

Autoimmunthyreoiditis (AIT) bei Kindern und Jugendlichen

37.Pädiatref 2014

Dr. med. S. Fricke-Otto, Pädiatrische Endokrinologie, Helios-Klinikum Krefeld

Köln 5.4.2014

Autoimmunthyreoiditis



- Einleitung
- Hashimotothyreoiditis
- Morbus Basedow

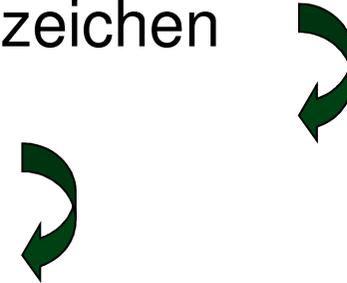
Einleitung



AIT= chron. verlaufende, schmerzlose, lymphozytäre Thyreoiditis ohne systemische Entzündungszeichen

Zerstörung von Schilddrüsengewebe

Einschränkung der Schilddrüsenfunktion



- keine international anerkannte Klassifikation der AIT
- Prävalenz gestiegen



Hakaru Hashimoto, jap. Pathologe, beschrieb
erstmalig 1912 4 Pat. mit ähnlichen histolog. Befunden.

„Struma lymphomatosa“

Carl v. Basedow beschrieb 1840 erstmalig die Symptome:
Exophthalmus, Kropf, Tachykardie (Merseburger Trias).
Robert James Graves hatte schon 1835 die Symptomatik
beschrieben, aber als Herzkrankheit interpretiert.



Chronische Autoimmunthyreoiditis (AIT)

- **Hashimoto-Thyreoiditis**

- subklinische, latente Hypothyreose (TSH erh., fT4 n)
- manifeste Hypothyreose (TSH erh., fT4 erniedr.)
- Hashi-Toxikose (transiente Hyperthyreose)

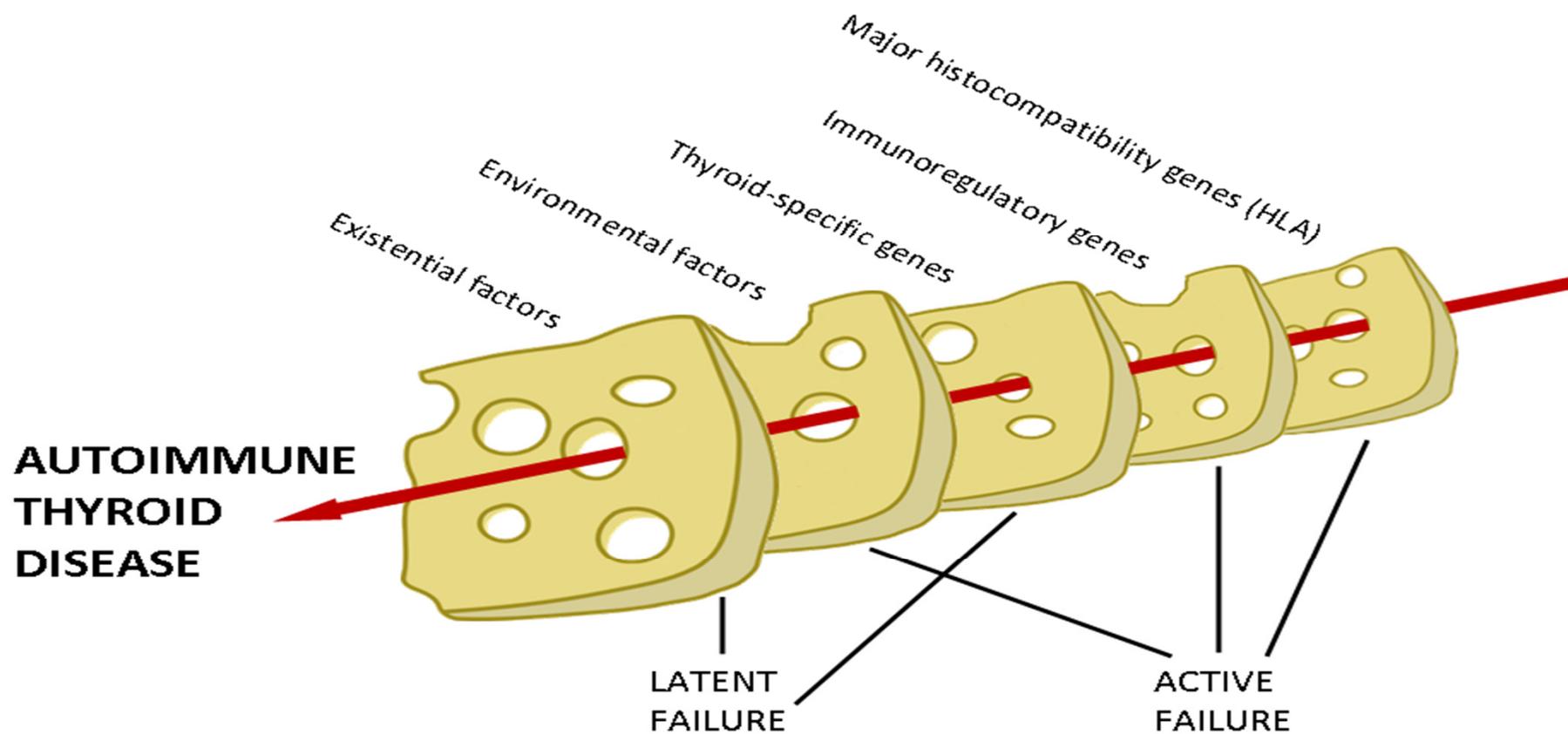
- **Morbus Basedow (Graves Disease)**

- Hyperthyreose (TSH suppr., fT4 erh., fT3 erh.)

Inzidenz

- 3-4% der Kinder und Jugendlichen haben pos. Autoantikörper gegen Thyreoidale Antigene (Kaloumenou et al, 2008)
- **Hashimoto Thyreoiditis:** 3,5/1000 Mädchen / 0,8/1000 Jungen
oder 1,3 % aller Schulkinder, mit dem Alter zunehmend.
Ullrich-Turner-Syndrom (37%) Noonan-Syndrom
Trisomie 21 (40% auff. SD Funktion, 3,5% Autoimmunthyreoiditis)
- **M.Basedow:** 0,02 %, Gipfel in der Pubertät / Mädchen : Jungen 6:1

