

Endokrinologie-Kolloquium

Kantonsspital St.Gallen 19. August 2020

Schilddrüsenerkrankungen des Kindes

Relevante Aspekte für die Erwachsenenmedizin

PD Dr. Gabor Szinnai, PhD

Leitender Arzt Pädiatrische Endokrinologie-Diabetologie

Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB

Teil 1: Auswirkung maternaler Schilddrüsenerkrankungen auf den Fetus

Teil 2: Pitfalls Hypo- / Hyperthyreose in der Pädiatrie

Teil 3: Schilddrüsen-Knoten in der Pädiatrie

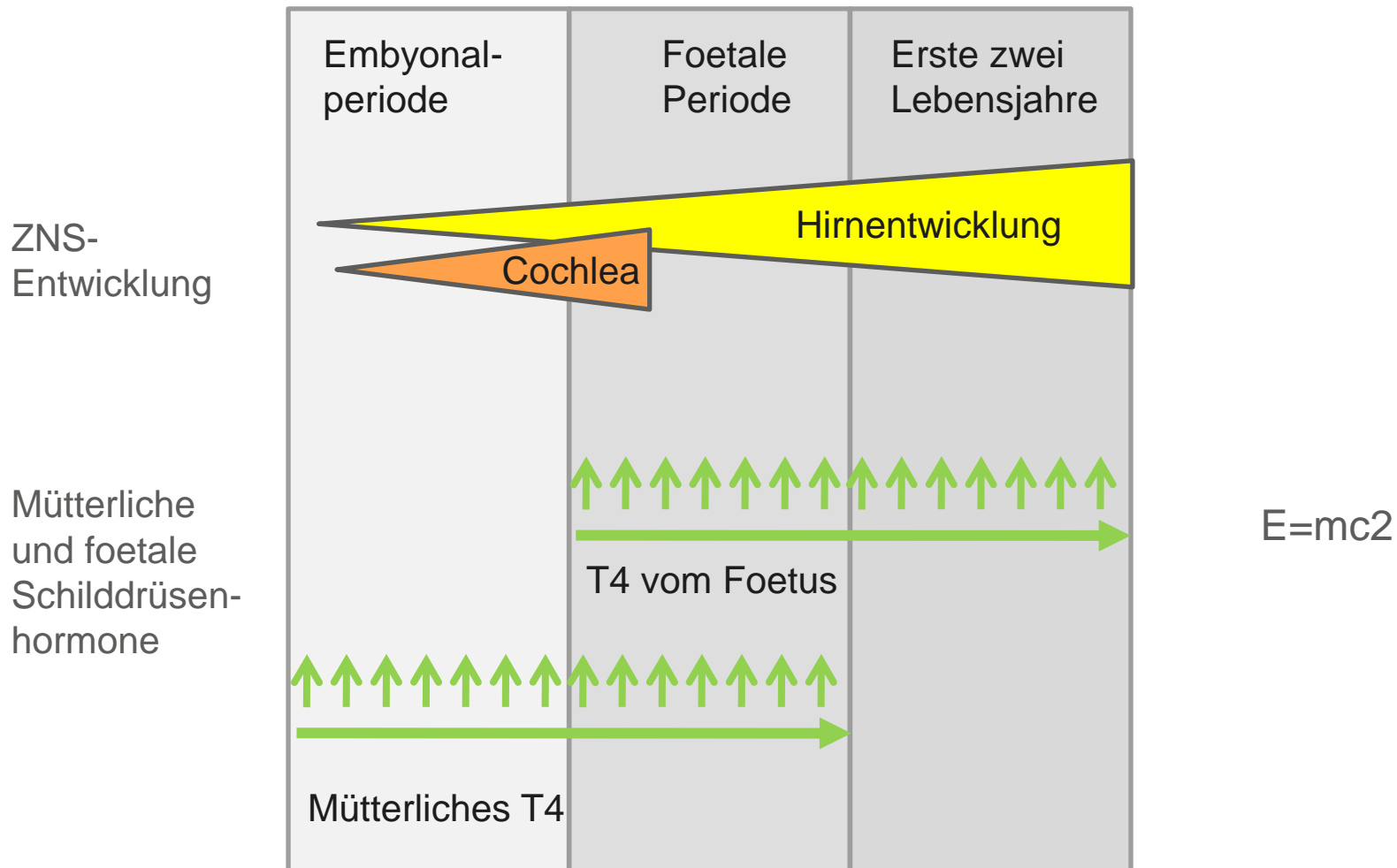
I. Auswirkung maternaler Schilddrüsenerkrankungen auf den Fetus



