



Cnopf'sche Kinderklinik
Kinder- und Jugendmedizin



Milde Formen des Hypothyreoidismus beim Neugeborenen

Dr. Egbert Voß



Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.

22. JAHRESTAGUNG

19. - 20. Juni 2015 | Nürnberg



Milder Hypothyreoidismus

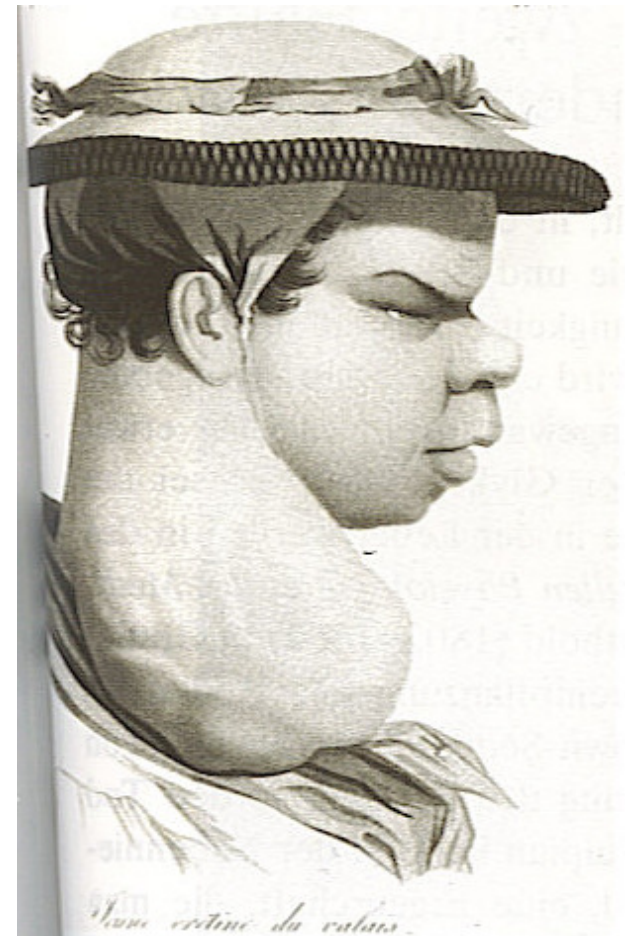


- **Definition:** ...wenn die Serum-TSH Konzentration oberhalb des altersspezifischen Referenzwert gelegen ist, während die Serum-fT4 Konzentration innerhalb der altersspezifischen Referenzwerte liegt. (*Biondi et Cooper, 2008; Surks et al, 2005*)
- Other names for Subclinical Hypothyroidism include compensated, early, latent, mild, minimally symptomatic, preclinical hypothyroidism and euthyroid hyperthyrotropinemia (*Chu & Crapo, 2001*)

Primäre angeborene Hypothyreose

Definition: Funktionseinschränkung der Schilddrüse, die zu erniedrigten Schilddrüsenhormonspiegeln im Blut führt.

- Eine alleinige TSH-Erhöhung bei normalen Schilddrüsenhormonspiegeln erfüllt nicht die Diagnose.
- normale Schilddrüsenfunktion ist essentiell für die geistige und körperliche Entwicklung der Kinder
- schwerer Mangel führte zum Kretinismus



Klinische Zeichen der angeborenen Hypothyreose

- Neugeborenenzeit nur diskrete Zeichen
- Verlängerte Neugeborenenengelbsucht
- Typisches Gesicht
- marmorierte Haut
- vergrößerte kleine Fontanelle
- schwaches Schreien, Heiserkeit
- schlechtes Trinkverhalten
- Langsamer Puls, niedriger Blutdruck, Untertemperatur
- Nabelbruch, Verstopfung, vergrößerte Zunge
- muskuläre Schwäche, schlappes, ruhiges Kind



Einteilung der connatalen Hypothyreose

Primäre Hypothyreose (1:3500)