Pathogenese



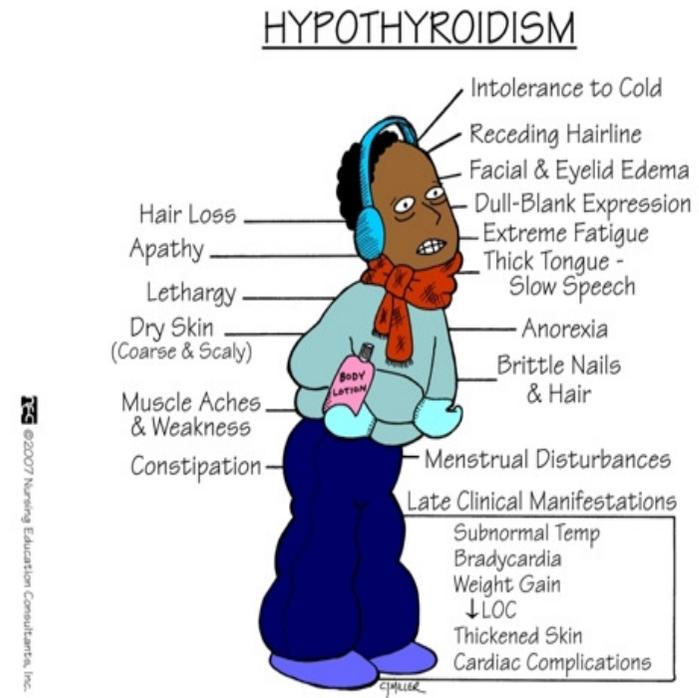
Weetman AP, Europ Thy J 2013

Klinik der Hypothyreose

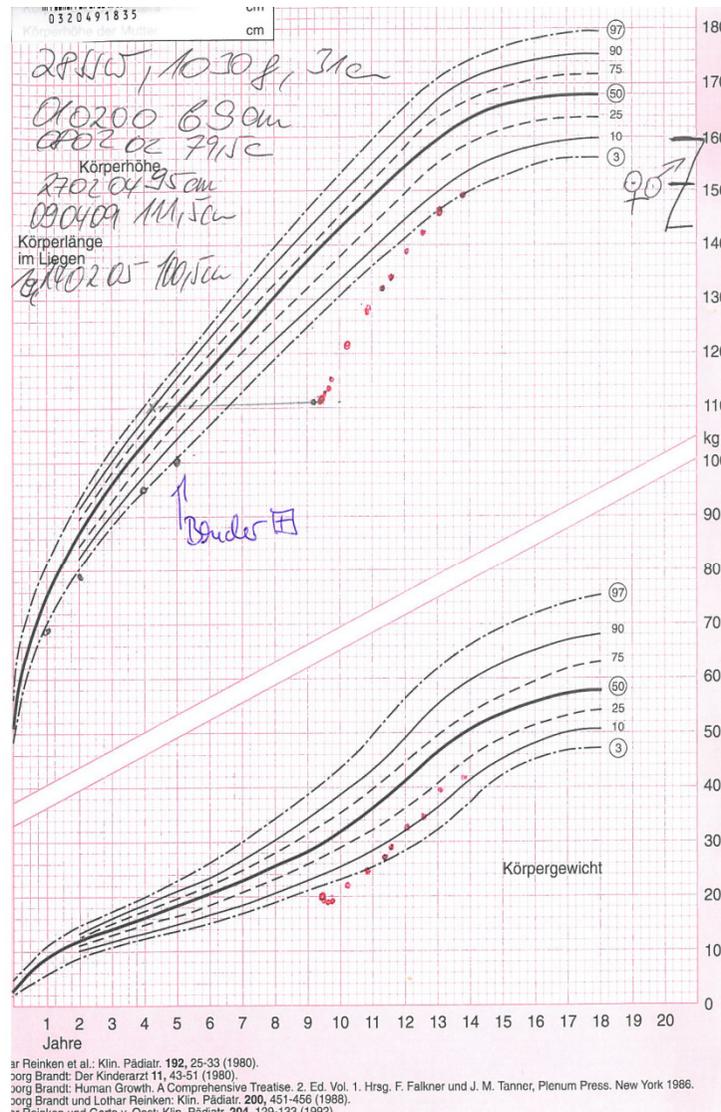


Nur 15% - 40% der Kinder entwickeln Symptome

- Struma, schmerzlos (42%-90%),
- Retardiertes Wachstum
- Obstipation
- Haarausfall
- Müdigkeit, Lethargie, Muskelschwäche
- Empfindlichkeit gegen Kälteeinwirkung
- Gewichtszunahme
- Konzentrationsschwäche, Verschlechterung der schul. Leistungen
- Bradykardie



Patientin mit Wachstumsstörung



Diagnostik bei V.a. Autoimmunthyreoiditis



- TSH, fT4, (fT3 entbehrlich)

- **Antikörper:**

Thyreoperoxidase (TPO) regulierendes Enzym für die Produktion der SD-Hormone, **TPO-AK** 80%pos.

Thyreoglobulin (TG) Speicherprotein der SD-Hormone, **TG-AK** 50%pos.

Thyreotropin – stimulierendes – Hormon – Auto - Rezeptor , **TRAK** (TRAK nur bei V. a. Hyperthyreose)

- Thyreoglobulin (Gewebefaktor, Tumormarker, ggf.bei Struma)
- Diabetes Typ 1 jährliche TSH Kontrolle (S3 Leitlinie)

Variabilität des TSH



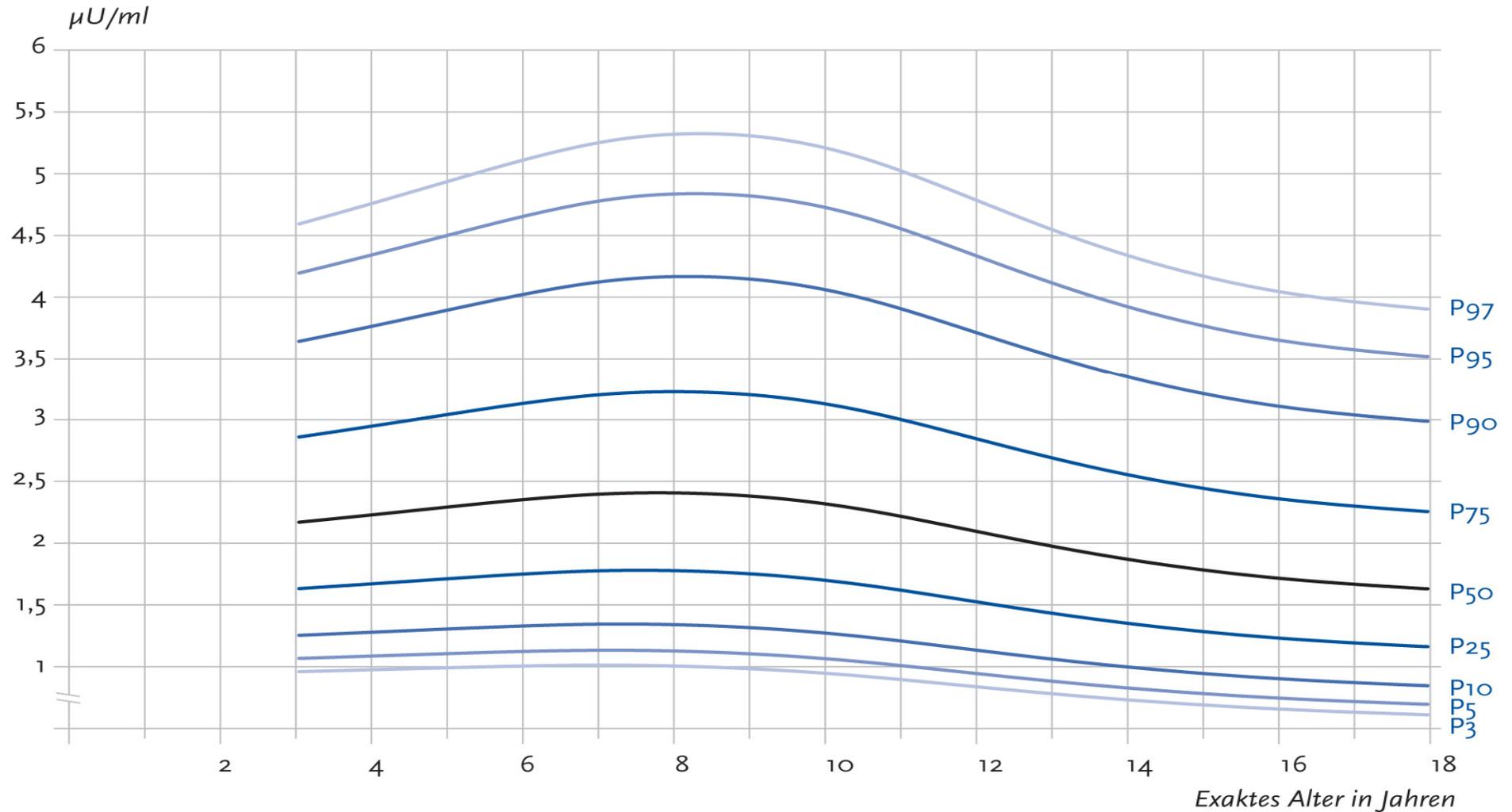
- Zirkadiane Schwankungen (vormittags höher)
- Saisonale Schwankungen (im Winter höher)
- Höher nach Schlafentzug
- Erhöht bei alimentärer Adipositas/erniedrigt bei Anorexie
- Erhöht in der Rekonvaleszenz nach chronischer Erkrankung
- Erhöht bei Nebenniereninsuffizienz
- Fasten senkt den Spiegel um 50 %

