

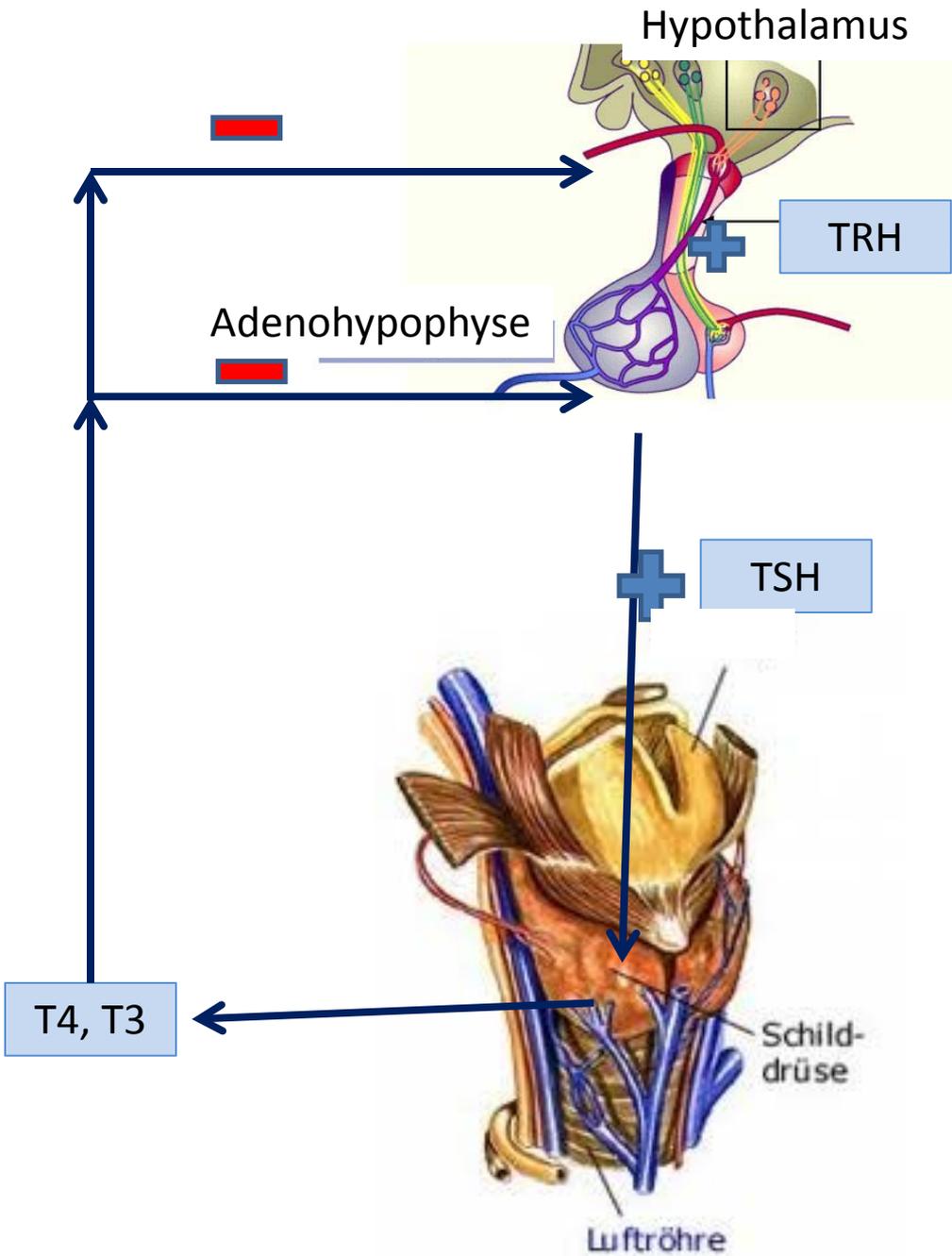
Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter

Journée de la médecine scolaire 21.12.16

Dr. Marianne Becker

DECCP, Kannerklinik, Centre hospitalier de Luxembourg





Schilddrüse



Wirkung des Schilddrüsenhormons

	Hypothyreose	Hyperthyreose
Gewicht	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme
Wachstum	Verlangsamung	Beschleunigung
Herz	Bradykardie	Tachykardie
Haut	Kalt, trocken, rauh	Heiß, feucht, zart
Nervensystem	Hyporeflexie Müdigkeit	Hyperreflexie, Tremor Nervosität
Verdauung	Konstipation	Durchfall

Auffällige Untersuchungsbefunde der Schilddrüse:

- Struma



WHO-Gradeinteilung:

Grad 0: keine Struma sichtbar oder tastbar

Grad 1: tastbare Struma

a) nicht sichtbar

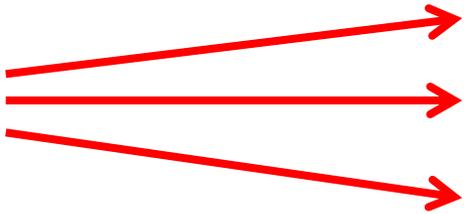
b) bei Reklination sichtbar

Grad 2: bei normaler Kopfhaltung sichtbar

Grad 3: sehr groß, aus großer Entfernung sichtbar

Ursachen einer Struma

Schilddrüsenfunktion:

- Thyreoiditis  hyperthyreot
euthyreot
hypothyreot
- Jodmangelstruma  euthyreot
hypothyreot
- Hereditäre euthyreote Struma  euthyreot
- Kongenitale Hypothyreose
bei Hormonsynthesedefekt  hypothyreot

Weitere Diagnostik:

- Blutentnahme: TSH, freies T4, TPO- und Transglutaminase-AK
- Ultraschall
- Ggf. noch Iod/Crea im Urin
- Ggf. noch TRAK



Weitere Fragen:

- Schilddrüsenerkrankungen in der Familie?
- Müdigkeit? Gewichtszunahme? Konstipation?
Haarausfall? Unregelmäßige/ausbleibende
Menses? Kälteintoleranz?
- Nervosität? Verhaltensauffälligkeit?
Schlafstörungen? Durchfall? Nykturie?
Gewichtsverlust? Wärmeintoleranz?
- Medikamenteneinnahme?
- Vegane Ernährung?
- Hörvermögen?

Körperliche Untersuchung:

