

# Forslag til retningslinjer for utredning og behandling av barn med påvist forhøyet TSH ved nyfødtscreening

Jørgen Knudtzon<sup>1</sup>, Robert Bjerknes<sup>2</sup>, Knut Dahl-Jørgensen<sup>3</sup>,  
Jens Veilemand Jørgensen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Barneklubben, Rikshospitalet, 0027 Oslo

<sup>2</sup>Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

<sup>3</sup>Barneavdelingen, Aker sykehus, 0514 Oslo

## Hypothyreose screening

I Norge blir det tatt blodprøve («Følling prøven») av alle nyfødte barn i 4. levedøgn (prøven må ikke tas tidligere enn 4. døgn) til screening for fenyktonuri (Følling sykdom) og medfødt hypothyreose. Tidlig diagnostikk og behandling av disse sykdommer forhindrer utvikling av hjerneskade.

Det vil være grensetilfeller hvor det kan være tvil om en forhøyet TSH verdi ved screening indikerer en reell hypothyreose. Siden manglende behandling eller forsinket oppstart av behandling kan ha så alvorlige konsekvenser for hjernens utvikling, er det viktig at det foreligger innarbeidet rutine for videre utredning og behandling av disse barna som sikrer at de som trenger det får adekvat substitusjonsbehandling så tidlig som mulig. Det bør også legges tilrette rutiner for seponeringsforsøk ved 3 års alder for å fange opp transitorisk TSH stigning eller forbigående hypothyreose som ikke trenger videre behandling.

## Forekomst

Prevalensen av medfødt hypothyreose var før og etter innføring av screening henholdsvis 1 : 5-10 000 og 1 : 3 200 (1,2). Med de angitte retningslinjene i dette forslaget ønsker vi å sikre oss at alle som trenger behandling får behandling, samtidig som vi vil unngå unødvendig livslang behandling hos dem som ikke trenger det.

## Inndeling

Medfødt hypothyreose (thyroksin mangel) kan deles inn i:

1. primære (= perifere) former (feil ved gl. thyreoidea utvikling og dys hormonogenese ledsaget av forhøyet TSH) og
2. sekundære/tertiære (= sentrale) former (feil ved hypotalamus/hypofyse, lav TSH).

Ved screeningen av nyfødte oppdages de perifere formene ved påvisning av forhøyede TSH verdier. Det arbeides med å undersøke hvorvidt de sentrale formene kan oppdages ved TSH verdier under nåværende nedre deteksjonsgrense for analysen.

Mulige årsaker til at tilfeller av medfødt hypothyreose ikke blir oppdaget ved screening er at det foreligger sentral hypothyreose, monochorionisk tvilling hvorav den ene er affisert, sent debuterende dys hormonogeneser og hypoplasi/ektopi som gir senere thyroksin mangel. Videre kan det skje svikt i screeningen med manglende prøvetakning, tap av prøve i forsendelse, analysefeil og svikt i oppfølging av patologiske prøver. Det må derfor fortsatt være en liberal holdning til å måle fT4 og TSH ved klinisk mistanke om medfødt hypothyreose.

De primære formene kan igjen deles inn i:

1. forbigående tilstander (TSH og fT4 normaliseres i løpet av dager/uker og sjeldnere opptil måneder) og

2. permanente tilstander som trenger livslang behandling. Disse tilstander er ikke alltid lett å skille i nyfødtpåperioden, og hvis det ikke er stilt en etiologisk diagnose ved nyfødtpåperioden bør barnet retestes ved 3 års alder.

Medfødt hypothyreose forekommer oftest spontant som aplasi eller hypoplasi med eller uten ektopi (ca. 85% av tilfellene), men det finnes også som arvelige former blant annet med svikt i hormonsyntesen (“dys-hormonogenese”).

## Normalverdier for fT4 og TSH

Det er ikke utarbeidet et norsk normalmateriale for fT4 og TSH hos barn. Det finnes imidlertid flere publiserte større normalmaterialer fra utenlandske laboratorier (3-6), men disse kan kun være veiledende. Det er spesielt for fT4 til dels store variasjoner mellom de ulike metoder som finnes tilgjengelig. Som en hovedregel kan man likevel si at TSH skal være innenfor normalområdet for voksne fra ca. 1 ukes alder (3-6)(se ellers nedenfor om forbigående hyperthyreotropinemi). Videre viser de fleste undersøkelser at grensen for nedre normalområde for fT4 hos barn ligger noe høyere enn hos voksne (3-6).

## Diagnostikk

**Som hovedregel legges det større vekt på patologisk forhøyet TSH enn på normale fT4 verdier.** TSH er et bedre uttrykk for vevshypothyreose, og nedsatt basalstoffskifte kan ses hos barn med normale fT4 verdier, men med TSH verdier over øvre normalområde. Samtidig forhøyet fT4 og TSH kan sees ved former for resistens og krever spesialutredning.

