

Behandling av Graves sykdom hos barn og unge

Pétur B. Júlíusson^{1,2}, Camilla Tøndel¹, Sylvi Aanderud³, Jan Erik Varhaug⁴,
Magne Følling⁵, Robert Bjerknes¹

¹Barneklubben; ²Medisinsk avdeling; ³Kirurgisk avdeling; ⁴Hjerteravdelingen,
Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen HF, 5021 Bergen

Innledning

Hyperthyreose hos barn er hovedsakelig forårsaket av Graves sykdom. Dette er en relativ sjelden sykdom hos barn og unge med forekomst på rundt 0,1 per 100 000 hos små barn og rundt 3,0 per 100 000 hos ungdommer (1). De ulike behandlingsalternativer er medikamentell, kirurgisk eller radiojodbehandling (¹³¹I). Praksis har vært varierende fra senter til senter, ofte preget av tradisjoner og personlige erfaringer (2). Generelt har strategien vært å begynne med medikamentell behandling, men ved langtrukket forløp med behov for vedvarende effekt har en benyttet radiojodbehandling eller operasjon med nærmest total thyreoidektomi. Radiojodbehandling har vært mest brukt i USA, mens kirurgi har vært vanligst i Europa. Det viser seg at flere barn og unge med Graves sykdom trenger permanent behandling på grunn av manglende remisjon eller residiv etter medikamentell behandling enn det som har vært antatt tidligere (1). Mange av barn og unge som behandles for hyperthyreose blir gående i lang tid på medikamentell behandling før de tilbyes permanent behandling. Det er derfor fornuftig å ta opp diskusjonen om kirurgi eller radiojodbehandling skal

gies til barn og unge på et tidligere tidspunkt enn det som har vært praksis hittil. Radiojodbehandling hos barn og unge har vist seg å være en enkel og trygg behandling uten alvorlige komplikasjoner (3) og fremstår i dag som et reelt, og for mange sannsynligvis bedre, alternativ enn kirurgi for å oppnå permanent behandling for Graves sykdom.

Vi ønsker med denne artikkelen å belyse fordeler og ulemper ved de forskjellige behandlingsmetoder basert på nyere litteratur. Videre vil vi presentere våre erfaringer med behandling av barn og unge med Graves sykdom ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus.

Medikamentell behandling

Behandling med thyreostatika for hyperthyreose startet for ca. 60 år siden (4). Thioamidderivatene, carbimazol, methimazole og propylthiouracil, reduserer produksjonen av thyroksin gjennom å hemme oksydering og organisk binding av jod i thyreoidea. I Norge har man brukt carbimazol (Neomercazole®) i startdose 0,5-1 mg/kg/dag fordelt på to til tre doser (5). Alternativt kan en bruke propylthiouracil i startdose 4-6 mg/kg/dag (5-7). Ønsket klinisk respons oppnås vanligvis etter 4-6 uker. Frem til dette er det nyttig å gi symptomatisk behandling med betablokker, vanligvis propranolol (Inderal®) i dose 1-3 mg/kg/dag. Det mest vanlige på barneavdelinger i Norge har vært å titrere thyreostatika ned etter at respons er nådd og gi en liten vedlikeholdsdose for å opprettholde euthyroidisme. En annen mulighet er å fortsette med den initiale

†: Korrespondanse til:
Overlege Pétur B. Júlíusson
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
Helse Bergen HF
5021 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975147
E-post: pjul@helse-bergen.no

dosering og legge til thyroksin når fritt-T4 er innenfor normalområdet ("block and replace" tilnærming), noe som kan redusere behovet for polikliniske kontroller fordi fritt T4 pleier å være mer stabilt (6). Seponeringsforsøk blir gjerne gjennomført etter 1-2 års behandling (5).

En retrospektiv undersøkelse fra USA som inkluderte over 60 barn i alderen 1-19 år behandlet med medikamenter (hovedsaklig methimazol) i perioden 1961-83, viste at det inntrådte remisjon hos 25% av pasientene for hver to års periode som gikk (7). En annen restrospektiv studie fra Sverige inkluderte 31 pasienter i alderen 4-16 år fra 1970 til 1994 (8). I denne studien fikk kun 19% av pasientene permanent remisjon etter medikamentell behandling gitt i 4,5 – 8 (median 6,5) år. De øvrige fikk kirurgisk behandling etter å ha vært behandlet i 0,5 – 11 (median 6) år med thyreostatika (8).