- Größen- und Gewichtsverlauf
- Blutdruck, Herzfrequenz
- Muskeleigenreflexe

1. Fallvorstellung - Anamnese

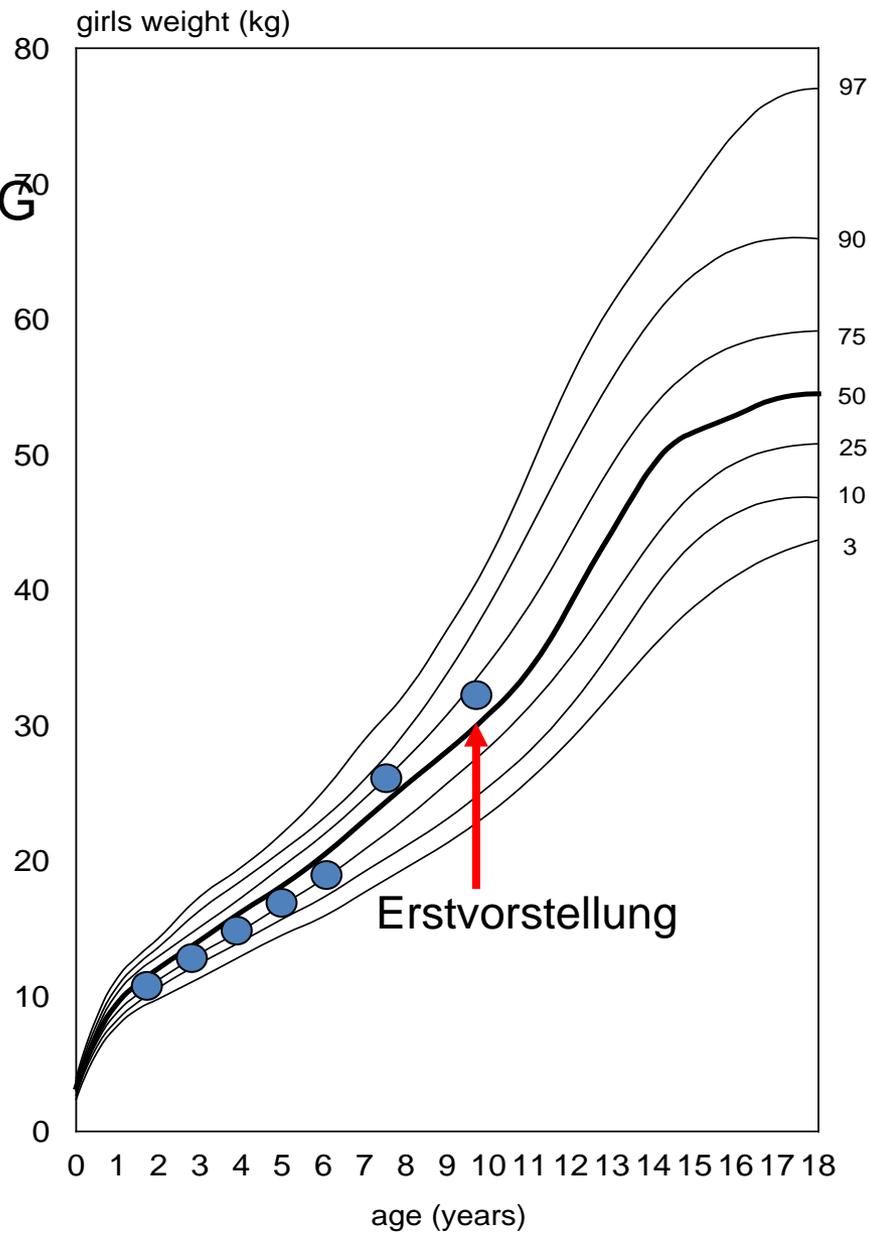
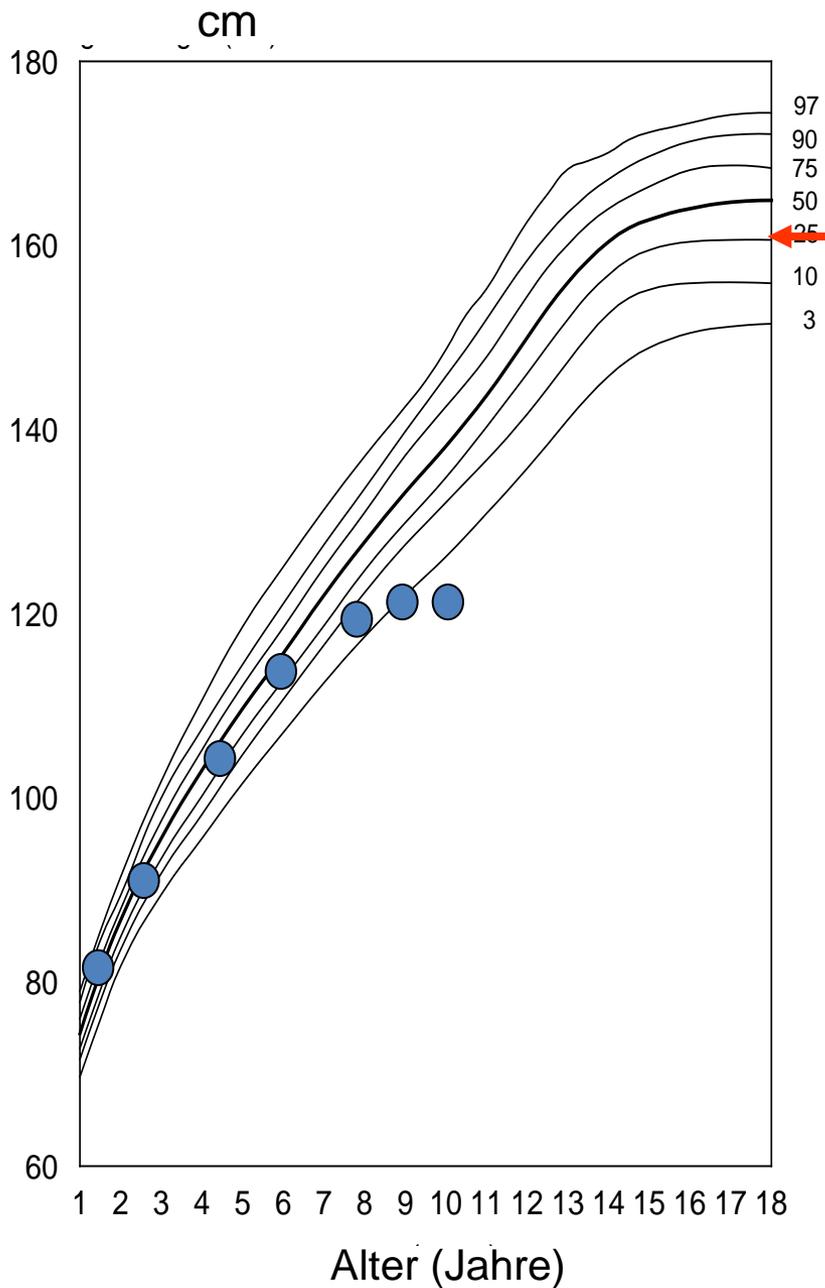
AA: 10jähriges Mädchen mit
Deutlicher Gewichtszunahme
und seit 2 Jahren bestehendem
Wachstumsstillstand

FA: leer

EA: keine relevanten
Vorerkrankungen

Leichte Struma





1. Fallvorstellung – Diagnostik I

1. Untersuchungsbefund:

Körpergröße: 123 cm (-2.8 SDS),
Gewicht: 32.0 kg , BMI: 21.2 kg/m²
(> 97. Perz.)

Präpubertär, Trockene, teigige Haut
Leichte Struma, MER abgeschwächt

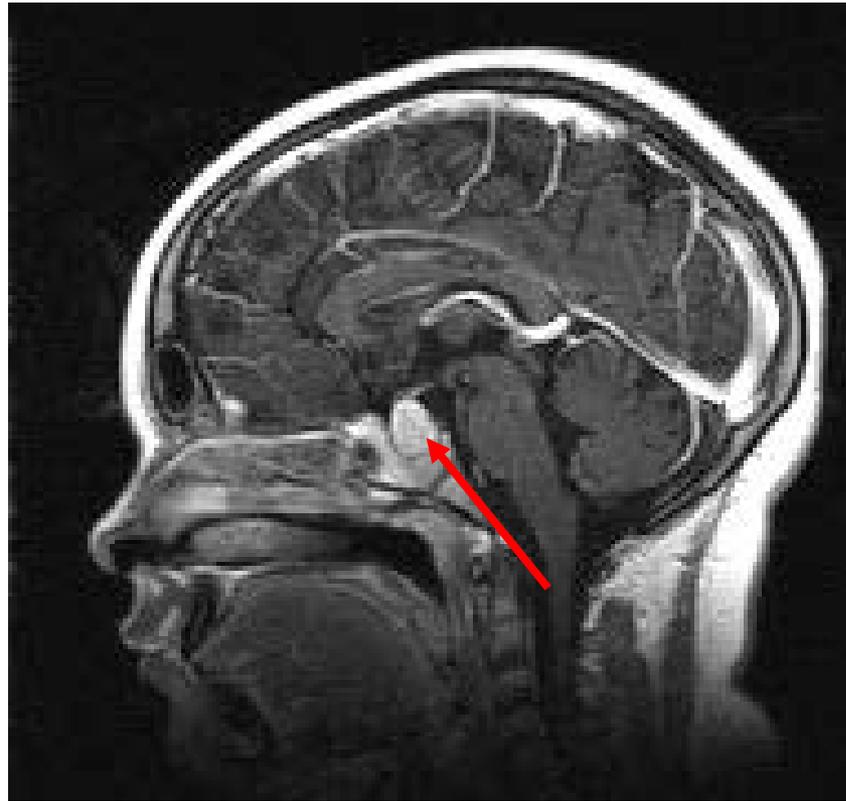
2. Labor:

