

Kongenitale Hypothyreose – ein Update über Diagnose, Therapie und Genetik

Gabor Szinnai, Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB, Basel

Die kongenitale Hypothyreose ist die häufigste kongenitale Endokrinopathie mit einer Inzidenz von rund 1 : 3000 Geburten¹⁻⁴⁾. Die Hypothyreose ist eine Stoffwechsellage mit unzureichender Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen. Die normale Entwicklung des Gehirns *in utero* und postnatal ist in hohem Mass von einer adäquaten Versorgung mit Schilddrüsenhormonen abhängig. Bereits im ersten Trimenon kommt es deshalb zur Expression von Schilddrüsenhormon-Rezeptoren im embryonalen Gehirn⁵⁾. Die kongenitale Hypothyreose tritt in der vulnerabelsten Phase der Hirnentwicklung auf, lässt sich aber postnatal durch das neonatale Screening diagnostizieren und behandeln. Sie stellt die häufigste vermeidbare Ursache der mentalen Retardierung dar¹⁻⁴⁾.

Klassifizierung und Pathogenese (siehe Tabelle 1)

Die kongenitale Hypothyreose kann nach 3 Kriterien klassifiziert werden: 1. Lokalisation der Pathologie (Schilddrüse = primär vs. Hypophyse oder Hypothalamus = sekundär), 2. Dauer (permanent vs. transient) und 3. Schweregrad der Hypothyreose (dekompensiert: TSH erhöht, fT4 erniedrigt vs. kompensiert: TSH erhöht, fT4 normal; auch isolierte Hyperthyrotropinämie genannt)¹⁻⁴⁾. Die primäre kongenitale Hypothyreose ist viel häufiger als zentrale Defekte, weshalb diese seltenen Formen nicht detailliert besprochen werden.

Die permanente primäre kongenitale Hypothyreose wird in rund 85% der Fälle durch eine Entwicklungsstörung der Schilddrüse (Dysgenese) verursacht. Die häufigste Form ist die Ektopie (rund 70%) mit szintigraphisch nachweisbarem Schilddrüsengewebe zwischen Zungengrund und prätrachealer Position als Folge eines gestörten embryonalen Migrationsprozesses. Die Athyreose (rund 25%) stellt die schwerste Form mit vollständigem Fehlen

von Schilddrüsengewebe dar. Hypoplasie/Hemiagenese (5%) in prätrachealer Position ist selten¹⁻⁴⁾.

In 15% der permanenten primären Hypothyreosen treten vererbte genetische Störungen der Schilddrüsenhormon-Synthese (Dyshormonogenese) in einer strukturell normal entwickelten Schilddrüse auf. Das Gewebe kann unter dem Einfluss der erhöhten TSH-Werte proliferieren. Jedoch ist die Strumabildung, insbesondere neonatal, nicht obligat¹⁻⁴⁾.

Transiente Formen der kongenitalen Hypothyreose sind Folge von schwerem Jodman-

Permanente primäre kongenitale Hypothyreose

Dysgenese (85%)

Schilddrüsenmorphologie:

- Ektopie
- Athyreose
- Hypoplasie/Hemiagenese

Mögliche Gendefekte in familiären oder syndromalen Fällen:

- NK 2 homeobox 1 (NKX2-1/TTF1) (Brain-lung-thyroid Syndrom)
- Forkhead box 1 (FOXE1/TTF2) (Bamforth-Syndrom)
- Paired box Gen 8 (PAX8)
- TSH-Rezeptor (TSHR)

Dyshormonogenese (15%)

Schilddrüsenmorphologie:

- Normale Schilddrüse
- Struma

Gendefekte in abnehmender Häufigkeit:

- Thyroperoxidase (TPO)
- Thyroglobulin (TG)
- Pendrin (PDS, SCL26A4) (Pendred-Syndrom)
- Dual oxidase 2 (DUOX2)
- Natrium-Jodid-Symporter Gen (SCL5A5, NIS) (Jod-Transport-Defekt)
- Deiodinase (IYD) (Dehalogenase-Defekt)