Maternale Hypothyreose

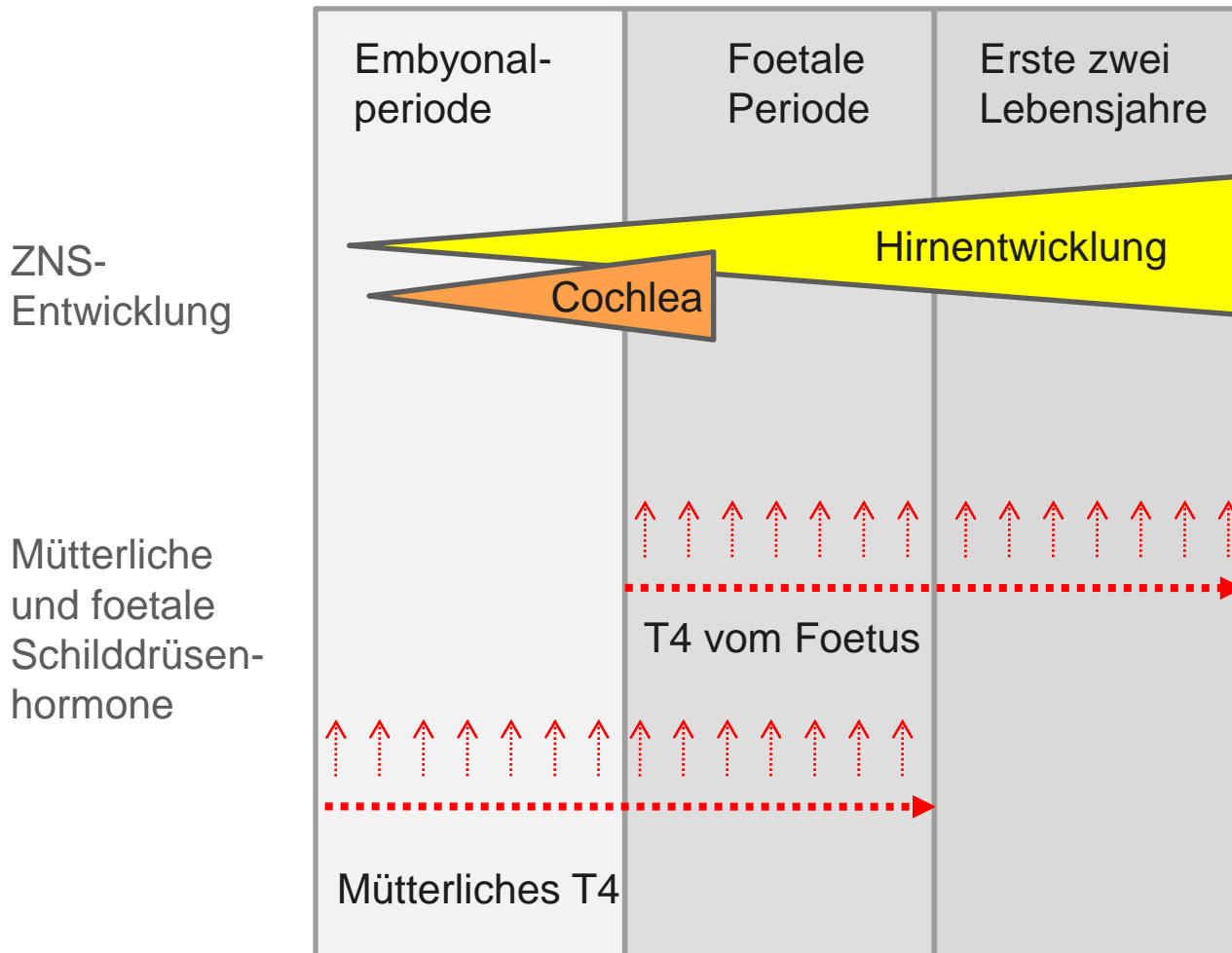
Intellektuelles outcome
der Kinder

Physiologie



Pathophysiologie

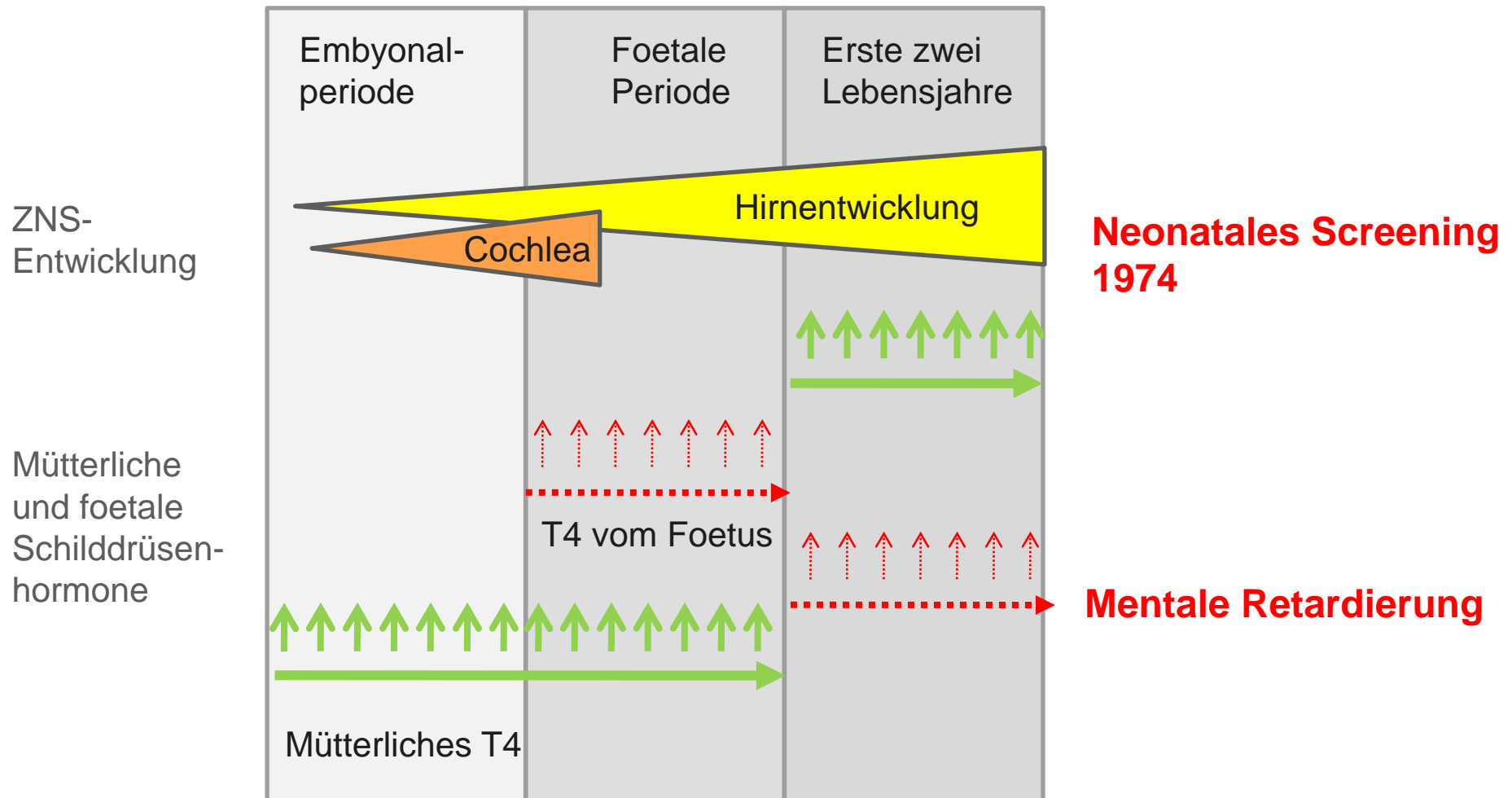
Jodmangel



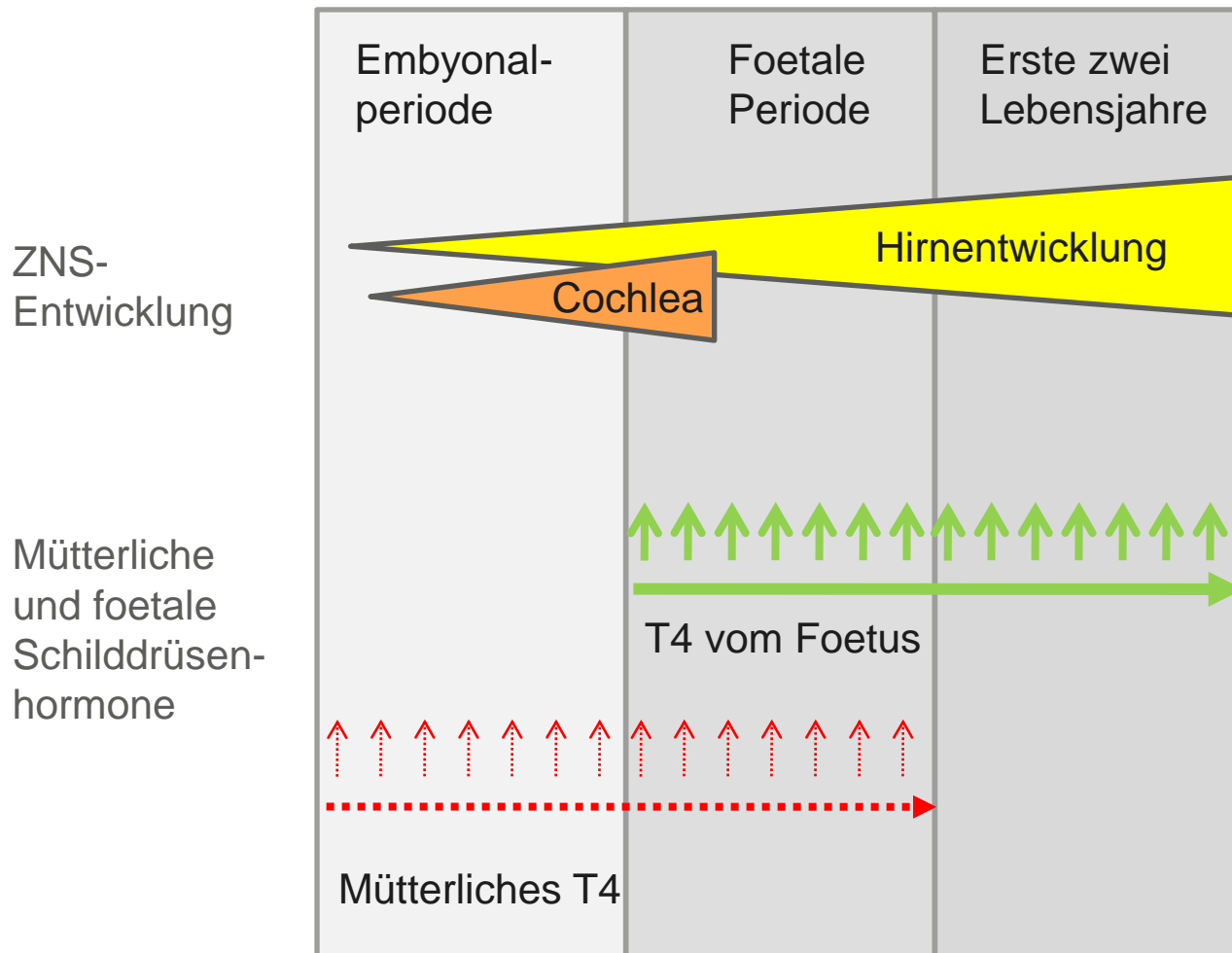
**Salz-Jodierung 1922
Appenzell Ausserrhoden**

Kretinismus

Kongenitale Hypothyreose



Maternale Hypothyreose



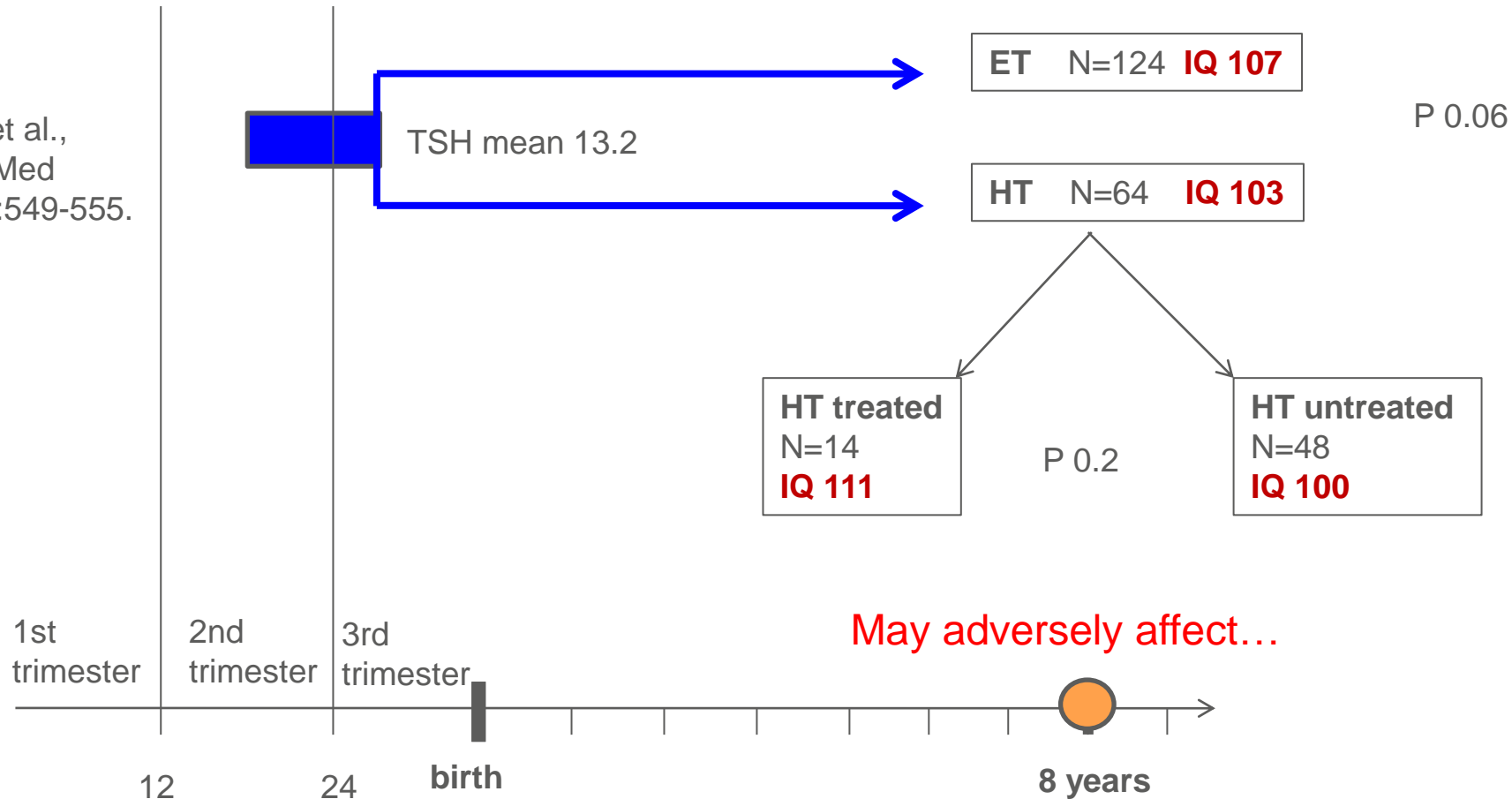
Prognose ?

Behandlung

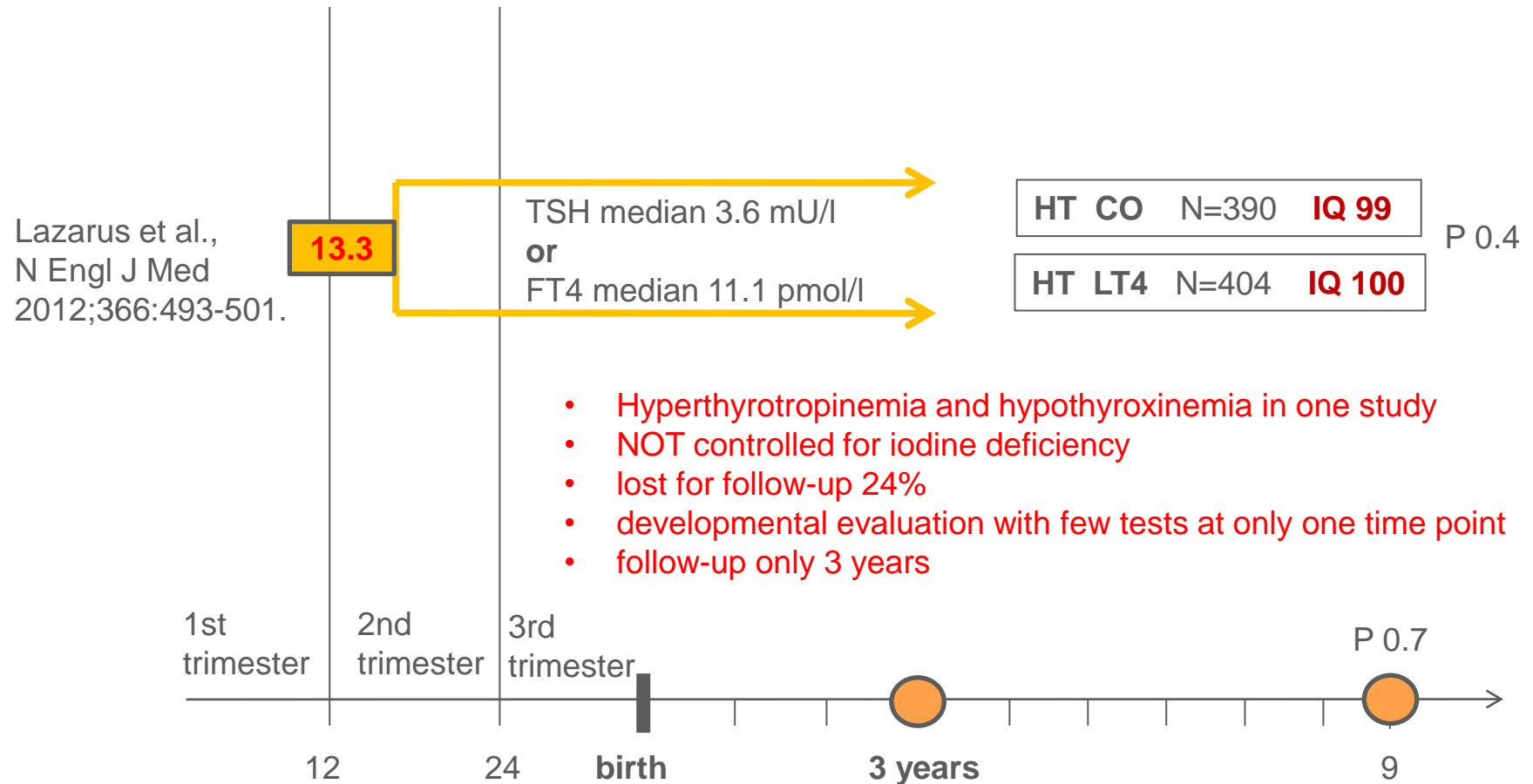
Ja / Nein ?

Case control study TSH 13.2

Haddow et al.,
N Engl J Med
1999;341:549-555.

