

# Etiologisk utredning av barn med medfødt hypothyreose

Jens Veilemand Jørgensen og Bengt Frode Kase

Pediatrisk Forskningsinstitutt, Rikshospitalet, 0027 Oslo 1

Det har vært økende interesse for barn med medfødt hypothyreose blant leger, ikke minst etter at DNA diagnostikk de senere år har gjort det mulig å nærme seg en etiologisk diagnose. Blant foreldre til barn med medfødt hypothyreose har det alltid vært et ønske om å finne årsaken til tilstanden, men en slik utredning har naturlig nok vært prioritert ned i forhold til behandling. Uansett etiologi har barn begynt en livslang substitusjonsbehandling umiddelbart etter at kontrollprøver har bekreftet diagnosen i nyfødtp perioden.

Normal thyreoideafunksjon har avgjørende betydning for barnets utvikling og vekst, især i de første leveår. Mangel på, eller lav tilførsel av thyreoideahormon i denne fase av livet vil kunne føre til irreversible skader på sentralnervesystemet. Barn med alvorlig grad av hypothyreose, med lavt serum thyroksinnivå ved diagnose-tidspunktet, vil senere kunne vise forsinket utvikling, både mentalt og motorisk (1). Jo lengre det går før en eventuell substitusjonsbehandling kommer i gang, jo lavere T4 nivå (se tabell 1, oversikt over forkortelser i tekst, tabeller og figurer). Det er derfor av stor betydning at barnet kommer i gang med substitusjonsbehandling så fort som mulig og får tilstrekkelig stor dose: 10 -15 µg/kg/døgn eller 50 µg/døgn thyroksin til et fullbåret barn (2). Undersøkelser har vist at thyroksindosen i de første leveår har betydning for barns intellektuelle utvikling (3,4).

Det er holdepunkter for at alvorlig grad av medfødt hypothyreose også har betydning for hjernens utvikling prenatalt. Selvom det er vist at thyroksin fra mor utgjør et betydelig tilskudd til fosterets thyroksinreserve i de siste ukene av svangerskapet (5), kan denne tilførsel fra mor være utilstrekkelig for fostere med alvorlig hypothyreose. Undersøkelser viser at en del av

barna med alvorlig hypothyreose, tross tidlig diagnose, tidlig behandling og optimal thyroksindose, viser en forsinket intellektuell utvikling (1,6 - 10). Andre undersøkelser har imidlertid ikke funnet noen forskjell i den intellektuelle utvikling hos barn med alvorlig medfødt hypothyreose sammenlignet med barn med mere moderate former eller barn med normal thyreoideafunksjon, så lenge behandlingen startes tidlig og thyroksindosen er tilstrekkelig høy (11 - 15). En nyoppdaget medfødt hypothyreose hos en nyfødt må derfor av flere grunner oppfattes og håndteres som en øyeblikkelig hjelp situasjon, både hva angår bekreftelse av diagnose, start av adekvat behandling og den videre oppfølging.

I Norge er prevalensen av medfødt hypothyreose 1 pr. 3200 nyfødte (16). Det finnes i dag ikke noen oversikt over etiologien til medfødt hypothyreose for norske barn. Det formodes at mellom 80 til 85 % av barna har «dysorganogenese» (thyreoidea ektopi, hypoplasi eller agenesi) som årsak til deres hypothyreose. Bare 15 -20% av barna vil ha en arvelig form for medfødt hypothyreose, «dysormonogenese». I ett amerikansk materiale fant man hos barn med medfødt hypothyreose 43% med thyreoidea ektopi, 35% med hypoplasi eller agenesi og 22% med dysormonogenese (13). Tilsvarende tall for Norge i 1979 og 1980 viste 30% med agenesi/aplasi, 55% med hypoplasi og 14% med dysormonogenese (17). For de fleste av barna med medfødt hypothyreose, vil man i dag kunne finne årsaken til tilstanden. Dette gjelder ikke bare de barna som har en arvelig form for medfødt hypothyreose, hvor det i dag, ved hjelp av DNA diagnostikk, er mulig å kartlegge aktuelle mutasjoner.

Siden screeningen ble innført i Norge i 1979 og frem til og med 1996 har 324 nyfødte

**Tabell 1.** Forklaring på forkortelser i tekst, tabeller og figurer.

Substrat og hormoner:

T3:	Trijodthyronin	T4:	Thyroksin
TSH:	Thyreoidea stimulerende hormon	Tg:	Thyroglobulin
MJT:	Monojodtyrosin	DJT:	Dijodtyrosin
TBG:	Thyreoidea bindende globulin	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hydrogen peroksid
TRH:	Thyreoidea releasing hormone	cAMP:	syklisk AMP

Enzymer:

NO:	NADPH oksidase	TPO:	Thyreoidea peroksidase
JD:	Jodtyrosin deiodase		

Antistoffer:

Anti-TG:	Thyroglobulin antistoffer	Anti-TPO:	Thyreoidea peroksidase antistoffer
TRAS:	TSH-reseptor antistoffer. I forbindelse med hypothyreose er man interessert i de blokkerende antistoffer.		

Dysorganogenese: Defekt utvikling og/eller lokalisasjon av glandula thyreoidea. Uttrykket dekker ektopi, hypoplasi og agenesi.

Dyshormonogenese: Uttrykk for sviktende hormonsyntese utløst enten en reseptordefekt eller en enzymdefekt. Disse defektene er arvelige.

Årsaker til arvelige former for medfødt hypothyreose (se også Figur 1):

A:	Defekt TSH	B:	Defekt TSH-reseptor
C:	Defekt jodkonsentrering	D:	Defekt jodproteinbinding
E:	Defekt jodtyrosinkobling	F:	Defekt thyroglobulinsyntese
G:	Defekt jodtyrosindeiodase	H:	Thyreoideahormon resistens (H er ikke omtalt i Figur 1)

fått påvist TSH-verdier i serum > 50 mU/L som tegn på sannsynlig medfødt hypothyreose. Dette tilsvarer gjennomsnittlig ca. 17- 18 nye tilfeller per år. I 1996 ble det funnet 19 prøver med en serum TSH-verdi over 50 mU/L (sannsynlig hypothyreose), 8 med serum TSH på 30 - 50 mU/L (mulig hypothyreose) og 136 serumprøver med TSH fra 15 til 29 mU/L.