Cortisol 8,3 µg/dl (normal)

fT4 < 0,2 ng/dl (↓↓)

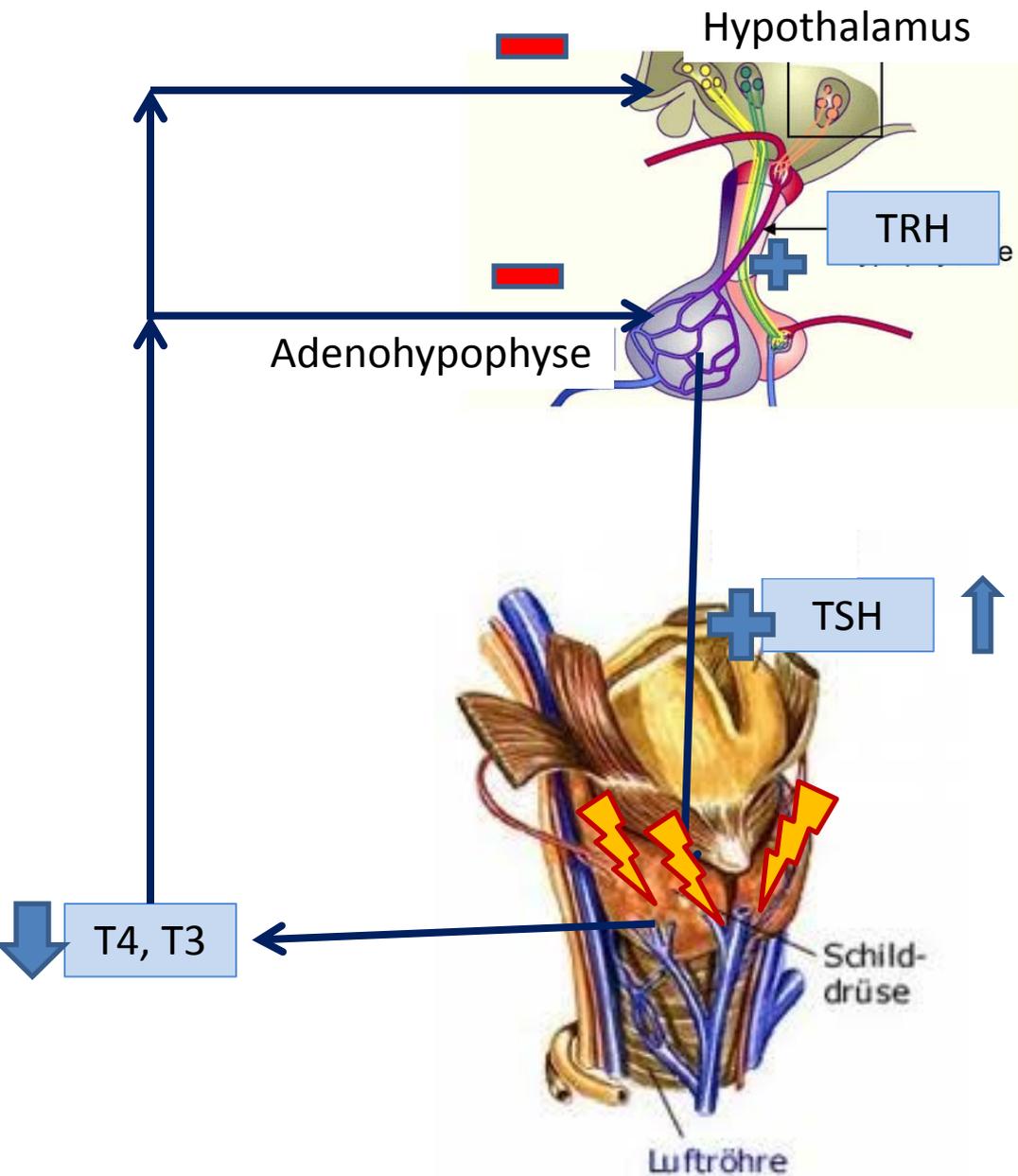
TSH 390 µU/ml (↑ ↑)

TPO-AK 1205 U/l (↑ ↑)



Hypophysenadenom: (12 x 14 mm)

**Schwere Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis mit
konsekutiver Hyperplasie thyreotroper Hypophysenzellen**



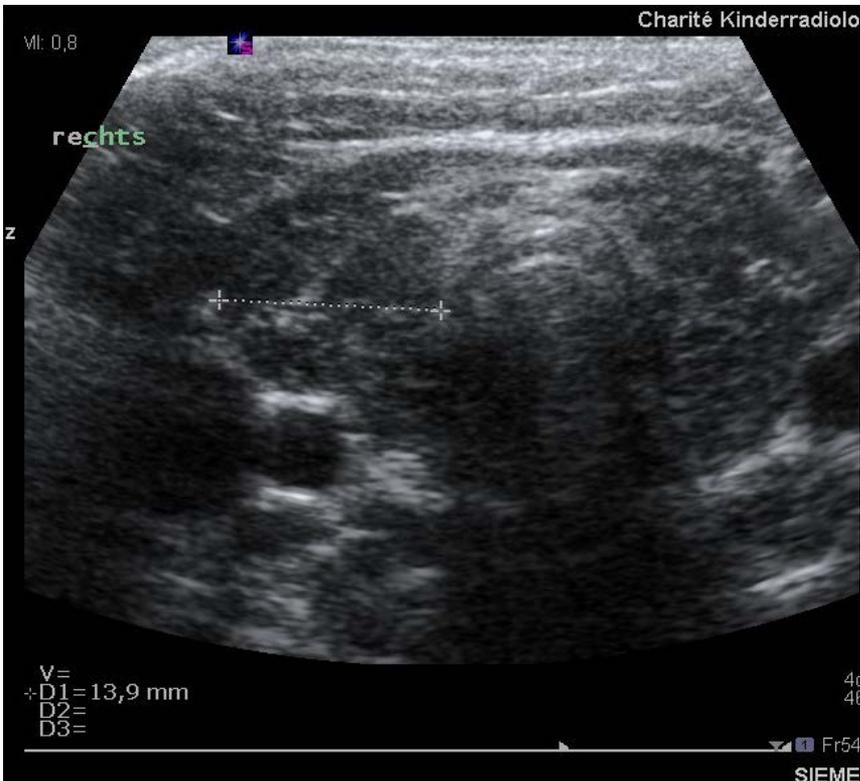
Hashimoto-Thyreoiditis:

TPO- u./o. Tg-Antikörper positiv

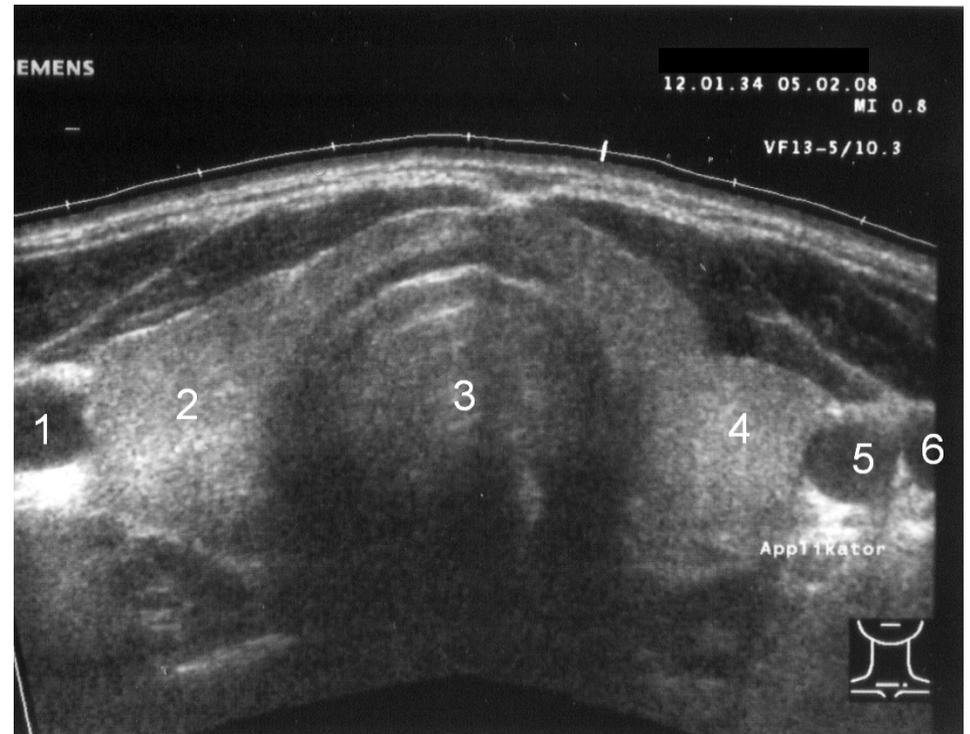
- ➔ Lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse;
 Je nach Ausmaß der Zerstörung:
- Hyperthyreot (transient)
 - Euthyreot
 - Hypothyreot

