



Titel:	Kongenit hypothyreose
Forfattergruppe:	Vinni Faber Rasmussen, Ann-Margrethe Rønholt Christensen, Malene Søborg Heidemann, Charlotte Ehlers Thomsen, Maja Carsting Bjerrum
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Vinni Faber Rasmussen
Tovholders navn og mail:	Vinni Faber Rasmussen, vinnra@rm.dk

Kongenit hypothyreose

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	1
Behandling	4
Monitorering	6
Diagnosekoder	7
Referencer	7
Interessekonflikter	7
Appendiks	8

Resume

Kongenit hypothyreose (KH) kan inddeles i primær, transient eller central afhængig af den udløsende årsag. Ubehandlet er KH en alvorlig sygdom med livslange følger. Tidlig initiering af behandling forebygger irreversible neurologiske følger og optimerer barnets udvikling, hvorfor tidlig diagnostik er vigtig. Undersøgelse for primær KH indgår i hælprøven.

Levothyroxin (L-T4)-behandling skal opstartes så hurtigt som muligt og senest 2 uger efter fødslen. Flowchart i denne instruks (Figur 1) viser, hvordan behandling skal opstartes afhængig af testsvar fra hælprøven.

Baggrund

Kongenit hypothyreose (KH) er den hyppigste medfødte endokrinologiske sygdom. KH forekommer hyppigere hos piger end drenge (2:1). Årsagerne til KH inddeles i:

- 1) Primære med abnormaliteter i gl. thyroidea
 - a. dysgenesi (80-85%)
 - i. 35-40%: agenesi af gl. thyroidea (98% sporadisk, 2% genetisk)
 - ii. 30-45% ektopisk placering
 - iii. Ca. 15 %: hypoplasi
 - b. dyshormonogenese (10-15% genetisk betinget)
- 2) Transient hypothyreose
 - a. TSH-receptorblokerende antistoffer
 - b. Tranplacental passage af antithyroide farmaka
 - c. Akut sygdom
 - d. Jodinsufficiens hos mor
 - e. Præmaturitet GA < 32

3) Centralt hypothyreose

a. Hypofyseinsufficiens

Incidensen af de forskellige typer af KH afhænger af screeningsstrategien, men baseret på data fra forskellige screeningsprogrammer, er incidensen af primær KH et sted mellem 1:3000 og 1:2000. Transient hypothyreose forekommer hyppigere hos præmature (incidens 1:1114) end hos mature børn. Den højeste rapporterede incidens af central KH er 1:16.000, men generelt er denne tilstand sjælden.

I neonatalperioden er symptomerne på KH uspecifikke og diskrete, hvorfor Statens Serums Institut i Danmark siden 1977 har screenet for primær KH i hælprøven (PKU-prøven). Der er høj evidens for at indføre screening, da tidlig diagnosticering og initiering af behandling forebygger irreversible neurologiske følger og optimerer barnets udvikling.

Ved screeningen i Danmark bestemmes TSH-niveauet i blodet; jo højere TSH-niveau, des større risiko er der for, at barnet har KH.

Tolkning af hælprøven:

- TSH-niveau > 20 mU/l: prøven er positiv og barnet skal akut udredes på en børneafdeling.

Vær opmærksom på følgende:

- Børn med øget risiko for falsk negativ neonatal screening, f.eks. præmature, børn med lav fødselsvægt, og syge børn: fornyet screening bør foretages, når de er 10-14 dage gamle.
- Nyfødte med central hypothyreose genererer ikke et TSH-respons, og disse børn vil derfor ikke blive fanget ved screening. Denne tilstand mistænkes ved en kombination af lavt til lavt-normalt frit T4-estimat og uforholdsmæssigt lavt serum TSH. Derudover vil central hypothyreose ofte være kombineret med andre hypofyseudfald, hvilket der biokemisk må screenes for.

OBS om barnet har fået taget hælprøve.

