

Reviderte europeiske retningslinjer for neonatal screening for kongenitt primær hypothyreose

Jens Veilemand Jørgensen^{1,2}, Knut Dahl-Jørgensen³, Robert Bjerknes⁴

²Nyfødtscreeningen, Pediatrisk Forskningsinstitutt, Rikshospitalet, 0027 Oslo, ³Barneavdelingen, Ullevål sykehus, 0407 Oslo og ⁴Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklirikken, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

Innledning

Vår forståelse av tilstanden medfødt hypothyreose har økt betydelig det siste tiårene. Det er vist at tidlig start av "høydose" behandling med thyroxin, så vel som tette kontroller især de første leveår er viktig for barnets videre psykomotoriske utvikling. Gruppen av barn med moderat til alvorlig grad av medfødt hypothyreose vekker imidlertid fortsatt bekymring. Flere av disse barna ser ut til å utvikle psykomotoriske avvik til tross tidlig behandling og optimal oppfølging. Et arbeide er nå i gang i Norge for å belyse slike problemer blant barn med alvorlig medfødt hypothyreose.

I 1997 ble det i Pediatrisk Endokrinologi publisert et forslag til norske retningslinjer for utredning og behandling av barn med påvist forhøyet TSH ved nyfødtscreeningen (1). I retningslinjene ble det lagt vekt på viktigheten av tidlig diagnose og behandling, adekvat substitusjonsdose og systematisk etiologisk utredning av alle barn med kongenitt hypothyreose. Høsten 1999 kom det reviderte retningslinjer for neonatale screeningsprogrammer for kongenitt hypothyreose fra en arbeidsgruppe nedsett av The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (2). I det følgende gis det noen supplerende opplysninger om nyfødts-

screeningen i Norge, samtidig som knyttes det kommentarer til hvordan de nye europeiske retningslinjene samsvarer med våre norske anbefalinger.

Screeningprogram

Forutsetningen for en tilfredsstillende håndtering av nyfødte med medfødt hypothyreose er rett prøvetakingstidpunkt, fullverdige blodprøver, rask og presis analyse ved screeninglaboratoriet, rask resultatformidling til ansvarlige barneleger med ansvar for de berørte fødestedene, etablering av riktig diagnose og start av tidlig behandling. Prøvetakingen, som i Norge gjøres i løpet av det fjerde døgn, er et kompromiss som muliggjør screening av nyfødte for to tilstander, phenylketonuri og medfødt hypothyreose med bare en prøve. Fødeavdelingene må sikre seg at de til enhver tid har systemer som sikrer at alle nyfødte inneliggende og hjemsendte blir screenet.

Nyfødtscreeningen legger i disse dager om prøvetakingsrutiner fra serumprøver til filterpapirprøver, og alle landets regionsykehus skal ha metoden innarbeidet ved årsskiftet 2000/2001. Det vil bli etablert samarbeid om kvalitetskontroll med flere europeiske screeninglaboratorier som allerede driver med filterpapierscreening.

Nyfødtscreeningen har fått konsesjon til å innhente og oppbevare demografiske data, både fra barn og fra mor. Dette vil gi nye muligheter til å sikre et tilfredsstillende analyseresultat, forbedre mulighetene for rask resultatformidling og gi oversikt over hvor mange og hvem av de nyfødte som faktisk blir scree-

¹: Korrespondanse til:
Overlege Jens V. Jørgensen
Nyfødtscreeningen
Pediatrisk Forskningsinstitutt, Rikshospitalet
0027 Oslo
Tlf: 23072790
Fax: 23072780
E-post: j.v.jorgensen@klinmed.uio.no

net. Barnelegenes tilbakemelding om kontroll, utredningsresultat og behandlingsprofil er en viktig del av kvalitetssikringen.

Bekreftelse av diagnosen

De nye reviderte retningslinjer fra ESPE er i tråd med forslaget til norske retningslinjer for utredning og behandling som ble publisert av Jørgen Knudtzon og medarbeidere i *Pediatrisk Endokrinologi* i 1997 (1,2). Det er fortsatt like aktuelt å ta både F-T4, TSH, thyroglobulin, thyroideaantistoffer (anti-TPO, anti-TG og TSH-reseptorantistoffer) så fort screeningresultatet foreligger. Å måle TT4 er nå mindre brukt og må da kombineres med en vurdering av TBG nivå.

Det viktig å huske på at premature født før 32. gestasjonsuke er spesielt utsatt for å utvikle forbigående hypothyreose (2). Man da vil finne en lav TSH i tillegg til lav FT4 i de første leveuker, hvorefter TSH kan øke. Man bør derfor alltid kontrollere TSH og FT4 i denne gruppe på det tidspunkt barna passerer 32. gestasjonsuke. Det må også huskes på at om barnet i neonatalperioden har fått behandling med dopamin vil TSH-sekresjonen kunne undertrykkes. Dette betyr at premature eller alvorlig syke fullbårne som har fått slik behandling bør få kontrollert sin TSH og FT4, for eksempel 7 og 14 dager etter fødsel (2).