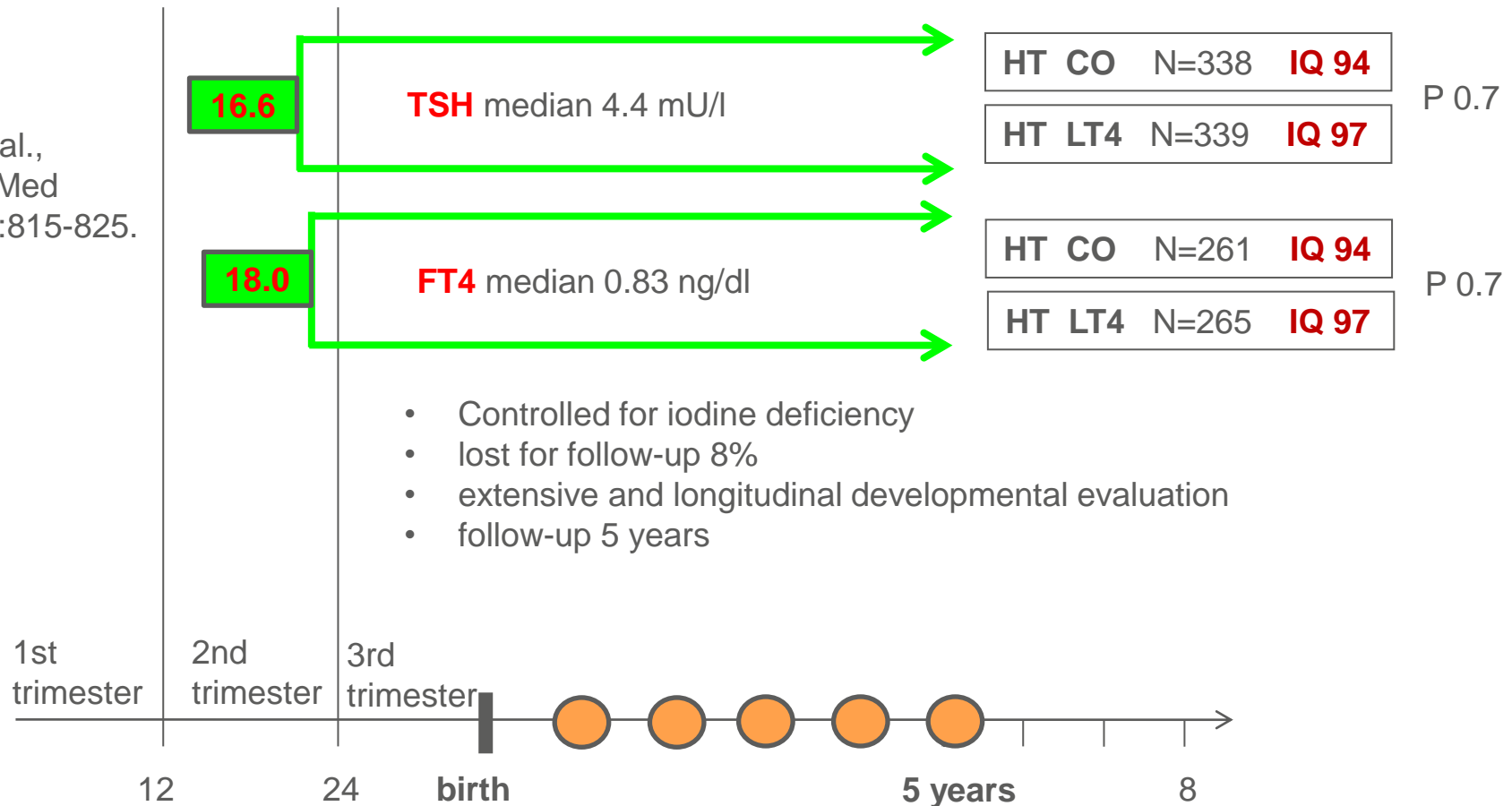


1. RCT TSH 3.6



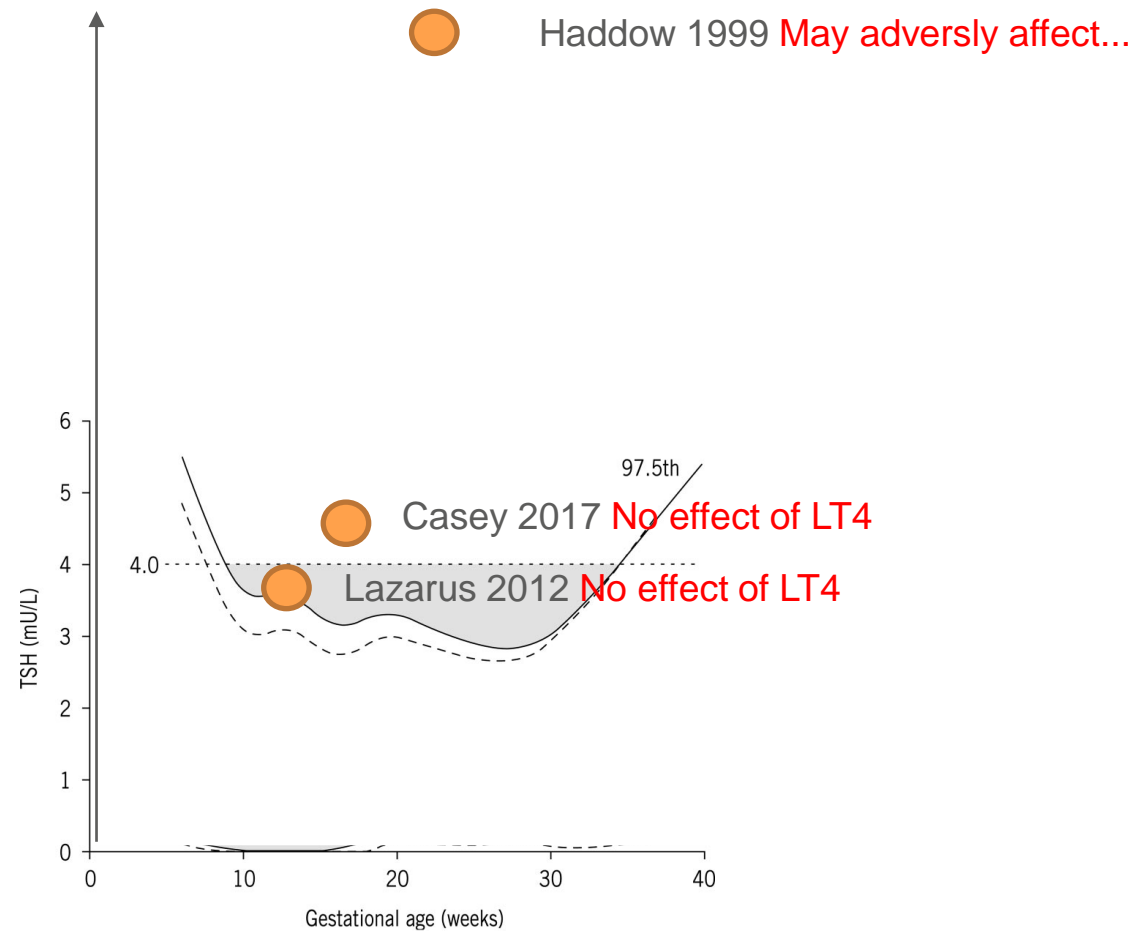
2. RCT TSH 4.4

Casey et al.,
N Engl J Med
2017;376:815-825.



Conclusions

Dashe et al.,
Obstet Gynecol
2005;106;753-757.



Remaining questions

Questions

Who should be screened?

At what TSH value should treatment be considered?

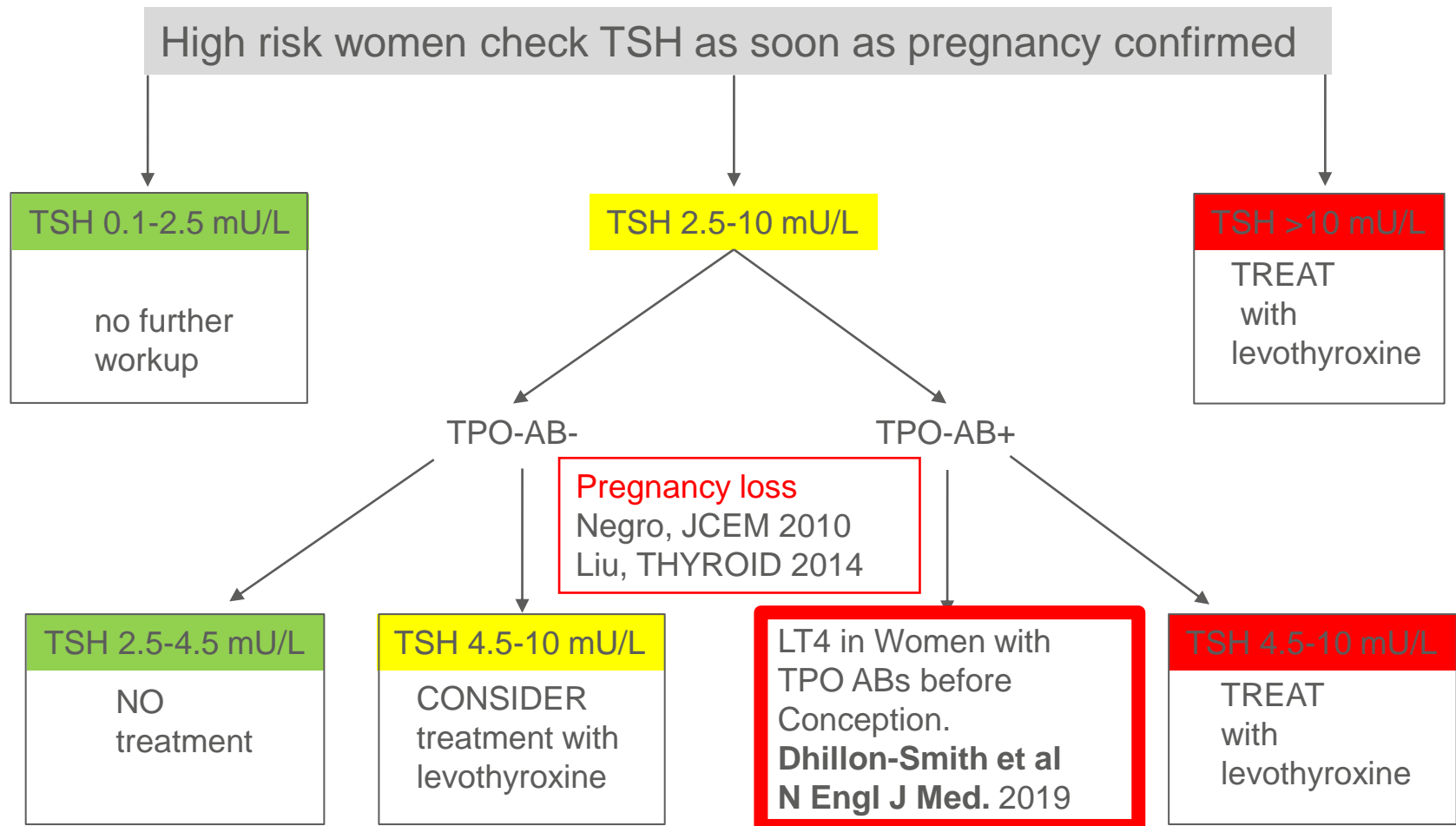
American Thyroid Association Guidelines 2017

Alexander et al, Thyroid 2017

Women at risk

- History of
 - hypothyroidism / hyperthyroidism
 - neck radiation or thyroid surgery
 - pregnancy loss, preterm delivery, infertility
 - Family history of thyroid dysfunction
- TPO-AB+ or goiter
- Age > 30 yrs
- Type 1 diabetes / autoimmune diseases
- Morbid obesity
- Amiodarone or lithium
- Moderate or severe iodine insufficiency

Algorithm



Outcome ohne Behandlung?

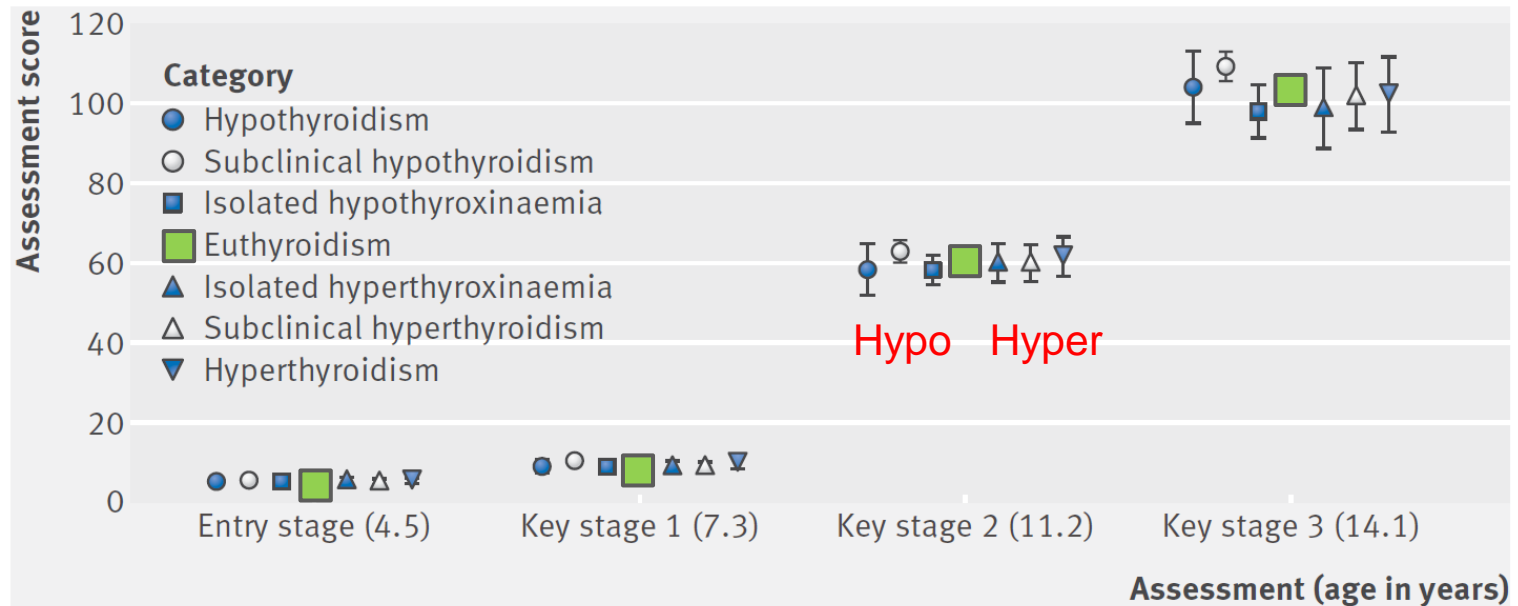
Schulleistung nach maternaler SD-Erkrankung 8-12.GW

