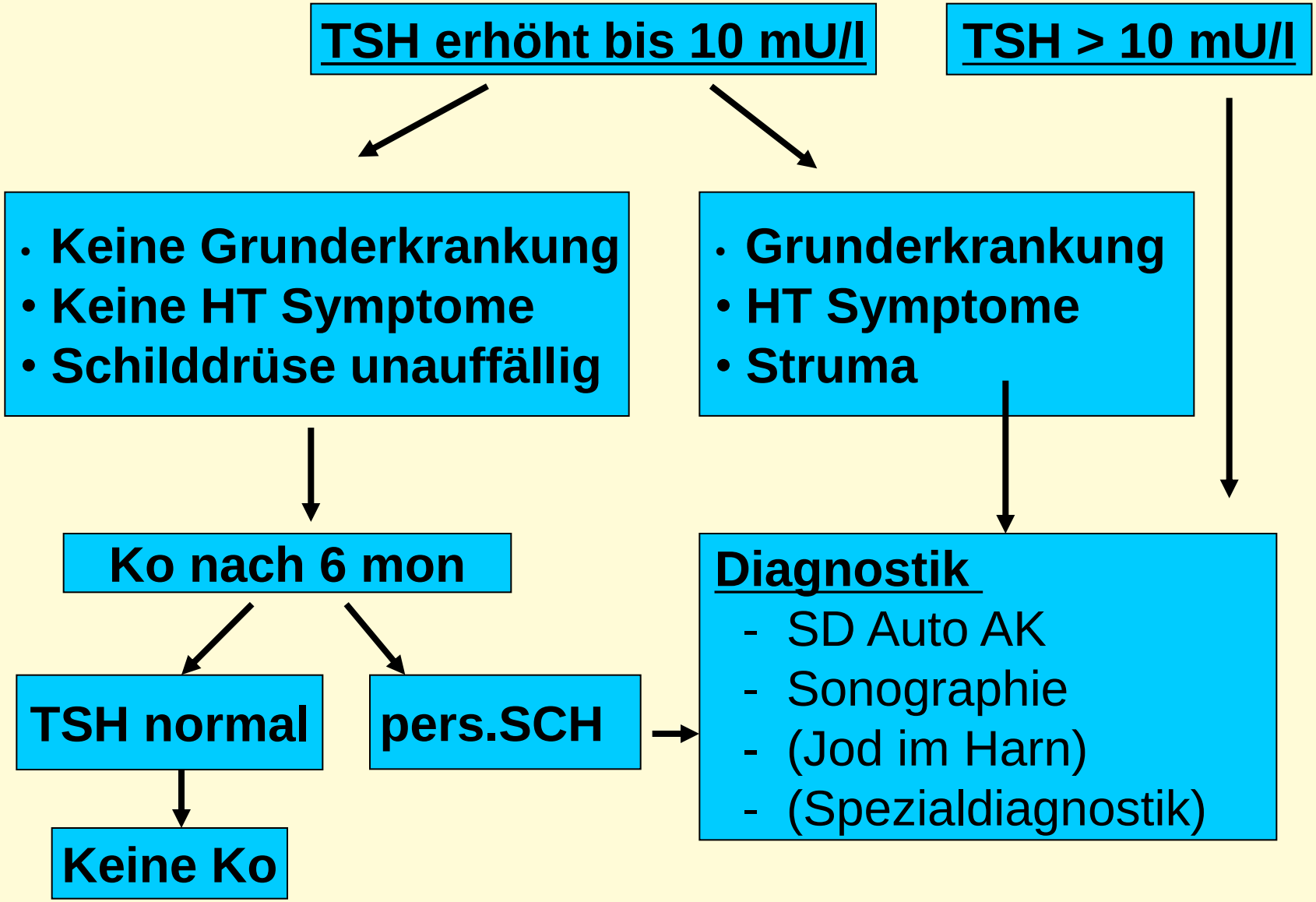
- Neonatalperiode – Hinweise auf HT
- Autoimmunerkrankungen
- familiäre SD Erkrankungen
- Ernährung (Jod?)
- Medikamente

Klinische Untersuchung

- Hypothyreosezeichen
- Adipositas
- Struma
- Syndromhinweise

Diagnostik nach Indikation

SCH – diagnostisches Vorgehen > 4 LW



Subklinische Hypothyreose
Therapienotwendigkeit?

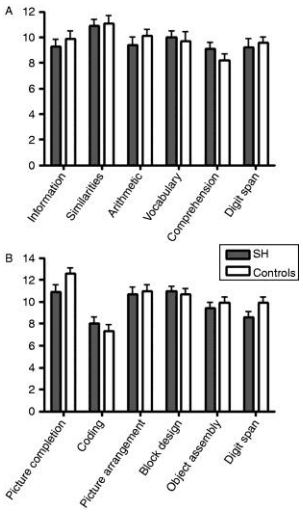
aktuell (2017):

- 24 Studien zu Verlauf/ Klinik/ Labor (longitudinal bis max 9 Jahre)
- 7 Studien mit Intervention (L-Thyroxin bis max 3 Jahre)

SCH – Klinische Daten

- **Größe/ Wachstumsrate** normal
- **Adipositashäufigkeit** nicht erhöht
- **Pubertätsentwicklung** normal

Figure 1 Verbal (A) and performance (B) subtests score of children with persistent SH (aged 4–16 years) compared with the control group (aged 5–16 years).