Symptomer og objektive fund og undersøgelser

Anamnese

- Dispositioner
 - o Maternel thyroideasygdom
 - Spørg ind til om moderen tidligere er blevet opereret for eller har modtaget radioidbehandling pga. problemer med sin skjoldbruskkirtel.
 - Spørg ind til om moderen får antithyroid behandling (præparat og dosis)
 - Spørg ind til om mor har målbare TRAb-antistoffer (følg lokal instruks)

Symptomer og objektive fund hos den nyfødte

- Debut
 - o Ingen symptomer
 - o I løbet af måneder
- Uspecifikke symptomer såsom
 - o manglende spiselyst
 - o vægtstagnation
 - o prolongeret ikterus
- Med tiden

- navlebrok, tør hud, stor tunge, hæs stemme, lav hårgrænse, hypotoni og forsinket knoglemodning med sen lukning af fontanellerne
- Fra 2-3 månedersalderen
 - Forsinket vækst og udvikling

3-15% af børn med KH har medfødte misdannelser/malformationer og/eller kan have et syndrom/kromosomabnormaliteter (se eksempler under differentialdiagnoser).

I et finsk studie (cases med KH, n=438) beskrives signifikant større forekomst af medfødte malformationer i det cirkulatoriske og muskuloskeletale system sammenlignet med raske kontroller (n=835). Derimod var der ikke øget forekomst af medfødte malformationer i urinvejssystemet og i ansigtet (inkl. øjne, øre, gane) hos børn med KH sammenlignet med de raske kontroller.

Rutinemæssig screening for medfødte malformationer hos børn med KH anbefales ikke, medmindre der er symptomer eller kliniske fund, der skaber en mistanke om dette.

Biokemi

- TSH, frit T4 og thyroglobulin

Billeddiagnostik

UL scanning og evt. scintigrafi anvendes begge i udredningen, men bør aldrig forsinke opstart af behandling af børn med forhøjet TSH.

UL-scanning

Belyser morfologien og beliggenheden af glandula thyroidea. Operatørafhængig.

Scintigrafi

Thyroideaskintigrafi (^{99m}Tc -Pertecnetat) giver lille stråledosis (ca 0,04 mSv) og kan overvejes ved usikre UL-fund eller ved agenesi med fund af positiv thyroglobulin. Bør konfereres med pædiatrisk endokrinolog.

Skintigrafien belyser thyroideafunktionen, da den viser optagelsen af isotop i thyrocytterne. Den kan derfor identificere ektopisk thyroideavæv. En faldgrube ved scintigrafi er manglende isotop-optagelse på trods af tilstedeværelse af skjoldbruskkirtelvæv. Dette kan fx skyldes TSH-suppression på tidspunktet for scintigrafien, hvilket er årsagen til at en scintigrafi skal udføres senest syv dage efter påbegyndt levothyroxinbehandling. Andre årsager til manglende isotop-optagelse inkluderer tidligere jodeksponering, maternelle blokerende TSH-receptorantistoffer og mutationer i gener, der påvirker jodoptagelse eller TSH-receptoren.

Genetik

Udføres ved familiær ophobning (KH hos søskende eller forældre) eller i visse tilfælde for at afklare ætiologien. Genetiske undersøgelser bør konfereres med børneafdelingens endokrinolog i samråd med klinisk genetisk afdeling.

Differentialdiagnoser

Hos nyfødte kan de uspecifikke symptomer (manglende spiselyst, vægtstagnation og prolongeret ikterus) skyldes andre årsager. Der henvises til neonatologiudvalgets instrukser.

Tilstande, hvor hypothyreose kan forekomme i en tidlig alder og/eller senere i barndommen:

- Pendred-syndrom: Sensorineuralt høretab og KH, men oftest ses først struma og senere målbar hypothyreose.