Nelson et al., British Medical Journal 2018;360:k452

Schulleistung im öffentlichen Schulsystem UK

N=4461 Kinder

N=291 Kinder von Müttern mit pathologischen SD-Werten 8-12.GW



Schulleistung nach maternaler SD-Erkrankung 8-12.GW

Schlussfolgerung der Autoren

Nelson et al., British Medical Journal 2018;360:k452

"Women with thyroid dysfunction in pregnancy **can be reassured** that their thyroid disease will not impact their child's school performance or educational attainment"

	Hypo N=34	Subklin.Hypo N=166	HypoT4 N=93	Euthyreot N=4169	HyperT4 N=55	Subklin.Hyper N=57	Hyper N=40
TSH	5.1 (3-14)	3.2 (3-4)	1.2 (0.9-1.5)	1.0 (0.6-1.4)	0.8 (0.3-2.2)	0.04 (0.02-0.05)	0.02 (0.01-0.03)
FT4	11.5 (9.0-12.0)	15.3 (14.1-16.6)	12 (11.2-12.3)	16.2 (15-18)	25 (23.4-27.2)	19.3 (18-21)	26.3 (23.6-28.6)

Take home message



RCTs maternale Hypothyreose:

Kein Vorteil einer Levothyroxin-Substitution ab 2. Trimenon auf kognitives outcome des Kindes

OS maternale SD-Erkrankung:

Kein Unterschied in der Schulleistung des Kindes mit oder ohne SD-Erkrankung im 1. Trimenon

Maternale Hyperthyreose

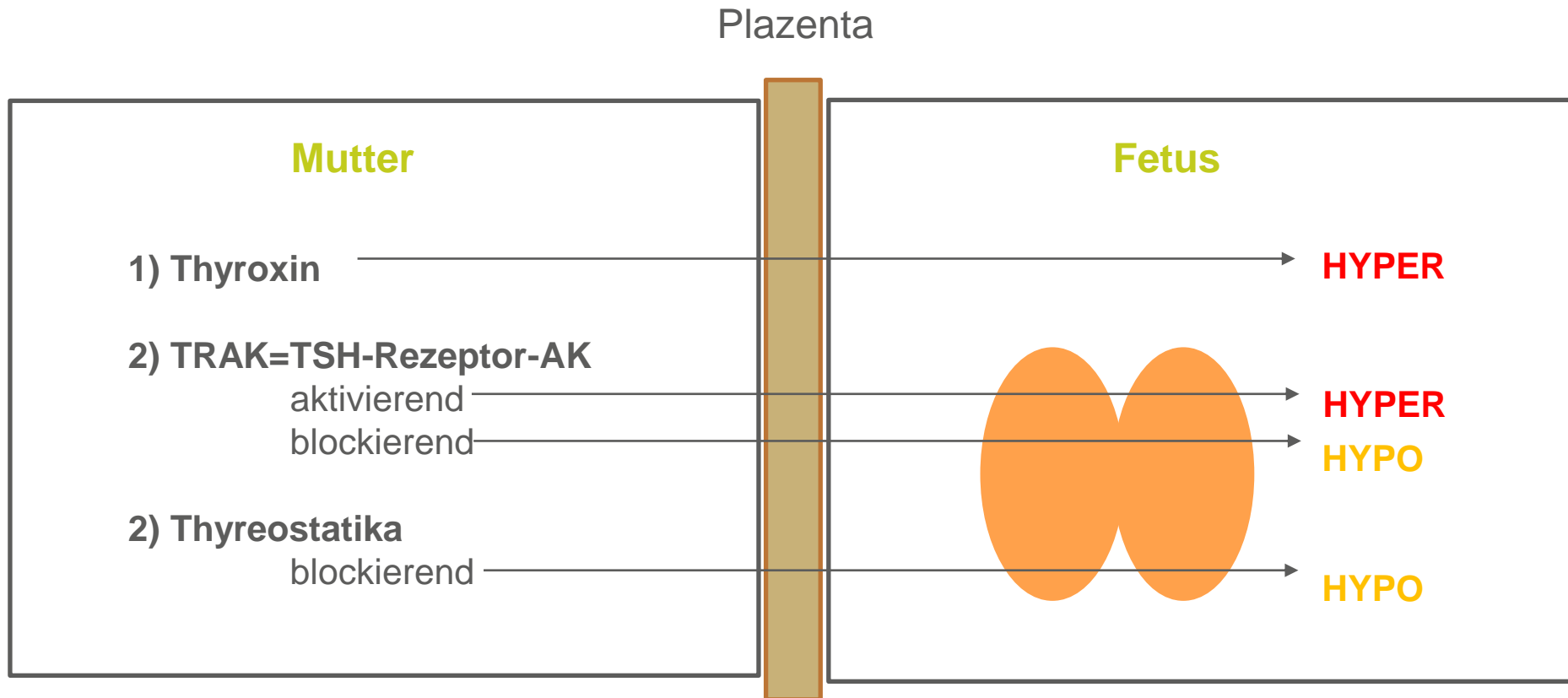
Komplikationen beim Neonaten

Pathophysiologie

TRAK

- **TSH-Rezeptor AK TRAK**
→ Messung von maternalen AK welche TSH vom TSH-Rezeptor verdrängen
CAVE: BINDING ≠ STIMULATION oder INHIBITION
- **Bioassays for thyroid stimulating (TSAb) and thyroid blocking (TBAb) immunoglobulins**
→ Messung der cAMP Produktion in TSH-Rezeptor positiven Zellen, welche mit Patienten-Serum inkubiert werden

Transiente HYPER- / HYPOthyreose



**TRANSIENTE HYPER oder HYPOTHYREOSE
durch transplazentare Passage von TRAK oder Thyreostatika**

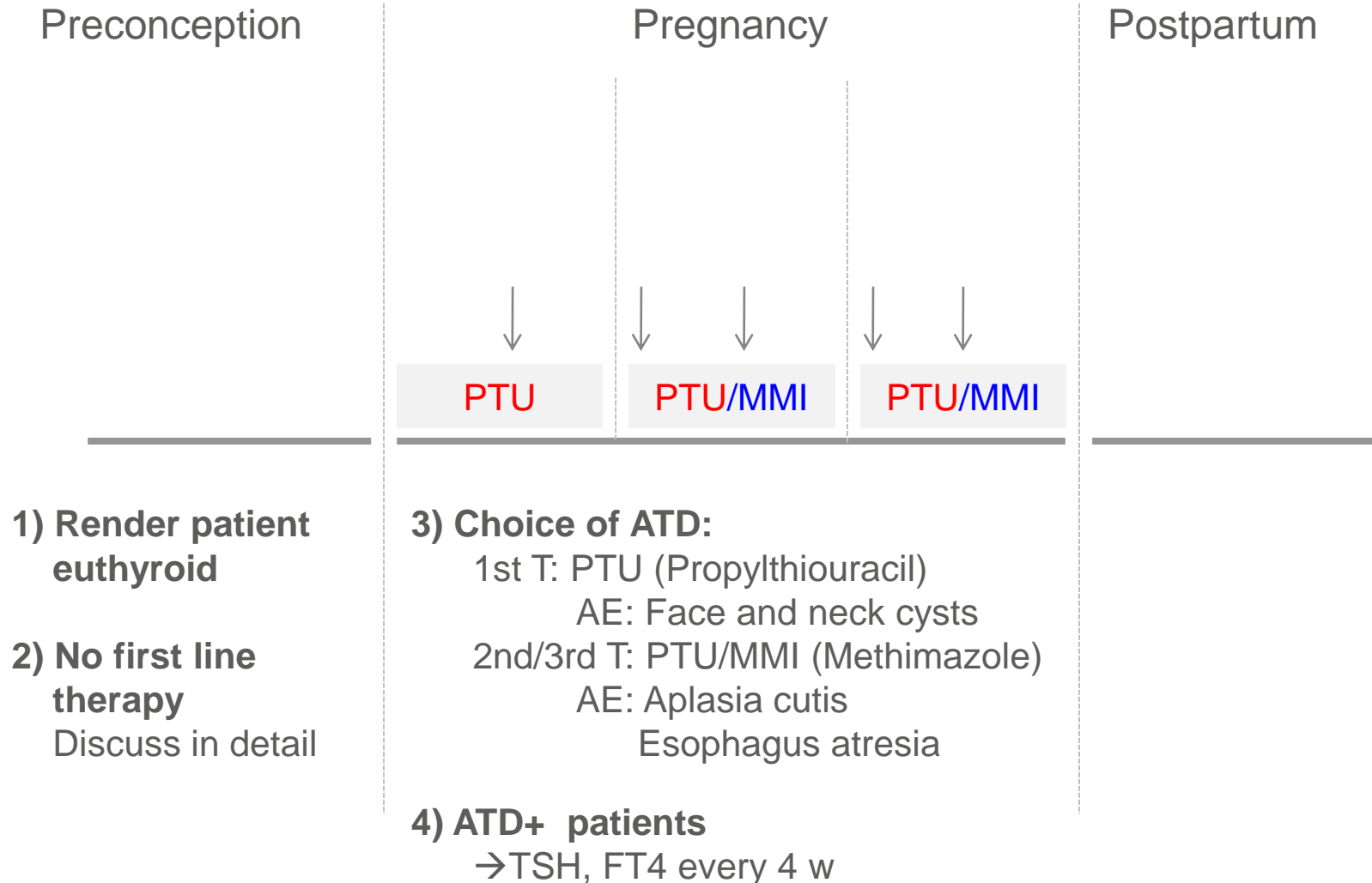
Wie viele Neugeborene betroffen?

	Mitsuda et al 1992 Obstet Gynecol	Luton et al 2005 J Clin Endocrinol Metab
	N=230	N=72
Euthyroid	83%	84%
thyroid dysfunction	17%	16%
transient hypothyroidism	11%	10%
neonatal hyperthyroidism	6%	6%

American Thyroid Association Guidelines 2017

Alexander et al, Thyroid 2017

ATA Guidelines: Maternale Aspekte



ATA Guidelines: Fetale Aspekte

Preconception

Pregnancy

Postpartum



BF: MMI < 20mg
PTU < 450mg

**1) TRAb (TSH-receptor Ab)
18-22 GW**

- current GD (Graves' disease)
- Post ¹³¹I or Post thyroidectomy
- Post neonate with neonatal GD
- previously elevated TRAb