Som bakgrunn for diskusjonen av behandlingsstrategi er det også grunn til å merke seg at moderat stort eller stort struma, samt lav body mass index (BMI), er forbundet med lavest remisjonsrate ved medikamentell behandling (9). Studier har vist at omtrent 20-30% av barna utvikler bivirkninger under behandling med thyreostatika (10). Hos 1/3 - 1/4 av disse må behandlingen seponeres på grunn av dette. Bivirkningene er vanligvis milde, slik som forbigående leukopeni, utslett og lette artralgi. De kommer helst innen første måned av behandlingen og kan være doserelaterte. Alvorlige bivirkninger som agranulocytose ses svært sjelden (0,4%) (10). Når det gjelder medikamentell behandling i seg selv, er det lite som tyder på at thyrostatika har en immunmodulerende virkning (11).

Pasienter behandlet kun med betablokker har også vist remisjon, hvilket taler for at dette er sykdommens naturlige forløp (11). En har ikke kunnet påvise økt remisjonsrate ved høyere dose thyreostatika, kun økt forekomst av bivirkninger (12). Problemet ved den medikamentelle behandling er i tillegg at overdosering gir hypothyreose og vekst av struma, mens underdosering medfører oppblussing av hyperthyreose. Pasientene må derfor gå til regelmessige kontroller over mange år og kan også få symptomer og plager på grunn av fluktuasjoner i thyroideafunksjonen.

Kirurgi

I Norge, samt i andre Europeiske land, har kirurgi vært første valget dersom en ikke har kommet til målet med medikamentell behandling. Tidligere

valgte en å gjøre subtotal thyreoidektomi i håp om å beholde en normal restfunksjon. Det viste seg da at en del ble værende hyperthyreote (2-16%) og trengte fortsatt thyreostatisk behandling og eventuelt reoperasjon (1). Mesteparten, inntil 80%, ble derimot hypothyreote med behov for livslang thyroksinsubstitusjon (1). I dag velger de fleste kirurger på denne bakgrunn nærmest total thyreoidektomi, med varig hypothyreose som konsekvens (6).

Det er viktig at inngrepet utføres av en erfaren kirurg for å minimalisere forekomsten av komplikasjoner. En gjennomgang av over 2000 thyreoidektomier hos barn utført i USA i viste en mortalitet på 0,08%, permanent hypoparathyroidisme hos 2%, stemmebåndsparese hos 2%, keloiddannelser hos 2,8% og forbigående transient hypokalsemi hos 10% (13). Risikoen ved kirurgisk behandling anses ikke å ha blitt mindre med årene, da færre og færre kirurger får god erfaring i å operere ettersom så mange voksne blir radiojodbehandlet i stedet for å bli operert. Man anbefaler derfor at thyroideakirurgi hos barn gjøres av erfarne thyroideakirurger.

Radiojodbehandling

Radiojodbehandling har vært brukt i over 50 år, og det foreligger flere gode oppfølgingsstudier, også på barn og unge (3,10,14). I en studie av 587 behandlede barn i USA de siste 23 år kunne man ikke vise noen alvorlige bivirkninger (3). Den eneste observerte langtidskomplikasjonen etter behandling hos de under 20 år, er økning i forekomsten av benigne thyroideaadenomer. Denne økningen kom imidlertid kun i den gruppen barn som ikke ble hypothyreote etter behandlingen fordi de fikk lav dose (14). Denne komplikasjonen er ikke observert hos barn som har fått store nok doser radiojod (såkalte "ablative-doser") (15). Dette illustrerer behovet for gi store nok radiojod-doser. Om ablative radiojoddoser gis, blir omtrent 80-90% av pasientene hypothyreote etter behandling (10). Det betyr dermed at noen få trenger to behandlinger (10). Behandling med radiojod gir tilbakegang av struma.

Graviditet er en absolutt kontraindikasjon til behandling med radiojod. Ved radiojodterapi bør nærkontakt med andre unngås første to til tre dager. Graviditet bør unngås de første 3-6 måneder, inntil thyroideafunksjonen er i stabil fase, og pasienten er satt på fast thyroksinsubstitusjon (16). Tradisjonelt

sett har en vært skeptisk til radiojodbehandling hos barn, noe som ble forsterket etter erfaringene blant annet fra atomulykken i Tsjernobyl. Disse viste at desto yngre barnet var, desto større fare for utvikling av thyroideacarcinom (17). På denne bakgrunn har en vært forsiktig med å behandle yngre barn med radiojod. Det kan således se ut som små doser radiojod disponerer for cancerutvikling, mens store doser virker beskyttende.