Selv om det har vært hevdet at alle TSH verdier over 10 mE/l i prøven bør kontrolleres (4,5), har Rikshospitalets screeninglaboratorium og andre satt grensen for patologisk TSH ved screening tidspunktet til 15 mE/l. Hvis man imidlertid hos et barn med symptomer (slapphet, ernæringsvansker) påviser TSH verdier mellom 5 og 15 mE/l og normale fT4 verdier, skal TSH kontrolleres til det er avklart om det foreligger en reell hypothyreose eller en forbigående hyperthyrotropinemi.

Med bakgrunn i forhøyede TSH verdiene

målt ved første screening prøve (4. levedøgn) kan vi dele tilfellene inn i to grupper:

1. sannsynlig hypothyreose (TSH > 50 mE/l)
2. mulig hypothyreose (TSH mellom 15 og 50 mE/l)

Den videre utredning skal avklare hvorvidt det foreligger en permanent hypothyreose (agenesi, hypoplasi, ektopi, dys-hormonogenese) eller en forbigående form som ikke trenger behandling.

### Sannsynlig hypothyreose (screening TSH > 50 mE/l)

Barnet skal umiddelbart innkalles av lokal barneavdeling.

1. Det tas følgende blodprøver: fT4, TSH, thyreoglobulin, thyreoideaantistoffer (mikrosomale=antiTPO og thyreoglobulin antistoffer=antiTG, TSH reseptor antistoffer=TRAS=TRAK)
2. Innen 1 døgn og før svar på de supplerende blodprøvene, startes det opp med thyroksin substitusjon (10-15 ug/kg, vanligvis 0.05 mg daglig).
3. Thyreoidea scintigrafi utføres snarlig (første hverdag etter innkomst, men kan også gjennomføres de første dagene etter at thyroksin behandling er påbegynt, dog høyst fem dager etter behandlingsstart), og suppleres med ultralyd av thyreoidea især hvis scintigrafi ikke klarer å påvise kjertelen. Til thyreoideascintigrafi anbefales 10 MBq <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat. Scintigrafisk normalt utseende eller forstørret kjertel med normalt leie tyder på en syntesedefekt (dys-hormonogenese), hemning pga thyreostatika behandling av mor eller maternelt overførte antistoffer. Scintigrafi kan videre påvise aplasi, hypoplasi og ektopi. Manglende scintigrafisk opptak og manglende kjertel på ultralyd tyder på aplasi. Ved iodopptaksdefekter (dys-hormonogenese) kan det sees manglende opptak av isotop men normal eller forstørret kjertel ved ultralyd. Hos alle barn med sannsynlig hypothyreose er det ønskelig at 2 ml EDTA-blod sendes til Jens V. Jørgensen, Nyfødtscreeningen, Pediatrisk forskningsinstitutt, Rikshospitalet, 0027 Oslo med tanke på framtidig DNA-diagnostikk (7).

## **Mulig hypothyreose (TSH mellom 15 og 50 mE/l)**

Barnet skal umiddelbart innkalles til lokal barneavdeling.

1. Det tas de samme blodprøver som ovenfor, men fT4 og TSH rekvireres som Ø.hj. Det tas blodprøver 1 gang i uken inntil TSH er spontant normalisert eller thyroksin behandling påbegynt.
2. Behandling startes hvis:
  - a. fT4 er patologisk lav (TSH vil være forhøyet), eller
  - b. hvis TSH er stigende ved 10-14 dagers alder selv om fT4 er normal, eller
  - c. hvis TSH ikke normaliseres innen 30-90 dager (avhengig av graden av TSH økning og evt. fallende verdier) selv om fT4 er normal
3. Thyreoidea scintigrafi, eventuelt supplert med ultralyd av thyreoidea, bør være utført før behandling startes. Som regel startes behandling ved påvist ektopisk kjertel selv om thyreoidea prøvene skulle være normalisert, idet det vanligvis bare er et tids-spørsmål før hypothyreose igjen utvikles. Hvis ikke bør disse barna følges meget nøye de første 2 leveårene.

## **Forbigående hypothyreose**

Forbigående former for medfødt hypothyreose med spontan normalisering av TSH verdier kan deles inn i forbigående hypothyreose (forbigående lav fT4, høy TSH) og forbigående hyperthyrotropinemi (normal fT4, høy TSH). Begge tilstandene vil etter disse retningslinjene ofte føre til oppstart av substitusjonsbehandling. Holdepunkter for slike forbigående tilstander kommer vanligvis tilsyne under behandlingen, ved at barnet klarer seg med samme substitusjonsdose de første leveårene uten økning i TSH, og tilstanden kan avdekkes ved seponeringsforsøk i 3 års alder (se avsnittet om bekrefteelse av diagnosen).