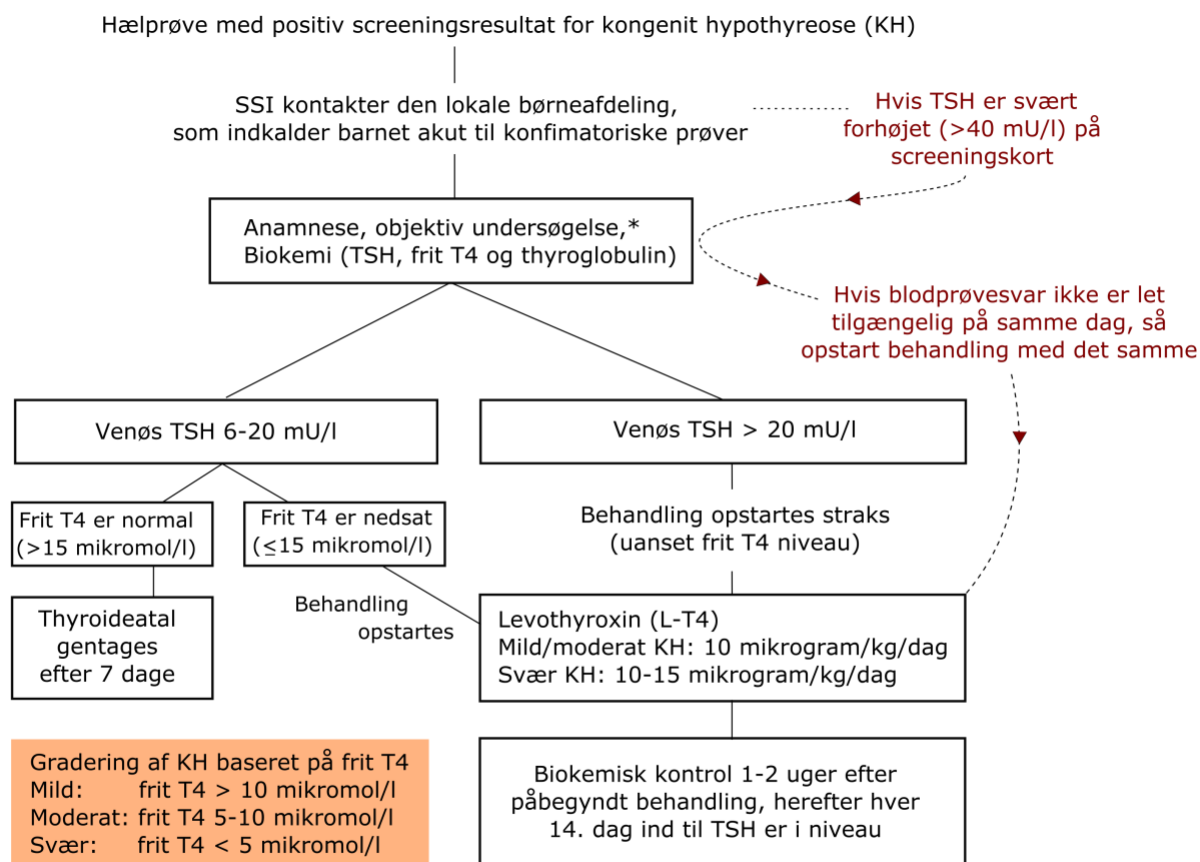
- Down syndrom: Der kan forekomme behandlingskrævende hypothyreose allerede i første leveår og/eller senere i barndommen. Bør biokemisk screenes (TSH og T4) hyppigt jf. lokale instrukser.
- Pseudohypoparathyroidisme type 1a: TSH-resistens på grund af mutation i GNAS, som TSH-receptoren kobler med. Andre symptomer: hypocalcæmi, lille højde, bradydaktyli, subkutane kalcifikationer, overvægt, rundt ansigt, +/- forsinket psykomotorisk udvikling.
- Prader-Willi Syndrom: ca. 10% af disse børn udvikler central hypothyreose. Bør biokemisk screenes minimum hvert halve år (obs at TSH ikke alene kan bruges som screening – frit T4 skal medtages).
- Andre syndromer fx 22q11.2-deletionssyndrom.

Hashimotos thyreoiditis, som er en autoimmun sygdom, kan i sjældne tilfælde påvirke nyfødte, men det er ikke den hyppigste årsag til medfødt lavt stofskifte.