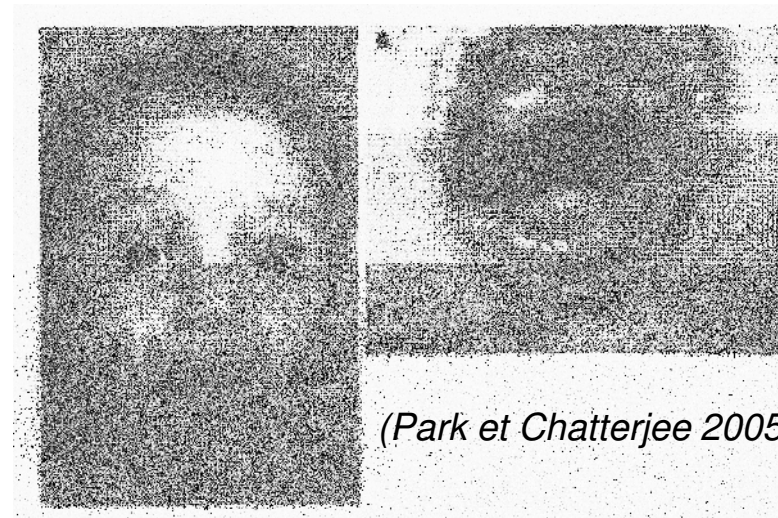
- Anlagestörung 80%
 - Athyreose
 - Hypoplasie
 - Zungengrundstruma
- Hormonsynthesedefekt (hereditär, 15-20%)
- Seltene Ursachen
 - SD-Hormonresistenz
 - transiente Hypothyreose
 - Chromosomale Störungen

Zentrale Hypothyreose (Gehirnfehlbildungen 1:50.000)

Schilddrüsenanlagestörungen

Molekulare Mechanismen größtenteils nicht aufgeklärt
Gelegentlich genetische Defekte identifiziert
seltene Krankheitsbilder mit assoziierten Fehlbildungen

- TTF1 oder NKX2-1: choreatiforme Bewegungsstörungen, pulmonale Infekte
- TTF2 oder FOXE-1: Gaumenspalte, Choanalatresie, stoppelige Haare
- NKX2-5: Herzfehler



Schilddrüsenhormon- synthesestörungen



Schilddrüse normal angelegt, oft vergrößert
Genetische Defekte in der Mehrzahl identifiziert
Fast immer autosomal-rezessiv vererbt

- Pendred-Syndrom (Pendrin-Gen): beidseitige Schwerhörigkeit
- Thyreoperoxidase (TPO): häufigste, hohe TG-Spiegel
- Thyreoglobulin
- DUOX2-Protein



- Reifes eutrophes Neugeborenes
- Bei U2 klinisch unauffällig, aber Struma
- Screening-TSH 85 mU/l
- Serum-TSH 211 mU/l