Barn med medfødt hypothyreose blir i dag diagnostisert i forbindelse med nyfødtscreeningen av serum tatt 4. levedøgn. De fleste vil ikke ha utviklet symptomer når barnelegen ser barnet første gang. Ansvar for eventuell utredning av årsaken til barnas medfødte hypothyreose ligger hos den lokale barneavdeling. Det har frem til nå vært forskjell på hva de enkelte avdelinger har gjort av undersøkelser

når screeningsresultatet forelå. Ofte blir det bare tatt kontroll av TSH og thyreoideahormoner i nyfødtp perioden. Det er i sjeldne tilfeller gjort utredningsforsøk i en behandlingsfri periode etter tre års alder.

For de arvelige former av hypothyreose vil kartlegging av etiologi kunne si noe om gjentagelsesrisiko i de berørte familiene. Den etiologiske utredning kan begynnes og i mange tilfeller avsluttes i nyfødtp perioden, uten at substitu sjonsbehandlingen forsinkes. En del av utredningen må, hos barn med en arvelig form for medfødt hypothyreose, utsettes til barnet har passert tre års alder av hensyn til sentralnervesystemets utvikling og modning. DNA-undersøkelser kan gjennomføres uavhengig av alder og behandling.

Målet med denne artikkel er å beskrive de diagnostiske muligheter som er til rådighet i dag når barn med medfødt hypothyreose skal gjennomgå en *etiologisk utredning*, samt å gjøre oppmerksom på at Nyfødtscreeningen ved Rikshospitalet nå ønsker å få tilsendt blod til DNA-analyse fra alle barn med medfødt hypothyreose. Den initiale utredning med tanke på å

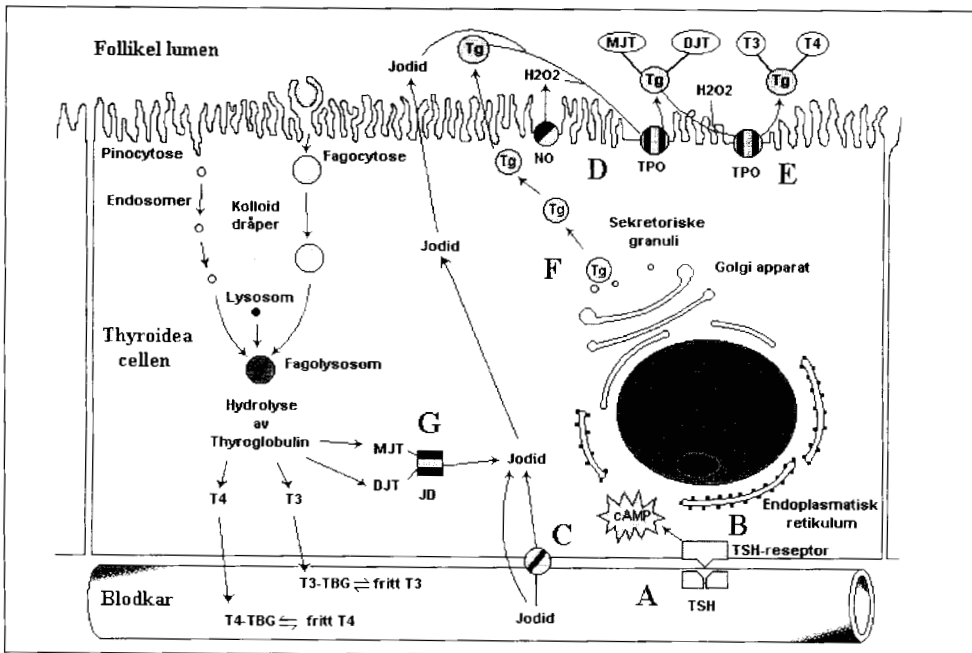
etablere diagnosen medfødt hypothyreose er beskrevet av Knudtzon og medarbeidere annet sted i dette heftet (18).

## Den normale syntese og sekresjon av thyroksin

To delprosesser kan beskrives, nemlig først dannelsen av jodtyrosin (MJT, DJT) og jodthyronin (T3, T4) bundet til thyroglobulin (Tg) og deretter utskillelse av T3 og T4 (figur 1). Disse prosessene reguleres av TSH via hormonets transmembrane reseptor (19). Denne thyrotropin-reseptoren, et medlem av superfamilien av G-proteinbundne transmembrane reseptorer, kontrollerer både funksjon og vekst av thyroideacellene via stimulering av adenylat cyklase og fosfolipase C inne i cellen (20-21).

### Dannelse av jodtyrosin og jodthyronin

For å danne jodtyrosin og jodthyronin trenges jod, som cellen får dels ved aktiv og i mindre grad passiv transport av jodidioner fra blodbanen, dels ved frigjøring av jodidioner når jodty-



**Figur 1.** Forenklet fremstilling av syntese, sekresjon og regulering av thyreoideahormoner. Produksjon av jodtyrosiner og jodthyroniner ved follikellumen og T3 og T4 produksjon og sekresjon til blodbanen er vist på hver sin ende av cellen for å lette oversikten. Bokstaver markerer lokalisasjoner for kjente syntesedefekter (se også Tabell 1).

rosiner (monojodtyrosin (MJT), dijodtyrosin (DJT)) deioderes i thyreoideacellens cytoplasma. Jodidionene passerer over i follikellumen ved passiv transport (22).

Den andre byggestenen i hormonproduksjonen, thyroglobulin, syntetiseres i kjertelcellens ribosomer på det endoplasmatiske retikulum. Produktet glukosyleres både i det endoplasmatiske retikulum og i Golgiapparatet. Heretter skjer det en omforming av thyroglobulinmolekylet mens det transporteres i sekretoriske granuli til follikellumen (23). Thyroglobulinet joderes i follikellumen ved hjelp av det membranbundne enzymet thyreoidea peroksidase (TPO) til først monojodtyrosin (MJT) og siden til dijodtyrosin (DJT). Prosessen er avhengig av hydrogenperoksid ( $H_2O_2$ ), som også dannes av en membranbundet  $H_2O_2$ -produserende oksidase. Thyroglobulin har i follikellumen to viktige funksjoner. Den ene er å fungere som et jod- og thyreoideahormonlager som kan sikre tilstrekkelig produksjon og sekresjon av thyreoideahormon slik at organismen også kan fungere i omgivelser hvor det er jodmangel eller store variasjoner i jod- tilførsel (19). Den andre er å fungere som kobler av MJT og DJT slik at trijodthyronin (T3) og thyroksin (T4) kan dannes. Koblingen katalyseres av TPO med  $H_2O_2$  som kofaktor.

