

Medfødt hypotyreose og tyroksinbehandling

Sammendrag

Bakgrunn. Vi har studert hvilken betydning tyroksinbehandling har for nevropsykologisk funksjon hos unge voksne med medfødt hypotyreose.

Materiale og metode. Det ble gjort en nevropsykologisk oppfølgingsstudie av tre årskull av personer med medfødt hypotyreose i Norge (N = 49) da de var 20 år. Søsken (N = 41, 21 år) utgjorde kontrollgruppen.

Resultater. Pasientgruppen presterte svakere enn kontrollgruppen på kognitive og motoriske mål. De rapporterte noe mer psykososiale belastninger, og færre hadde fullført videregående skole. En mer alvorlig medfødt hypotyreose ved diagnosetidspunktet var assosiert med større motorisk svikt ved 20 års alder. Høyere startdose med tyroksin og høyere serum-tyroksin i de første leveår var assosiert med bedre kognitiv funksjon i ung voksen alder. Blodprøver tatt på undersøkelsestidspunktet viste forhøyet nivå av thyreoideastimulerende hormon hos 45 % av pasientene.

Fortolkning. Studien understøtter nyere retningslinjer for behandling av medfødt hypotyreose, der høyere startdose med tyroksin anbefales (10–15 µg/kg/24 t). De unge voksne må følges opp noe bedre enn i dag, særlig ved graviditet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Beate Ørbeck

Regionsenter for barn og unges psykiske helse
Helseregion Øst & Sør (R-BUP)
Postboks 23 Tåsen
0801 Oslo

Kjetil Sundet

Psykologisk institutt
Universitetet i Oslo

Jens Veilemand Jørgensen

jens.veilemand.jorgensen@rikshospitalet.no

Bengt Frode Kase

Pediatrik forskningsinstitutt
Rikshospitalet
0027 Oslo

Sonja Heyerdahl

Regionsenter for barn og unges psykiske helse
Helseregion Øst & Sør (R-BUP)

Ved medfødt hypotyreose er det for lav tyroksinproduksjon. Ubehandlet vil dette føre til hjerneskade. Innføring av nyfødtscreening og igangsetting av behandling med tyroksin få uker etter fødselen har ført til en markert bedre intellektuell utvikling (1), men likevel har oppfølgingsstudier vist noe lavere intelligens hos disse barna sammenliknet med friske kontrollpersoner (2, 3). Årsaken har ikke vært klarlagt. De fleste har ment at det skyldtes en prenatal skade, da alvorlig hypotyreose ved fødselen (målt ved grad av funksjonssvikt i thyreoideakjertelen) har vist seg å være relatert til lavere intelligens (2). Imidlertid viste en norsk oppfølgingsstudie at et høyere tyroksinbehandlingsnivå i de første leveår var assosiert med høyere intelligens ved seks års alder (4, 5). Dette resultatet ble brukt som ett av flere argumenter for økt startdose i behandlingsretningslinjene (6). Hva som er optimal tyroksindose ved medfødt hypotyreose, er fortsatt uavklart. Spørsmålet om hvorvidt høyere startdose er assosiert med negativ effekt på nevropsykologisk funksjon er også reist (7, 8).

I den norske oppfølgingsstudien ved seks års alder hadde 11–34 % av barna forhøyet serumnivå av thyreoideastimulerende hormon på ulike tidspunkter (9).

Vi har publisert resultatene fra undersøkelsen av de unge voksne med medfødt hypotyreose internasjonalt (10, 11) og i et norsk pediatrik tidsskrift (12). I denne artikkelen ønsker vi å formidle noen hovedfunn til norske allmennpraktikere. Betydningen av tyroksinbehandling hos unge voksne vektlegges.

Materiale og metode

Deltakere

Samtlige 49 barn med medfødt hypotyreose (29 jenter) identifisert i de tre første år med nyfødtscreening i Norge (1979–81) deltok ved gjennomsnittlig alder 20 år. Kontrollgruppen var 41 søsken (16 jenter, gjennomsnittsalder 21 år).

Fire hadde ikke fått tidlig og kontinuerlig tyroksinbehandling på grunn av mistanke om forbigående tilstand. I analysen av behandlingseffekter inngår bare norskfødte med tidlig og kontinuerlig behandlet hypotyreose (N = 44). Informert skriftlig samtykke ble innhentet, og etisk komité godkjente studien.

Variabler

Foreldrenes sosioøkonomiske status ble rangert på en fempunkts skala ut fra utdanning og hovedforsørgers stilling (4).