Cerbone M et al. Eur J Endocrinol 2011;164:591-597

Published by BioScientifica

©2011 by European Society of Endocrinology

- **Neurokognitive Entwicklung** normal
- **Psychosoziale Entwicklung** normal

SCH - Klinische Daten

- **Knochendichte** normal
- **Kardiovaskuläre Risikofaktoren**:
  - **Blutdruck** - positive Korrelation mit TSH
  - **kardial** - Echo: Myocardfunktion niedriger?
  - **Lipide** - normal, Profil „proartherogener“

	SCH	vs Euthyreose	
Triglycerides, mg/dL	67.7 ± 4.0	60.3 ± 3.6	ns
Total-C, mg/dL	161.0 ± 3.9	160.9 ± 3.2	ns
HDL-C, mg/dL	52.6 ± 1.8	62.2 ± 1.8	.003
LDL-C, mg/dL	95.0 ± 3.7	85.9 ± 3.0	ns

Thyroxintherapie bei SCH

- **BMI –** keine Verbesserung
- **neurokognitive Funktion –** kein Einfluss
  (Normalpopulation/Trisomie 21(10.LJ)
- **Wachstumsgeschwindigkeit –** frgl Effekt
  (Trisomie 21: KU + 0,6cm, KL + 2cm)
- **Hypoglykämiefrequenz** - Abnahme bei T1DM?
- **Herz** - Echoparamter wie Vergleichspopulation
- **Lipidprofil** - Verbesserung möglich

SCH – Thyroxintherapie?- Empfehlungen

2014 - European Thyroid Assoc. Guidelines:

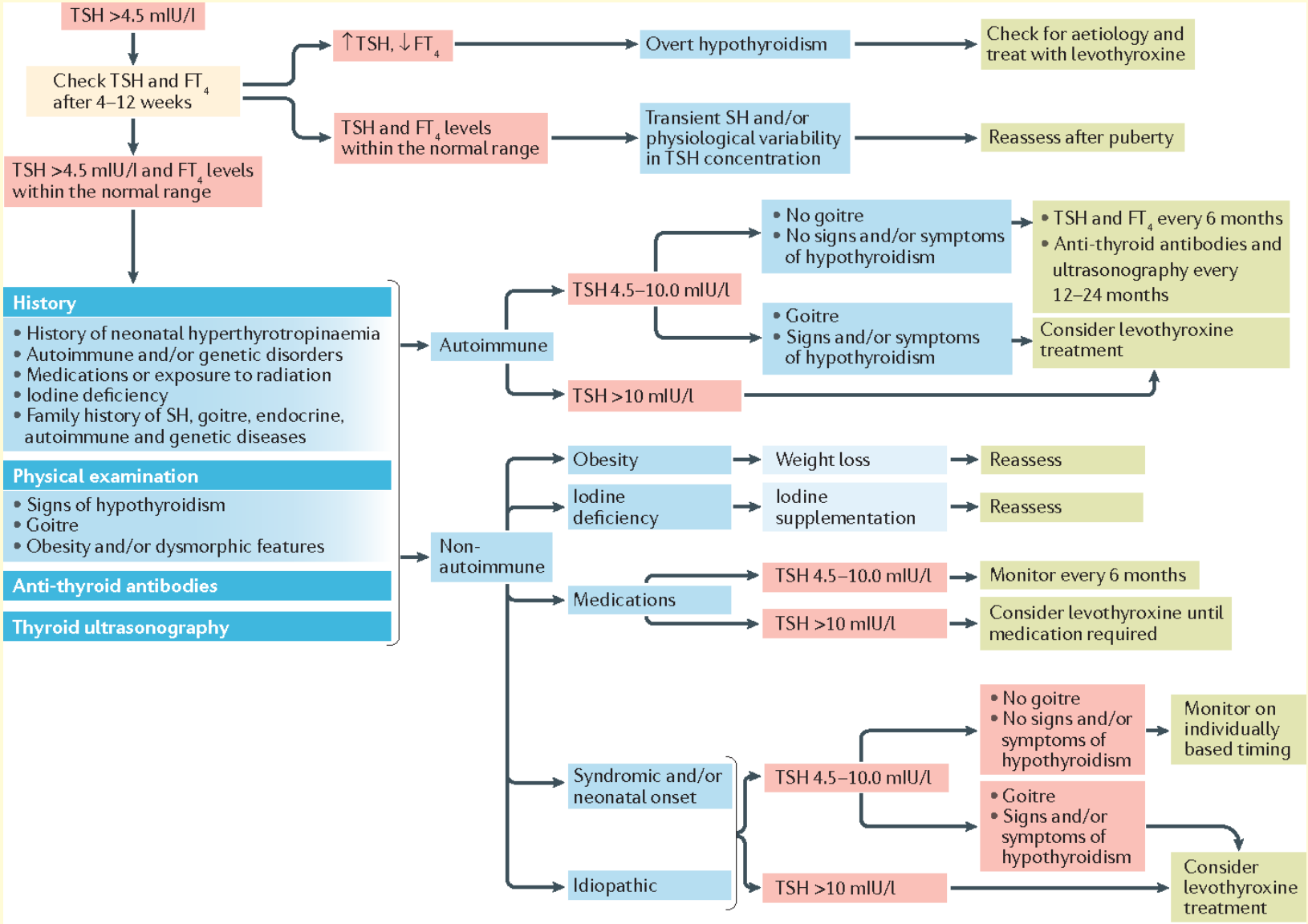
„ At present there is insufficient evidence to recommend treatment in the majority of children with SCH”

<u>TSH 5 -10 mU/l</u>: L-T4 Thp Indikation

- Struma bei AIT
- Hypothyreosesymptome
- individuelle Indikation

<u>TSH > 10 mU/l</u>: L-T4 Therapie empfohlen

SCH – Diagnose und Therapie



Salerno M et al: *Nature Reviews Endocrinology* Volume 12,734–746 (2016)

Danke für
ihre Aufmerksamkeit