



Titel:	Graves' sygdom hos børn og unge
Forfattergruppe:	Dorte Hansen, Jesper Johannesen, Niels Feilberg Jørgensen, Peter Christiansen, Line Cleemann, Jannet Svensson, Kurt Kristensen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Endokrinologi udvalget
Kontaktperson	Dorte Hansen, dorte.hansen@dadlnet.dk

Graves' sygdom hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	2
Monitorering	3
Referencer	3
Interessekonflikter	3
Appendiks	3

Resume

Thyrotoksikose er i barnealderen oftest betinget af Graves sygdom. Symptomerne ved Graves sygdom kan udvikles meget snigende, og er relativt uspecifikke, således at sygdommen ofte diagnosticeres sent. Under medicinsk antithyroid behandling vil cirka 30% af patienterne opnå klinisk remission efter 1-2 år, mens størstedelen af patienterne vil have behov for længerevarende medicinsk behandling eller alternative behandlingsformer som radiojodbehandling eller kirurgi.

Baggrund

Thyrotoksikose er en sjælden sygdom hos børn og unge med en incidens i Danmark på 1.6 per 100.000 børn < 15 år. Sygdommen ses hyppigst hos piger, og incidensen stiger med alderen. I 95% af tilfældene drejer det sig om en autoimmun sygdom, Graves sygdom, hvor TSH receptor stimulerende antistoffer (TRAb) ved binding til TSH-receptoren på thyroidea cellerne bevirker en øget syntese af thyroxin (T4) og trijodthyronin (T3) fra glandula thyroidea. Andre sjældne årsager til thyrotoksikose i barnealderen er overdosering af Eltroxin, toksisk adenom, multinodøs toksisk struma, Hashitoksikose, TSH receptor aktiverende mutation og hypofysær thyroidea hormon resistens. Forbigående neonatal thyrotoksikose kan ses efter transplacentær overførsel af TRAb fra en mor med Graves sygdom.

Graves sygdom opstår med baggrund i et komplekst samspil mellem genetiske og miljømæssige faktorer. Sygdommen er ofte associeret med andre autoimmune sygdomme, ligesom der er en øget risiko for udvikling af Graves sygdom hos patienter med Downs syndrom og Turner syndrom.

Symptomer og objektive fund

Symptomer

Træthed, indre uro, nervøsitet, angst, nedsat koncentrationsevne, hukommelsesbesvær, søvnforstyrrelser, varmeintolerance, hårtab, uspecifikke øjensymptomer, hjertebanken, dyspnø, muskelsvaghed, øget appetit, diare, menstruationsforstyrrelser.

Objektive fund

Hyperaktivitet, tremor, stirrende blik, retraheret øvre øjenlåg, exophthalmos, diffus struma, varm og fugtig hud, takykardi, hypertension, væggtab, højdeacceleration, forsinket pubertet

Undersøgelser

1. Diagnostiske blodprøver: TSH supprimeret, totale og frie thyroideahormoner (tT4, tT3, fT4 og fT3) forhøjede, TRAb og thyroidea peroxidase antistoffer (TPOab) forhøjede
2. Supplerende blodprøver: ALAT, leukocyt+differentialtælling, cøliakiscreening
3. UL af glandula thyroidea: Diffust forstørret, hypervaskulariseret kirtel med non-homogen hypoekogenicitet.
4. Thyroidea scintigrafi: Kun nødvendigt, hvis der ikke påvises TRAb.
5. Oftalmologisk vurdering ved øjensymptomer.
6. Røntgen venstre hånd: Avanceret knoglealder.