### Frigjøring og sekresjon av thyroksin og trijodthyronin og resirkulering av jod

Reabsorpsjonen fra follikellumen av jodtyrosiner (MJT, DJT) og jodthyroniner (T3, T4) koblet til thyroglobulin foregår ved fagocytose eller pinocytose (Figur 1). Disse fagosomer eller endosomer, som inneholder kolloid fra follikellumen, smelter sammen med cellens lysosomer i fagolysosomer. Det skjer videre en hydrolysering av thyroglobulin med frigjøring av jodtyrosin og jodthyronin fra thyroglobulinmolekylet. Det frigjorte MJT og DJT deioderes av jodtyrosin deiodase, og jodidionene vil påny inngå i thyreoideahormonsyntesen etter at disse har nådd follikellumen ved passiv diffusjon. En del jodtyrosin vil diffundere passivt over i blodbanen. Jodtyrosin deiodase vil også omgjøre en del av T4 til T3 før disse thyreoideahormoner går over cellemembranen til blodbanen. Thyreoideakjertelen utskiller ca. 10 nmol/døgn av T3 (ca. 25 % av den mengde som sirkulerer i blodet) og 115 nmol/døgn av T4 (100 % av den sirkulerende mengde) (24).

### Thyreoidea hormonets vei til målcellen

I blodbanen transporteres T3 og T4 reversibelt bundet til thyroksin-bindende-globulin (TBG).

Tabell 2 Diagnostiske kjennetegn ved tilstander i glandula thyroidea, som for de flestes vedkommende vil føre til medfødt hypothyreose.					
Tilstander	Struma	TSH	fritt T4	Thyroglobulin	Diagnostiske kjennetegn
<b>Dysorganogener</b>					
Ektopi	-	↑	↓	↓	Karakteristisk lokalisasjon og størrelse ved scintigrafi og ultralydundersøkelse
Hypoplasi	-	↑	↓	↓	Karakteristiske funn ved scintigrafi og ultralydundersøkelse
Agnesi	-	↑↑	↓↓	ikke målbar	
<b>Dyshormogener</b>					
Defekt thyroglobulin syntese					
a) Kvantitativ defekt.	N / lett	↑	↓	↓ / ikke målbar	Rask opptak av isotop i kjertelen. Defekt Tg hober opp intracellulært. Negativ perklarert test. TSH stimulering gir ingen øking av Tg nivå i serum. Atypiske serum jodpotetiner i serum og urin. Sirkulasjon av defekte Tg molekyler i serum.
b) Kvalitativ defekt.	N / lett	↑	↓	N / ↑	
Defekt jodkonsentrering	N	↑	↓	↑	Manglende eller lavt opptak av isotop i glandula thyroidea. Respons på jod behandling. Lav $^{123}I$ jodid spyt/serum ratio.
Defekt jodproteinbinding og defekt jodtyrosin	lett	↑	↓	↑	Rask opptak av jodisotop. Positiv perklarert test. For koblings defekter er det en negativ perklarert test og MJT og DJT øker i konsentrasjon i glandula thyroidea
Defekt jodtyrosin-dejodase	lett/markant	↑	↓	↑	Rask jodisotop opptak i glandula thyroidea. Konsentrasjon av jodtyrosiner (MJT og DJT) forhøyet i serum og urin. Respons på jodbehandling. Nedsat evne til å dejdere radioaktivt merket DJT.
<b>Andre</b>					
Defekt TSH	-	N / ↑	N	↓	Respons på tilført TSH. DNA-diagnostiske undersøkelser.
Defekt TSH reseptor	-	↑	N / ↓ / ↓↓	(↑) / N / ↓	Liten respons på tilført TSH. DNA-diagnostiske undersøkelser. Kan ses i sammenheng med forhøyet thyroglobulin og hypoplasi.
Thyreoideahormon resistens	-	↑ / N	↑ / ↑↑	↑	DNA-diagnostiske undersøkelser
Modifisert fra referansene (21,28,29,35,36,39 - 43)					

**Tabell 2.** Diagnostiske kjennetegn ved tilstander i glandula thyroidea som for de flestes vedkommende vil føre til medfødt hypothyreose.

I målcellenes cytoplasma deioderes T4 til T3, som så binder seg til thyreoideahormon-reseptorer i cellekjernen. Thyreoideahormonene regulerer frigjøringen av thyrotropin-frigjørende-hormon (TRH) i hypothalamus og thyreoidea-stimulerende-hormon (TSH) i hypofysen (23,25).