1. Fallvorstellung – Diagnostik II

Sono-Schilddrüse:



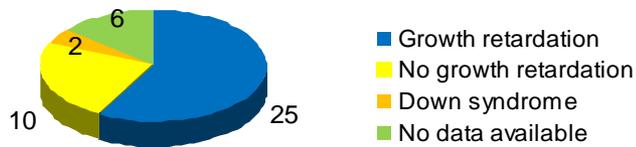
Thyreoiditis,
SD-Volumen: 4,9 ml



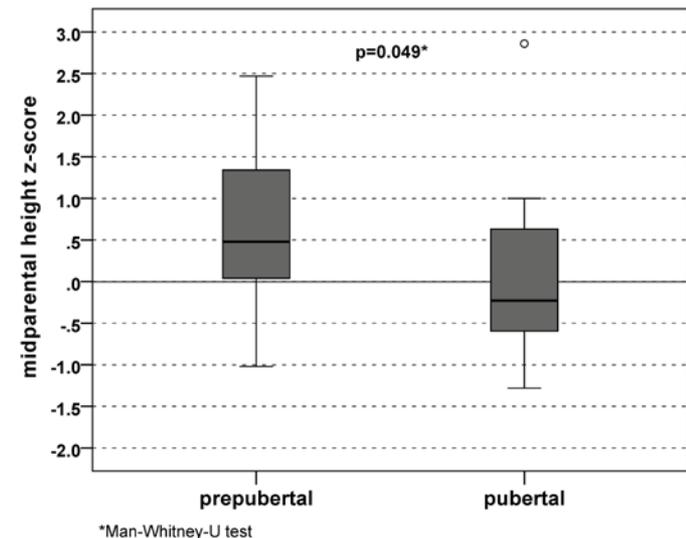
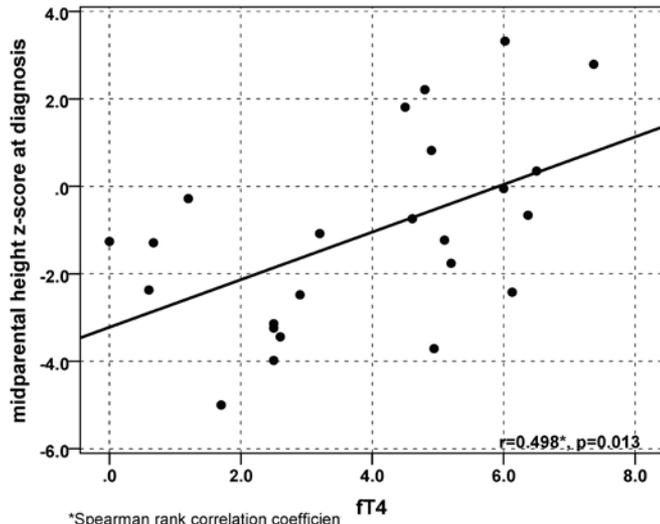
Normalbefund

Retrospektive Analyse der schweren primären Hypothyreosen 2004-2012

- Einschlusskriterien: Patienten >3Jahre, TSH bei Manifestation >30 mU/l + fT4/T4 erniedrigt
 - Ausschlusskriterien: Kongenitale Hypothyreose, Medikamenteninduzierte Hypothyreose
- > 43 Patienten, alle Hashimoto-Thyreoiditis



Trotz adäquater Therapie zeigen nur 43% der Patienten ein vollständiges Aufholwachstum



Hashimoto-Thyreoiditis – Therapie

1) AIT, Struma, TSH↑, fT4 ↓

-> manifeste Hypothyreose -> L-Thyroxin¹

2) AIT, Struma, TSH↑, fT4 normal

- > Hyperthyreotropinämie bei AIT mit Struma -> L-Thyroxin²

3) AIT, SD normal groß, TSH↑, fT4 normal

- > Hyperthyreotropinämie bei AIT -> Kontrolle¹

**L-Thyroxin beeinflusst
Schilddrüsenfunktion und
Strumagröße, nicht den Verlauf
einer Autoimmunthyreoiditis!**

normal

rolle¹

uma -> ggf. L-Thyroxin²

Jod ist kontraindiziert!!

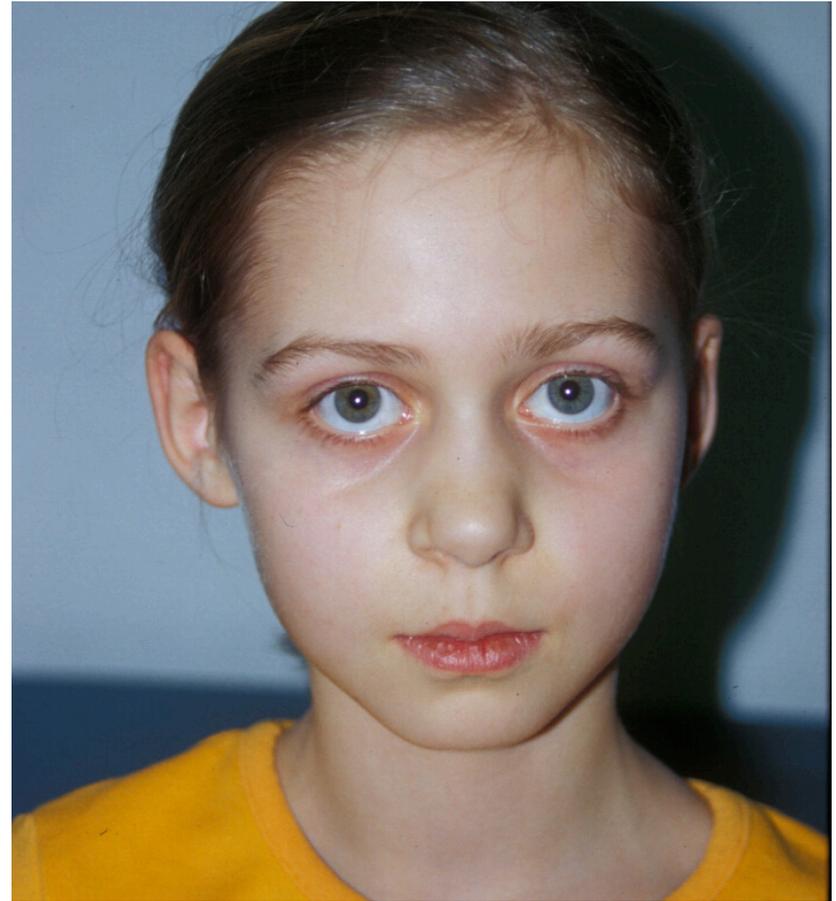
¹AWMF S1-Leitlinie:027/040; 01/2011

²Svensson et al/JCEM 2006;91(1729–1734)