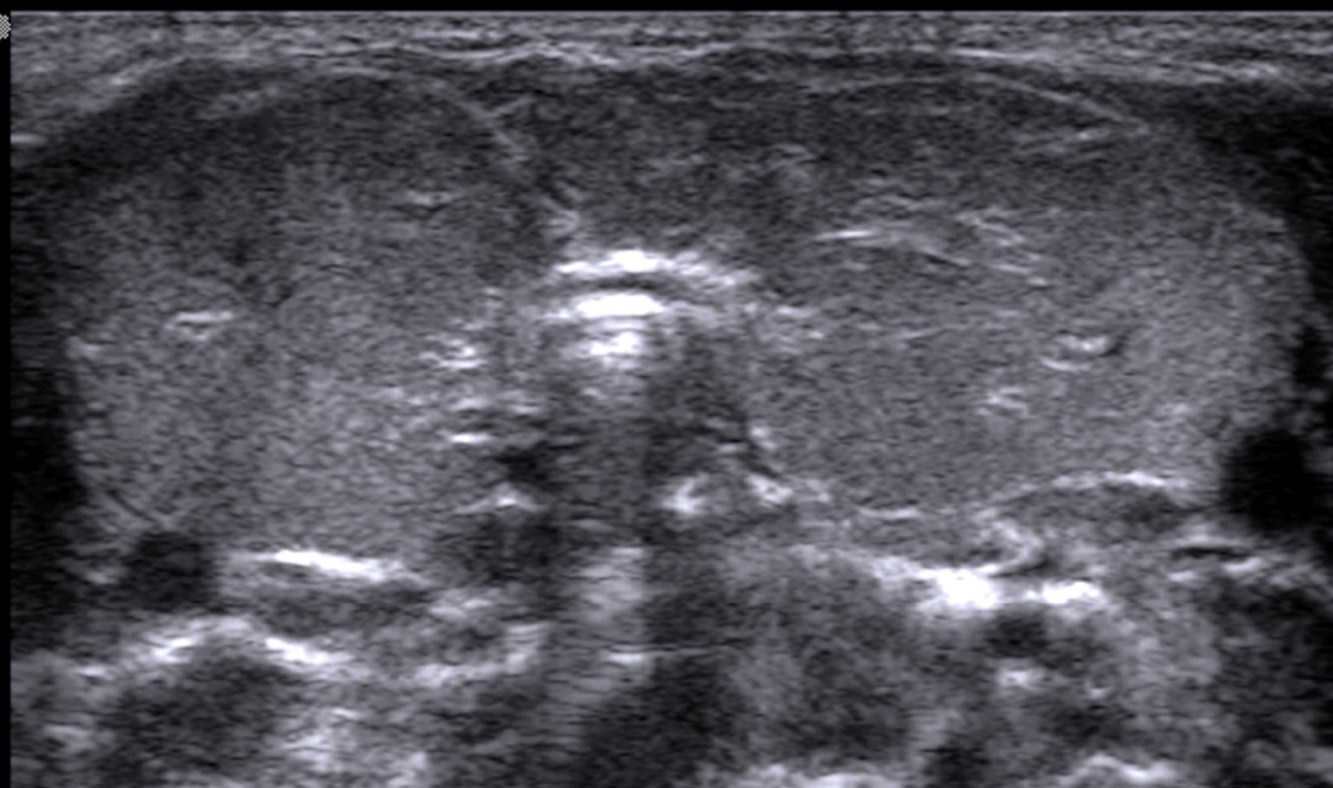
Thyreoglobulinsynthesedefekt

11-01-21-145708

Cnopf`sche Kinderklinik

21.01.2011 PHILIPS

15:02:43



+20

cm/s

-20

OF KINDER

-L12-5

MI 1,1

TIS 0,5