Biomedisinske mål, inklusive tidlige behandlingsdata, ble hentet fra medisinske journaler. Totalt serum-tyroksinnivå ved diagnosetidspunkt (gjennomsnitt 43 (± 32) nmol/l) ble brukt som mål på alvorlighetsgrad i multivariate analyser (13). I alt 27 av de 49 hadde alvorlig hypotyreose (< 40 nmol/l).

Hos gruppen som fikk tidlig og kontinuerlig behandling ble terapi igangsatt etter gjennomsnittlig 19 dager (± 9 dager), med gjennomsnittlig tyroksinstartdose på 8,5 (± 3) µg/kg/24 t. I regresjonsanalyser av tidlige behandlingseffekter benyttet vi gjennomsnittlig nivå av totalt serum-tyroksin, regnet ut for hvert barn fra alle serum-tyroksinverdier i definerte perioder i alderen 0–6 år (10, 11).

Til bruk i multivariate variansanalyser av behandlingseffekt i ung voksen alder ble pasientene delt inn i fire grupper ut fra TSH-verdier: lav TSH-verdi = < 0,5 mU/l, normal TSH-verdi = 0,5–4,3 mU/l, forhøyet TSH-verdi = 4,4–15 mU/l, svært forhøyet TSH-verdi = 16–100 mU/l. I tillegg oppgis antall



Hovedbudskap

- Ved medfødt hypotyreose er det best nevropsykologisk funksjon ved høyt tyroksinbehandlingsnivå de første leveår
- Mange unge voksne var underbehandlet (forhøyet TSH-nivå)
- Selv subklinisk hypotyreose kan være negativt for svangerskapet og barnet

Tabell 1 Regresjonsanalyser: Effekt av bakgrunnsvariabler, sykdommens alvorlighetsgrad og tyroksinbehandlingsvariabler på nevropsykologiske mål ved 20 års alder¹

| | Finmotorisk tempo | | | | Intelligens | | Oppmerksomhet | | | | Skolerelatert | | | |
|---------------------------------------|---|-------|---|------|------------------------------|-------|---|-------|---------------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|------|
| | Grooved pegboard ² Dominant hånd | | Grooved pegboard ² Ikke-dominant | | Verbal Intelligenskvotient | | Kognitiv reaksjonstid ² (CalCAP) | | Frihet fra distraherbarhet (Wechsler) | | Lesehastighet (Carlsten) | | Regning (Wechsler) | |
| | β | P | β | P | β | P | β | P | β | P | β | P | β | P |
| Sosioøkonomisk status | 0,19 | 0,17 | 0,09 | 0,57 | -0,18 | 0,24 | 0,16 | 0,028 | -0,16 | 0,26 | -0,17 | 0,22 | -0,13 | 0,37 |
| Kjønn (mann = 1, kvinne = 2) | -0,36 | 0,011 | -0,01 | 0,93 | 0,07 | 0,59 | 0,33 | 0,003 | 0,17 | 0,20 | 0,34 | 0,01 | -0,03 | 0,85 |
| Serum-tyroksin ved diagnostidspunkt | -0,29 | 0,038 | -0,36 | 0,02 | 0,07 | 0,64 | -0,06 | 0,66 | 0,34 | 0,013 | -0,03 | 0,81 | -0,08 | 0,59 |
| Startdose tyroksin | | | | | 0,32 | 0,035 | | | 0,31 | 0,027 | 0,32 | 0,031 | | |
| Gjennomsnittlig serum-tyroksin 0–1 år | | | | | 0,48 | 0,001 | | | | | | | | |
| Gjennomsnittlig serum-tyroksin 1–2 år | | | | | | | -0,36 | 0,015 | 0,39 | 0,004 | | | .44 | .004 |
| Gjennomsnittlig serum-tyroksin 2–4 år | | | | | | | | | | | 0,46 | 0,002 | | |
| Gjennomsnittlig serum-tyroksin 4–6 år | | | | | | | | | | | | | | |
| R2 justert | 0,23 | | 0,08 | | 0,21 | | 0,17 | | 0,30 | | 0,29 | | 0,14 | |
| Signifikans av modellen | F (3,40) = 5,22 P = 0,004 | | F (3,40) = 2,27 P = 0,095 | | F (5,38) = 3,24 P = 0,016 | | F (4,39) = 3,15 P = 0,003 | | F (5,38) = 4,66 P = 0,002 | | F (5,38) = 4,45 P = 0,003 | | F (4,39) = 2,80 P = 0,039 | |

¹ Bakgrunn (sosioøkonomisk status, kjønn) og alvorlighetsgrad (totalt serum-tyroksinnivå ved diagnostidspunkt) ble tatt inn i modellen som trinn 1, deretter tyroksinbehandlingsvariabler (startdose, gjennomsnittlige serum-tyroksinnivåer) som trinn 2

² På disse testene er høye skårer et tegn på større problemer

forhøyede TSH-verdier > 10 mU/l ved bestemte tidspunkter fra barna var null til seks år og serumnivå av tyroksin og TSH ved 20 års alder.