O.Kordonouri,2013

KIGGS Daten



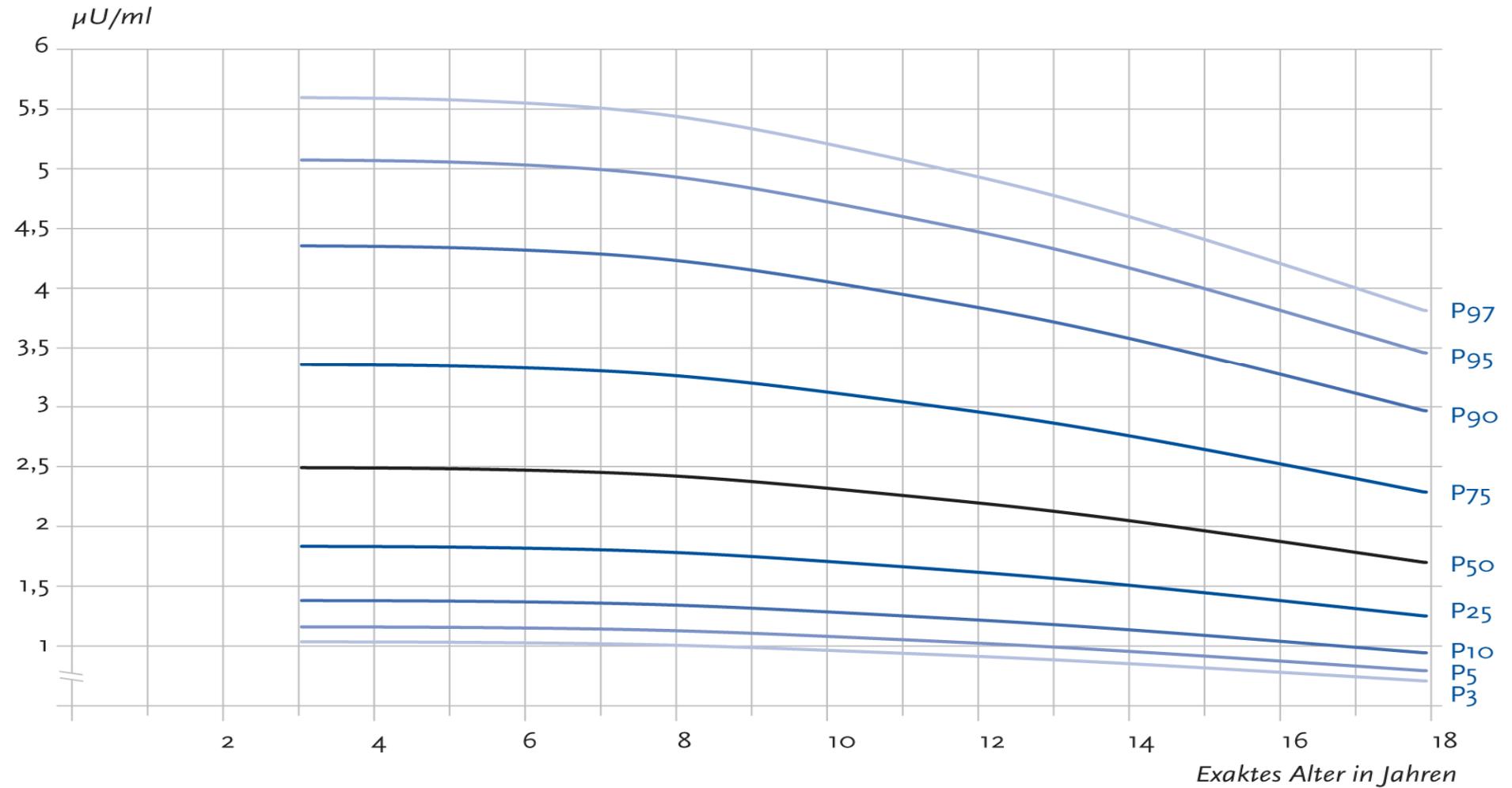
Geglättete Perzentilkurven für TSH ($\mu\text{U/ml}$)
Mädchen (N = 6.366)



KIGGS Daten



Geglättete Perzentilkurven für TSH ($\mu\text{U/ml}$)
Jungen (N = 6.723)