F4 Vst. 71

Farb-Dopp

5,0 MHz

- Vst. 76

H/3/4

Filter 2

▲ G
P ▲ R
5,0 12,0



11Hz 3cm



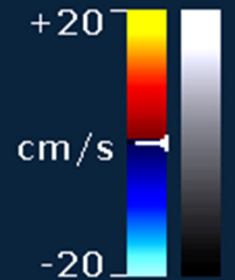
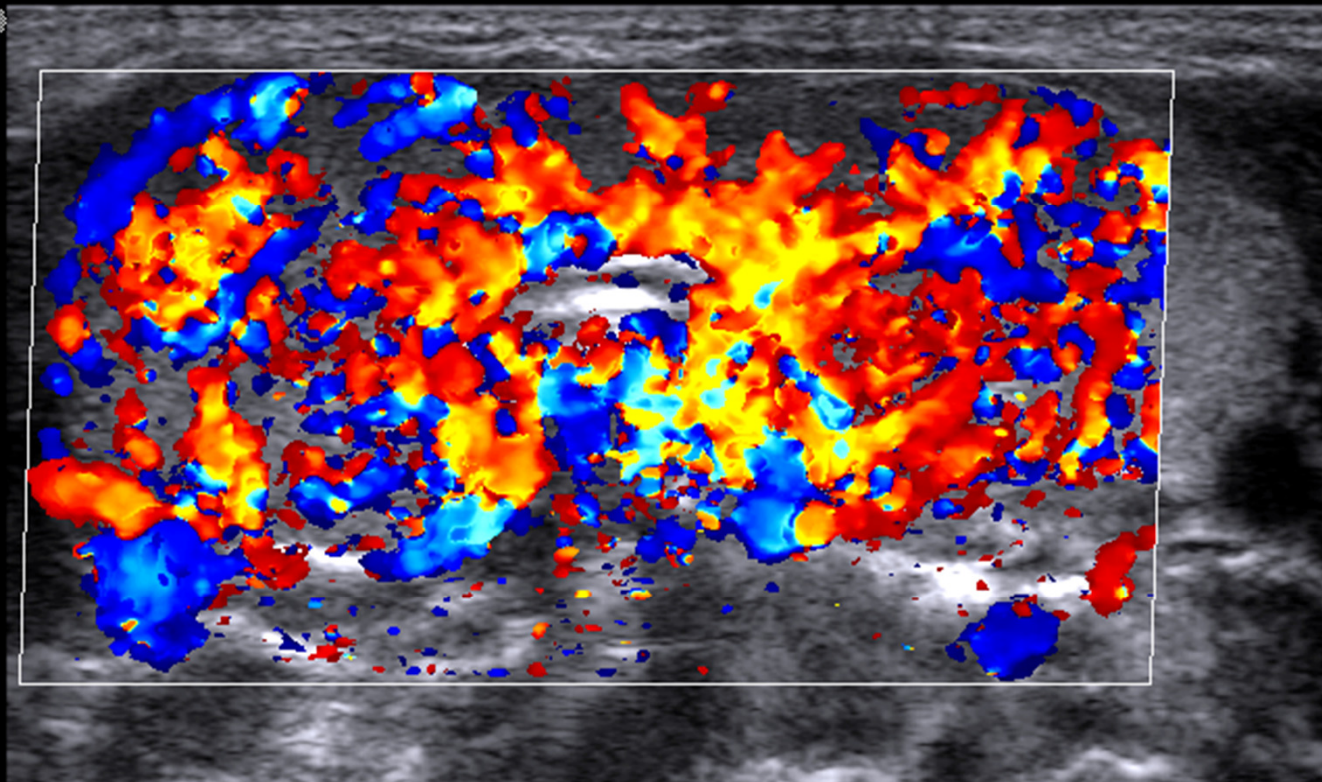
Leben gestalten