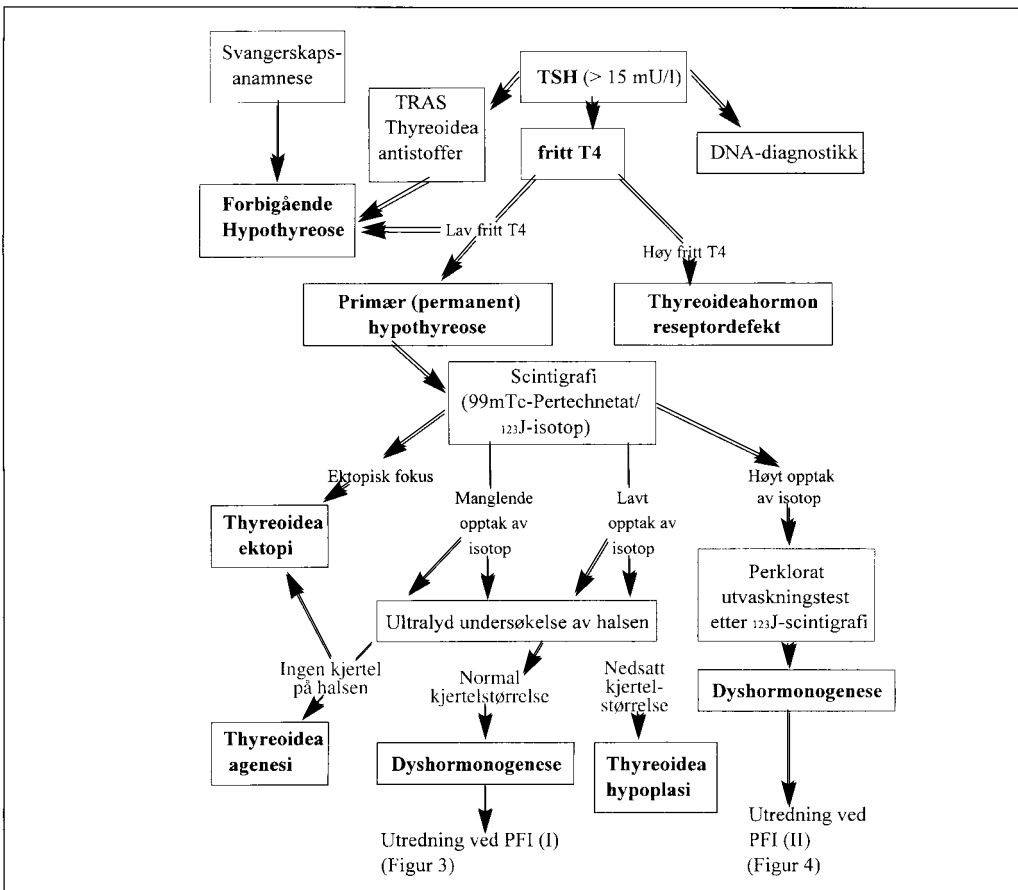
## Etiologisk utredning

Ved screeningen i nyfødtprioden diagnostiseres de primære former for medfødt hypothyreose. Disse pasienter vil typisk ha en forhøyet TSH (Tabell 2). Man vil også i sjeldne tilfeller se forhøyet TSH som tegn på perifere reseptordefekter i målcellene. Gruppen med sekundære (hypofysære) eller tertiære (hypotalamiske)

former for hypothyreose diagnostiseres ofte senere og presenterer ofte andre hypofysære hormonutfall samtidig. I tabell 2 presenteres en oversikt over de diagnostiske kjennetegn ved dysorganogenesene, dysorganogenesene og forskjellige reseptordefekter.

I dette avsnitt presenteres et forslag til utredning av barn med medfødt primær hypothyreose. Det er to grupper barn som vil trenge utredning, nemlig nyfødte med nyoppdaget hypothyreose og barn med kjent diagnose som står på substitusjonsbehandling, men som ikke har gjennomgått noen etiologisk utredning.

Det foreligger nå forslag til retningslinjer for utredning av barn med forhøyet TSH ved nyfødtscreeningen (18) (Se også figur 2). Barn mistenkt for å ha medfødt hypothyreose utredes av pedia-



**Figur 2.** Veivalg ved utredning av barn med medfødt hypothyreose påvist ved nyfødtscreeningen (se også ref. 18). Figuren viser forslag til utredning på lokalt sykehus. All videre utredning bør koordineres ved PEDIATRISK FORSKNINGSinstitutt, og gjøres etter tre års alder. Antistoffundersøkelsene av både mor og barn.

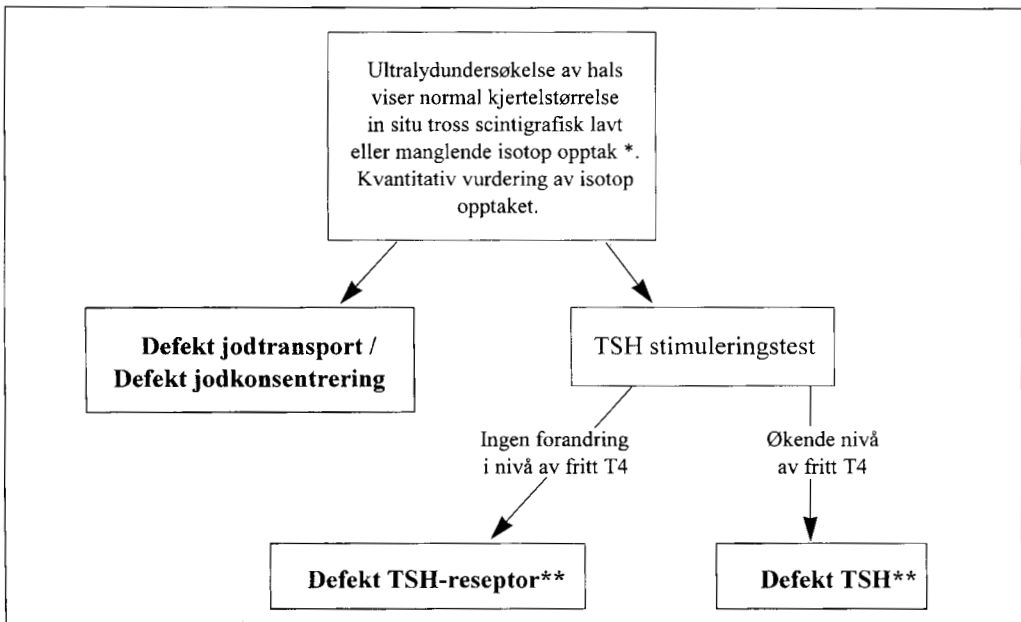
ter ved lokalt sykehus, eventuelt i samarbeide med nukleærmedisiner, der dette er mulig. En ultralydsundersøkelse av halsen for å identifisere thyreoideakjertelen og vurdere størrelsen, krever erfaring og kan gi usikkert resultat. Undersøkelsen bør imidlertid oppfattes som et viktig supplement til isotopscintigrafien (Se også artikkelen om ultralydundersøkelse av glandula thyreoidea på et annet sted i dette hefte (26)).

For utredning av barn med medfødt hypothyreose etter tre års alder vises det til Knudtzon og medarbeideres forslag til retningslinjer (18). Ved denne utredning avbrytes thyroksinbehandlingen midlertidig i fire uker før undersøkelsen. I stedet gis liothyronin (et syntetisk fremstilt trijodthyronin), som har en mye kortere halveringstid enn thyroksin (ca. 1 - 2 døgn respektive ca. 7 døgn). Følgende doseringsforhold foreslås: 20 µg liothyronin (1 tablett) daglig gis til barn som vanligvis får 50 µg thyroksin-natrium (1 tablett) daglig. Etter tre uker avsluttes liothyroninbehandlingen, og barnet holdes medikamentfri i syv dager før den planlagte utredning gjennomføres. Når undersøkelsene er ferdige, gjenopptas thyroksinbehandlingen i vante doser. Barn med alvorlig