Nevropsykologiske funksjonsmål ved 20 års alder ble rapportert summarisk for finmotorikk, intelligens, oppmerksomhet, hukommelse og skolerelaterte ferdigheter samt fullføring av videregående skole og selvrapperte psykososiale vansker. For beskrivelse av testmetoder, statistiske analyser og tallresultater vises til våre publiserte artikler (10–12).

Resultater

Utvikling i forhold til søsken

Ingen av de 49 var mentalt retardert (intelligenskvotient < 70) ved undersøkelse. Sju av dem (14%) hadde intelligenskvotient under 90, mot to av 41 kontrollpersoner (6%).

Pasientgruppen presterte svakere enn kontrollgruppen på mål for motorikk, intelligens, regneferdigheter, verbal hukommelse og oppmerksomhetsfaktoren distraherbarhet, og de rapporterte mer psykososiale problemer. Det var ingen gruppeforskjell med henblikk på lesetempo og forekomst av dysleksi.

12 av de 49 (24%) med hypotyreose fullførte ikke videregående skole, mot to av 41 kontrollpersoner (6% av dem som aldersmessig kunne ha fullført). Verbal intelligenskvotient var 95 (± 12) hos de 12 pasientene som ikke fullførte, mot 105 (± 12) hos dem som fullførte (t = 2,53, p = 0,015).

Tidlig tyroksinbehandling

Multiple regresjonsanalyser ble utført på alle de benyttede funksjonsmål da pasiente-

ne var 20 år, og tabell 1 viser analyser med signifikante resultater.

Mer alvorlig hypotyreose (ut fra serum-tyroksinnivå ved diagnostidspunkt) var assosiert med motorisk svikt i ung voksen alder. Høyere tyroksinbehandlingsnivå i alderen 0–6 år var assosiert med bedre verbal intelligenskvotient, høyere lesehastighet, bedre regneferdigheter og bedre oppmerksomhetsmål. Det var ingen negative effekter av høyt behandlingsnivå i tidlige barneår. Tyroksinstartdosen var høyere hos dem som fullførte videregående skole (n = 37) enn hos dem som ikke fullførte (n = 12) (9 (± 4) µg/kg/24 t versus 7 (± 2) µg/kg/24 t), en signifikant forskjell (t = 1,99, p = 0,018).

Behandlingsnivå ved 20 års alder

I pasientgruppen hadde 11–34% forhøyede TSH-verdier (> 10 mU/l) ved ulike tidspunkter fra de var null til de var seks år, men bare unntaksvis hadde samme barn forhøyede verdier flere ganger. Gjennomsnittlig serumnivå av fritt tyroksin og TSH var henholdsvis 16 (± 5) pmol/l og 12 (± 4) mU/l ved 20 års alder. Av de 49 pasientene hadde 22 forhøyet TSH-nivå (TSH > 4,3 mU/l), men bare én hadde lavt serum-tyroksinnivå (< 8 pmol/l). Vi fant ingen effekt av TSH på testresultatene ved multivariat variansanalyse.

Tre av de unge kvinnene hadde nettopp født barn, og kun én av disse var tilfredsstillende fulgt opp med blodprøvekontroller under svangerskapet. De to andre hadde ikke hatt noen spesiell kontroll av hypotyreosen i forbindelse med svangerskapet og hadde også betydelig forhøyet TSH-nivå ved undersøkelse hos oss (TSH 26 mU/l og 91 mU/l).

Diskusjon

Utvikling i forhold til søsken

Vi fant en forskjell i intelligens på om lag to tredels standardavvik mellom pasienter og kontrollpersoner i ung voksen alder. Dette tilsvarer funnene ved seks års alder (4). Forskjellen er altså vedvarende, men øker ikke med økende alder.

Pasientgruppen var kjennetegnet av redusert verbal hukommelse og økt distraherbarhet, mens gruppeforskjeller på mål for kognitiv reaksjonstid og utholdenhet (vigilans) ble borte med statistisk korreksjon (Bonferroni). Lavt antall deltakere i vår studie kan ha bidratt til dette.