Transiente primäre kongenitale Hypothyreose

Schwerer Jodmangel

Akuter Jodexzess (z. B. jodhaltige Desinfektionsmittel im Gebärsaal)

Maternale Schilddrüsen-Autoantikörper (meist TSH-Rezeptor blockierende AK)

Maternale Thyreostatikatherapie

Heterozygote DUOX2 Mutationen

Tabelle 1: Klassifikation, Pathogenese und Genetik der primären kongenitalen Hypothyreose

Ikterus prolongatus
Grosse Fontanelle (v. a. posterior)
Hypotonie, Adynamie, kurze Wachphasen
Trinkschwäche
Rasche Gewichtszunahme trotz Trinkfaulheit
Hypothermie
Makroglossie
Zunehmend grobe Gesichtszüge
Umbilikalhernie

Tabelle 2: Klinische Warnsymptome, die bei normalem neonatalem Screening an eine Hypothyreose denken lassen sollten

gel, Anwendung von jodhaltigem Desinfektionsmittel im Gebärsaal, transplazentarem Übertritt von blockierenden Schilddrüsenautoantikörpern, thyreostatischer Therapie der Schwangeren mit M. Basedow, oder vererbte genetische Formen einer milden Dys hormonogenese.

Neonatales Screening

Durch die Einführung des neonatalen Screenings in den 1970er Jahren wurde die präklinische biochemische Diagnose der kongenitalen Hypothyreose möglich^(6, 7). Die schwere zerebrale Schädigung von betroffenen Kindern kann seither durch Beginn einer Substitutionstherapie in der ersten Lebenswoche komplett vermieden werden. Somit ist das Neugeborenen-Screening für kongenitale Hypothyreose unter Berücksichtigung aller ökonomischen Kosten einer lebenslangen mentalen Retardierung eines der erfolgreichsten und kosteneffizientesten Sekundärpräventionsprogramme in der Medizin⁽⁸⁾.

Da während und nach der Geburt das TSH physiologischerweise bis auf Werte von 100 mU/L ansteigt und in den nächsten Tagen sich langsam normalisiert, wird das neonatale Screening erst am 3. Lebenstag durchgeführt. In der Schweiz wird beim TSH-basierten Screening ein Cut-off von 15 mU/L angewendet.

Ein pathologischer Screening-Test ist jedoch noch nicht beweisend für eine kongenitale Hypothyreose. Bei leicht erhöhten, nicht sicher pathologischen TSH-Werten wird von der Geburtsklinik oder

dem betreuenden Pädiater eine zweite Kontrolle mittels Filterpapierkarte verlangt. Bei klar pathologischen TSH-Werten wird vom Neugeborenen-Screening-Labor in Zürich ein regionales pädiatrisches Zentrum beauftragt, die Bestätigungsdiagnostik und die sofortige Therapie einzuleiten.

Die hervorragende Sensitivität des TSH-basierten Screenings ist aber auf die primären Hypothyreosen beschränkt. Das heisst, dass trotz normalem neonatalem Screening die seltenen zentralen Hypothyreosen (fehlender TSH-Anstieg) nicht ausgeschlossen werden können und bei klinischem Verdacht trotzdem sofort eine venöse Bestimmung von TSH und fT4, fT3 erfolgen sollte^(1-4, 7).

Bestätigungsdiagnostik

Die venöse Bestätigungsdiagnostik umfasst TSH, fT3, fT4, Thyreoglobulin und bei anamnestischen Hinweisen die Suche nach mütterlichen Schilddrüsenautoantikörpern oder Jodmangel. Die Resultate müssen nicht abgewartet werden, um eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin zu beginnen. Ergänzend zur Blutuntersuchung sind folgende radiologischen Untersuchungen sinnvoll:

1. Ultraschall der Schilddrüse, mit der Frage nach Lokalisation der Schilddrüse und nach Struma gemäss altersentsprechender Norm.
2. Röntgen des linken Knies a. p. zur Bestimmung des Knochenalters. Die Abwesenheit einer oder beider Epiphysenfugen weisen beim Termingeborenen auf eine schwere intrauterine Hypothyreose hin.
3. Die Schilddrüsen-Szintigraphie ist eine optionale Untersuchung und darf nicht den Beginn der Therapie verzögern. Die Szintigraphie kann auch ein bis zwei Tage nach Beginn der Therapie oder bei Bedarf nach dem 3. Lebensjahr nachgeholt werden. Die Szintigraphie ist eine funktionelle Untersuchung und ermöglicht eine genauere ätiologische Abklärung als der Ultraschall.