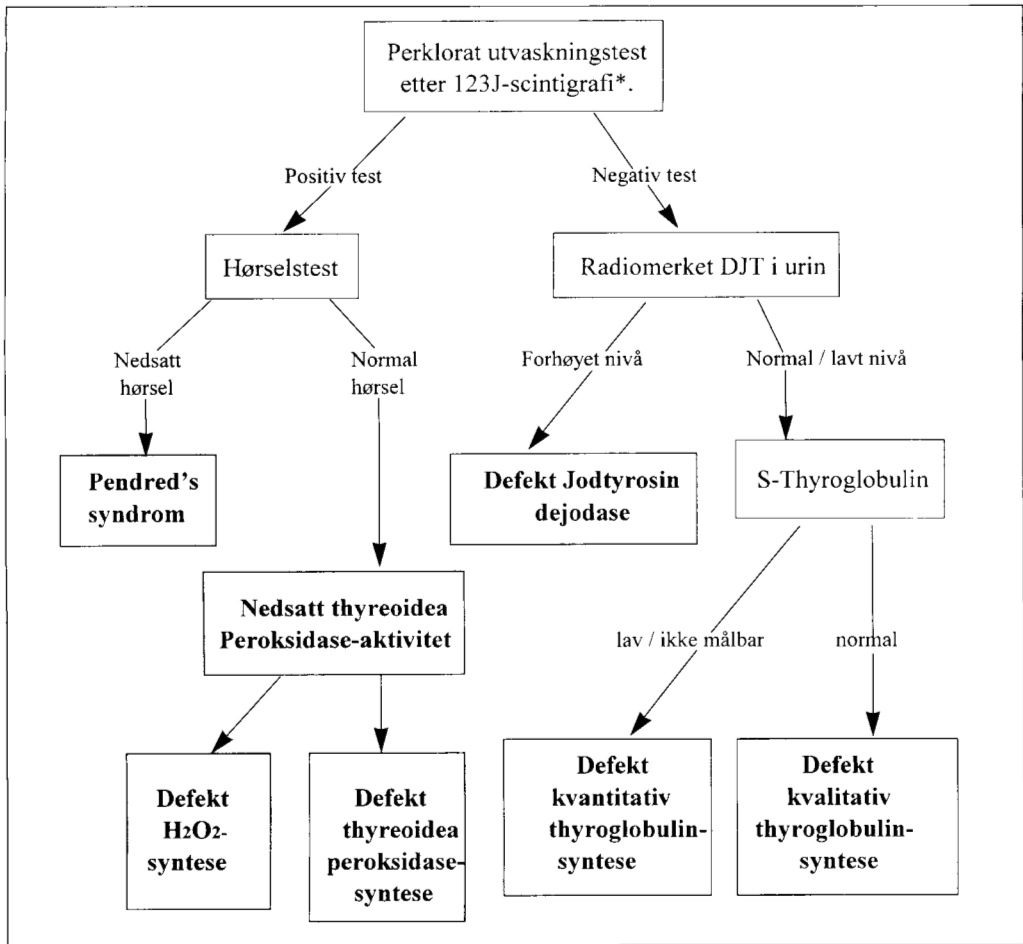
grad av hypothyreose (f.eks. barn med agenesi) kan i slutten av den medikamentfrie uken utvikle lette symptomer på nedsatt stoffskifte. Disse går rask tilbake etter gjenetablert behandling. Hos denne gruppe av barn kan thyroxinbehandlingen suppleres med liothyronin i de tre første dager etter at behandlingen er gjenopptatt.

Som ledd i utredningen av barn mistenkt for å ha dysmormonogenese vil de lokale nukleærmedisinske avdelinger kunne gjøre perklorat-test etter jodisotopscintigrافي. Får man mistanke om en jod-thyroglobulin-bindingsdefekt bør det gjøres en hørselstest for å avdekke muligheten for Pendred's syndrom.

Utredningen av de arvelige former for medfødt hypothyreose bør gjøres sentralisert (Figur 3 og 4). Denne utredningen kan gjennomføres eller koordineres f.eks. ved Pediatrisk forskningsinstitutt, Rikshospitalet. Når man husker på at bare 3-4 av de ca. 17 barn med medfødt hypothyreose som diagnostiseres i Norge hvert år har en dysmormonogenese, vil man kunne forsvare at denne utredningen gjøres på ett sted for å samle mest mulig erfaring. Selve koordineringen av slike undersøkelser kan gjerne gjøres av Jens V. Jørgensen.



**Figur 3.** Etiologisk utredning av medfødt hypothyreose ved Pediatrisk Forskningsinstitutt (I). Veivalg ved videre utredning av barn på tre år eller eldre med medfødt hypothyreose. \*): Undersøkelsene gjøres ved lokalt sykehus eller regionsykehus når det er kapasitet til det. \*\*): Bør alltid bekreftes ved DNA analyse.



**Figur 4.** Etiologisk utredning av medfødt hypothyreose ved Pediatrisk Forskningsinstitutt (II). Veivalg ved videre utredning av barn på tre år eller eldre med medfødt hypothyreose. \*): Undersøkelsene gjøres ved lokalt sykehus eller regionsykehus når det er kapasitet til det.

## Hormon- og antistoffundersøkelser

Foreligger det en forhøyet TSH verdi ( $> 15$  mU/L) etter screening i 4. levedøgn (Figur 2) tas en kontroll av *TSH i serum* og *fritt T4* så raskt som mulig. Det bør også tas *thyreoidea-antistoffer (anti-TPO og anti-TG antistoffer)* og *TSH-reseptor antistoffer (TRAS)* (18). Flere av barna som utredes etter tre års alder har ikke fått undersøkt thyreoideaantistoffer. I slike tilfeller bør det bare tas thyreoideaantistoffer fra mor (Figur 2). Transplacentalt overførte antistoffer forsvinner fra blodbanen i løpet av de 5-6 første levemåneder. *S-thyroglobulin* kan rekvireres i forbindelse med kontrollblodprøver

etter en patologisk screeningprøve eller på et senere tidspunkt i forbindelse med den etiologiske utredning.

## Isotop scintigrafier og ultralydundersøkelse av halsen

For barn med medfødt hypothyreose både som følge av *dysorganogenese (agenesi, ektopi eller hypoplasi)* og *dyshormonogenese*, har thyreoidea scintigrafi og ultralydundersøkelse av halsen en sentral betydning for den etiologiske utredningen. Thyreoideascintigrafien kan gjennomføres opp til fem dager etter påbegynt behandling med godt resultat. Det er

derfor ingen grunn til å utsette substitusjonsbehandlingen i påvente av en slik scintigrافي. Man anvender ved undersøkelsen 10 - 20 MBq <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat gitt intravenøst. De første leveukene er det et lavt opptak av pertechnetat i spyttkjertlene. Det er derfor mulig å identifisere ektopisk kjertel helt opp i tungeroten at det kommer forstyrrende stråling fra disse områdene. Det anbefales å etablere faste rutiner for disse undersøkelsene i samarbeide med den lokale nukleærmedisinske avdelingen slik at undersøkelsene blir gjennomført innen fem dagers fristen utløper.