Monzani et al/Eur J Endocrinology2012 Dec 10;168(1):R1-R11

2. Fallvorstellung - Anamnese

- AA: 10jähriges Mädchen mit seit 3 Wochen bestehenden subfebrilen Temperaturen, nächtlichen Schweißausbrüche, gelegentlichem Durchfall, Gewichtsabnahme trotz vermehrtem Appetit, Exophthalmus, Unruhe, Schulbesuch nicht mehr möglich
- FA: leer
- EA: keine relevanten Vorerkrankungen



2. Fallvorstellung – Diagnostik I

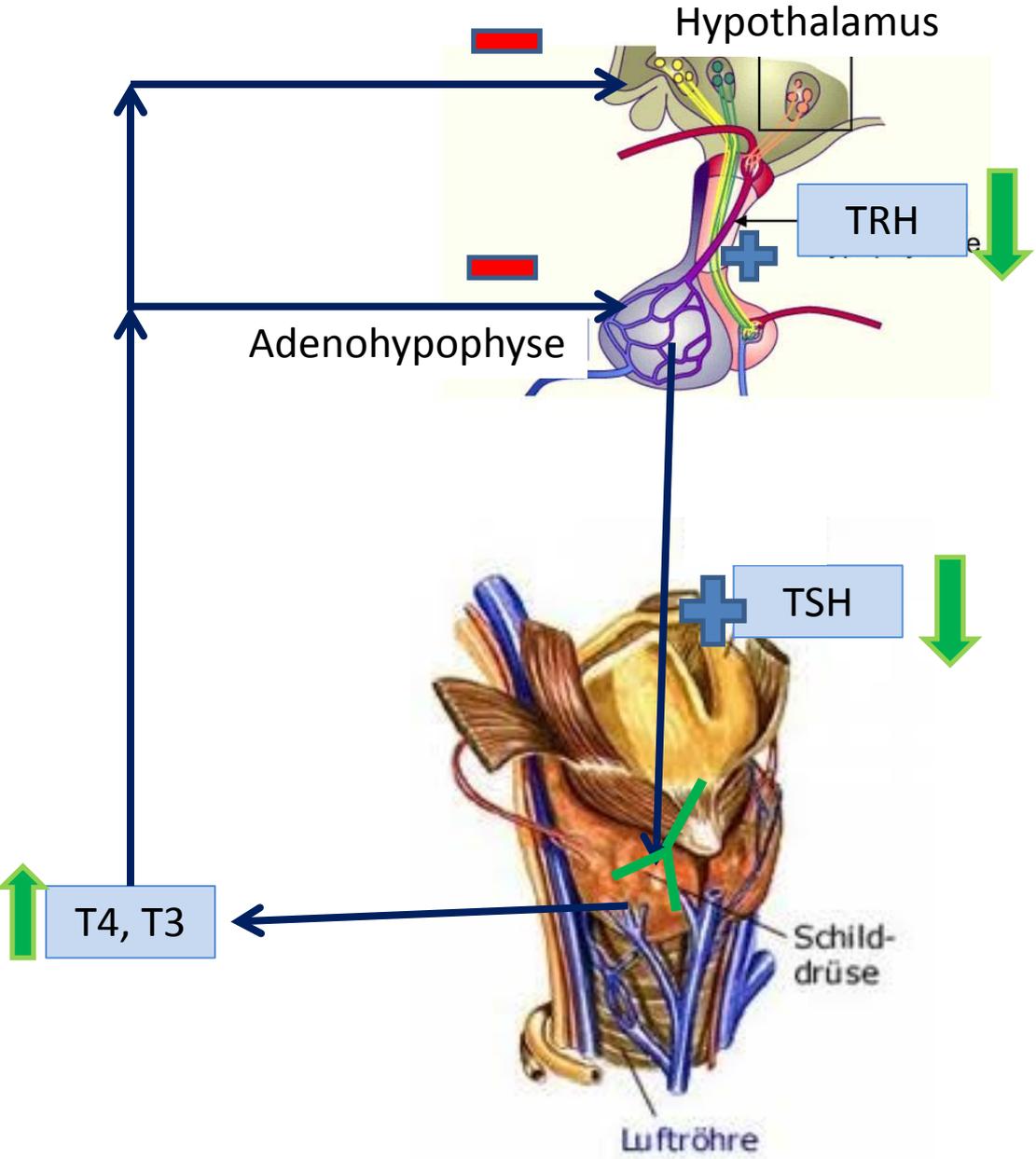


1. Untersuchungsbefund:

Tremor der Hände,
blasse, schweißige Haut
Tachykardie (140/Minute)
Struma diffusa II° mit
deutlichem Schwirren

2. Labor:

TSH 0,00 mU/l (n: 0,36 - 5,8 mU/l)
T3 9,41 nmol/l (n: 1,6 - 3,5 nmol/l)
T4 275 nmol/l (n: 68 - 139 nmol/l)
TRAK 63,2 U/l (n: < 0.9 U/l)
TPO- und Tg-AK negativ



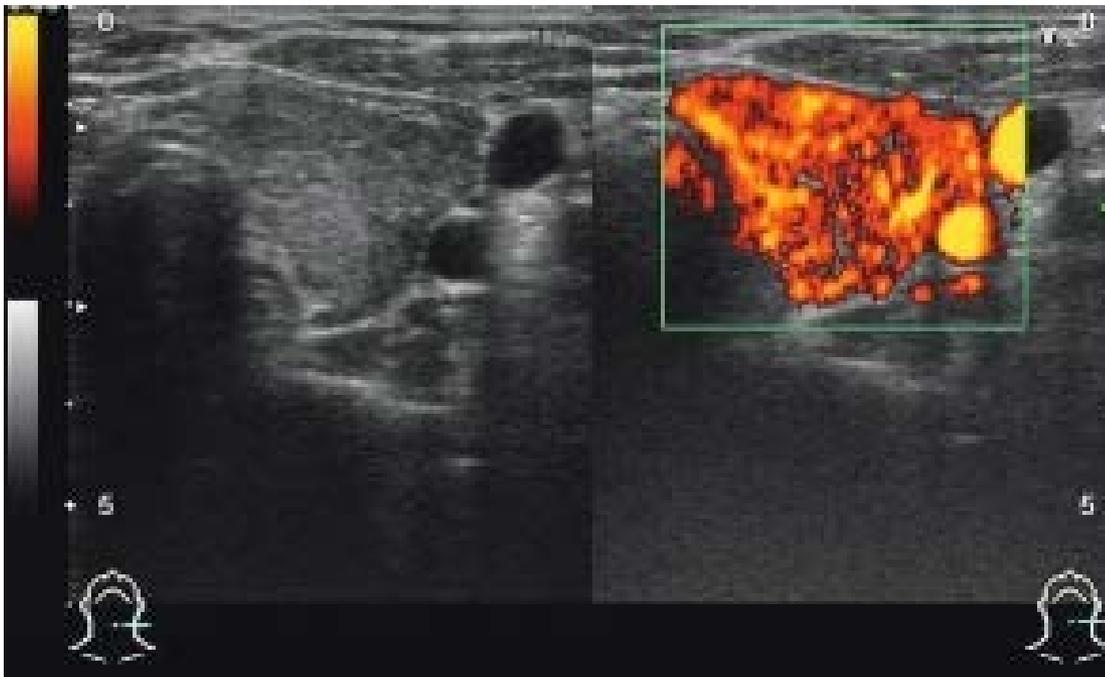
Morbus Basedow:

TSH-Rezeptor-aktivierende Antikörper

- ➡ Hyperthyreose
- ↑ T3 und fT4, ↓ TSH
- TRAK positiv

2. Fallvorstellung – Diagnostik II

Sono-Schilddrüse:



Gesamtvolumen 10 ml, regelrechte Struktur, Durchblutung stark erhöht (n: bis zu 5,9 ml)

Morbus Basedow – Therapie I

- A) Medikamentös:

- Thyreostatisch: **Methimazol**, Carbimazol, PTU

- > Methimazol 0,5 mg/kg/d in 1 ED (cave: Schwangerschaft!)