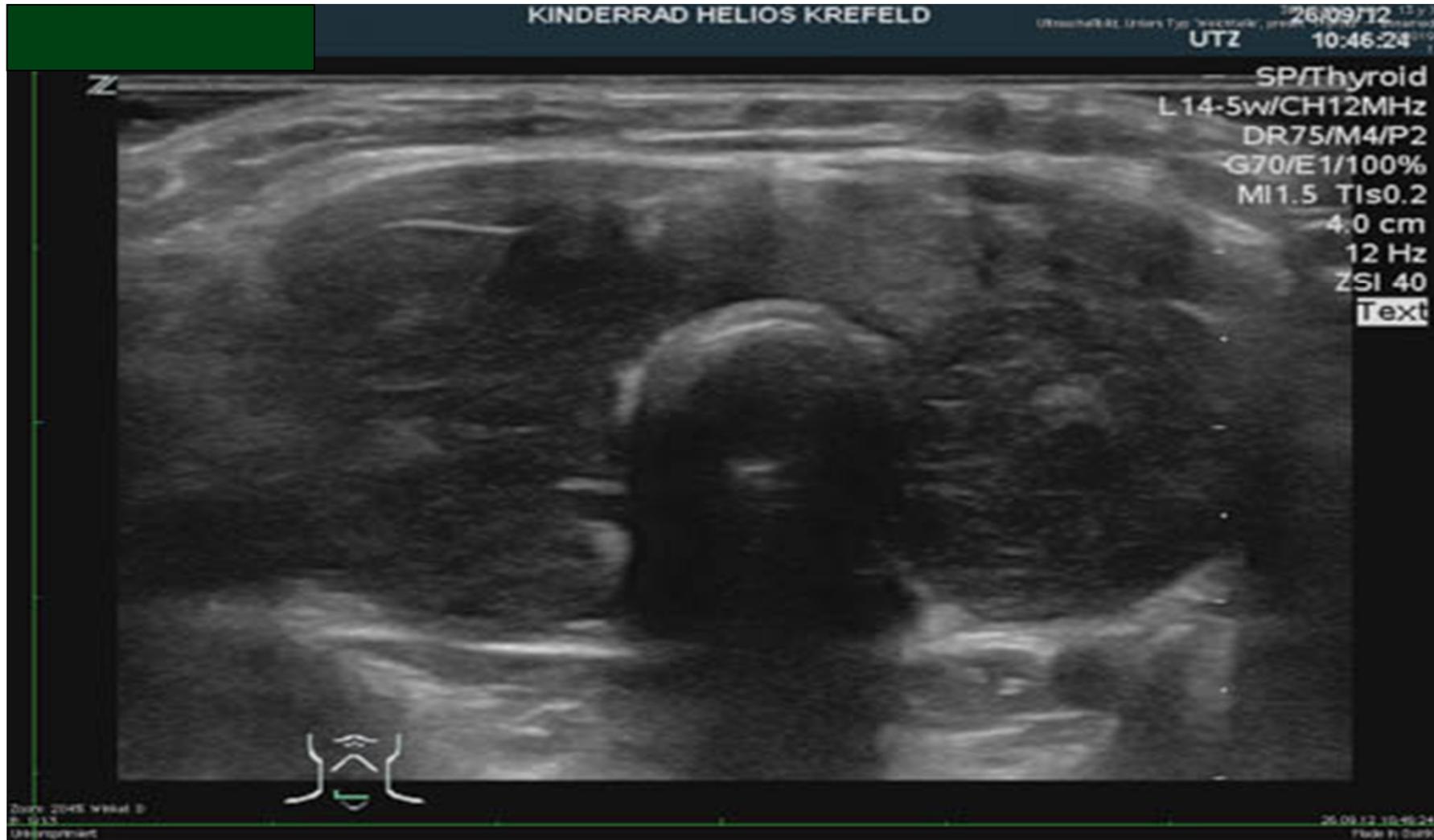


Diagnostik bei V.a. Autoimmunthyreoiditis

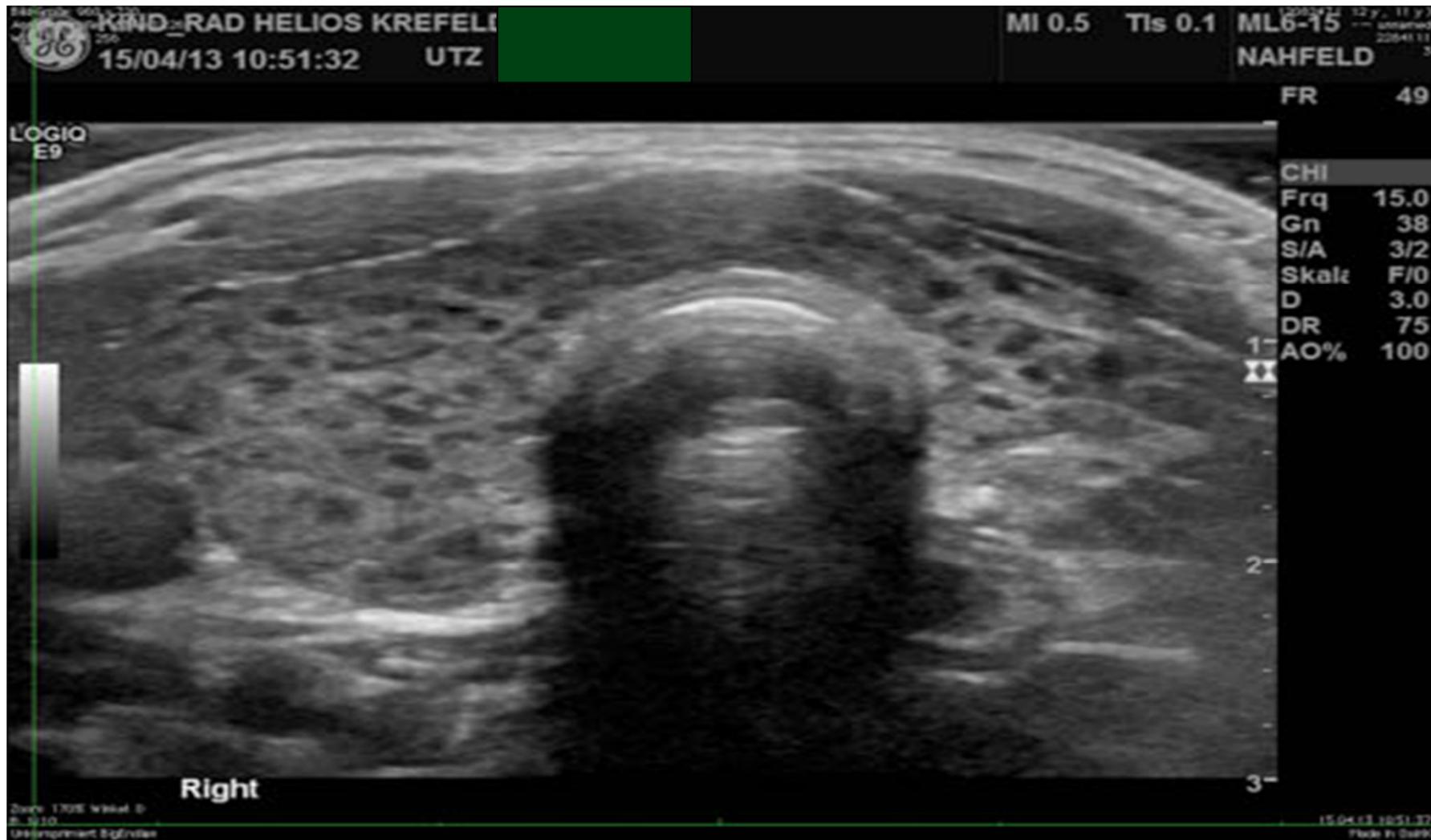


- **Sonographie** einschließlich Farbdoppler (inhomogene Struktur, oft auch knotige, mit deutl. Echoarmut des Organs, zystische Echotextur. Hypertrophe Form mit SD-Vergrößerung, Mehrperfusion)
- **Szintigraphie** nur bei Knotenbildung ≥ 10 mm Größe (≥ 5 mm bei SD-Volumen < 10 ml) sinnvoll (Abgrenzung hyperfunktioneller von hypofunktionellen Knoten)
- **EKG, Echokardiographie** (Erregungsrückbildungsstörungen, Pericarderguß)