Blir det av forskjellige grunner ikke gjort en thyreoideascintigrافي i nyfødtp perioden bør undersøkelsen utsettes til etter tre års alder for å unngå at en seponering av thyroksin-behandlingen skal påvirke barnets nevrologiske utvikling (3). I en behandlingsfri periode gjør man så en scintigrافي med 4 MBq <sup>123I</sup>-jodid.

Ved manglende eller redusert oppladning i forbindelse med en scintigrافي bør det gjøres en ultralydundersøkelse av halsen for å identifisere evt. kjertelvev. Viser disse undersøkelser mangel på kjertelvev, ektopi eller hypoplasi som tegn på *thyreoidea dysgenesi* eller *dysorganogenese* er det i dag ingen mulighet for videre etiologisk utredning. Det foreligger imidlertid undersøkelser som bekrefter sammenheng mellom thyreoidea hypoplasi og TSH-reseptor defekter (27-28). Vi må med andre ord oppfatte en del av disse hypoplasiene som et resultat av en arvelig sykdom. Ultralydundersøkelse av glandula thyreoidea kan by på tolkningsmessige problemer især hos nyfødte (26). Men undersøkelsen, som bør gjøres av erfarne røntgenologer, er likevel et viktig supplement til en isotopscintigrافي.

Viser scintigravien en normal stor eller forstørret glandula thyreoidea med normalt leie må man formode at barnet enten har forbigående hypothyreose eller en dyshormonogenese (19). Hos barn med forbigående hypothyreose vil man se en normal scintigrافي, både når det gjelder størrelse og grad av oppladning. Svangerskapsanamnese og thyreoideaantistoff / TRAS-undersøkelsene enten hos mor eller hos barn vil her være avgjørende for diagnosen (18).

Scintigravien gir også et inntrykk av i hvilken grad isotopen tas opp i kjertlen. Er isotopopptaket lavt vil en jodtransportdefekt kunne bekrefte ved en analyse av jodinnholdet i spytt, i ventrik-

kel-innhold, i plasma eller i urinen. Ingen av disse analysene gjøres rutinemessig i Norge i dag.

Selv om jodid ikke oksideres eller bindes til thyroglobulin i annet vev enn thyreoidea-vev er selve den intracellulære transportmekanisme også tilstede i spyttkjertler, brystkjertler, ventrikkelslimhinne og plexus choroideus (29). Er det tale om en *Jodidtransport-defekt / jodkonsentrerings-defekt* vil konsentrasjonen av jodid i spytt og magesaft være lav eller ikke målbar (22). Hos disse barna vil man kunne øke eller normalisere thyreoideafunksjonen med peroral jodbehandling (f.eks. med 200 - 400 mg kaliumjodid/døgn), idet man mener at den passive diffusjon av jodid inn i cellene er uberørt (23,25). I Norge vil man oppfatte et meget lavt opptak av radioaktivt jod, undersøkt i forbindelse med jod scintigravien etter tre års alder, som et uttrykk for denne lidelsen.

## Jodscintigrافي og perklorat utvaskingstest

Er det et forhøyet isotopopptak i kjertelen i forbindelse med pertechnetat scintigravien som gir mistanke om dyshormonogenese, gjøres det etter tre års alder en <sup>123I</sup>-scintigrافي eventuelt etterfulgt av en perklorat utvaskingstest for å finne barn med defekt jod-thyroglobulin-binding. Hos barn, som gjennomgår sin første scintigrافي etter 3 års alder, vil man gjøre en perkloratstest like etter jodscintigravien ved et forhøyet opptak av isotop. Perklorat konkurrerer med jod om transportapparatet inn i thyreoideacellen slik at kjertelens evne til å oppkonsentrere jod blokkeres. Hos friske barn med en normal jodbindingsevne vil det skje et fall på 5-15% i løpet av første time etter perklorattilførsel. Hos barn med defekt jod-thyroglobulin-binding, som følge av en nedsatt thyreoidea peroksidase (TPO) aktivitet, vil perklorat føre til utvasking av jodid fra kjertlen (positiv test).

Perkloratstesten gjøres på følgende måte: Etter at jodtracedosen er gitt, avventer man maksimal oppladning i kjertelområdet før barnet får 200 mg kalium perklorat peroralt og radioaktiviteten over kjertelen registreres deretter hvert 10. til 20. minutt i de påfølgende 60 minutter. Har barnet en sviktende funksjon av TPO vil det i løpet av en time skje ett markant fall i aktivitet (15-80%), avhengig av defektens grad (24-25).

Barn som har vært utsatt for thyreostatika, har sirkulerende thyreoidea antistoffer overført fra mor via placenta eller thyroglobulinmangel, kan også ha nedsatt jod-thyroglobulin-bindingsevne og kan således presentere en positiv perklorattest. Årsaker til nedsatt TPO-aktivitet kan være en kvantitativ mangel på TPO, en kvalitativ abnormitet av TPO-enzymet eller en forstyrret hydrogen peroksid produksjon. I kjerteltev tatt i forbindelse med struma operasjon eller tatt som biopsi, kan TPO-aktiviteten måles (30), men slike undersøkelser gjøres ikke rutinemessig. Partiell jod-thyroglobulin-bindingsdefekt med positiv perklorattest sammenholdt med struma og nevrogen døvhhet ser man i forbindelse med *Pendred's syndrom* (Figur 4). Man vet ikke med sikkerhet hvor den egentlige defekten er lokalisert ved denne sykdom. Det kan dreie seg om en feil i thyroglobulin biosyntesen eller en feil i  $H_2O_2$ -dannelsen (23). Finnes en positiv perklorat test er det derfor viktig å gjøre en vurdering av barnets hørsel.