2) TRAb ↑ >3x

→ fetal surveillance

- HR, growth, thyroid, amniotic fluid

→ recontrol 3rd trimester

**3) TRAb+ and/or ATD+
→ neonatal evaluation**

4) Breastfeeding

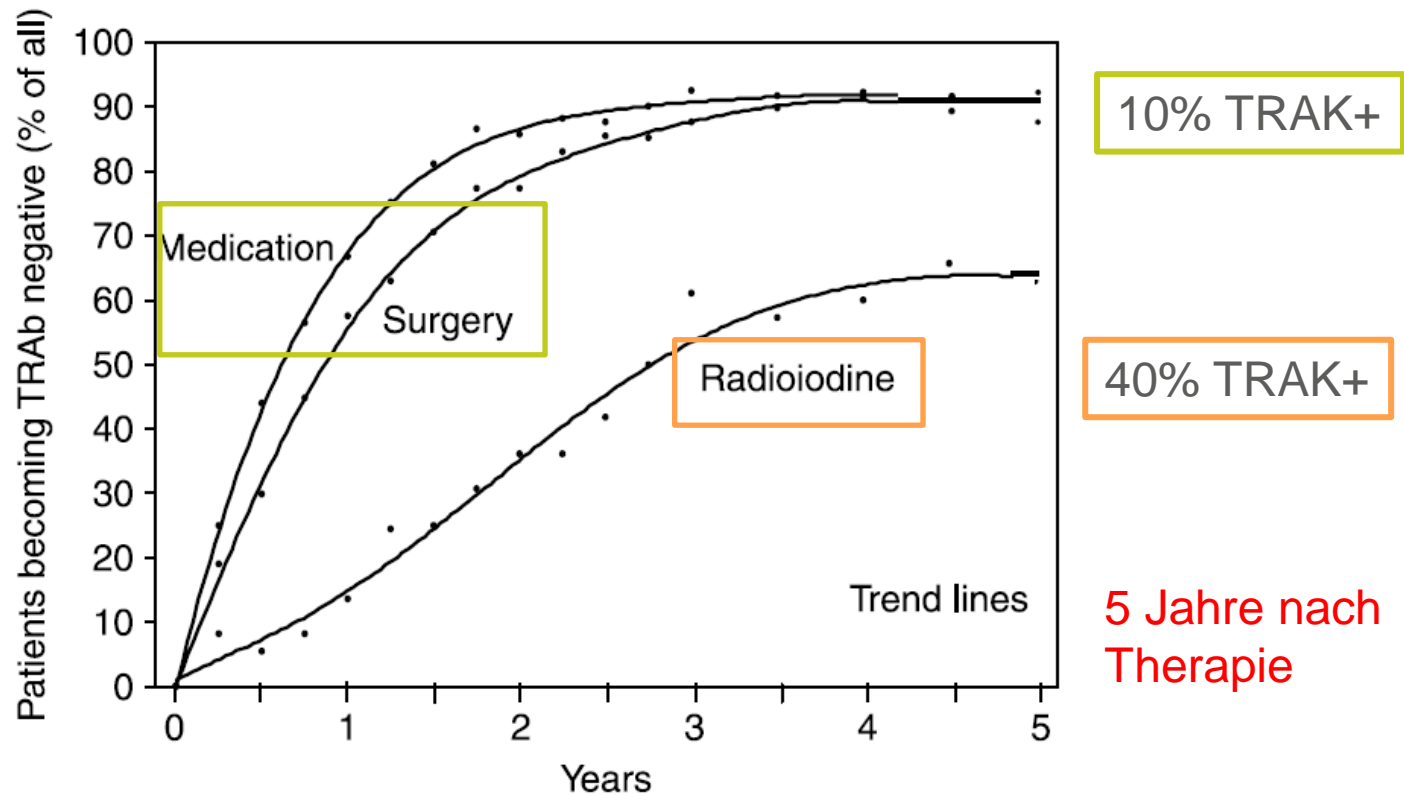
MMI < 20mg

PTU < 450mg

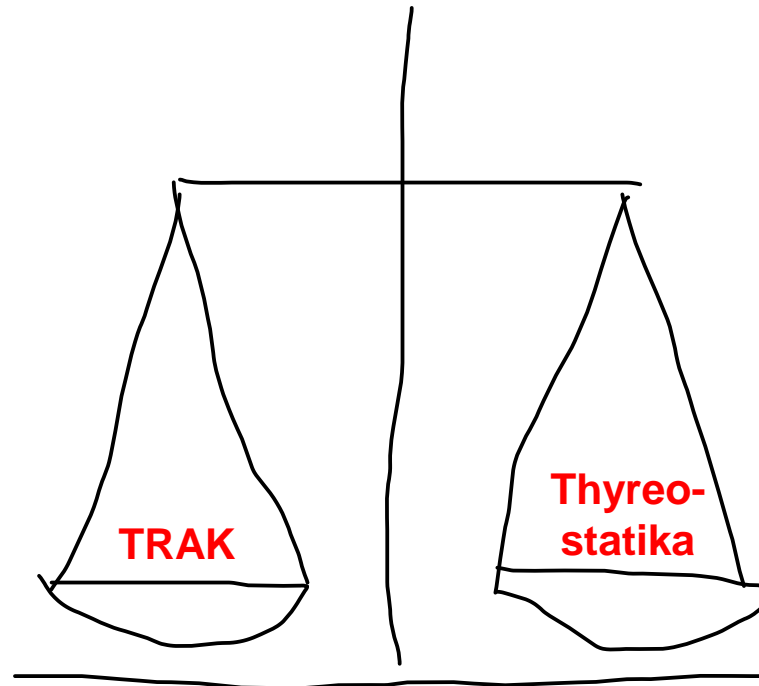
Evidenz für die Guidelines?

Persistenz der TRAK

Laurberg et al, European Journal of Endocrinology 2008;158:69-75.



CAVE: Frauen nach Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie haben kein TRAK responsives Schilddrüsengewebe mehr und zeigen deshalb keine Symptome



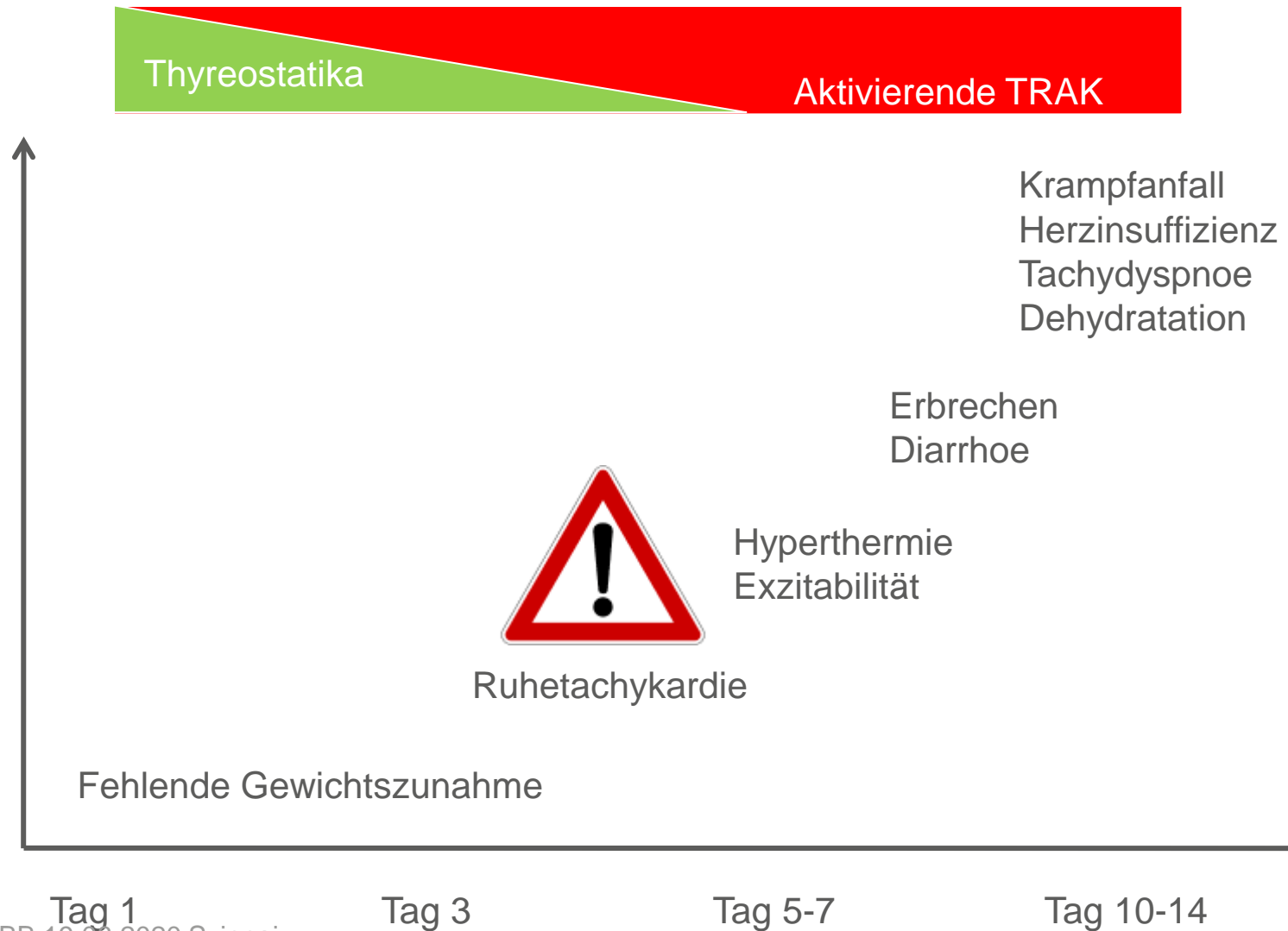
HYPER 10%

EUTHYREOT 80%

HYPO 10%

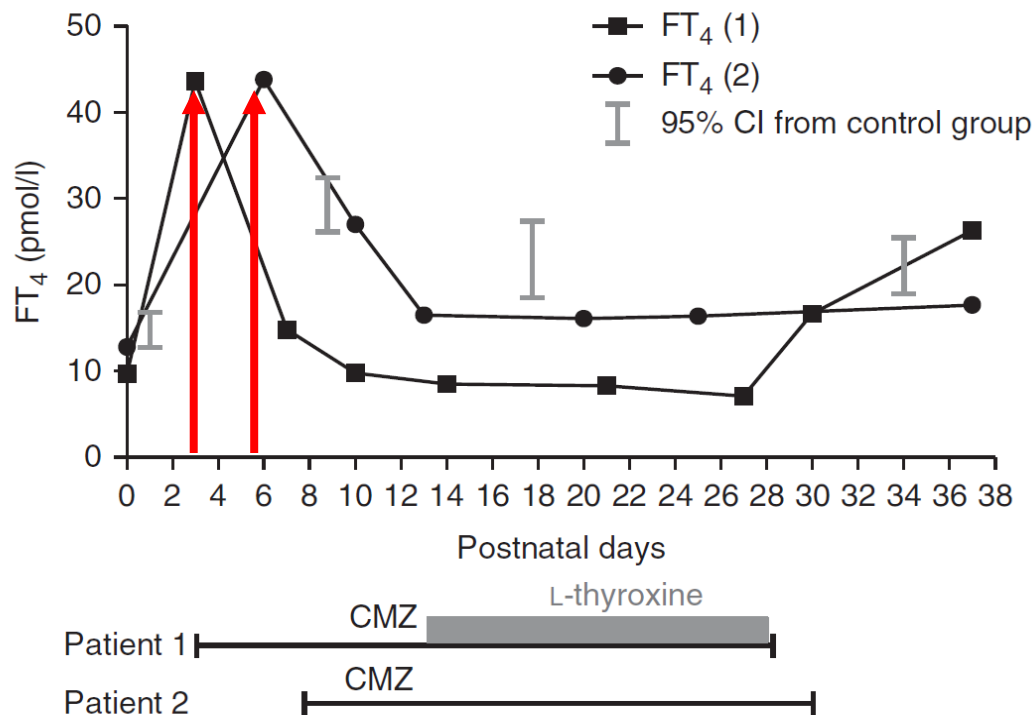
HWZ TRAK >> HWZ Thyreostatika

Neonatale Klinik



Neonatale Therapie

Besaçon et al. European Journal of Endocrinology 2014;170:855-862.



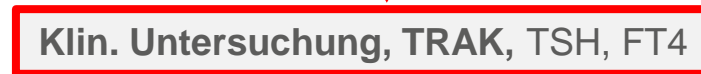
Welche Postnatale Überwachung?

Postnatale Überwachung

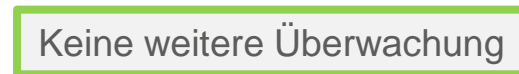
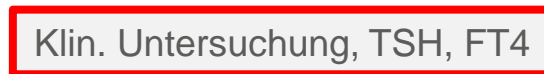
**TRAK-Screening
20. SSW**



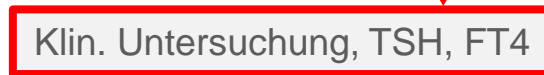
Geburt, Nabelschnurblut



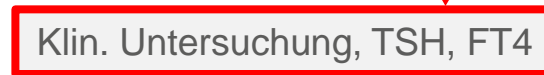
Tag 3



Tag 5-7



Tag 10-14



Luton J Clin Endocrinol Metab 2005
Besançon EJE 2014
Van der Kaay Pediatrics 2016

Take home message



**Alle Mütter mit St.n. Basedow brauchen TRAK in der Schwangerschaft.
Falls nicht abgenommen, dann im Nabenschnurblut**

Falls TRAK+: Hyperthyreose UND Hypothyreose möglich

**Falls TRAK+: Klinik häufig erst nach Klinikaustritt! V.a. wenn Mütter
unter Thyreostatika.**

Kontrolle bei KA klinisch und laborchemisch Tag 5-7 und 10-14

Take home message



**Hashimoto-Thyreoiditis Antikörper (TG-AK, TPO-AK) haben keinen Effekt auf die fetale / neonatale Schilddrüse
Kein spezifisches Screening nötig.**

II. Pitfalls Hypo- / Hyperthyreose vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Fallvignette Neugeborenes

Termingeburt GG 3'790g, GL 52cm, KU 37cm, Apgar 9/10/10
Austritt am 4. LT nach Hause

Telefon am 5. LT (Freitag abend):
„Neonatales Screening mit TSH 207 mU/L“

Was nun?