- (-> PTU 3ED; größerer Hepatotoxizität) ¹

- > NW: Agranulozytose, Hepatitis, syst. Vaskulitits

- Bei Kindern bislang **Therapie der ersten Wahl**²

- Symptomatisch: Propranolol 0,5-2 mg/kg/d in 3 ED

- Nachteil: bei Kindern **niedrige Remissionsrate** nach 2 Jahren Therapie (<30%)³, präpubertär nur 17% ⁴

¹Rivkees et Szarfman/JCEM.2010;95(7):3260-7

²AWMF S1-Leitlinie:027/041; 01/2011

³Hamburger/JCEM.1985;60(5):1019-24

⁴Shulman et al/Thyroid.1997;7(5):755-60.

Morbus Basedow – Therapie II

- B) Operation:

- ***totale Thyreoidektomie***¹

-> bei unzureichendem Therapieansprechen auf medikamentöse Therapie, schwerer Orbitopathie, sehr großer Struma

- Möglichst erfahrener Chirurg!²

- Nachteil: Schmerz, Keloid, transiente Hypocalcämie (31%), N. laryngeus recurrens-Parese (0,6%), permanenter Hypoparathyreoidismus (1,2%)³

- Lebenslange LT4-Substitution

¹ AWMF-Leitlinie Nr. 003/002; 8/2010

² Tuggle et al/Surgery 2008,144(6):869-77

³ Shinall et al/Surgery 2013,154(5):1009-15

Morbus Basedow – Therapie III

- C) vollständige Ablation durch Radiojodtherapie I¹³¹:
 - einfache und schmerzfreie Durchführung (ED p.o.), vollständige Wirkung nach 2-3 Monaten, kaum Nebenwirkungen
 - Cave: Verschlechterung einer Orbitopathie mgl (ggf. Glukokortikoide)
 - **Deutschland**: Therapiealternative zur Operation bei **Kindern ≥ 14 Jahre**¹ (Kinder ≥ 12 Jahre)
USA: Therapiealternative zur Operation bei Kindern **≥ 5 Jahre**²
 - bislang kein Nachweis eines erhöhten Krebsrisikos oder anderer schwerer NW bei Dosis >150 Gy (36 Jahre Nachbeobachtung)³; größtes Risiko für Kinder nach Strahlenbelastung <5 Jahre⁴
 - Lebenslange LT4-Substitution

¹AWMF S1-Leitlinie:027/041; 01/2011

²ATA+AACE Guideline/*Endocr Pract.* 2011;17(No. 3) e25

³Read et al/*JCEM*:2004 Sep;89(9):4229-33.

⁴Boice/*JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1060-2.

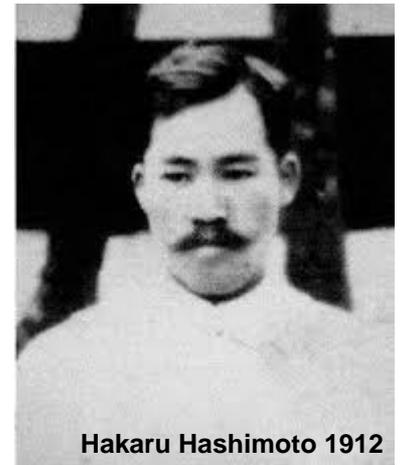
Autoimmunthyreoiditis:

- Nachweis von Auto-AK gegen spez. Schilddrüsen-Antigene
- Genetische Prädisposition bei bestimmten HLA-Antigenen



Carl von Basedow 1840

Morbus Basedow



Hakaru Hashimoto 1912

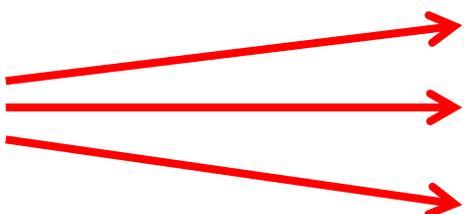
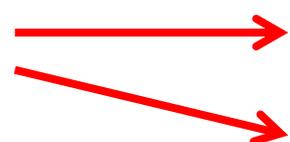
Hashimoto-Thyreoiditis

Differentialdiagnose Hyperthyreose

	<u>Morbus Basedow</u>	<u>Hashimoto-Thyreoiditis</u>
Auto-Antikörper	↑ TRAK (TPO- u. Tg-AK ↑ mgl)	↑ TPO-AK u./o. ↑ Tg-AK (TRAK neg)
Klinik	Extrathyreoidale Manifestation mgl.	Keine extrathyreoidale Manifestation
Stoffwechsellage	Hyperthyreose	Hyperthyreote Phase (transient!)
Pathogenese	Stimulation der Schilddrüse durch TRAK	Zerstörung von Schilddrüsenzellen und Freisetzung von bereits gebildetem Schilddrüsenhormon
Therapie	Thyreostatisch +ggf. symptomatisch	Ggf. symptomatisch

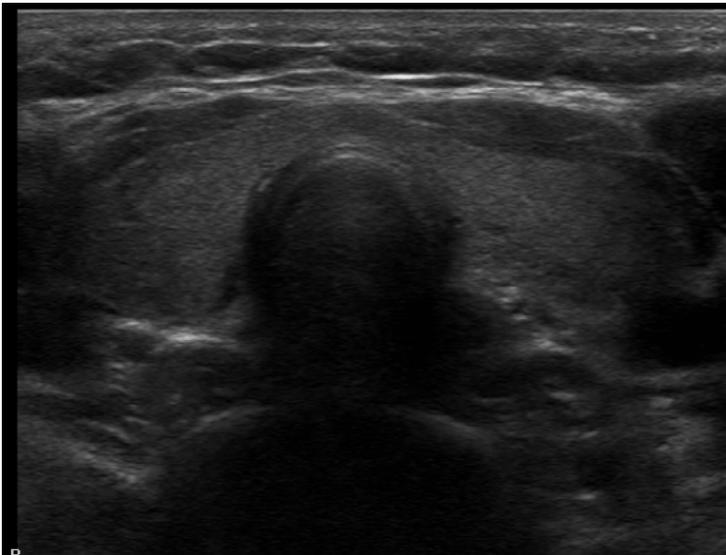
Ursachen einer Struma

Schilddrüsenfunktion:

- Thyreoiditis  hyperthyreot
euthyreot
hypothyreot
- Jodmangelstruma  euthyreot
hypothyreot
- Hereditäre euthyreote Struma  euthyreot
- Kongenitale Hypothyreose bei Hormonsynthesedefekt  hypothyreot

3. Fallvorstellung

- Bei einem 13jährigen Mädchen fällt bei der Schularztuntersuchung eine Struma auf
- Keine weiteren Symptome, keine Vorerkrankungen, FA leer, regelmäßiges Menses
- Untersuchung: Struma Grad 2, Größe-/Gewichtsverlauf, RR normal



Schilddrüsenvolumen 11,3 ml
(max 10ml)
Homogen, keine
Hypervaskularisierung

3. Fallvorstellung

- Blutanalyse:
TSH, freies T4, freies T3 normal
Ak gegen TPO, Tg, TRAK: negativ
- Urinanalyse:
Jod im Urin: 36 $\mu\text{g/l}$ (NB: 100-200 $\mu\text{g/l}$)
Jod im Urin/Krea im Urin: 33 $\mu\text{g/gKrea}$ (NB: 40-200 $\mu\text{g/gKrea}$)

Diagnose: euthyreote Jodmangelstruma



Therapie: 200 μg Jod/d

Jod

- Täglicher Jodbedarf (in $\mu\text{g}/\text{j}$)
 - Neugeborene : 35
 - Kinder 1 - 10 Jahre: 60 - 100
 - Erwachsene: 100 - 150
 - Schwangerschaft und Stillzeit : 150 - 200

- ~~Tägliche Jodaufnahme (in $\mu\text{g}/\text{j}$)~~
 - Luxembourg: 148
 - Frankreich : 80 - 120
 - USA : 300 - 400
 - Japan : 1200