Behandling

Medicinsk antithyroid behandling

1. Thycapzol (Thiamazol): Startdosis 0,2-0,5 (-1,0) mg/kg fordelt på 1-2 doser (≤ 15 mg én dosis).
2. Block-replacement behandling (thyroideahormon produktionen supprimeres vha. højdosis Thycapzol, og der suppleres med Eltroxin substitution) kan ikke anbefales, da den højere Thycapzol dosis giver øget risiko for bivirkninger.
3. Propylthiouracil (PTU) anvendes aldrig som førstevalgspræparat pga risiko for levertoksicitet. Kan undtagelsesvist anvendes ved svære bivirkninger til thycapzol i afventen på definitiv behandling.
4. Betablokade kan anvendes som symptomatisk behandling hos patienter med takykardi og tremor, eks. Propranolol (0,5-2 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser). Behandlingen seponeres, når fT3 er normaliseret.

Bivirkninger

Bivirkninger ses hos omkring 3% af patienterne. Oftest mindre alvorlige bivirkninger som udslæt, urtikaria, ledsmerter, forbigående granulocytopeni, gastrointestinale symptomer samt smagsforstyrrelser. Den mest frygtede bivirkning er agranulocytose som ses hos 0.2-0.5% af patienterne, oftest indenfor de første 6 måneder efter opstart af behandling. Patienterne skal derfor instrueres i at kontakte sygehuset med henblik på kontrol af leukocytaltal ved uafklaret feber eller pharyngitis. Endelig er der risiko for leverpåvirkning, specielt ved brug af PTU, der i barnealderen har været årsag til enkelte tilfælde af fulminant leversvigt. Bivirkninger ses hyppigst ved høj dosering af thycapzol.

Ikke-medicinsk behandling

I Danmark er der tradition for at anvende mangeårig antithyroid behandling, hvorimod definitiv behandling som thyroidektomi eller radiojodbehandling oftest udskydes til voksenalderen. Disse behandlings alternativer bør dog overvejes hos patienter med manglende klinisk remission, bivirkninger til den antithyroide behandling, vanskelig regulerbar sygdom, dårlig compliance eller stor struma.

Ulemperne ved thyroidektomi og radioaktiv jodbehandling er, at patienten efterfølgende har behov for livslang levothyroxin substitutions behandling. Efter thyroidektomi er der risiko for kosmetisk skæmmende cicatrice, recurrens parese, permanent hypoparathyroidisme med hypocalciæmi med behov for livslang substitution med etalpa samt calcium. For at mindske risikoen for komplikationer bør operationen foretages af erfarne thyroideakirurger.

Radiojodbehandling anvendes i nogle lande til børn fra 10-års alderen, men behandlingen er kontroversiel i barnealderen grundet frygten for udvikling af sekundær malignitet i glandula thyroidea. Der savnes prospektive studier, der belyser langtids ricisi samt fordele ved radiojodbehandling i adolescensen.

Monitorering

Initielt tages kontrol blodprøver efter én uge, herefter hver 2-3. uge. Thycazoldosis reduceres løbende afhængigt af thyroidea parametrene. Der kan gå måneder før TSH normaliseres, så i starten monitoreres behandlingen alene ud fra fT4 og fT3. I nogle tilfælde kommer fT4 under nedre reference, før fT3 når ned i normalområdet. Når patienten er biokemisk euthyroid kontrolleres blodprøver én gang månedligt i 3 måneder og under den videre opfølgning hver 3-4. måned.

Hvis patienten efter 1½-2 års behandling er stabilt euthyroid på en lav dosis (2,5 mg hver til hveranden dag) kan Thycazol forsøges seponeret. Der er dog en betydelig risiko for recidiv i de første 6 mdr, hvorfor løbende opfølgning med kontrol af thyroideaparametre er nødvendig. Kun 30-50% af patienterne vil opnå vedvarende klinisk remission efter ophør af behandlingen. Risikofaktorer for recidiv er en stor kirtel, ung alder, høje TRAb-, fT3- og fT4-værdier ved debut og fortsat høje TRAb-værdier under behandlingen.

Referencer

1. Léger J. Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(Suppl 1):50-56
2. Franklyn JA. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379:1155-1166
3. Rivkees SA. Pediatric Graves' Disease: management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014(1):10
4. Bauer AJ. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When is Definitive Therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3):580-588
5. Léger J. Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):110-119

Interessekonflikter

Ingen