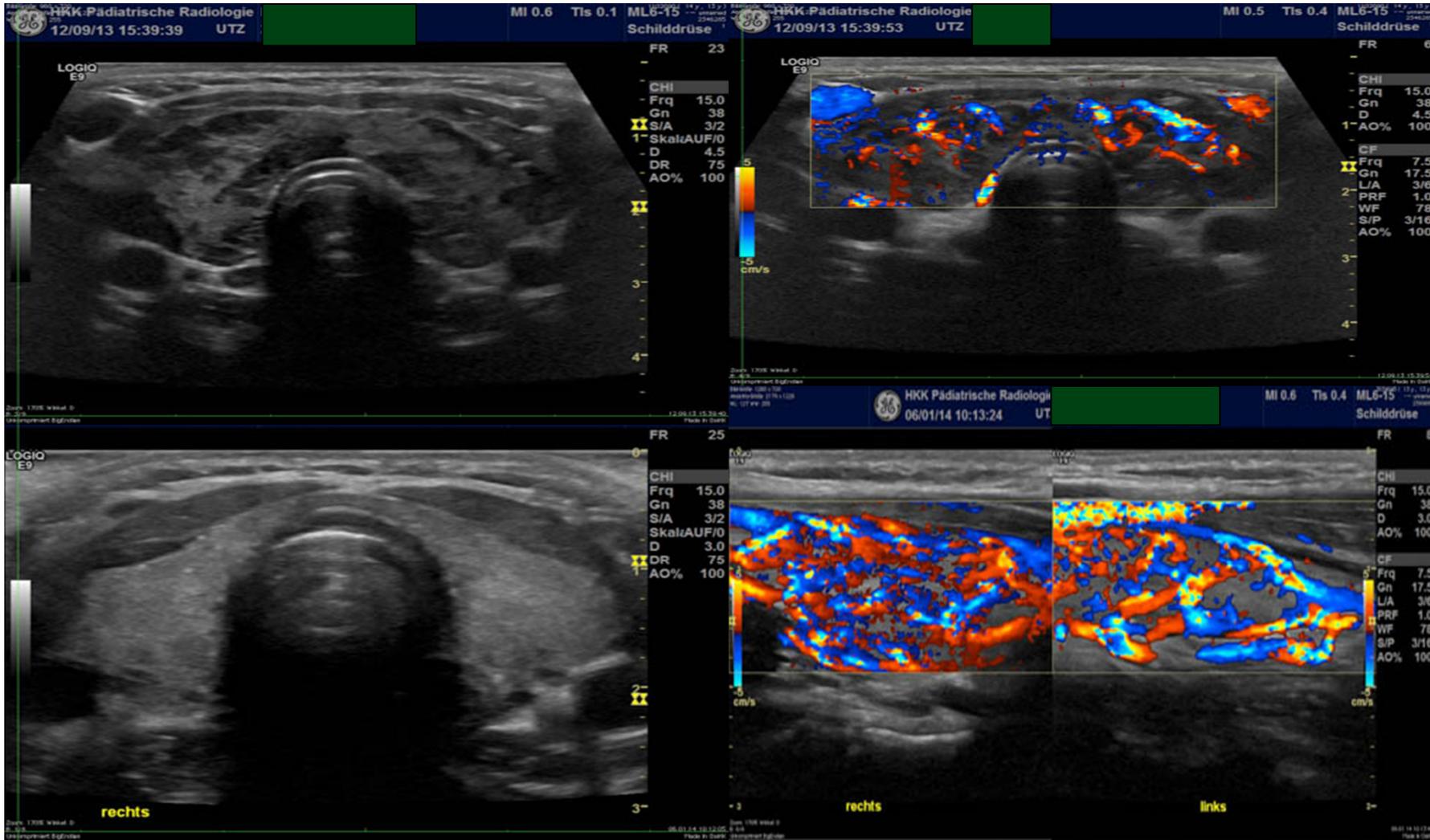
Hashimoto



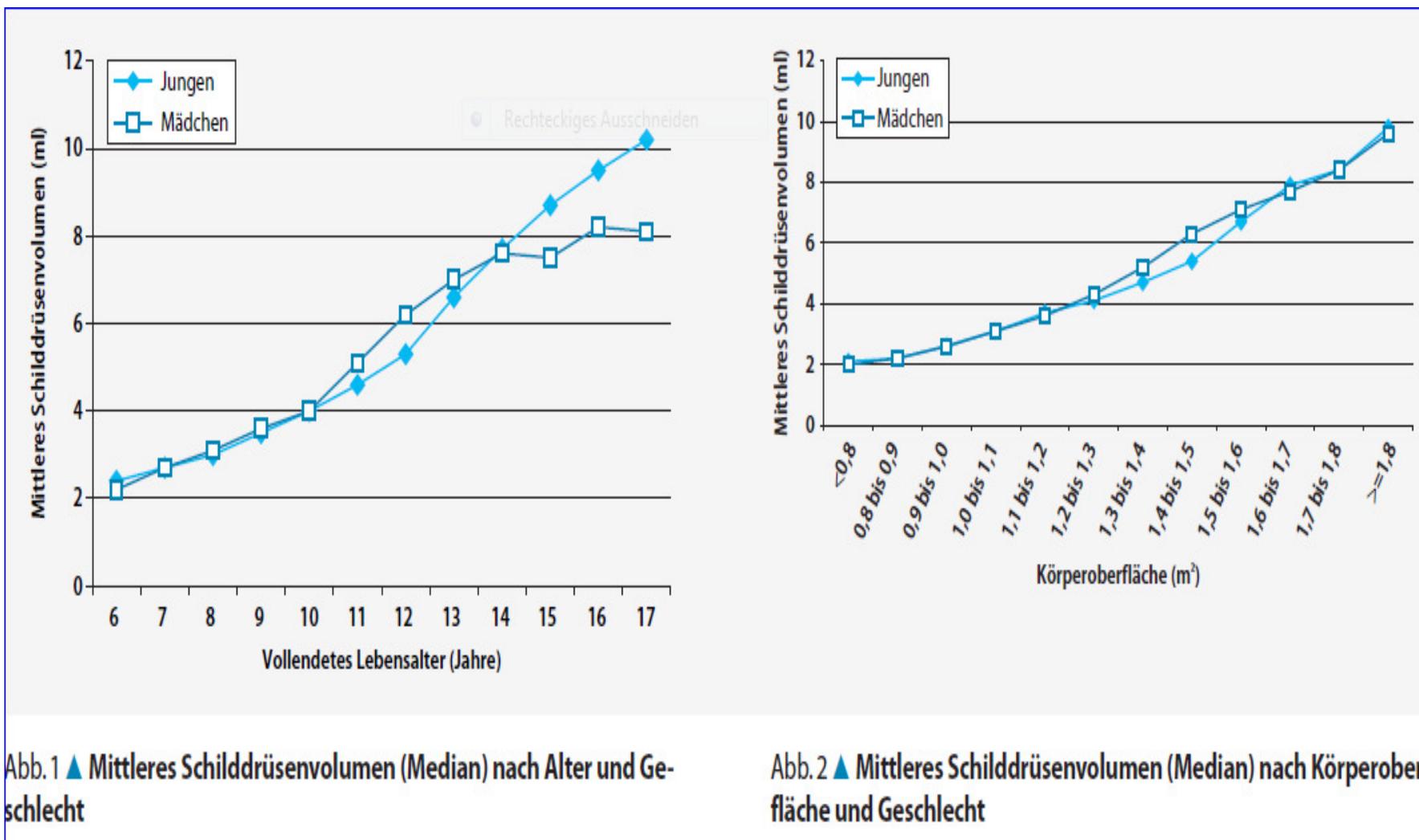
Hashimoto



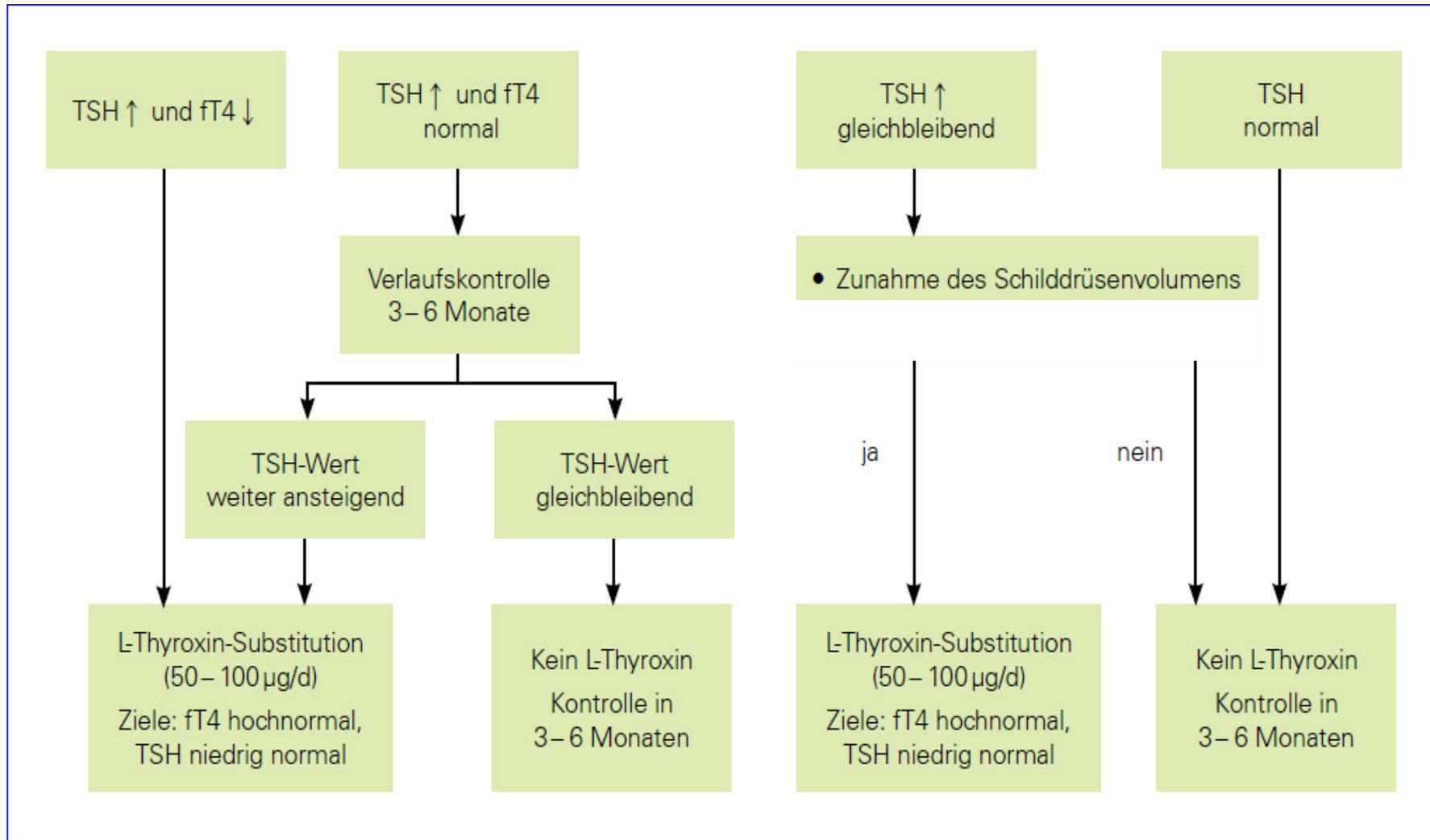
Hashimoto/Basedow



Schilddrüsenvolumen im Kindesalter



Behandlungsschema bei Hashimotothyreoiditis



Holterhus et al 2010

Therapie der Autoimmunthyreoiditis



Eindeutige L-T4 Behandlungsindikationen

Manifeste Hypothyreose

Offene Fragen:

Behandlung bei pos AK, normalem TSH

Behandlung bei pos.AK, TSH erhöht ???

Keine Evidenz!!!!

Empfohlene Vorgehensweise der Charite Berlin:

Bei normalem fT4 immer erst Kontrolle des erhöhten TSH z.B. in 6 Wochen.

Bei konstantem TSH ohne rel. Anstieg weiteres Abwarten möglich

(z.B. Funktionsstörung kompensiert, Kontrolle nach 3 Monaten, dann nach 6

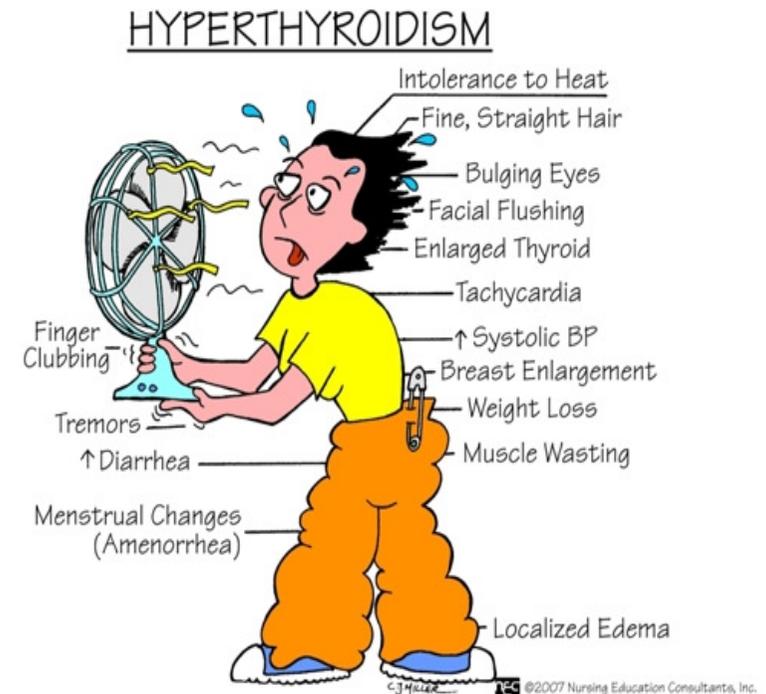
Monaten)

Klinik des M. Basedow



- Struma
- Ruhetremor
- Tachykardie
- Nervosität
- Unruhe
- Konzentrationsstörungen
- Schlaflosigkeit
- Gewichtsabnahme bei gesteigertem Appetit
- Gesteigerte Stuhlfrequenz und Enuresis
- Endokrinre Orbitopathie (59%),

Exophthalmus (auch asymmetrisch), periorbitale Schwellung, Sicca-Syndrom, Doppelbilder und Visusminderung bei schwerer Verlaufsform





Therapie der Hyperthyreose

Methimazol (Thiamazol), Carbimazol

selektive Hemmung der SD-Hormonsynthese durch Blockade der thyreoidalen Peroxidase.