Forbigående hypothyreose og hyperthyrotropinemi finnes hos:

- premature barn
- alvorlig syke barn

- barn yngre enn 4. levedøgn
- barn av mor med iod mangel (sjelden i Norge)
- barn som er tilført iod (direkte til barn, prenatalt eller via morsmelk pga røntgen kontrastvæsker, iodholdig desinfeksjons væsker som kirurgisk vask ved sectio, amiodaron behandling)
- barn som har fått transplacentært overført TSH reseptor blokkerende antistoffer fra mor med autoimmun thyreoiditt\*
- medikamentell behandling av hyperthyreose hos mor\*
- maternelle heterofile antistoffer som interfererer med TSH analysen

\* I de fleste tilfellene vil slike antistoffer eller medikamenter ikke påvirke fosteret, og hvis barnet ved nyfødt kontroll virker euthyreot er det vanligvis tilstrekkelig å avvente om nyfødtscreening avdekker forhøyede TSH verdier

Dersom thyreoideaprøvene er normalisert uten behandling i 2 påfølgende kontrollprøver med minst 6 ukers mellomrom, avsluttes kontroll målinger, og det er tilstrekkelig at barnet følges på helsestasjon og skole med tanke på normal vekst og utvikling.

## **Forslag til oppfølging**

Ved behandling av hypothyreose tilstrebes normalisering av TSH (0.5-4 mE/l), selv om det skulle føre til at fT4 ligger over øvre normalområdet. Det kan ta flere uker før TSH normaliseres, og det holder vanligvis å kontrollere thyreoideaprøver 4-6 uker etter oppstart av behandling eller dosejusteringer (Tabell 1). Thyroksin dosen økes vanligvis når TSH verdiene viser tegn til stigning, helst før TSH ligger over øvre normalområde. De første to leveårene aksepteres fullstendig suppresjon av TSH hvis fT4 ligger innenfor normalområdet. Blodprøver tas vanligvis uavhengig av tidspunkt for medikasjon. Det kan være aktuelt å måle fT4 og TSH hos søsken, spesielt hvis disse viser vekstforstyrrelser.

Tabell 1

Forslag til minimumsoppfølging (individualiseres) av barn med medfødt hypothyreose

Alder	fT4 og TSH Høyde og vekt Kliniske symptomer	Skjelettalder
0-2 år	hver 2.-3. mnd	0 og 2 års alder
2-4 år	hver 4. mnd	4 års alder
senere	hver (4.-)6.mnd	hvert 2. år

## Bekreftelse av diagnosen

Hos barn som i nyfødttalder ikke har fått diagnostisert en aplasi, hypoplasi, ektopi ved scintigrafi eller ved ultralydundersøkelse eller påvist dys hormonogenese, anbefales et seponeringsforsøk i 3 års alder for å utelukke at det har foreligget en forbigående hypothyreose (se også referanse (7)). Thyroksin behandlingen seponeres i 4 uker, og det startes behandling med triiodothyronin i 3 uker (kortere halveringstid, dosering se felleskatalog, vanligvis 2/5 del av thyroksin dose) med seponering i 1 uke. Deretter utredes barnet utredes som skissert ovenfor under avsnittet «Sannsynlig hypothyre-

ose (screening TSH > 50 mE/l)». Til thyreoideascintigrafi bør man ved 3 års alder bruke  $^{123}\text{I}$ -iodid (2 MBq) i stedet for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat.

## Tilbakemelding til Pедиатrisk forskningsinstitutt, Rikshospitalet

For å kunne evaluere screeningarbeidet og resultatene av disse retningslinjene for utredning og behandling er det viktig at Nyfødtscreening ved Pедиатrisk forskningsinstitutt på Rikshospitalet får tilbakemeldinger.

## Referanser

1. Köhler B, Schnabel D, Biebermann H, Grüters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1563-7.
2. 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.
3. deLange F, Fisher DA. The thyroid gland. I: Brook CGD (ed). *Clinical Paediatric Endocrinology*. Oxford: Blackwell 1995;400-5.
4. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxin in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:277-88.
5. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L. Reference ranges for thyrotropin in the serum of full-term neonates - compared with the ranges for full-term neonates with various post-partial adaptation disorders, and premature neonates. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:35-9.

6. Vanderschueren-Lodeweyckx M. Thyroid function tests. I: Ranke MB. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag 1996;107-27.
7. Jørgensen JV, Kase BF. Etiologisk utredning av medfødt hypothyreose. *Pediatrisk Endokrinologi* 1997;11:50-62.

## Andre sentrale referanser

Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984;289:1171-5.

American Academy of Pediatrics. Newborn screening fo congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.

Grant DB et al. Increased plasma thyroid stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1993;69:555-8.

Grant DB. Congenital hypothyroidism: optimal management in the light of 15 years' experience of screening. *Arch Dis Child* 1995;72:85-9.

Grütters A et al. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1994;41:1-2.

Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993;123:899-905.