I de europeiske retningslinjene anbefales det å bruke så vel scintigrafi som ultralydundersøkelse av halsen som ledd i den etiologiske utredning, da disse vil supplere hverandre (2). Dette er i tråd med våre anbefalinger (1). For eksempel vil scintigrafi være best til å påvise tungerotseptoper, mens ultralyd kan skille mellom agenesi og jodopptaksdefekt dersom det ikke fremkommer opptak på scintigrafien. Erfaringer har vist at det krever rutine å gjøre en god ultralydundersøkelse av glandula thyreoidea, og vi viser i den forbindelse til en nylig publisert oversikt over metoden (3). Scintigrafien kan gjøres de fem første behandlingsdager. For å få en vurdering av hvor alvorlig hypothyreose er, har flere brukt å gjøre en vurdering av benkjernemodningen i venstre hånd. Å få et godt resultat de første levemåneder er problematisk, og mange har derfor ikke gjort undersøkelsen. Denne undersøkelsen var heller ikke med i forslaget til norske retningslinjer fra

1997 (1). I de europeiske retningslinjene anbefales å gjøre denne tidlige og første benkjernevurdering på basis av et røntgenbilde at knær (2), og at da bildet vurderes i henhold til Sénécal's metode, en metode som også har vært i bruk her i landet (4). Man benytter seg da av en "kne epifyse score", hvor diametrene av den distale femural- og den proksimale tibialepifyse i et kne måles. Score 0 : Ingen epifyser finnes; score 1: Epifyse tilstede, men diameter ≤ 3 mm; og score 2: Hvis epifysediameteren er mer enn 3 mm. Scoren for de to epifyser legges sammen, og den kan således variere fra 0 til 4. Barn med alvorlig hypothyreose vil oftere ha en samlet score fra 0-1 enn friske (4).

Etablering av behandling

De reviderte europeiske retningslinjer bekrefter man vår holdning, nemlig at enhver form for etiologisk utredning ikke må forsinke nødvendig behandling (1,2). Især i de alvorlige tilfellene bør behandlingen startes innen 24 timer etter at melding om sannsynlig medfødt hypothyreose er kommet til avdelingen. Har man ikke fått resultateter av egne hormonanalyser på dette tidspunkt, bør behandlingen startes uansett i vanlig dosering. Behandlingen kan heller senere seponeres hvis resultatet viser normal funksjon. Om etiologisk utredning er tilfredsstillende utført i nyfødtp perioden, bør den utsettes til etter at barnet har fylt tre år, da behandling trygt kan avbrytes i noen uker uten at dette skader barnet (1,2). En behandlingsfri periode på dette tidspunkt åpner også muligheten for å teste barnets egenproduksjon av thyroksin (2).

Det er av stor betydning at barn med alvorlig medfødt hypothyreose (TSH >50 mU/l, FT4 <5 pmol/l, TT4 <25 nmol/l, manglende kjertel, lav epifyse score og positive kliniske funn) starter substitusjonsbehandling før det er gått 2 uker fra fødselen. Tilstrekkelig stor dose er nødvendig, dvs. 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dgn}$ (1,2). Når man starter med en så høy dose anbefales det at man bør kontrollere nivået av TSH og FT4 hver uke eller hver 14.dag inntil TSH og FT4 er normalisert (2). Dette er noe hyppigere enn det som har vært vanlig her til lands (1). Retningslinjene anbefaler som vi at man tilstreber FT4 nivå på >20 pmol/l i løpet av 14 behandlingsdager og TSH under 10 mU/l i løpet av første

måned (1,2). Målet er et TSH-nivå på 0,5–2 mU/l, da TSH-nivåer over 10 mU/l i første leveår kan gi barnet nevrologiske sekvele (2).

Oppfølging

De europeiske retningslinjene for oppfølging når det gjelder biokjemiske parametere og vekst er helt i tråd med de norske (1,2). I Norge er det imidlertid ingen tradisjon for systematisk psykologisk oppfølging av barn med alvorlig medfødt hypothyreose (1). Vi bør innføre en

slik rutinemessig vurdering flere ganger før barnet når skolealder, og det foregår for tiden et arbeide som prøver å kartlegge disse barns problemer og vil kunne gi oss nyttig hjelp i tilretteleggelsen av en slik oppfølging.

Forekomsten av nedsatt hørsel er omtrent ti ganger høyere blant barn med medfødt hypothyreose enn blant friske. Det anbefales derfor i de reviderte europeiske retningslinjene at disse barns hørsel kontrolleres i løpet av de første to levemåneder, for å gi barnet de beste muligheter for en normal språkutvikling (2).

Referanser

1. Knudtzon J, Bjerknes R, Dahl-Jørgensen K, Jørgensen JV. Forslag til retningslinjer for utredning og behandling av barn med påvist forhøyet TSH ved nyfødtscreeningen. *Pediatriisk Endokrinologi* 1997;11:45-9.
2. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism. *Hormone Res* 1999;52:49-52.
3. Aslaksen A, Rosendahl K, Bjerknes R. Ultralydundersøkelse av glandula thyreoidea hos nyfødte. *Pediatriisk Endokrinologi* 1997;11:63-6.
4. Heyerdahl S, Kase BF, Stake G. Skeletal maturation during thyroxine treatment in children with congenital hypothyroidism. *Acta Pædiatr* 1994; 83:618-22.