Dosis: 0,3-0,5(1,0) mg/kgKG/Tag, anfangs 2-3xtgl., später 1xtgl.

Bei Euthyreose langsame Reduktion um 30% - 50%.

Erhaltung 0,1-0,5 mg/kgKG, über mind. 2 Jahre.

Propylthiouracil nicht mehr empfohlen! Cave Reye-Syndrom

Ggf. β -Blocker (0,5-2,0 mg/kg/Tag)

Ggf. Block and Replace Therapie, nicht evidenzbasiert zur Vermeidung oder Reduktion der Struma

Ablative Radioiodtherapie

Thyreoidektomie

Rezidive



Remission 20%-30% nach 2 Jahren Therapie

Parameter für eine schlechte Prognose bei Diagnosestellung

Alter < 12 Jahre

Nicht Kaukasisch

TRAK sehr hoch

fT4 > 4 ng/dl

SD Größe um > 2,5 fache der Norm für das Alter erhöht

Rezidivrate ca.30%

Nebenwirkungen



Leichte NW (5%-25%)

Exanthem

Juckreiz

Arthralgien

Übelkeit

Haarausfall

Verminderter Geschmackssinn

Schwere NW(0,2%-0,5%)

Granulozytopenie

Agranulozytose

Thrombozytopenie

Cholestase

Transaminasenanstieg

sys.Vaskulitis



Symptomatik bei Nebenwirkungen

- Fieber
- Halsschmerzen
- Gingivostomatitis
- Ikterus, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit

- Selen, im Kindesalter nicht empfohlen, keine ausreichenden Studie (evtl. bei Orbitopathie)
- Jodid ($2,5\mu\text{g}/\text{kgKG}$), exzessive Jodzufuhr ($>500\mu\text{g}/\text{Tag}$) kann eine AIT begünstigen.

Jodiertes Speisesalz und die Jodzufuhr über die Nahrung sind unbedenklich.