11-01-21-145708

Cnopf`sche Kinderklinik

21.01.2011 PHILIPS

15:02:39



OF KINDER

- L12-5

MI 1,1

TIS 0,5

F4 Vst. 71

Farb-Dopp

5,0 MHz

Vst. 76

H/3/4

Filter 2

11Hz 3cm

▲ G
P ▲ R
5,0 12,0



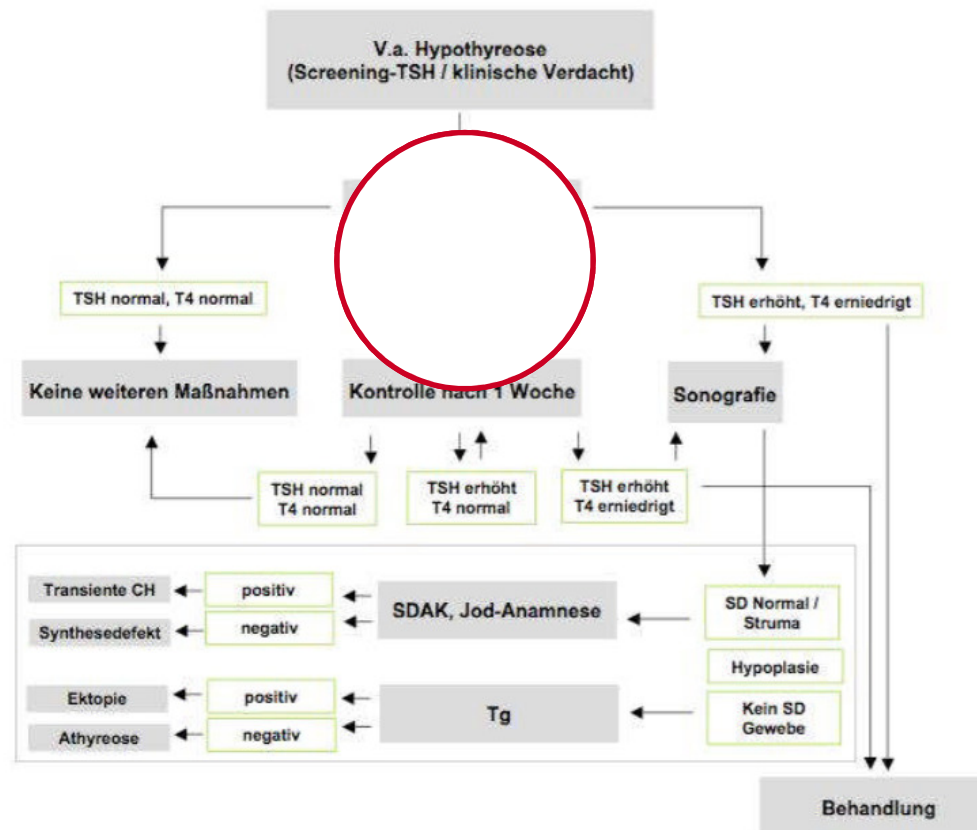
Leben gestalten

Konfirmationsdiagnostik



- Screening-Grenzwert meist TSH >15 mU/l (Bayern > 20 mU/l)
- Anamnese und Untersuchung
- Schilddrüsenwerte TSH, fT4, T3 aus dem Serum
(Vergleich zu altersspez. Referenzwerten; *Elmlinger et al; 2001*)
- maternale Autoantikörper
- Thyreoglobulin
- Sonographie der Schilddrüse
- Syndromale Formen der Hypothyreose