Behandling

Levothyroxin (L-T4)-behandling skal opstartes så hurtigt som muligt og senest to uger efter fødslen.

Flowchart (Figur 1) viser, hvordan og hvornår behandling skal opstartes afhængig af testsvar fra hælprøven. Der foreligger europæisk konsensus om disse biokemiske grænser baseret på høj grad af evidens.



*UL-scanning og evt. skintigrafi bestilles også som del af udredningen, men det må aldrig forsinke opstart af behandling

Figur 1. Flowchart over udredning og behandling ved nydiagnosticeret kongenit hypothyreose.

Gradering af KH baseret på frit T4

- Mild: frit T4 > 10 mikromol/l
- Moderat: frit T4 på mellem 5-10 mikromol/l
- Svær: frit T4 < 5 mikromol/l

L-T4 markedsføres som Euthyrox® (25, 50, 100 mikrogram) med delekærv og Eltroxin® (50, 100 mikrogram).

Initialdosis af L-T4, primær KH

- Mature børn
 - o Mild/moderat KH: 10 mikrogram/kg/dag
 - o Svær KH: 10-15 mikrogram/kg/dag
- Præmature børn:
 - o 10-15 mikrogram/kg/dag (jo sværere grad, jo højere dosis vælges)

Initial dosis af L-T4, central KH*

- Mature børn:
Anbefalet dosis ved central KH er også 10-15 mikrogram/kg/dag, undtagen i mildere former, hvor anbefalingen er at starte med en lavere dosis (5-10 mikrogram/kg/dag) for at undgå overbehandling.
- Præmature børn:
Ved mistanke om central KH er anbefalet dosis 5-10 mikrogram/kg/dag, og når diagnosen endeligt er stillet, beskriver noget litteratur en lavere dosis (1-2 mikrogram/kg/dag), men dosis justeres primært i forhold til niveauerne af TSH og frit T4.

***OBS:** Ved mistanke om central KH (lav til lav-normalt frit T4, og lav, normal eller mildt eleveret TSH) og dermed risiko for hypofyseinsufficiens skal binyrebarkinsufficiens først være afklaret og evt. binyrebarkhormon behandling iværksat før opstart af L-T4-behandling.

Anbefalinger i forhold til administration:

L-T4 bør administreres opløst i lidt vand f.eks. i en 2 ml sprøjte.

Farmaceutisk fremstillet flydende L-T4 bør ikke anvendes pga. inhomogenitet i opløsningen.

I modsætning til voksne, så kan L-T4 hos nyfødte, børn og unge godt gives sammen med mad (dog med undgåelse af samtidig indtag af soyaprotein og vegetabiliske fibre).

Det er vigtigt at sikre god compliance og at L-T4 administreres på samme tidspunkt hver dag.

Dosisbehovet for at opnå normalt TSH og normal frit T4 er afhængig af alder og er gennemsnitligt:

- 6 mdr: 5,0 mikrogram/kg/dag
- 5 år: 3,3 mikrogram/kg/dag
- 12 år: 2,15 mikrogram/kg/dag

Børn med ektopi og agenesi har størst levothyroxinbehov.

Der foreligger ikke evidens for T3-behandling af børn.

Særligt for præmature

Hos præmature findes en separat tilstand, som kaldes ”transient hypothyreose hos præmature”, som ses hos børn født før gestationsalder (GA) 37 uger. Her vil niveauerne af T3 og T4 være lave, da hypothalamus-hypofyse-gl.thyreoida-aksen ikke er færdigudviklet. Nuværende guidelines



anbefaler ikke specifikt at behandle ”transient hypothyreose hos præmature”, medmindre TSH er eleveret. Men da det kan være svært at skelne tilstanden med sikkerhed fra de øvrige tilstande af KH, anbefales opstart af behandling, hvorefter tilstanden kan reevalueres ved 6-måneders-alderen. Bemærk, at lav og ekstrem lav fødselsvægt hos præmature kan medføre forsinket elevation af TSH (atypisk hypothyroidisme).