Kongenitale Hypothyreose

Häufigste angeborene Endokrinopathie 1:3'000 Geburten

Häufigste vermeidbare Ursache der psychomotorischer Retardierung

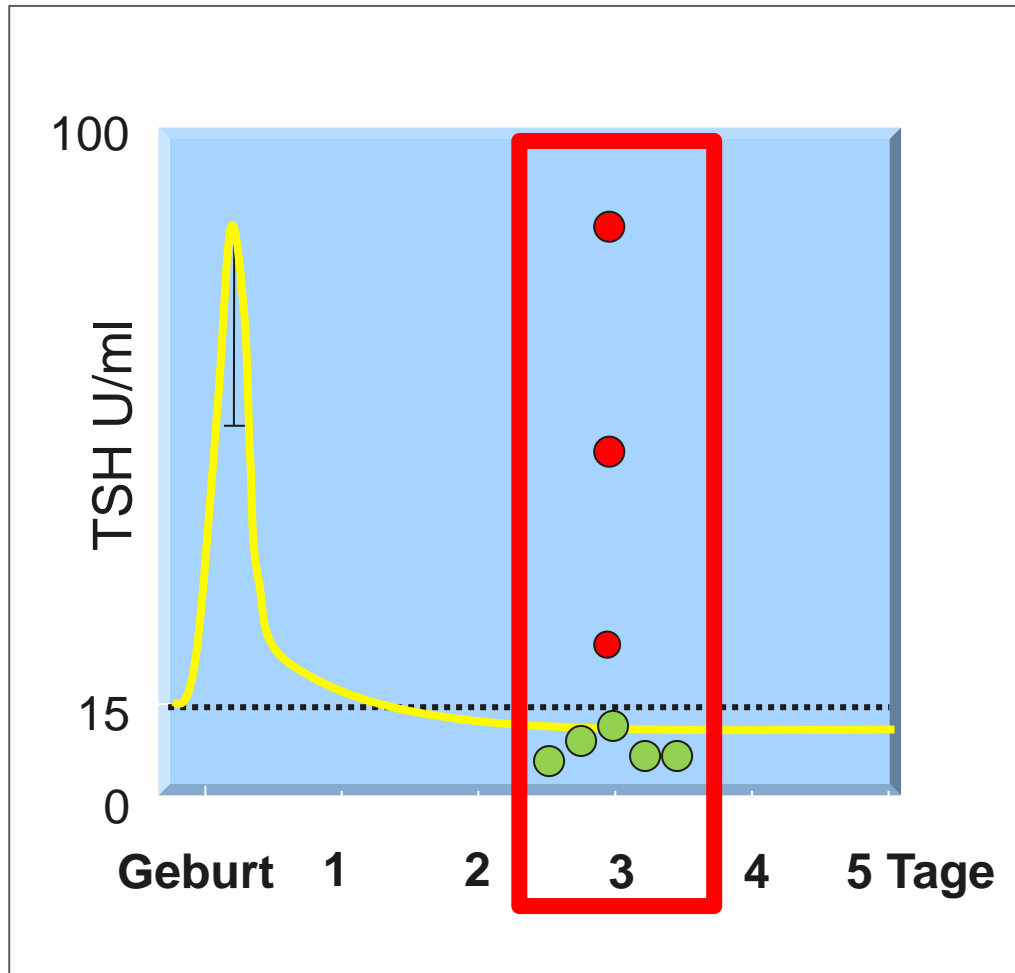
Anamnese

Schläfrigkeit
Trinkfaul
Rasche Gewichtszunahme
Prolongierter Ikterus

Befunde

Weite Fontanellen
Hypotonie
Struma
Grosse Zunge, grobe Gesichtszüge
Umbilicalhernie

Neonatales Screening



TSH basiert, Trockenblutkarte

CAVE 1:

TSH ist unter der Geburt physiologisch erhöht:
Abnahme erst 48-72h postnatal

CAVE 2:

Es werde NUR primäre Hypothyreosen entdeckt.
Zentrale Hypothyreosen werden nicht erfasst.

CAVE 3:

Resultat ist KEINE Diagnose.
Bestätigungsdiagnostik obligat.

Notfall

1. Wie schnell muss der Patient kommen?

- Medizinischer und emotionaler Notfall
- Ruhiges ausführliches Gespräch notwendig
- Aufklärung über vermutete Krankheit, Therapie, Prognose

2. Wann beginne ich die Therapie?

- sofort nach Abnahme der venösen Bestätigungsdiagnostik

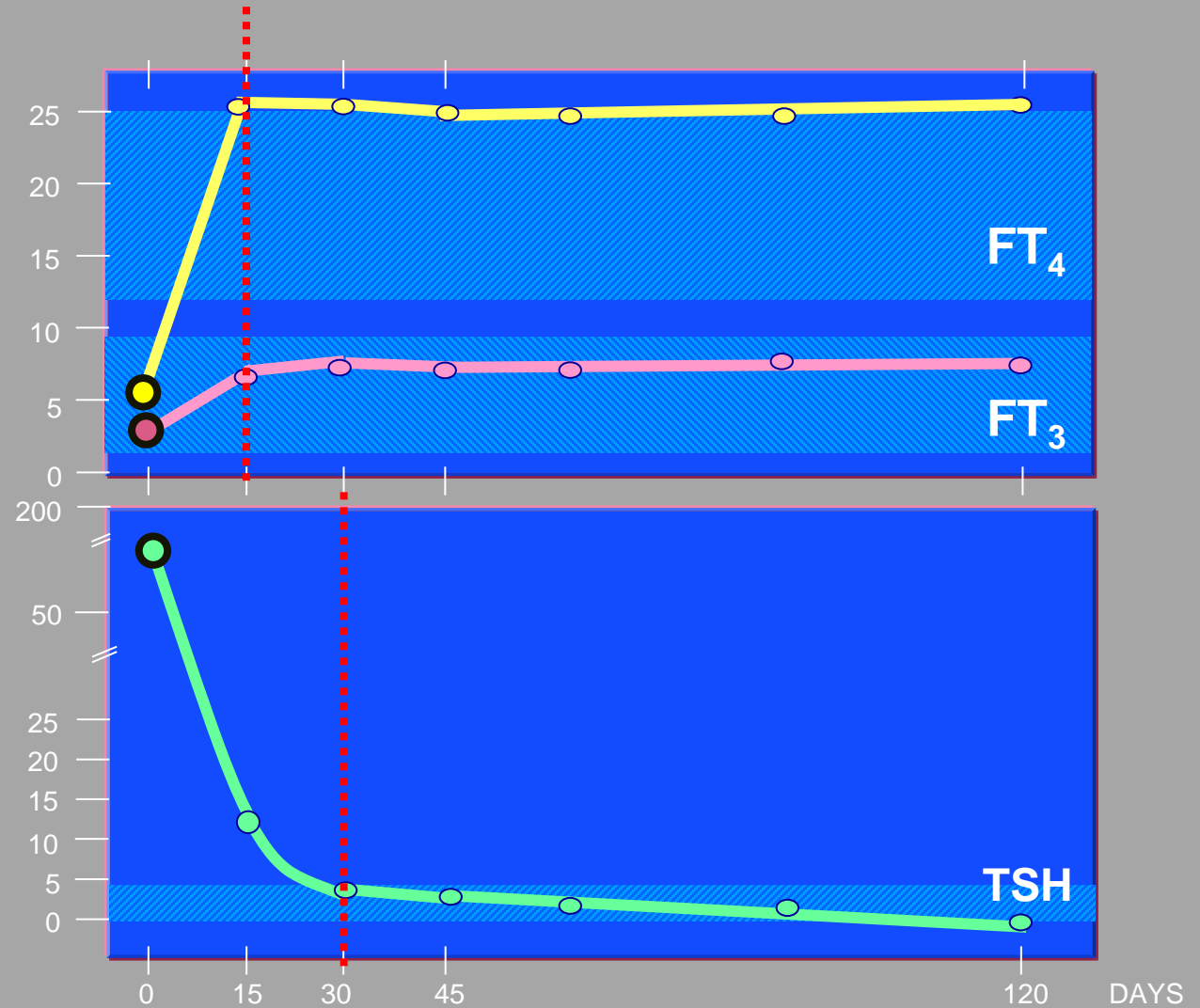
3. Welche Dosis?

- 10-15 ug/kg/d Levothyroxin Tabletten

4. Welche radiologische Diagnostik?

- US oder Szintigraphie
- Knochenalter

**L-T4 Dosis
10-15 µg/kg**



Take home message



Neonatales Screening ist ein Notfall

CAVE Zentrale Hypothyreose nicht detektiert

Therapie ist sofort und hochdosiert

Consensus Guidelines Congenital Hypothyroidism
Leger et al., J Clin Endocrinol Metab 2014;99:363-384.

Fallvignette Kind

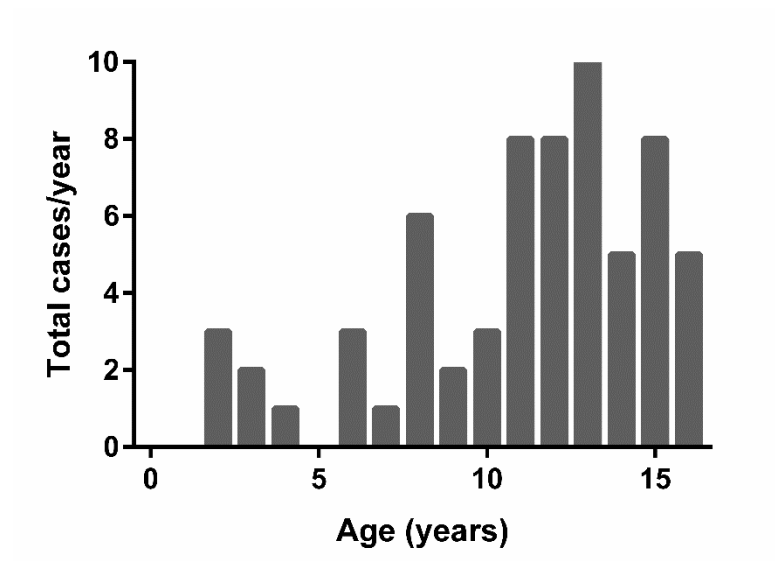
4-jähriger Knabe mit Verhaltensauffälligkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust nach Umzug in die Schweiz

Anamnese: FA neg.,
Status: HF 132/min, BD 125/80 mmHg,
Struma, MER +++/+++
Labor **TSH <0.001 mU/L, FT4 76 pmol/L,**
TSHR-AK 21 IU/L (N<1)

M. Basedow auch im Kleinkindesalter möglich

M. Basedow Altersverteilung

Alter bei Diagnose von 65 Patienten mit M. Basedow (BS, BE, ZH, SG, GR)



9% **23%** **67%**

Rohner et al, unpublished data

M. Basedow

Therapie:

- Langfristig medikamentös, Absetzversuche vor der Pubertät führen meist zu Rezidiven während der Pubertät
- Thyreoidektomie
- KEINE Radiojodtherapie im Kindesalter