## Thyreoidea stimulerende hormon-test

Er det ingen holdepunkter for jodidtransportdefekt, undersøkes for *sviktende respons på TSH-stimulering* (Figur 3). En slik nedsatt respons kan enten skyldes et defekt TSH-molekyl eller en defekt i TSH-reseptor. Barn med defekt TSH vil i større grad respondere med en økt thyreoideahormon produksjon når f.eks. bovint-TSH tilføres enn når defekten er lokalisert til TSH-reseptoren. Denne undersøkelse med tilført bovint TSH har vært lite brukt her i landet, og da fortrinnsvis som en in vitro undersøkelse med TSH-stimulering av en thyreoideacellekultur fra biopsi og en etterfølgende måling av thyreoideahormon konsentrasjonen. Det foreligger nå undersøkelser som gir holdepunkter for at TSH-reseptor-defekter kan føre til hypoplasi av glandula thyreoidea og hypothyreose (27-28).

## Dijodtyrosin (DJT) måling

Et negativt resultat av perklorattesten kan etter tre års alder følges opp av en undersøkelse av DJT i serum eller av radiomerket  $^{125}J$ -DJT i urin etter en parenteral dose av merket DJT ( $5 \mu Ci$   $^{125}J$ -DJT) (Figur 4). Finner man forhøye-

de verdier av DJT i serum eller av merket DJT i urin, må man mistenke en *defekt jodtyrosin deiodase*. Denne defekten er sjelden og fører til at jodtyrosiner lekker ut i sirkulasjon og tapes i urinen. Tapet av jod er så betydelig at thyreoideahormon-produksjonen nedsettes og det skjer en overstimulering av thyreoideakjertlen ved hjelp av TSH. På grunn av denne stimulering tapes det enda mere MJT og DJT til urinen. Disse barna utvikler struma. Ved jodisotop undersøkelser er opptaket i kjertelen raskt og høyt, men aktiviteten avtar hurtig til ikke målbare verdier i løpet av få døgn. Opp til 60% av en parenteral dose med radiojod-merket DJT tapes i urinen i de første timene etter at dosen er gitt sammenlignet med ca.3-5% hos friske (23,25). Jodtilskudd alene vil ved denne tilstanden gjøre pasienten eutyroid, men i den kliniske hverdag vil rett behandling fortsatt være daglig substitusjon med thyroksin.

## Måling av thyroglobulin

Hvis ingen av de foran nevnte undersøkelser har vist patologi på et barn man mistenker for dyshormonogenese, må man undersøke barnet for *defekt syntese og modifisering av thyroglobulin* (Figur 4). Er det tale om en *kvantitativ* Tg defekt er serum thyroglobulin lav eller ikke målbar, og serumnivået øker ikke etter stimulering med eksogent TSH. Som en kontrast hertil vil man hos pasienter med *kvalitativ* Tg defekt kunne finne normale eller forhøyede verdier av thyroglobulin i serum (Tabell 2). Det er ved disse tilstander et høyt opptak av jodid og en høy proteinbinding av jod pga. kronisk overstimulering med TSH. Sekretjonen av thyreoideahormoner er lav. Når det således er mangel på thyroglobulin, vil albumin og andre proteiner fra blodet bli jodert i thyreoidea kjertelen og forekomme i forhøyede konsentrasjoner både i kjertelen og i blodet. Denne frigjøring av atypiske jodforbindelser, påvist ved kromatografi av serum- og urinprøver, og et raskt opptak av radioaktivt jod, vil være tilstrekkelig til å stille diagnosen defekt thyroglobulinsyntese og modifisering. De småmolekylære atypiske jodforbindelser kan i motsetningen til jodtyrosiner og jodthyroniner ikke ekstraheres med syre/butanol, et forhold som kan utnyttes diagnostisk (24).

Det er identifisert flere mutasjoner i genotyper

thyroglobulin som kan føre til defekt thyroglobulin syntese og modifisering hos mennesket. Da arbeidet med å kartlegge og lokalisere en eventuell genetisk defekt på thyroglobulingenet er omfattende, bør undersøkelsen ikke startes før man har berettiget mistanke om en slik defekt.

## Molekylærbiologisk utredning av noen av de arvelige former av medfødt hypothyreose

Det er beskrevet en rekke gendefekter som kan føre til medfødt hypothyreose. Man kan anta at mange defekter ennå ikke er identifisert. Gendefektene affiserer både hormonsyntese, sekresjon av hormon og hormonvirkning. Undersøkelser viser at flere og flere tilstander som medfører hypothyreose har utgangspunkt i en eller flere genetiske defekter, og det er nå mulig å identifisere mutasjonene for seks forskjellige typer av dys hormonogener: 1) thyreoidea peroksidase defekter; 2) thyroglobulin syntese defekter; 3) thyreoideahormon resistens; 4) defekt TSH; 5) TSH-reseptor-defekter; og 6) defekt jodtransport. Stadig nye mutasjoner, som kan føre til medfødt hypothyreose, identifiseres og beskrives i litteraturen (29,31 - 38). Da mutasjoner kan opptre spontant vil man i slike tilfeller ikke umiddelbart få mistanke om at barnets hypothyreose kan skyldes en arvelig sykdom ut fra anamnesen.

Det finnes i dag ingen mulighet for å gjøre en rutinemessig screening av alle disse involverte gener her i Norge. En rutinemessig screening av alle kjente mutasjoner i forbindelse med hypothyreose er heller ikke aktuelt av økonomiske grunner. Det vil således fortsatt være regelen at svikt i hormonsyntese, sekresjon og

regulering diagnostiseres ved hjelp av de ovennevnte etablerte tester.

Det er imidlertid allerede etablert noen muligheter for DNA-diagnostikk også i Norge, og dersom man ved utredningen påviser forhøyet konsentrasjon av fritt T4 sammen med en forhøyet TSH-verdi, må man mistenke *thyreoideahormon reseptordefekter*, også kalt *thyreoideahormon resistens* (Figur 2). Sykdommen er svært sjelden. Det finnes flere varianter (generalisert resistens, resistens i perifert vev og resistens i hypofyse), men det er bare den generaliserte formen som gir forhøyet TSH nivå i serum. For denne gruppe sykdommer er det funnet flere mutasjoner i genet som koder for reseptorene (23). Ved Hormonlaboratoriet, Aker sykehus har man i en periode forsket på nettopp thyreoideahormon reseptordefekter, og det gjøres her mutasjonsdiagnostikk.

Det er også beskrevet mutasjoner i genet som koder for TSH og for TSH reseptoren, og det er etablerte metoder for DNA-undersøkelser av disse gener f.eks. ved Hormonlaboratoriet, Aker sykehus. Har man mistanke om at barnet har en defekt lokalisert til enten TSH eller TSH reseptoren, vil man i dag foretrekke å bruke DNA-undersøkelser for å lokalisere mutasjonen frem for noen annen test.