Monitorering

Hyppighed af biokemiske kontroller og ambulante besøg:

Thyroideatallene (TSH, frit T4) skal kontrolleres 1-2 uger efter opstart af L-T4-behandling. Efterfølgende biokemiske kontroller skal ske hver 2. uge indtil komplet normalisering af TSH. Derefter anbefales biokemiske kontroller med 1-3 måneders mellemrum. Generelt anbefales tæt kontrol ind til 1-års-alderen, hvorfor der kan være behov for at kontrollere tallene i den hyppige ende, dvs. med 4-6 ugers mellemrum.

I alderen 1-3 år anbefales biokemisk kontrol hver 2.-4. måned. Derefter kan de biokemiske kontroller foretages med 3 til 6 måneders intervaller ind til barnet/den unge er fuldvoksen. De ambulante kontrolbesøg kan tilpasses efter behov (ofte mellem 2-4 besøg pr. år), men det er vigtigt at sikre normal vækst og god compliance. Der kan være behov for ekstra biokemiske screeninger imellem de ambulante besøg.

Det anbefales, at blodprøverne tages inden barnet får medicin eller minimum 4 timer efter. Men da steady state først opnås efter flere uger, er dette ikke afgørende for at blodprøvernes værdi kan benyttes.

Monitorering af behandling

Biokemisk tilstræbes frit T4-niveau i øverste halvdel af referenceområdet og med samtidig normalt alderskorrigeret TSH-niveau.

Se appendix for alderskorrigerede referenceintervaller for TSH og T4.

Hvis TSH ligger inden for det aldersspecifikke referenceinterval, og frit T4 ligger højere end referenceintervallet, er det ok at bibeholde samme dosis af L-T4.

Dosisjustering af L-T4 per gang: grovregel 10% ændring per uge (men afhænger af TSH værdi).

Steady state opnås 4-6 uger efter ændring af dosis af Euthyrox, hvorfor blodprøver anbefales at tages tidligst efter 4 uger.

Reevaluering

Ved uafklaret årsag til barnets KH og glandula thyroidea in situ, anbefales reevaluering i 2-3-årsalderen, da op til 40% af disse børn har transient KH, og behandlingen i så fald kan stoppe.

Ved ikke-permanent KH og glandula thyroidea in situ og behandling med mindre end 3 mikrogram/kg/dag **ved alder 6 måneder**: reevaluering kan ske på dette tidspunkt.

Metode til reevaluering:

Levothyroxindosis reduceres med ca. 30% i tre uger med efterfølgende biokemisk kontrol (TSH, frit T4). Der anbefales langsom udtrapning. Stiger TSH-niveau til > 10 mU/l er diagnosen KH bekræftet

- overvej da fornyet UL-scanning og genetisk test. Alternativt reduceres yderligere i ca. tre uger, hvorefter biokemisk kontrol gentages.

Prognose

Hurtig normalisering af TSH og relativ høj T4 det første år giver de bedste neurologiske resultater. Velbehandlede børn med KH (uden syndromer) får normal vækst, pubertet og fertilitet.

Diagnosekoder

DE031C Medfødt hypothyroidisme UNS

Referencer

van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419. doi:10.1089/thy.2020.0333

Leunbach TL, Christensen PS, Kristensen K. Incidensen af kongenit hypothyreose er stigende. *Ugeskr Læger* 2017;179:V11160859.

Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Koosha A, Mehrabi Y, Aghang N, Soori H. Congenital Hypothyroidism: Optimal Initial Dosage and Time of Initiation of Treatment: A Systematic Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2016 Jun 14;14(3):e36080. doi: 10.5812/ijem.36080. PMID: 27942261; PMCID: PMC5136456.

Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns - The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 18;13:860862. doi: 10.3389/fendo.2022.860862. PMID: 35370986; PMCID: PMC8972126.

<https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4846>

Danner E, Jääskeläinen J, Niuro L, Huopio H, Niinikoski H, Viikari L, Kero J, Sund R. Comorbidity in Congenital Hypothyroidism-A Nationwide, Population-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Nov 17;108(12):e1695-e1701. doi: 10.1210/clinem/dgad334. PMID: 37279943; PMCID: PMC10655533.