Klinik der kongenitalen Hypothyreose (siehe Tabelle 2)

Die klassischen klinischen Zeichen einer kongenitalen Hypothyreose sind nur bei ca. 5% der Patienten bei Geburt vorhanden⁽⁹⁾. Sie entwickeln sich im Verlauf der

ersten Lebenswochen schleichend und werden häufig verkannt. Deshalb wurde die Diagnose in der Vor-Screening Ära in 50% der Fälle erst nach dem 3. Lebensmonat gestellt⁽⁹⁾.

Typische «Lehrbuch»-Zeichen sind ein Ikterus prolongatus, grosse Fontanellen (v. a. posterior), Hypotonie, Adynamie, Hypothermie, Makroglossie und eine Umbilikalhernie. Die Kinder werden als ruhig, mit langen Schlafphasen und trinkfaul beschrieben. Trotzdem nehmen sie rasch an Gewicht zu⁽¹⁻⁴⁾.

Auch bei negativem neonatalem Screening muss beim Auftreten dieser Symptome eine kongenitale Hypothyreose ausgeschlossen werden. Mögliche Ursachen sind

1. ein falsch negatives Screening-Resultat,
2. eine durch das TSH-basierte Screening nicht erfasste zentrale Hypothyreose oder
3. ein sekundärer postnataler Anstieg von TSH bei noch knapp kompensierter Situation zum Zeitpunkt des Screenings (z. B. Frühgeborene, bezüglich kongenitaler Hypothyreose diskordante Zwillinge mit föto-fötaler Transfusion, Ektopie oder Hemiagenesie mit Restfunktion)^(1-4, 7, 10).

Behandlung

Die Behandlung muss sofort nach Abnahme der Bestätigungsdiagnostik erfolgen. Jeder Tag Verzögerung soll in dieser sehr vulnerablen Phase der Hirnentwicklung vermieden werden⁽¹¹⁾. Levothyroxin p. o. in einer Dosis von 10–15 µg/kgKG/d ist die Therapie der Wahl. Frühe und hochdosierte Therapie kann auch bei schwerer Hypothyreose das Risiko für IQ-Verlust durch möglichst rasche Normalisierung der peripheren Schilddrüsenhormone im Blut minimieren^(1-4, 11, 12). Die Tabletten sollten zermörsert und mit 1–2 ml Wasser oder Muttermilch verabreicht werden. Flüssige Formen von Levothyroxin, welche im Ausland erhältlich sind, sind in der Schweiz nicht zugelassen.

Elterninformation

Folgende Punkte sollten durch eine mit der Erkrankung erfahrene Person besprochen werden: 1. Ursache der kongenitalen

Hypothyreose, 2. Fehlender Zusammenhang zwischen «lifestyle» während der Schwangerschaft und kongenitaler Hypothyreose, 3. Normale neurokognitive Entwicklung durch konsequente Substitutionstherapie, 4. Wichtigkeit der Compliance und der regelmässigen Nachsorgeuntersuchungen, 5. Korrekte Verabreichung der Therapie und 6. Reduzierte Resorption von Levothyroxin bei gleichzeitiger Einnahme von Soya, Eisen und Calcium¹⁾.