Diagnoseschema der primären angeborenen Hypothyreose

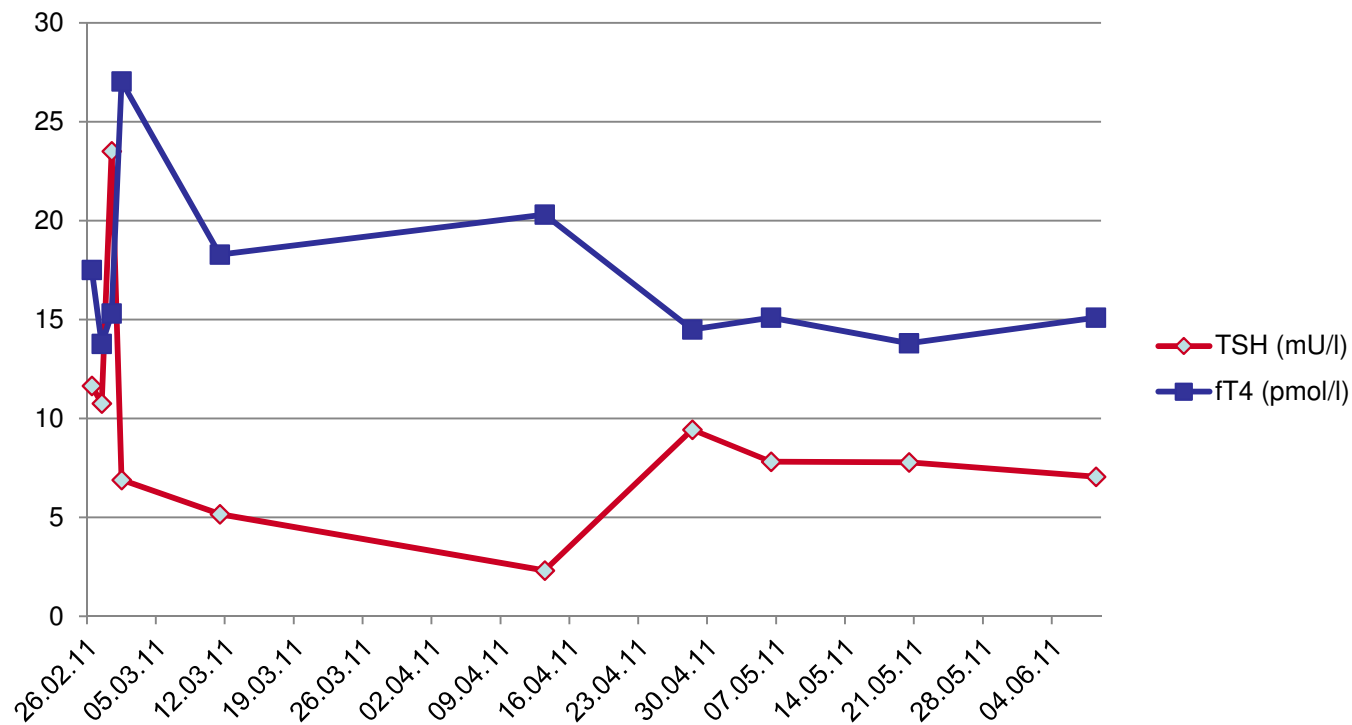


Kasuistik

Mädchen 34. SSW

AIT der Mutter

28.02. Screening –TSH < 10 mU/l



Hyperthyreotropinämie



- Auftretenswahrscheinlichkeit: 1:1000 bis 1:8000 Neugeborene
- Screening-TSH $< 50\text{mU/L}$ sind oft mit normalen Schilddrüsenwerten assoziiert

- transient

- permanent
 - oft kleine Schilddrüsenabnormalitäten
 - Langzeitbeobachtungen zeigen bei 50% morphologische Veränderungen im Alter bis 3 Jahren (*Calaciura 2002*),
(*Daliva et al, 2000; Calaciura et al, 2002; Leonardi et al 2008; Zung et al, 2010*)

Transiente Hyperthyreotropinämie



- physiologischer Zustand direkt nach Geburt
- Schilddrüsenmorphologie meist unauffällig
- ungünstiges intellektuelles Outcome wird beschrieben, wahrscheinlich aufgrund schon intrauteriner fetaler Hypothyreose; (*Matsuura 1990, Wada 2000*)

Transiente Hyperthyreotropinämie

Ursache



- exzessive Jod-Kontamination, Jodmangel
(Besserung Tage bis Monate)
- maternale Schilddrüsenantikörper
 - AIT Hashimoto
 - hemmende TSH-Rezeptor-Autoantikörper bei M. Basedow
(normalisieren sich 4 – 8 Monaten)
- mütterliche Thyreostatika

Permanente Hyperthyreotropinämie

- Kompensierte Defekte oft mit permanenter Hyperthyreotropinämie vergesellschaftet.
- Syndrome (Down-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom)
- Schilddrüsenhormonresistenz (RTH)



„Eindeutige Ergebnisse zur Behandlungsindikation dieser Regulationsstörungen liegen nicht vor und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.“ (AWMF-Leitlinien, Krude 2010)

Leben gestalten

Therapie



- erniedrigter fT4-Wert (bezogen auf die altersentsprechenden Referenzwerte) klare Indikation zur Behandlung
- Deutsche AWMF-Leitlinien: keine absoluten Zahlen (*Krude 2010*)
- European Guidelines: TSH > 20 mU/l sollte die Behandlung begonnen werden auch wenn fT4 noch normal (*Leger et al 2013*)
- USA, Update of Newborn Screening and Therapy for CH: kontrovers, TSH > 10 mU/l nach 2 Wochen, eher Therapiebeginn, auch wenn ein normales fT4 vorliegt.
(*Rose 2006*)
- Israel, Y. Tenenbaum-Rakover: TSH > 10 mU/l, frühe Therapieeinleitung, auch wenn ein normales fT4 vorliegt.
(*Tenenbaum-Rakover 2013*)

Zusammenfassung



- Milde Formen des Hypothyreoidismus beim Neugeborenen haben verschiedene Ursachen.
- Verlaufskontrollen sind notwendig da eine Hyperthyreotropinämie in eine manifeste Hypothyreose übergehen kann.
- Die Einleitung einer L-Thyroxinbehandlung wird weiter kontrovers diskutiert.
- Im Zweifelsfall sollte bei Neugeborenen eine frühzeitige L-Thyroxinbehandlung erwogen werden, auch wenn die Schilddrüsenhormone noch normwertig sind um mögliche neurologische Folgen zu vermeiden.