Langtidsoppfølging hos voksne pasienter har vist at det er fem ganger så høy incidens av thyroideacancer hos thioamidbehandlede Graves-pasienter som hos pasienter behandlet med radiojod, og åtte ganger høyere forekomst enn hos opererte pasienter (14). Dette støtter også synet om at radiojodbehandling er en trygg behandling.

Våre erfaringer

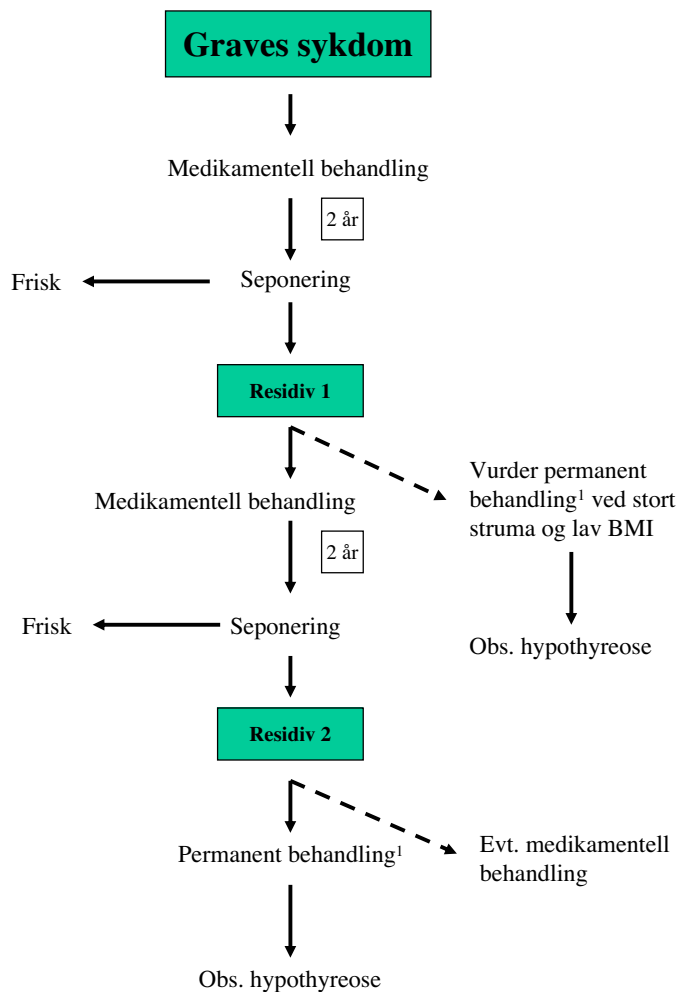
Ved Barneklivnikken i Bergen har barn blitt behandlet med thyreostatika i form av Neo-Mercazole, 0,5-1 mg/kg/dag (maksimalt 30 mg/dag) fordelt på tre doser. I starten har en i tillegg stort sett gitt symptomatisk behandling med betablokker, vanligvis propranolol (Inderal®) 1-3 mg/kg/d. Når pasienten er blitt euthyreot, vanligvis i løpet av ca 4-6 uker, har en seponert betablokker og titrert thyreostatika ned til lavest mulige dose som har gjort pasienten symptomfri og biokjemisk eutyreot. Ved tendens til stort struma har en i en del tilfeller gitt høyere dose med thyreostatika og supplert med thyroksin. Etter to års behandling har det vært gjort seponeringsforsøk, men i tråd med behandlingstradisjonen bl. a. enkelte steder i USA, har man vært forsiktig med seponering i pubertetsalder.

Ved gjennomgang av journalene til 21 barn behandlet for Graves sykdom ved Barneklivnikken i Bergen i løpet av de siste 30 år, fant vi at gjennomsnittlig alder ved diagnose var 11,4 år (7,2-14,7 år). Alle hadde startet behandling med thyreostatika, og varigheten av behandlingen var i gjennomsnitt 4,6 år. Noen pasienter hadde imidlertid gjennomgått gjentatte seponeringsforsøk med residiv over flere mange år (i ett tilfelle opp til hele 13 år) før permanent behandling ble gitt. Permanent behandling var gitt til åtte pasienter, hvorav syv var blitt operert og en hadde fått radiojodbehandling. I dag får åtte barn medikamentell behandling, mens fem er i remisjon etter medikamentell behandling.