Vi anbefaler nå at det tas blodprøve til DNA diagnostikk på *alle* barn som må behandles for medfødt hypothyreose. Det trengs 2 ml EDTA-blod til disse DNA-analyser. Prøven som sendes til Jens V. Jørgensen, Pediatrisk Forskningsinstitutt, Rikshospitalet, vil *alene* bli brukt til DNA-analyser av gener som er av betydning for thyreoideahormonenes syntese. Det er viktig at dette formidles videre til foreldrene. Utredningsprogrammet er godkjent av Regional etisk komité. Finner vi ingen gendefekt, vil blodprøven bli arkivert for ved en senere anledning å bli testet for nyoppdagede og relevante mutasjoner i relasjon til medfødt hypothyreose.

## Referanser

1. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *Br Med J* 1994;309:440-5.
2. Germak JA, Foley TP. Longitudinal assesment of l-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;117:211-9.
3. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991;118:850-7.
4. Heyerdahl S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155:357-61.
5. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-6.
6. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res* 1988;24:6-8.
7. Glorieux J, Dussault J, Vliet GV. Intellectual development at age 12 year of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992;121:581-4.
8. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr* 1987;110:700-4.
9. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994;71:232-4.
10. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JM, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-9.
11. Dubuis J-M, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Vliet GV. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:222-7.
12. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestation. *Lancet* 1981;2:1095-8.
13. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984;104:539-44.
14. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;116:27-32.
15. Ilicki A, Larsson A. Psychomotor development of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:142-7.
16. Pettersen RD, Saugstad OD, Heyerdahl S, Motzfeldt K, Lie SO. Screening av nyfødte i Norge for alvorlig metabolsk sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995;115:584-7.
17. Kase BF, Sydnes K, Heyerdahl S, Rootwelt K, Lie SO. Medfødt hypothyreose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1985;105:24-8.
18. Knudtson J, Bjerknes R, Dahl-Jørgensen K, Jørgensen JV. Forslag til retningslinjer for utredning og behandling av barn med påvist forhøyet TSH ved nyfødt screening. *Pediatrisk Endokrinologi* 1997;11:45-49.
19. Medeiros-Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and

- secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev* 1993;14:165-83.
20. Kopp P, van Sande J, Parma J, Duprez L, Gerber H, Joss E, Jameson JL, Dumont JE, Vassart G. Brief Report: Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin receptor gene. *N Engl J Med* 1995;332:150-4.
  21. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, Swillens S, Dumont J, Vassart G. Genetic basis of endocrine disease - Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2577-85.
  22. Wolff J. Congenital Goiter with Defective Iodide Transport. *Endocr Rev* 1983;4: 240-6
  23. Gentile F, Aloj SA. Congenital hypothyroidism: etiology and pathogenesis. *Ann Ist Super Sanità* 1994;30:299-308.
  24. Hormonlaboratoriets analysebok. Endokrine sykdommer og deres utredning. 9. utgave. Aker sykehus, Oslo. Mars 1991.
  25. Rootwelt K. Medfødte defekter i syntesen av thyreoideahormoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1964;84:1412-9.
  26. Aslaksen A, Rosendahl K, Bjerknes R. Ultralydundersøkelse av glandula thyreoidea hos nyfødte. *Pediatrisk Endokrinologi* 1997;11:63-66.
  27. Biebermann H, Schöneberg T, Huhne K, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent hypothyroidism. *Hormone Res* 1997;48 (suppl 2):164 (abstract nr. 740).
  28. Heinrichs C, Parma J, Duprez L, Bourdoux P, Ziereisen F, Bermann P, Vassart G, Abramowicz MJ. Familial congenital hypothyroidism due to an inactivating mutation in the TSH receptor gene causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *Hormone Res* 1997;48 (suppl 2):164 (abstract nr. 738).
  29. Grüters A, Finke R, Krude H, Meinhold H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. *Hormone Res* 1994;41:3-9.
  30. Medeiros-Neto G, Billerbeck AEC, Wajchenberg BL, Targovnik HM. Defective organification of iodide causing hereditary goitrous hypothyroidism. *Thyroid* 1993;3:143-159.
  31. Asakawa H. Thyroid peroxidase (TPO) gene and pathogenic TPO mutation. *Nippon Rinsho* 1994;52:864-8.
  32. Ieiri T. Thyroglobulin (Tg) gene and familial Tg synthesis defect. *Nippon Rinsho* 1994;52:869-74.
  33. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, Propato FVE, Juvenal G, Chester HA, Vassart G. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992;90:1200-4.
  34. Targovnik HM, Varela V, Frechtel GD, Cerrone GE, Copelli SB, Propato FV, Mendive F. Molecular genetics of hereditary thyroid diseases due to a defect in the thyroglobulin or thyroperoxidase synthesis. *Brazilian J Med Biol Res* 1994;27:2745-57.
  35. Bikker H, den Hartog MT, Baas F, Gons MH, Vulsma T, de Vijlder JJ. A 20-base-pair duplication in the human thyroid peroxidase gene results in a total iodide organification defect and congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:248-52.
  36. Bikker H, Waelkens JJJ, Bravenboer B, de Vijlder JJM. Congenital hypothyroidism caused by a premature termination signal in exon 10 of the human thyroid peroxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2076-9.
  37. Leiri T, Cochaux P, Targovnik HM, Suzuki M, Shimida S, Perret J, Vassart G. A 3' spli-

- ce site mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1991;88:1901-5.
38. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S, Amino N. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. *Nature Genet* 1997;16:124-5.
  39. Grüters A. Congenital hypothyroidism. *Pediatr Annals* 1992;21:15-28.
  40. Yoshimura R, Kodama S, Nakamura H. Classification of congenital hypothyroidism based on scintigraphy, ultrasonography and the serum thyroglobulin level. *Kobe J Med Sci* 1995;41:71-82.
  41. Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;332:155-60.
  42. Ishikawa N, Eguchi K, Ohmori T, Momotani N, Nagayama Y, Hosoya T, Oguchi H, Mimura T, Kimura S, Nagataki S, Ito K. Defective organification of iodide causing congenital goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:376-83.
  43. Kim PS, Kwon OY, Arvan P. An endoplasmic reticulum storage disease causing congenital goiter with hypothyroidism. *J Cell Biol* 1996;133:517-27.