Komplikationen und assoziierte Erkrankungen bei Autoimmunthyreoiditis



- Entwicklung eines Schilddrüsenknotens (bei AIT 31%, davon 3% maligne)
- Weitere Autoimmunerkrankungen

Polyendokrines Autoimmunsyndrom Typ 2 (Schmidt-Syndrom)

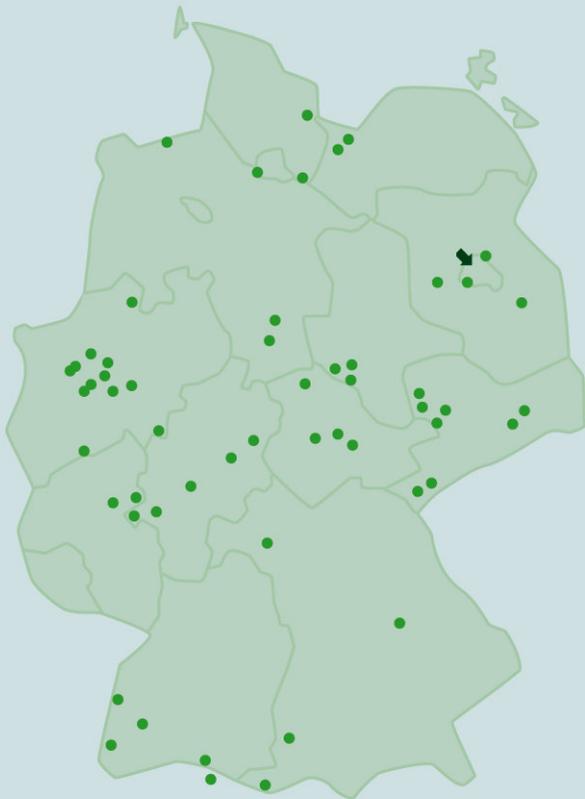
M.Addison, Typ 1 Diabetes, Vitiligo, Alopezie, pernitiöse Anämie, Myasthenie.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2008

Verlauf bei Autoimmunthyreoiditis

- Wenig longitudinale Studien über Verlauf mit oder ohne Therapie
- Uneingeschränkte Funktion über Jahre möglich (77%/21%)
Demirbilek2009
- Spontane Normalisierung
- Unveränderte Persistenz über Jahre
- Progredienter Verlußt der Schilddrüsenfunktion
(69,5%/30,5%)Demirbilek2009
- Prädiktiven Wert: Struma, pos.AK, schnell ansteigendes TSH

Autoimmunthyreopathien sind im Kindes- und Jugendalter selten, wobei die Hashimoto-Thyreoiditis häufiger ist als der Morbus Basedow. Aufgrund der unterschiedlichen Expertenmeinungen (auch durch zahlreiche Diskussionsforen im Internet) sind viele Eltern und Patienten hinsichtlich der Diagnostik und Therapie bei Autoimmunthyreopathien im Kindes- und Jugendalter sehr verunsichert. Eine enge Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Pädiatrischen Endokrinologen ist daher zu empfehlen.



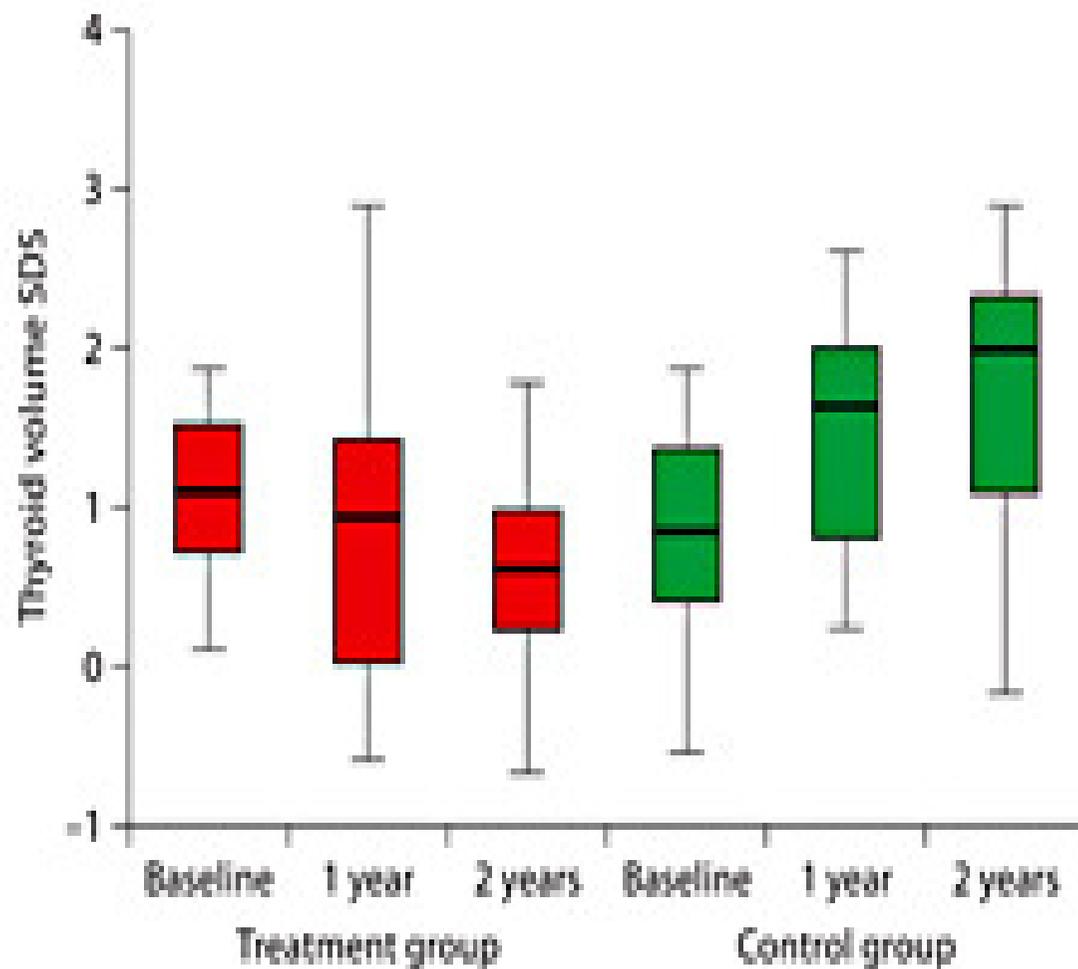
Vielen Dank!