Follow-up

Das Ziel der Therapie ist es, das fT4 innerhalb der ersten 2 Wochen zu normalisieren, das TSH bis zur 4. Lebenswoche¹⁾. Deshalb sind Nachkontrollen nach Beginn der Therapie in 2 wöchentlichen Abständen sinnvoll. Auch nach Normalisierung der Schilddrüsenparameter sind in den ersten 3 Jahren regelmässige Kontrollen notwendig, um frühzeitig Dosisanpassungen an das Gewicht vornehmen zu können und die Compliance zu überprüfen. In Langzeitstudien wurde gezeigt, dass Kinder mit einmalig erniedrigtem fT4 und erhöhtem TSH im ersten Lebensjahr einen tieferen IQ aufweisen als optimal behandelte Kinder. Die Guidelines der American Academy of Pediatrics (AAP) empfehlen deshalb Kontrollen 1–2 monatlich in den ersten 6 Lebensmonaten und 3–4 monatlich ab dem 6. Lebensmonat bis zum 3. Jahr. Zielbereich für das fT4 ist die obere Hälfte der Norm^{1)–4)}.

Bei Kindern mit einer milden kongenitalen Hypothyreose oder isolierten Hypothyrotropinämie, welche behandelt wurden, ist nach dem 3. Lebensjahr (nach Abschluss der Hirnentwicklung) ein Absetzversuch möglich, um eine transiente von einer permanenten Form zu unterscheiden. Zu diesem Zeitpunkt kann auch eine im neonatalen Alter nicht durchgeführte Szintigraphie nachgeholt werden, um die Ätiologie präzise zu klären. Bei Wiederanstieg des TSH nach Absetzen der Therapie muss von einer permanenten Form ausgegangen werden, die lebenslange Substitution benötigt^{1)–4)}.

Neurologische Langzeitprognose

Kinder, die innerhalb der ersten 2 Lebenswochen und mit adäquater Dosis behandelt wurden, entwickelten keine mit der konge-

nitalen Hypothyreose assoziierte sensorineurale Hypakusis oder psychomotorische Entwicklungsretardierung^{6), 7), 12)}. Jedoch wurde von einzelnen Autoren beschrieben, dass trotz hochdosierter Therapie Patienten im Alter von 14 Jahren einen normalen, aber signifikant niedrigeren IQ als gesunde Kinder aufwiesen¹³⁾. IQ-Verlust tritt am ehesten bei Kindern mit schwerer Hypothyreose, Athyreose, ungenügender initialer Dosis oder Malcompliance auf^{11), 13)}. Spezialisierte entwicklungsneurologische Kontrollen sind bei diesen Risikopatienten frühzeitig zu erwägen.

Genetik

Eine Beratung der Eltern über den Erbgang der Erkrankung je nach Ätiologie ist zentral. Eine spezialisierte genetische Beratung sollte allen Familien, falls gewünscht, angeboten werden. Die Suche nach Gendefekten ist bei familiären Fällen, spezifischen syndromalen Formen sowie bei Patienten mit unerklärten neurologischen Defiziten trotz adäquater Substitutionstherapie sinnvoll, um die Familie bezüglich Wiederholungsrisiko und Prognose zu beraten.

Die Formen der Schilddrüsen-Dyshormonogenese werden autosomal rezessiv vererbt und treten familiär auf. Hierbei handelt es sich um Gendefekte in Proteinen, die zur Schilddrüsenhormon-Synthese notwendig sind (*siehe Tabelle 1*): Defekte im Thyroperoxidase-Gen und Thyroglobulin-Gen führen häufig zu ausgeprägter Strumabildung, welche bereits intrauterin sonographisch erkennbar sein kann. Die Hypothyreose ist immer vorhanden. Mutationen im Pendrin-Gen führen zum Pendred-Syndrom (Kombination von Innenohrschwerhörigkeit, Malformation der Cochlea und kongenitaler Hypothyreose). Jedoch tritt die Hypothyreose meist erst nach der Neonatalperiode auf, weshalb diese Kinder selten im Screening erfasst werden^{1)–4)}.