M. Basedow Prognose

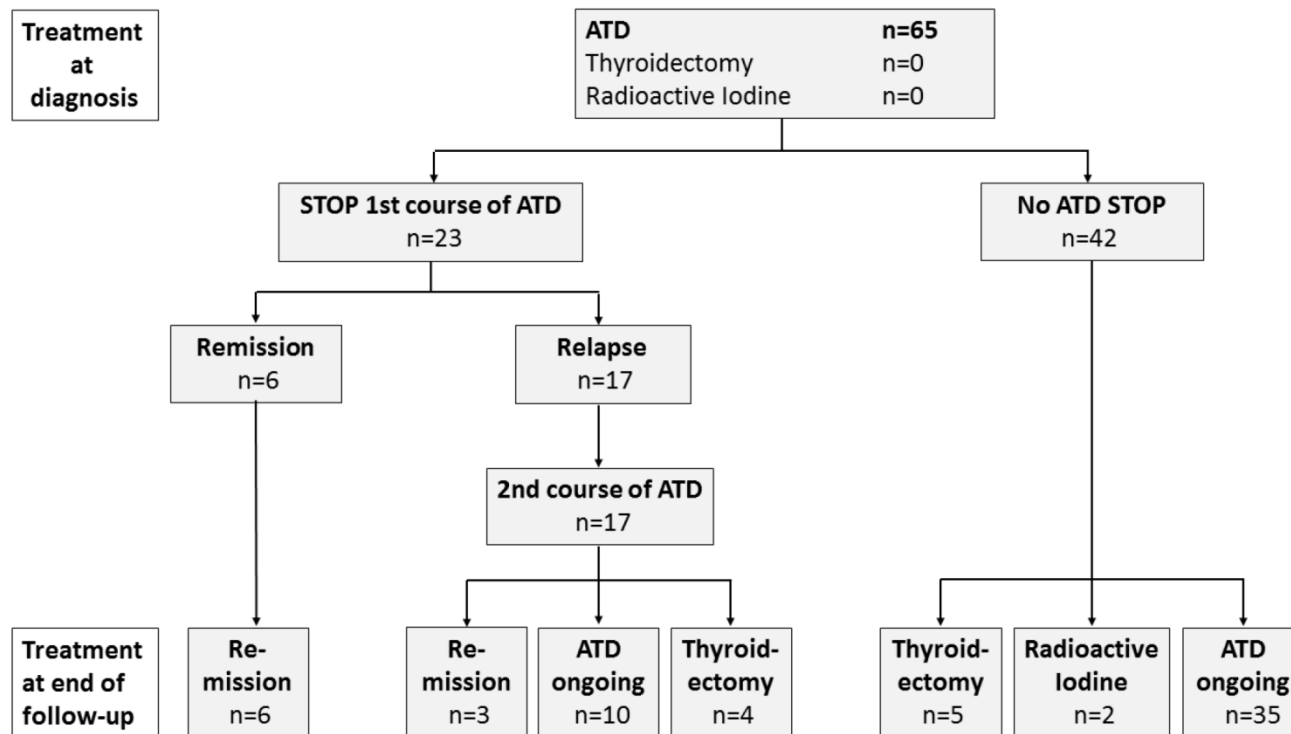


Figure 20: Overview of outcomes in the cohort.

Rohner et al, unpublished data

Take home message



CAVE junge Patienten, diffuse Klinik, DD Anorexie, Psychiatrie

Suche immer Struma, in > 80% der Fälle vorhanden

Therapie langjährig primär medikamentös

Fallvignette Jugendlicher

Anamnese

Müdigkeit und Leistungsknick

Befunde

Wachstumsknick

Struma

HF 56/min, MER (+)/(+)

Pubertas tarda

Labor/Rx

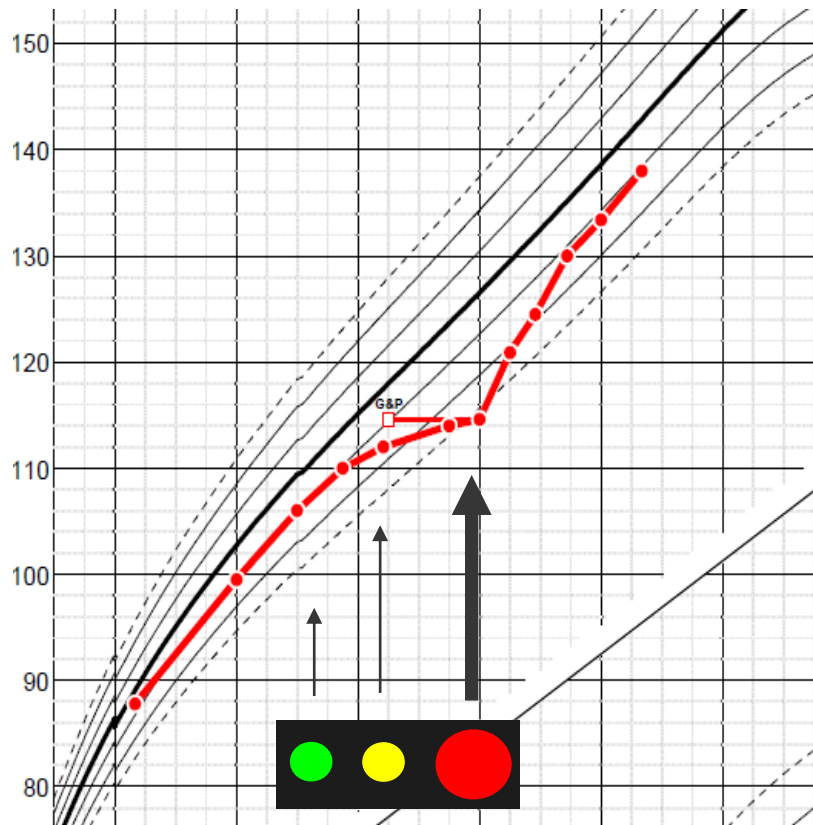
TSH 370 mU/L, fT4 5 pmol/L, T3 0.5 nmol/L

TPO und TG-AK pos.

Knochenalter retardiert

Fallvignette Jugendlicher

Szinnai et al, Endocr Dev 2014;26:214-244



Therapie

Levothyroxin p.o. einschleichend
CAVE NW: Kopfschmerzen, psychische Symptome

Verlauf

Komplettes Aufholwachstum und normale Pubertätsentwicklung unter regelmässiger Dosisanpassung

Fallvignette Jugendlicher



Suche aktiv die Struma

Achte auf Kleinwuchs und Pubertas tarda

Alles reversibel unter Therapie

Fallvignette Down-Syndrom

Trisomie 21
Herzvitium

**Autoimmunität
bei Down-Syndrom**

Haarausfall

Polyurie
Polydypsie

Müdigkeit
Leistungsknick

**Status / Labor:
Keine Struma
TSH 12 mU/L
fT4 und T3 normal
TPO-Ak positiv**

Geburt

2 Jahre

3 Jahre

4 Jahre

**Alopezia
arreata**

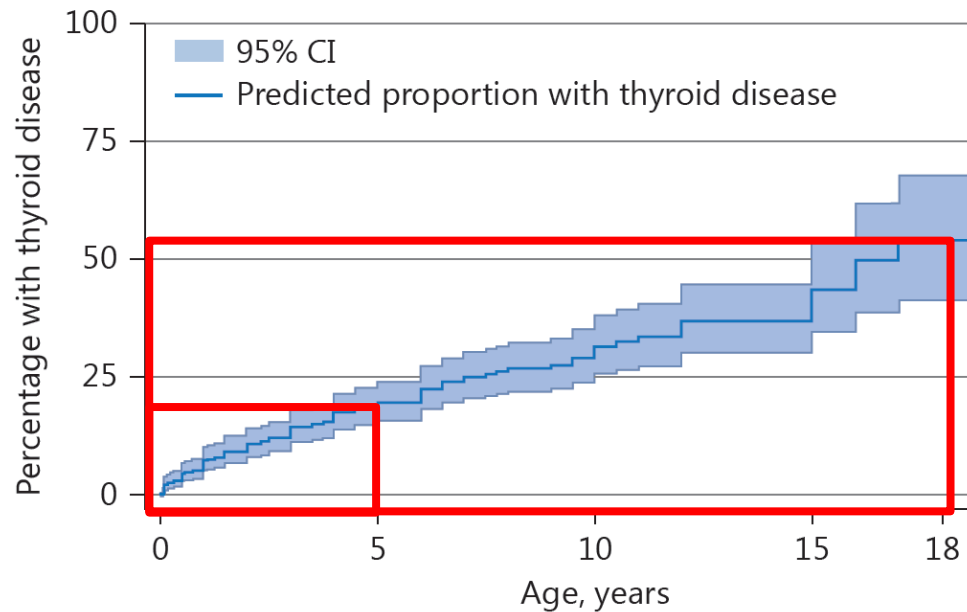
**Diabetes
Typ 1**

**Hashimoto
Thyroiditis**

Prävalenz

Pierce et al, Horm Res Paed 2017;87:170-178.

N=508 Kinder mit Trisomie 21



Take home message



TSH-Screening bei Trisomie 21 ab dem Kleinkindesalter

Achte auf Autoimmunität bei Trisomie 21

Fallvignette Pediatric Cancer Survivor

4 Jahre	Neuroblastom
8 Jahre	Hypothyreose
14 Jahre	SD-Knoten
17 Jahre	Papilläres SD-Karzinom als Zweitmalignom

Sklar et al, J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3227-32

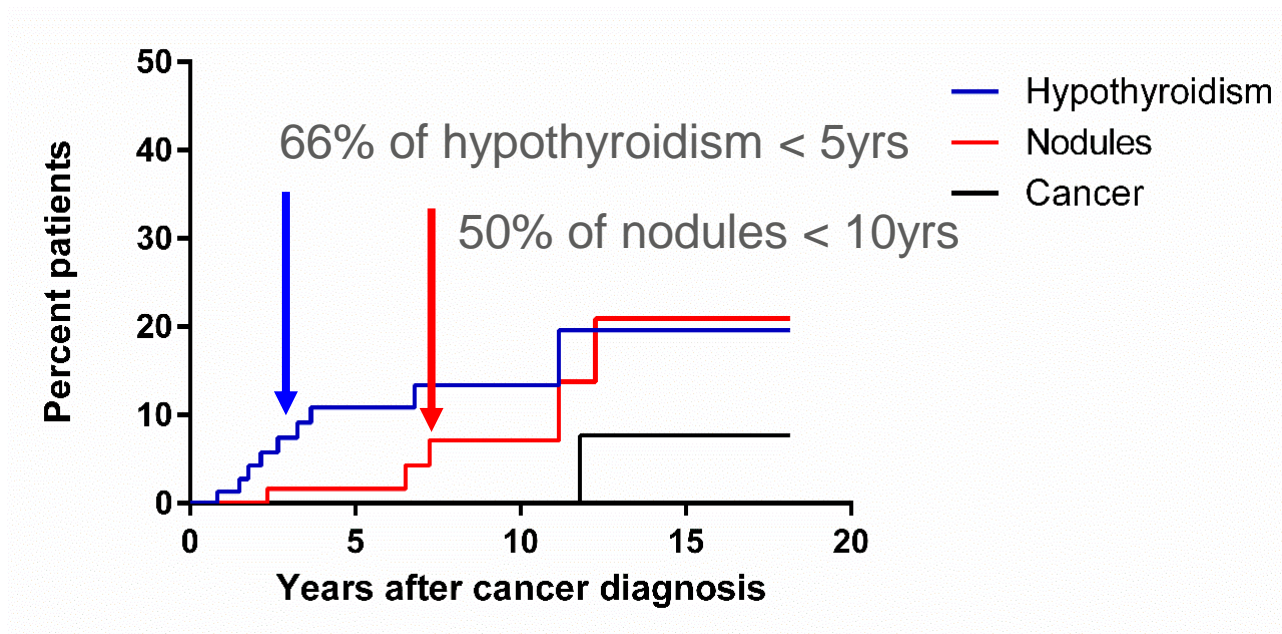
Bestrahlung Hals:

Risiko für	Hypothyreose:	27x erhöht
	Knoten	27x erhöht
	SD-Karzinom	18x erhöht

der Anstieg ist Zeit- und Dosis-abhängig.

Fallvignette Pediatric Cancer Survivor

Onkologische Patienten: Schilddrüsenerkrankungen **VOR** Transition
n=86, median follow-up 7.4 yrs, 17 events in 12 patients



Germann et al, unpublished data

Take home message



CAVE Schilddrüsenprobleme bei Kinder mit St.n. Malignom

**Hypothyreose, Knoten,
papilläres SD-Carcinom als Zweit-Malignom**

III. Schilddrüsenknoten in der Pädiatrie

Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome

- Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome steigt jährlich um 3% bei Erwachsenen
- Es wird vermutet, dass diese Zunahme der Inzidenz auf vermehrte Abklärungen zurückzuführen sind
- In der pädiatrischen Population gibt es erstmals longitudinale Daten

Longitudinale Daten Pädiatrie

Qian et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:617-623.