Jodmangelstruma nicht häufig bei luxemburgischen Kindern

- Jodgehalt bestimmter Lebensmittel (in $\mu\text{g}/100\text{ g}$)
 - Jodsalz (15 $\mu\text{g}/\text{g}$) : 1500
 - Frischer Kabeljau: 500
 - Eier : 50
 - Krustentiere : 30
 - Grüne Bohnen 30
 - Milchprodukte : 20
 - Fleisch : 5
 - Wasser : 2 - 15

Cave: Kein Jod im Meersalz

4. Fallvorstellung

- Bei einem 11jährigen Mädchen fällt der Mutter eine Struma auf
- Konstipation seit Jahren, ADS unter Medikinet-Therapie
- FA: Mutter und Großmutter mtl. haben eine Struma, keine Therapie
- 23jährige Halbschwester mtl. leidet an Konzentrationsproblemen
- 18jähriger Halbbruder mtl. leidet an einer Adipositas
- Untersuchungsbefund: Struma Grad 2, Größe 140,9 cm (P97), BMI 21,7 kg/m² (P99), RR normal, präpubertär

Kurven euthyreote Struma

4. Fallvorstellung

- Sono:



Schilddrüsenvolumen 6,6 ml
(max 5ml)
Homogen, keine
Hypervaskularisierung

- Blutanalyse:

TSH 0,92 mU/l, freies T4 1,1 ng/dl, freies T3 4,93 pg/ml
Ak gegen TPO, Tg, TRAK: negativ ➡ **Euthyreose**

- Urinanalyse:

Jod im Urin/Krea im Urin: 120 $\mu\text{g/gKrea}$ (NB: 40-200 $\mu\text{g/gKrea}$) ➡ **Kein Jodmangel**

➔ Diagnose: euthyreote Struma

- Autosomal dominantes Vererbungsmuster
- Gene noch unbekannt
- Keine Therapie (bei TSH <2,5)



Review

TRENDS in Endocrinology and Metabolism Vol. 16 No. 7 September 2005

Full text provided by www.sciencedirect.com



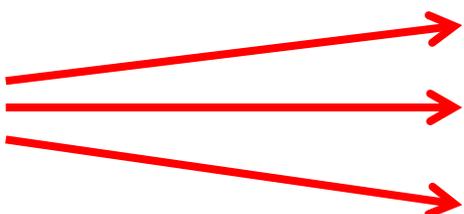
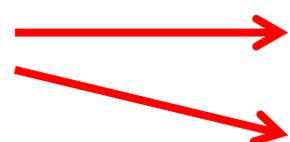
The genetics of euthyroid familial goiter

Yvonne Böttcher, Markus Eszlinger, Anke Tönjes and Ralf Paschke

III. Medical Department, University of Leipzig, Ph.-Rosenthal-Str. 27, 04103 Leipzig, Germany

Ursachen einer Struma

Schilddrüsenfunktion:

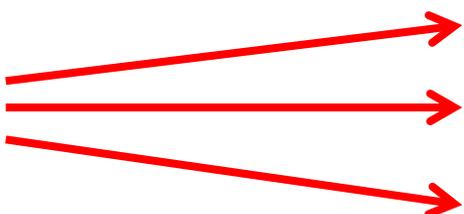
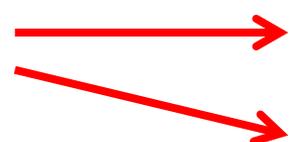
- Thyroiditis  hyperthyreot
euthyreot
hypothyreot
- Jodmangelstruma  euthyreot
hypothyreot
- Hereditäre euthyreote Struma  euthyreot
- Kongenitale Hypothyreose bei Hormonsynthesedefekt  hypothyreot

Kongenitale Hypothyreose bei Hormonsynthesedefekt

- *Kongenitale Hypothyreose mit normaler/vergrößerter Schilddrüse*
- *Selten 1:35.000*
- aktuell 10 ursächliche Defekte der Schilddrüsenhormonsynthese beschrieben
- Autosomal rezessive Vererbung
- Kombination einer kongenitalen Hypothyreose mit Struma und sensorischer Taubheit:
Pendred Syndrom

Ursachen einer Struma

Schilddrüsenfunktion:

- Thyroiditis  hyperthyreot
euthyreot
hypothyreot
- Jodmangelstruma  euthyreot
hypothyreot
- Hereditäre euthyreote Struma  euthyreot
- Kongenitale Hypothyreose bei Hormonsynthesedefekt  hypothyreot

Fallvorstellung

- 12jähriger Junge bei der Schularztuntersuchung wegen Adipositas aufgefallen
- Konstipation seit Jahren, vermehrte Müdigkeit seit Jahren, rezidivierende Kopfschmerzen
- Blutabnahme beim Kinderarzt:
TSH 8,2 mU/l (NB:), freies T4



Überweisung in die endokrinologische Sprechstunde zur Behandlung der Hypothyreose

Fallvorstellung

- FA: Mutter alleinerziehend, adipös, Therapie mit Antidepressiva
- Untersuchungsbefund: keine Struma, Größe (P), BMI (P), RR (P)
Akanthosis nigricans axillaire und cervicale, Striae distensae an Beinen, Hüften, Armen
Pubertätsstadien n.T.: G2, P3, Ax3, HV 5 ml bds

Kurven Adi

Diagnose?

Hyperthyreotropinämie – keine Hypothyreose!

(TSH erhöht, T4 normal)



Kontrolle in 3 Monaten zum Ausschluss einer sich entwickelnden Hypothyreose (ggf + AK)

Hyperthyreotropinämie

- Ein erhöhtes TSH verursacht **KEINE** Symptome
- Eine Hyperthyreotropinämie verursacht **KEINE** Adipositas
- Die Behandlung einer Hyperthyreotropinämie ist **nicht** notwendig!

Table 1 Age, gender, degree of overweight (z score BMI), and serum TSH, T3, and T4 in obese and non-obese children

	Non-obese	Obese	p value
Number	107	118	
Gender	43% girls	47% girls	0.586
Age (y)	11.3 (4.0–16.0)	11.5 (4.5–16.0)	0.938
z score BMI	-0.5 (-1.8 to +1.3)	+3.2 (+1.9 to +4.8)	<0.001
TSH (mIU/l)	2.0 (0.2–4.8) SD 1.46	2.4 (0.8–10.5) SD 1.41	0.001
T3 (nmol/l)	2.2 (1.4–3.4) SD 0.43	2.5 (1.5–6.1) SD 0.62	<0.001
T4 (nmol/l)	103 (55–184) SD 21	116 (24–172) SD 23	<0.001

Data expressed as median (range). SD, standard deviation.

Table 1 Studies analyzing the natural history of SH in children and adolescents.