Diskusjon – presentasjon av dagens behandlingsstrategi

Det faktum at mange barn går i remisjon med medikamentell behandling, gjør det rimelig å satse på slik terapi som førstevalg. Det imidlertid svært viktig å huske på at flere pasienter trenger permanent behandling med tiden. Ulempene med thyreostatika er problemer med å overholde doseringer (flere doser daglig), bivirkninger som i noen tilfeller kan være alvorlige, behov for hyppige kontroller, svingninger i thyroideafunksjonen og sist, men ikke minst, det ikke å bli ferdigbehandlet før pasienten er voksen og kommet i fertil alder. Tatt i betraktning det faktum at komplikasjonsraten ved operasjon kun kan holdes lav med lang kirurgisk erfaring, og stadig færre velger operasjon av hyperthyreose hos voksne, er det mye som taler i retning av bruk av radiojodterapi også i barnealder. Både operasjon og radiojodbehandling med ablative doser fører til permanent hypothyreose hos rundt 90% av pasientene. Derfor må fordelene med disse behandlingene veies opp mot ulempene med livslang thyroksinbehandling. Fordelen med radiojodbehandling er at den er enkel, den kan gies poliklinisk og at den synes ikke å gi alvorlige komplikasjoner (3,18). Graves ofthalmopati anses å være en relativ kontraindikasjon mot radiojodbehandling (19).

På bakgrunn av egne erfaringer og gjennomgang av nyere litteratur har vi derfor valgt fortsatt å behandle barn med hyperthyreose primært med thyreostatika i 2 år (Fig. 1). Ved første residiv er medikamentell behandling hovedregel, men behandling med radiojod eller kirurgi vil allerede da bli overveid. Spesielt bør en vurdere slik behandling allerede etter første residiv hos eldre ungdommer med stort struma, høyt TRASNivå, øyesymptomer og eventuelt også lav BMI. Ved annen gangs residiv etter medikamentell behandling er behandling med radiojod eller kirurgi hovedregelen. Radiojodterapi gitt i ablasjonsdoser vil da være første behandlingsalternativ hos barn over 10 år (10,18). Hos yngre barn må en avvente flere oppfølgingsstudier før en også hos disse vil kunne anbefale behandling med radiojod. Kirurgi vil være vårt andrevalg for permanent behandling, og det vil særlig kunne bli aktuelt ved store struma og i tilfeller der radiojodterapi ikke ønskes av familien på tross av grundig informasjon. Kirurgi må utføres av erfaren thyroideakirurg.



¹: Radiojodbehandling er første valg. I tilfelle familien/pasienten ikke ønsker radiojodbehandling kan kirurgi anvendes.

Figur 1

Algoritme for valg av behandling ved Graves sykdom hos barn og unge.

Referanser

1. Gruters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res* 1998;49:255-7.
2. Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, Delange F. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 1994;131:467-73.
3. Clark JD, Gelfand MJ, Elgazzar AH. Iodine 131 therapy of hyperthyroidism in pediatric patients. *J Nucl Med* 1995;35:442-5.
4. Levy WJ, Schumacher OP, Gupta M. Treatment of childhood Graves' disease. A review with emphasis on radioiodine treatment. *Cleve Clin J Med* 1988;55:373-82.
5. Knudtzon J, Aarskog D. Hyperthyreose. *Pediatrik Endokrinologi* 1989;3:24-7.
6. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND, Wraight EP. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child* 1998;78:207-9.
7. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1241-5.
8. Rudberg C, Johansson H, Akerstrom G, Tuvemo T, Karlsson FA. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. *Eur J Endocrinol* 1996;134:710-5.
9. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.
10. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-76.
11. Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, Pugeat M, Roulier R, Carayon P. Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:656-62.
12. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1516-21.
13. Foster RS. Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:423-9.
14. Dobnys BM. Radioiodine vs. Thyroidectomy for hyperthyroidism. *Del Med J* 1973;45:300-3.
15. Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van Vliet G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999;22:132-9.
16. Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res* 1998;49:258-62.
17. Becker DV, Robbins J, Beebe GW, Bouville AC, Wachholz BW. Childhood thyroid cancer following the Chernobyl accident: a status report. *Endocrinol Metab North Am* 1996;25:197-211.
18. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019.
19. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol* 2002;147:1-11.