A.S. Paul van Trotsenburg, Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 34, Issue 4, 2020, 101437, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101437>.

van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, Bisschop PH. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review. *Thyroid*. 2018 Feb;28(2):257-264. doi: 10.1089/thy.2017.0413. PMID: 29325496.

Interessekonflikter

Forfattere af instruksen har på deres lokale afdelinger været inviteret med til European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) konference af Novo Nordisk.



Appendiks

Alderskorrigerede referencer for stofskiftetal for mature børn

Generelt skal man være opmærksom på de forskellige analyse- og måleprincipper og apparatur, som anvendes lokalt. Det anbefales at kontakte den lokale afdeling for blodprøver og biokemi for afklaring om referenceintervaller.

TSH

Analyseprincip: Sandwich immunometrisk metode

Måleprincip: Kemiluminometrisk måling

Apparatur: Atellica IM

Aldersgruppe	Referenceinterval	Enhed
0 dage – 6 dage	0,700-20,00	$\times 10^{-3}$ int.enh./l
6 dage – 3 måneder	0,700-12,70	$\times 10^{-3}$ int.enh./l
3 måneder - 1 år	0,700-8,90	$\times 10^{-3}$ int.enh./l
1 år – 18 år	0,600-4,50	$\times 10^{-3}$ int.enh./l

P-Thyroxin frit (frit T4)

Analyseprincip: ECLIA

Måleprincip: ECLIA

Apparatur: Cobas 8000

Aldersgruppe	Referenceinterval	Enhed
0 dage – 6 dage	11,0-32,0	pmol/l
6 dage – 1 år	12,0-27,0	pmol/l
1 år – 6 år	12,0-23,0	pmol/l
6 år -11 år	13,0-22,0	pmol/l
11 år – 20 år	13,0-21,0	pmol/l

P-Triiodthyronin frit (frit T3)

Analyseprincip: ECLIA

Måleprincip: ECLIA

Apparatur: Cobas 8000

Aldersgruppe	Referenceinterval	Enhed
0 dage – 6 dage	2,7-10,0	pmol/l
6 dage – 3 måneder	3,0-9,3	pmol/l
3 måneder - 1 år	3,3-9,0	pmol/l
1 år - 6 år	3,7-8,5	pmol/l
6 år -11 år	3,9-8,0	pmol/l
11 år – 20 år	3,9-7,7	pmol/l

P-Thyroglobulin

Der findes ikke specifikke referencer for børn for thyroglobulin, men referenceintervallet for voksne er $< 60 \mu\text{g/l}$ (analyse- og måleprincip ECLIA, apparatur COBAS 8000)

Kilde: Analysefortegnelsen, AUH

Alderskorrigerede referencer for stofskiftetal for præmature børn

Det har ikke været muligt at finde publicerede referencer for stofskiftetallene baseret på danske præmature børn.

Der henvises til følgende litteratur på hhv. en større kinesisk population (referenceintervaller for frit T3, frit T4 og TSH) og en større amerikansk population (referenceintervaller for frit T4 og TSH):

- 1) Xin Lin, Li-juan Zheng, Hai-bo Li, Chang-Yi Yang. Reference intervals for preterm thyroid function during the fifth to seventh day of life. *Clinical Biochemistry* 95, 54-59 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.05.014>.
- 2) Ziegler, G.M., Slaughter, J.L., Chaudhari, M. *et al.* Preterm to term infant postmenstrual age reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Pediatr Res* 91, 1130–1135 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01838-3>

Total T4 og T3 for aldersgruppen 0-1 måned (ikke specifikt for præmature):

Analyseprincip: Kompetitiv immunometrisk metode

Måleprincip: Kemiluminometrisk måling

Apparatur: Atellica IM

P-Thyroxin [T4] for 0 til 1 måned: 65-240 nmol/l

P-Triiodthyronin [T3] for 0 til 1 måned: 1,11-4,5 nmol/l

Kilde: Analysefortegnelsen, AUH