References	Study design	Location of trial	No. of patients	Age (years)	M:F	Patient population	TSH (mIU/l)	TSH reference values (mIU/l)	T ₄	T ₄ reference values	Follow-up duration (years)	Rate of progression to OHT	Rate of persistence of SH	Rate of reversion to ET
(22)	L	India ^a	32	13±2.6	5:27	SH in goitrous AIT	6.8–18.7	0.25–5	TT ₄ 110.17 ± 26.65 nmol/l	TT ₄ 57.91–160.87 nmol/l	At least 2	4/32 (12.5%)	21/32 (65.6%)	7/32 (21.9%)
(23)	L	Greece ^a	7	15.4±1.5 (12–18)	4:3	SH in AIT	> 5	NA	In range	NA	5	0/7	7/7	0/7
(24)	R	Italy ^b	55	8.9±3.6	34:21	SH in AIT	Increased*	NA	In range	NA	At least 5	0/55	39/55 (70.9%)	16/55 (29.1%)
(25)	L	Italy ^b	92	8.1±3 (5–14.9)	50:42	Idiopathic SH	6.1±1.3	5–10	ft ₄ 14.3±3.4 pmol/l	ft ₄ 10.3–24.4 pmol/l	2	0/92	54/92 (58.7%)	38/92 (41.3%)
(26)	L	USA ^a	18	13.6±3.8 (5–19)	2:16	SH in AIT	19.1±19 (5.2–64)	0.6–5	TT ₄ 103.4 ± 36.1 nmol/l	TT ₄ 64.4–154.4 nmol/l	Mean of 5.8	1/18 (5.5%)	10/18 (55.5%)	7/18 (39%)
(27)	L	Thailand ^a	8	12.4±1.7 (9–15.4)	0:8	SH in AIT	17.2±4.2 (10.6–22.4)	0.25–4	ft ₄ 14.2±2.8 pmol/l	ft ₄ 9–21.9 pmol/l	5.9±0.3	4/8 (50%)	0/8	4/8 (50%)
(28)	R	Israel ^b	3632	0.5–16	NA	Screening; no known thyroid disease	5.5–> 10	0.35–5.5	In range	ft ₄ 10.3–20 pmol/l	Up to 5	0.03% ^d ; 0.2% ^e	About 27% ^f ; 58% ^g	76.3% ^h ; 40% ⁱ
(29)	L	Italy ^a	26	1.3–3.7	NA	Elevated TSH at neonatal screening for CHT ^c	8±1.7 (4–10.1)	8–4	ft ₄ 14.4 ± 2.3 pmol/l	NA	7.2–9.5	0/26	14/26 (56%)	14/26 (56%)
(30)	R	Italy ^b	146	9.9±3.8 years	NA	87 SH in AIT and 59 IHT	4.3–10	4.2–5.0**	In range	NA	3	42/146 (28.8%) ^j	45/146 (30.8%) ^k	59/146 (40.4%) ^l

OHT, overt hypothyroidism; SH, subclinical hypothyroidism; ET, euthyroidism; L, longitudinal; R, retrospective; AIT, autoimmune thyroiditis; CHT, congenital hypothyroidism; IHT, isolated hyperthyrotropinemia.

* Increased but < 100% above the upper normal limit; ** upper limit between 4.2 and 5.0.

^aSingle center.

^bMulticenter.

^cHemiagenesis, hypoplasia, goiter, TPO and TSH-R mutations.

^dIn subjects with TSH > 5.5–≤ 10 mIU/l.

^eIn subjects with TSH > 10 mIU/l.

^fIn subjects with TSH > 5.5–≤ 10 mIU/l.

^gIn subjects with TSH > 10 mIU/l.

^hIn subjects with TSH > 5.5–≤ 10 mIU/l.

ⁱIn subjects with TSH > 10 mIU/l.

^j34/87 with autoimmune thyroiditis and 8/59 with isolated hyperthyrotropinemia.

^k17/87 with autoimmune thyroiditis and 28/59 with isolated hyperthyrotropinemia.

^l36/87 with autoimmune thyroiditis and 23/59 with isolated hyperthyrotropinemia.

Schilddrüsenknoten

- Zufallsbefund im Ultraschall: 0,5%¹
 - > Malignomrisiko: <20%²
- Palpable Knoten viel seltener
 - > Malignomrisiko ?
- Schilddrüsenmalignome bei Kindern: meist follikuläre oder papilläre Karzinome, sehr selten medulläres Karzinom (Calcitonin)
- 5 Jahresüberlebensrate: 100%

¹Aghini-lombardi et al JCEM 1999

²Mussa et al J. of Pediatrics, 2015

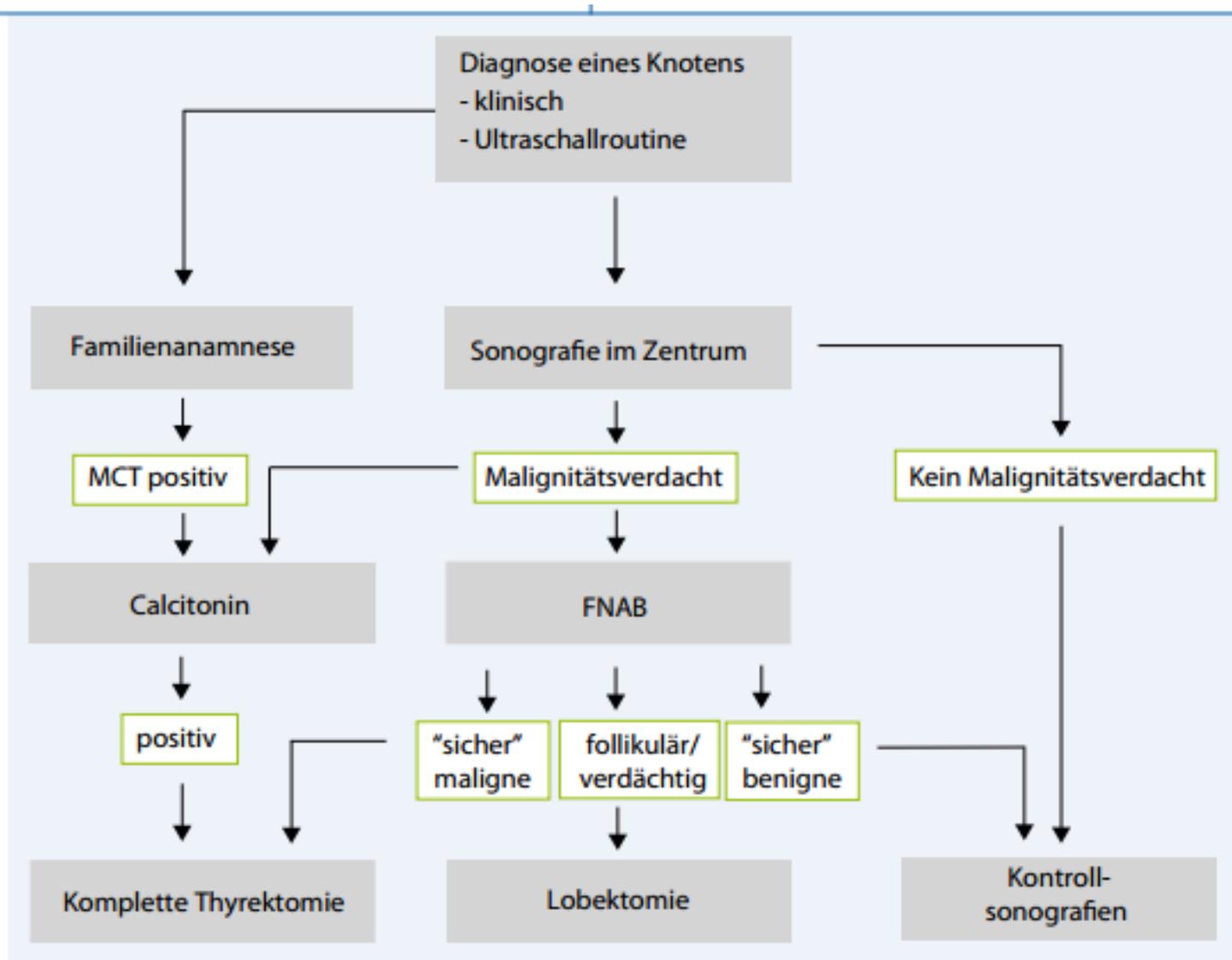


Abb. 3 ▲ Diagnosealgorithmus bei Diagnose eines Schilddrüsenknotens im Kindesalter, FNAB „fine needle aspiration biopsy“, Feinnadelaspirationsbiopsie

Zusammenfassung

- Häufigste Ursache für eine Struma im Kindes-/Jugendalter ist die Hashimoto-Thyreoiditis
- Eine L-Thyroxinsubstitution ist **NUR** bei Hypothyreose oder AIT mit Struma indiziert
- Eine Jodmangelstruma ist selten in Luxembourg
- Eine Hyperthyreotropinämie verursacht **keine** Adipositas
- Bei einem palpablen Schilddrüsenknoten sollte eine weitere Abklärung zum Ausschluss eines Schilddrüsenkarzinoms erfolgen



 **CHL**
 Centre Hospitalier de Luxembourg
KANNERKLINIK



Danke!
Merci!