Die Schilddrüsen-Dysgenese tritt meist sporadisch auf, jedoch finden sich auch familiäre Fälle¹⁴⁾. Kinder mit Schilddrüsen-Dysgenese haben eine höhere Rate an assoziierten Missbildungen, insbesondere Herzfehler sind gehäuft und müssen gesucht werden¹⁵⁾. Bei familiären Formen finden sich Mutationen im paired box gene 8 (PAX8) und dem TSH-Rezeptor-Gen (TSHR). Bei Kombination von milder kongenitaler

Hypothyreose mit Entwicklung von neurologischen Zeichen trotz adäquater Substitution (Hypotonie und später Choreoathetose) sollte an das Brain-lung-thyroid Syndrom gedacht werden. Zusätzlich kann in 50% der Patienten Lungensymptome auftreten (Surfactant-Mangel-Syndrom am Termin, chronische interstitielle Lungenerkrankung). Das Syndrom wird durch Mutationen im NK-homeobox 2 (NKX2-1)-Gen verursacht und wird autosomal dominant vererbt^{2)–4), 16)}.

Die kongenitale Hypothyreose ist im Weiteren assoziiert mit dem Down-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom und Pseudohypoparathyroidismus Typ 1a^{1)–4)}.

Offene Fragen

Während die Therapie und Prognose der schweren Formen der kongenitalen Hypothyreose unbestritten sind, wird die Therapie der milden Hyperthyrotropinämie beim Termingeborenen kontrovers diskutiert. Einerseits besteht die Sorge um die neurokognitive Entwicklung dieser Kinder ohne Therapie, andererseits gibt es zurzeit keine Evidenz für eine schlechtere neurologische Langzeitprognose. Diese Fälle in der «Grauzone» benötigen wie die schweren Formen ebenfalls rasch eine Evaluation und Beratung durch einen Spezialisten, der mit den Eltern pro und contra einer Therapie ausführlich diskutiert und individuelle Empfehlungen abgibt.

Zusammenfassung und Take home message

- Die zentrale Hypothyreose wird durch das TSH-basierte Screening nicht erfasst.
- Falsch-negative Resultate im Screening können bei milden Formen (Hyperthyrotropinämie) und sekundärer Dekompensation (Ektopie, Frühgeburt, Zwillinge) auftreten.
- Trotz normalem Screening sollte bei jedem Säugling oder Kleinkind mit klinischen Zeichen, die an eine Hypothyreose denken lassen, frühzeitig eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte erfolgen.
- Die Therapie muss rasch beginnen. Therapieerfolg und Compliance sollten in den ersten Lebensjahren engmaschig monitoriert werden.
- Die neurologische Langzeitprognose ist bei frühem Therapiebeginn und guter Compliance in den meisten Fällen normal.

- Eine genetische Beratung und allfällige Mutationssuche ist sinnvoll bei familiären Fällen, spezifischen syndromalen Formen und bei Patienten mit neurologischen Symptomen trotz adäquater Therapie.

- tal Hypothyroidism (1991–1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 557–62.
- 16) Carre A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Tureba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, Barat P, Goizet C, Lacombe D, Moutard ML, Raybaud C, Raynaud-Ravni C, Romana S, Ythier H, Léger J, Polak M. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid disease: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2266–76.

Referenzen

- 1) American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundarajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290–303.
- 2) LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2959–67.
- 3) Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
- 4) Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 18: 104–13.
- 5) Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984; 114: 677–9.
- 6) New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981; 2: 1095–98.
- 7) Van Vliet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin Neonatol* 2004; 9: 75–85.
- 8) Brosco JP, Mattingly M, Sanders LM. Impact of specific medical interventions on reducing the prevalence of mental retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 302–9.
- 9) Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 1–3.
- 10) Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4027–4077.
- 11) Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147: 775–80.
- 12) Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 222–7.
- 13) Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res* 2009; 65: 242–8.
- 14) Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343: 441–2.
- 15) Olivieri A, Stazi MA, Mastoiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Scorcini M, Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congeni-

Korrespondenzadresse

Dr. med Gabor Szinnai, PhD
 Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie
 Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB
 Spitalstrasse 33
 4031 Basel
gabor.szinnai@ukbb.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.