Nationale Datenbank Analyse 10% der US Bevölkerung

(Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 9 Database

Schilddrüsenkarzinom Patienten <20 Jahren

1973-2013

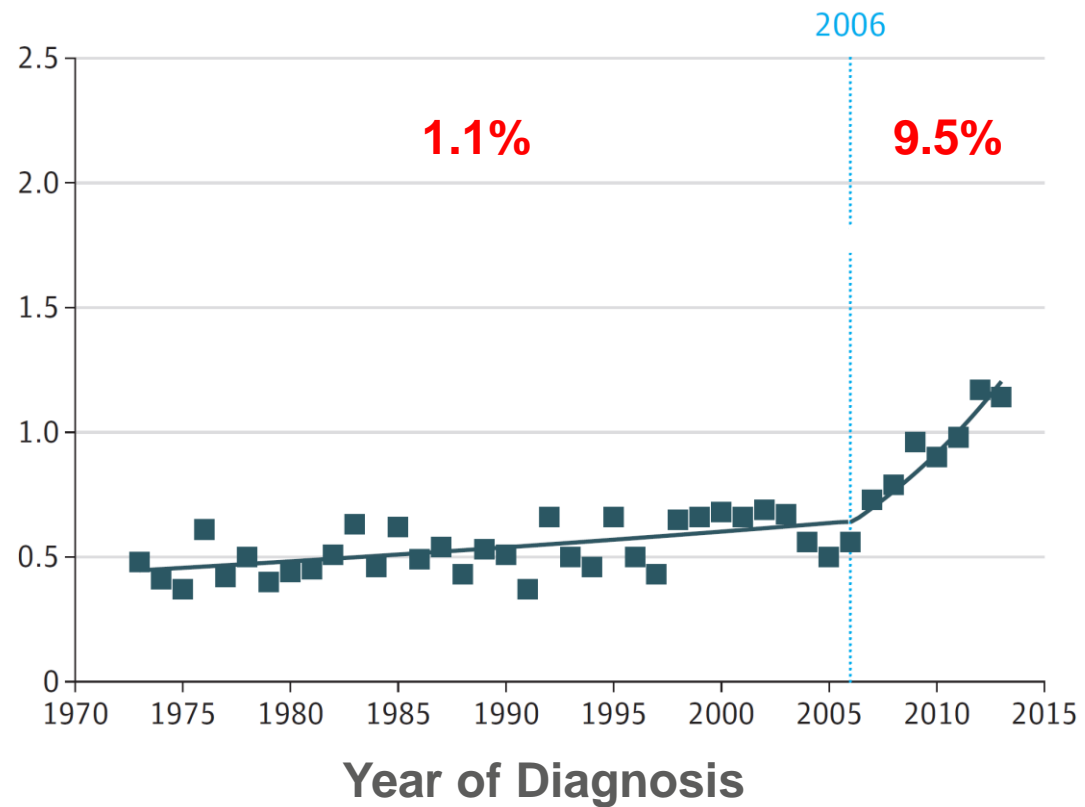
n=1806

Totale Inzidenz

Qian et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:617-623.

Overall incidence

Age-adjusted
incidence rate,
per 100'000
person years

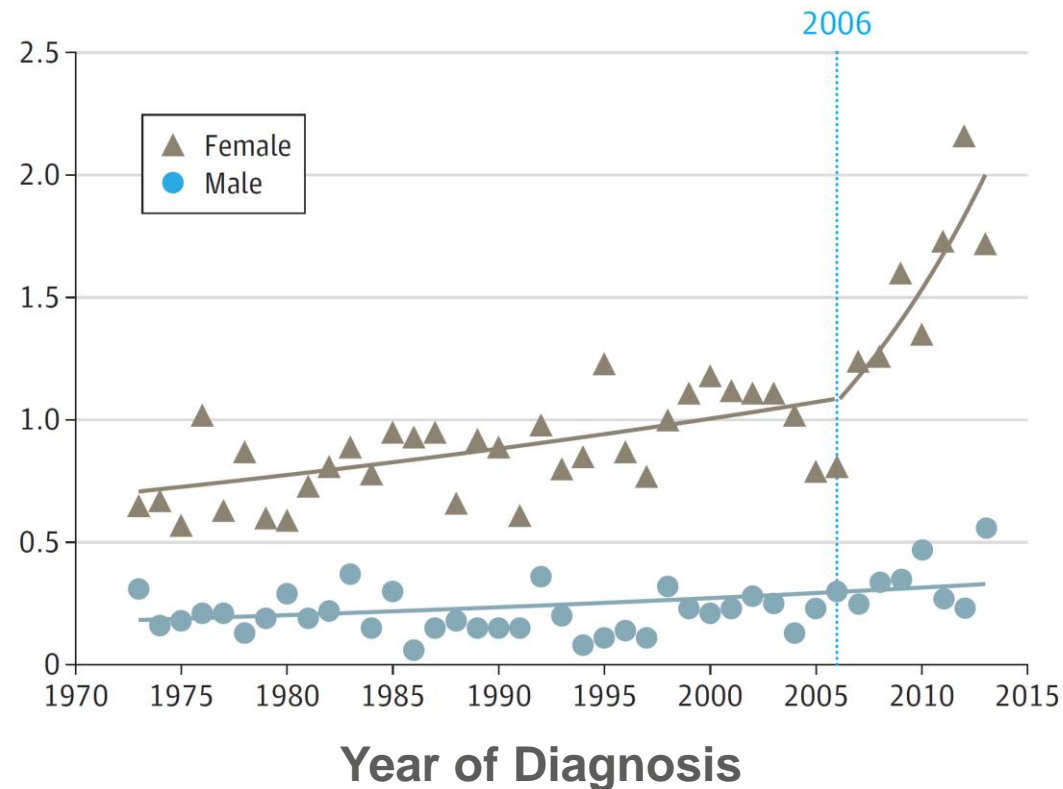


Geschlechtsabhängige Inzidenz

Qian et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:617-623.

Gender

Age-adjusted
incidence rate,
per 100'000
person years



female

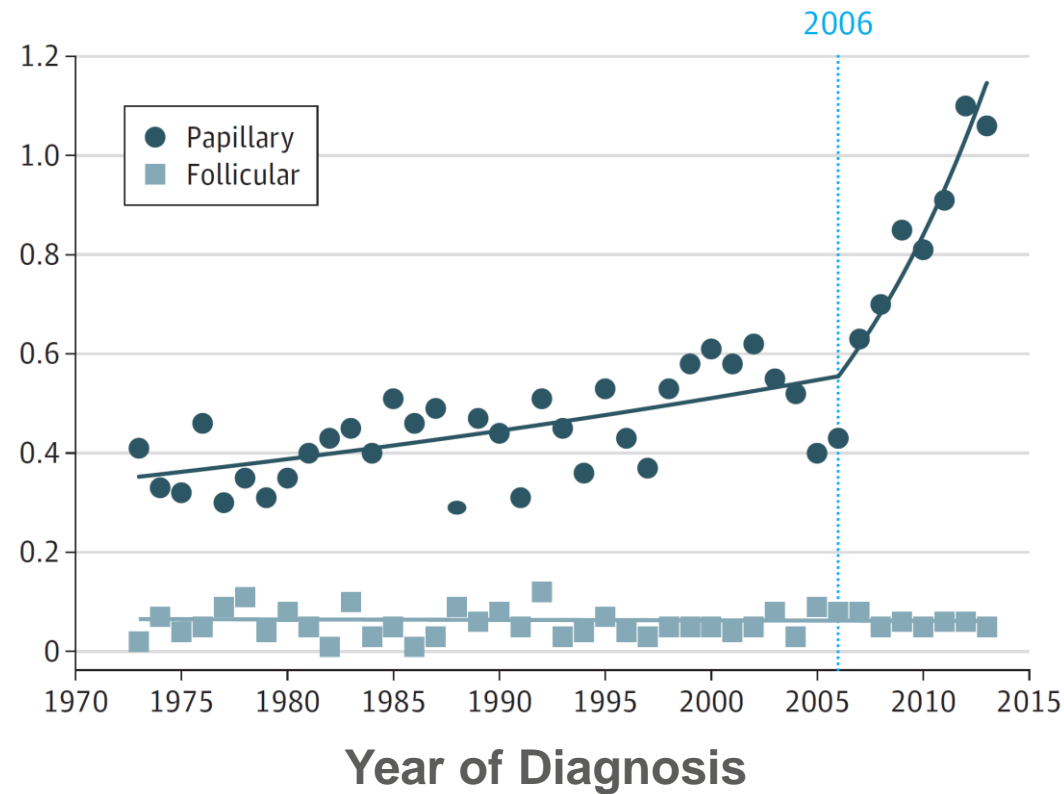
male

Histologie

Qian et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:617-623.

Histologic subtype

Age-adjusted
incidence rate,
per 100'000
person years



papillary

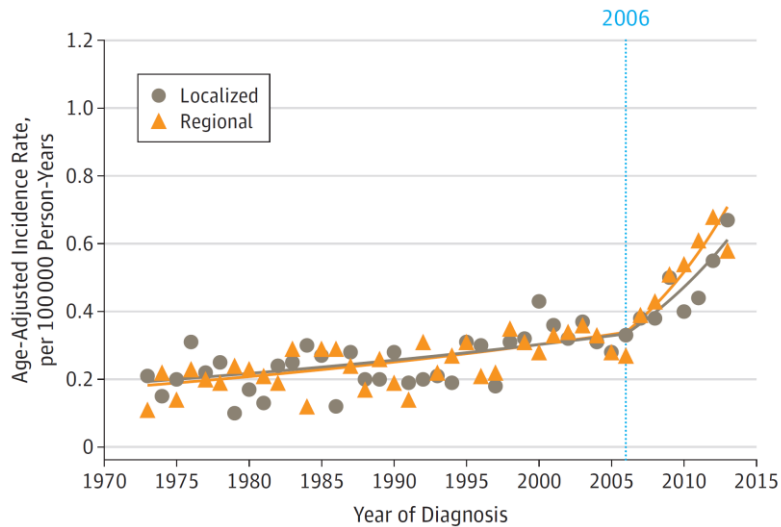
follicular

Tumorgrösse, Ausbreitung

Qian et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:617-623.

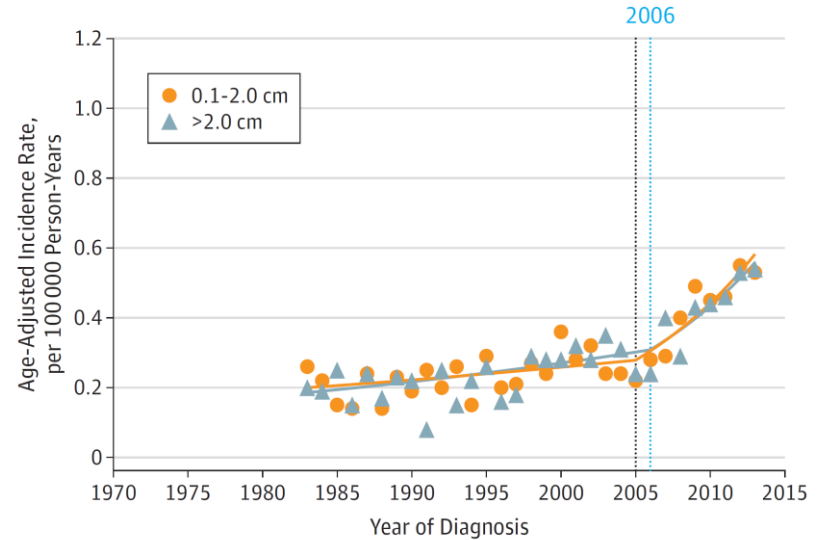
Extent of disease

localized = regional disease



Tumor size

<2.0 cm = >2.0 cm



Bedeutung dieser Zahlen

- **Beobachtung**

Signifikanter Anstieg der "annual percent change" von SD-Karzinomen von **1.1% (1973-2006) auf 9.56% (2006-2013)** durch Zunahme von papillären SD-Karzinomen bei weiblichen Jugendlichen

- **Schlussfolgerung der Autoren**

Qian, et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:617-623.

"There may be a co-occurring increase in thyroid cancer in the pediatric population in addition to enhanced detection"

- **Editorial**

Rastatter et al., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019;145:624-625.

"clinicians should have an appropriate clinical suspicion of the potential for thyroid cancer"

Offene Fragen

- Wird dieser trend auch in anderen Kohorten beobachtet?

Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013.

Bernier et al. Cancer 2019;125:2497

- Gibt es eine weitere Erklärung ausser der vermehrten Entdeckung durch vermehrte US-Untersuchungen?

Take home message



CAVE Schilddrüsenkarzinome bei Jugendlichen

Tumor-Biologie möglicherweise aggressiver als bei Erwachsenen

Zusammenfassung

Teil 1: Auswirkung maternaler Schilddrüsenerkrankungen auf den Fetus

THM1 Milde Hypothyreose der Mutter keine Gefahr für Kind

THM2 Basedow potentiell gefährlich, TRAK bei Mutter und Neugeborenen

Teil 2: Pitfalls Hypo- / Hyperthyreose in der Pädiatrie

THM1 Altersspezifische Symptome und Behandlungen

THM2 Vulnerable Populationen (Down, pediatric cancer survivors)

Teil 3: Schilddrüsen-Knoten in der Pädiatrie

THM1 Be prepared!