HELIOS Krefeld

susanne.fricke-otto@helios-kliniken.de

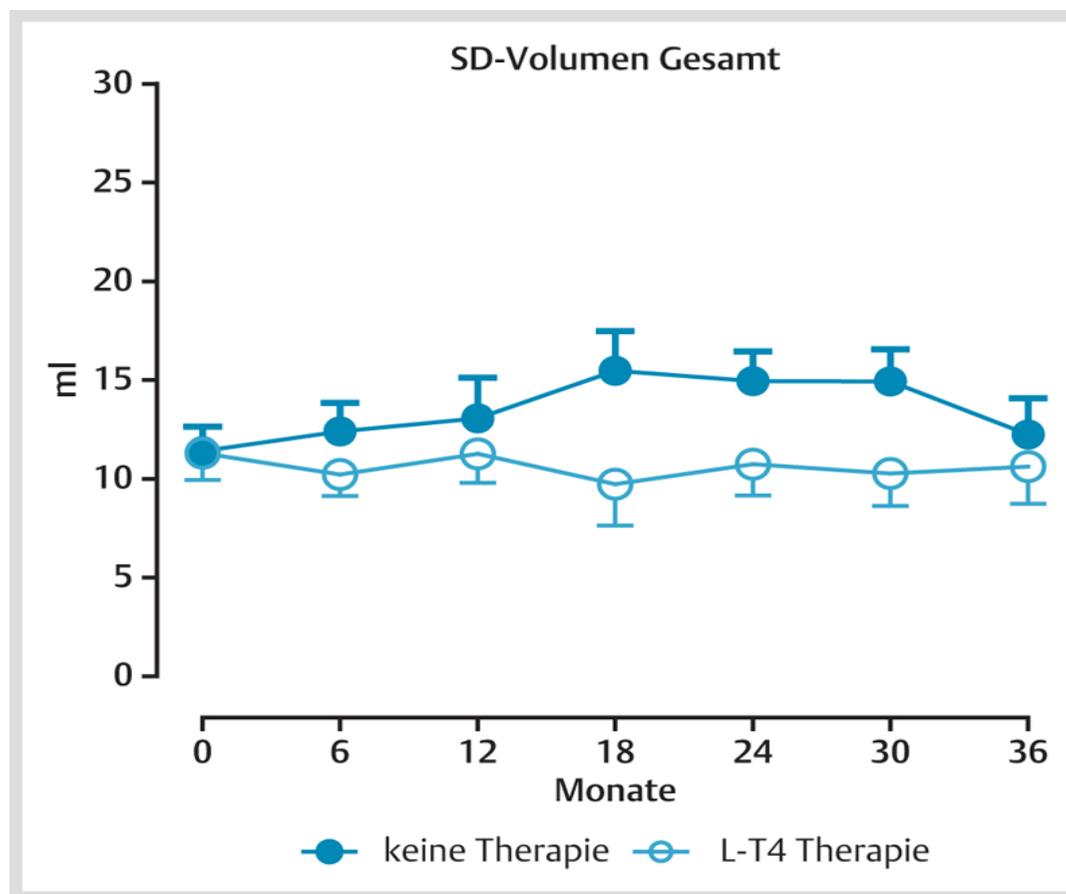
Jeder Moment ist Medizin

L-T4 Therapie bei AIT und Euthyreose ohne Struma



Scarpa,V, Horm.Res.Paediatric,2010

L-T4 Therapie bei AIT und Euthyreose



Schilddrüsenvolumen (MW \pm -SEM) der euthyreoten Patienten mit Hashimoto - Thyreoiditis
Dörr,Dötsch 2013

Normwerte für Schilddrüsenvolumen



4 Referenzwerte für das Schilddrüsenvolumen (Sonographie)

■ **Tab. 1.** Sonographisch bestimmte alters- und geschlechtsabhängige Schilddrüsenvolumina bei Berliner Kindern*

Alter	Thyroid volume (ml) mean ± SD			gesamt	
	Jungen	Rechteckiges A	Mädchen		
< 6	1,2 ± 1,0		1,5 ± 1,4	1,4 ± 0,6	
6 – 7	2,1 ± 0,8		2,5 ± 1,0	2,3 ± 0,9	3,6 %
7 – 8	2,3 ± 0,8		2,5 ± 1,0	2,4 ± 0,9	
8 – 9	2,4 ± 0,7		2,5 ± 1,0	2,4 ± 0,9	
9 – 10	3,0 ± 0,7		2,7 ± 1,1	2,8 ± 0,9	4,5 %
10 – 11	3,8 ± 1,5		4,2 ± 1,4	4,0 ± 1,7	
11 – 12	3,9 ± 1,5		4,4 ± 2,1	4,2 ± 1,8	
12 – 13	4,1 ± 1,4		4,9 ± 2,3	4,5 ± 1,9	4,9 %
13 – 14	4,4 ± 1,9		4,6 ± 2,7	4,5 ± 2,3	
14 – 15	4,4 ± 1,4		4,9 ± 2,3	4,6 ± 2,7	

* Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A: Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (1997); 105 Suppl 4:46-50

Autor	Jahr	Kohorte	Studiendesign	Entwicklung einer Hypothyreose
Schumm-Draeger et al.	2001	34 Erwachsene	Prospektiv, randomisiert, placebokontrolliert. 21 Patienten (Biopsie) vs 13 Kontrollpersonen wurden 1 J mit L-Thyroxin(10P) vs Placebo (11P)	TSH Werte und SD-Antikörper signifikant kleiner bei L-T4 behandelter Gruppe
Svensson et al.	2006	90 Kinder mit AIT initial: 35 euthyreot, 42 mit Hyperthyreotropinämie, 13 hypothyreot	Prospektiv ohne Kontrollgruppe über 2,8 J	Das Volumen der SD wird reduziert. Keine Aussage zu Verlauf der SD-Werte
Karges et al.	2007	89 Kinder mit AIT und DM Typ 1	Prospektiv, randomisiert, placebokontrolliert über 30 Monate. 30 Patienten über 24 Mo behandelt - Verlaufskontrolle nach 6 Mo	SD Volumen deutlich in behandelter Gruppe reduziert. 3 in behandelter und 4 in nicht behandelter Gruppe entwickelten Hypothyreose (conversion rate 9.3%/J)

Thyroxintherapie bei Euthyreose

	Euthyroid children treated with thyroxine (n = 25)	Euthyroid control children (n = 25)	p value for differences between groups
Age, years	12.1 (11.1–13.4)	12.2 (11.1–13.0)	0.838
Height, cm	149.1 (142.5–157.5)	151.1 (146.6–157.2)	0.342
Height SDS	-0.2 (-0.8 to 1.1)	0.8 (-0.1 to 1.5)	0.078
Weight, kg	47.5 (40.5–53.0)	48.1 (40.0–58.8)	0.674
Weight SDS	0.5 (0.1–1.9)	1.5 (0.3–3.0)	0.183
BMI	20.8 (19.3–22.9)	20.7 (18.5–23.6)	0.889
BMI SDS	1.2 (0.4–1.5)	1.3 (0.2–2.0)	0.610

Data are presented as median (IQR).

Scarpa,V,Horm.Res.Paediatric., 2010

Ergebnisse nach 2 Jahren Thyroxintherapie

	Euthyroid children treated with thyroxine (n = 25)	Euthyroid control children (n = 22)	p value for differences between groups
TSH, mIU/ml	1.1 (0.7-1.8)	3.2 (2.4-4.4)	<0.0001
Thyroid volume, ml	7.6 (6.3-9.2)	10.6 (8.2-12.1)	0.016
Thyroid volume SDS	0.6 (0.3-1.0)	2.0 (1.1-2.3)	0.001
Thyroid nodules on the ultrasound scan	none	nodules 0.5-1 cm, n = 1	

Data are presented as median (IQR).

Scarpa, V, Horm. Res. Paediatric., 2010

Begleitende Autoimmunerkrankungen

- Diabetes Typ I,
AK Entwicklung meist in den ersten 10 Jahren bei 14%, Mädchen 18%,
(<5Jahre 3,7%, 15-20 Jahre 25,3%pos.AK)
- Zöliakie
- M.Addison
- Vitiligo
- Alopezie
- Hypogonadismus
- Perniziöse Anämie



Schilddrüsenvolumen bei Kindern und Jugendlichen

Neugeborenes <small>Rechteckiges Ausschneiden</small>	< 2 ml
2 bis 4 Jahre	< 3 ml
bis 6 Jahre	< 4 ml
bis 10 Jahre	< 6 ml
bis 12 Jahre	< 7 ml
bis 14 Jahre	< 10 ml
15 - 18 Jahre	< 15 ml