Tidlig tyroksinbehandling

Regresjonsanalyser viser at en betydelig del av variansen i nevropsykologisk funksjon ved 20 års alder kan forklares av variablene fra tidlige barneår, primært tyroksinbehandlingsvariablene. Betydningen av den tidlige tyroksinbehandlingen øker ytterligere ved at den var direkte assosiert med fullføring av videregående skole.

At motorisk svikt ved 20 års alder var assosiert med mer alvorlig hypotyreose ved fødselen, antyder at svikten kan være forårsaket av prenatal hypotyreose.

I diskusjonen omkring de nye retningslinjene for behandling (6), der det anbefales en høyere startdose tyroksin enn tidligere, har rapporterte negative effekter av en tyroksinstartdose ≥ 7,8 µg/kg/24 t (7) vært brukt som argument mot økningen (8). Vi fant ingen negative effekter av et høyt tidlig behandlingsnivå, noe som understøtter de nye retningslinjene.

Tyrosinbehandling ved 20 års alder

Mange hadde forhøyet TSH-nivå i 20-årsalderen. Voksne som behandles med tyrosin for primær hypotyreose bør ha en dosering som fører til et TSH-nivå på 0,5–2,0 mU/l (14).

Det kommer flere og flere rapporter om sammenhenger mellom hypotyreose hos gravide og negative konsekvenser for svangerskapet og barnet. Selv subklinisk hypotyreose tidlig i svangerskapet assosieres med økt frekvens av spontanabort (15) og lavere intelligenskvotient hos barnet (15–18). Flere undersøkelser viser imidlertid at hvis man sikrer et tilstrekkelig høyt nivå av tyrosin hos gravide som var hypotyreote tidlig i svangerskapet, utvikler barna seg tilsynelatende normalt (15, 16, 18).

Internasjonalt har man diskutert å tilby TSH-screening av kvinner enten før konsepsjonen eller tidlig i svangerskapet som et tiltak for tidlig diagnostisering av subklinisk hypotyreose hos gravide (18). Ved forhøyet TSH-nivå bør TSH og fritt tyrosin kontrolleres månedlig i første trimester og en gang i annet og tredje trimester. Hos gravide med kjent hypotyreose som er under behandling, bør man alltid måle både TSH-nivå og fritt tyrosin ved disse kontrollene.

Begrensninger

Dette er en observasjonsstudie, med stor variasjon i behandlingspraksis, men behandlingsdata i ulike tidsperioder er analysert med multivariate metoder. Det er ikke mange deltakere som ble behandlet med svært høye doser tyrosin (kun 12 av 49 fikk start-

dose > 10 µg/kg/24 t), så endelige svar på hvordan resultatene blir for dem som får slike høye startdoser som nå anbefales, må komme senere.

Konklusjon

Vi fant signifikante gruppeforskjeller mellom pasientgruppen og søskenkontrollgruppen på sentrale nevropsykologiske mål. Høyt behandlingsnivå i tidlige barneår var relatert til bedre nevropsykologisk funksjon ved 20 års alder.

Mange viste tegn på underbehandling både i barnealder og ung voksen alder. Det anbefalte TSH-nivå hos unge voksne ligger på 0,5–2,0 mU/l. Oppfølging under graviditet er særlig viktig, da selv subklinisk hypotyreose hos gravide kan ha negative konsekvenser for svangerskapet og barnet.

Manuskriptet ble godkjent 17.8. 2005.

Litteratur

1. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I et al. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440–5.
2. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychological development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996; 39: 561–6.
3. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 2003; 13: 1029–38.
4. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991; 118: 850–7.
5. Heyerdahl S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 357–61.
6. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203–9.
7. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 126: 380–6.
8. Hindmarsh PC. Optimisation of thyroxine dose in congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2002; 86: 73–5.
9. Heyerdahl S, Kase BF. Significance of elevated serum thyrotropin during treatment of congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995; 84: 634–8.
10. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, et al. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor and school-associated outcome in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923–30.
11. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF et al. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose treatment on adult memory, attention and behaviour. *Arch Dis Child* 2005; 90: 132–7.
12. Ørbeck B, Kase BF, Heyerdahl S. Tidligbehandlet medfødt hypotyreose: nevropsykologisk funksjon hos unge voksne og drøfting av noen sentrale behandlingsspørsmål. *Pediatrisk Endokrinologi* 2005; 19: 6–14.
13. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79–84.
14. Thyrotropin/thyroid stimulating hormone (TSH) measurements. Guideline 23. *Thyroid* 2003; 13: 33–44.
15. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 982–90.
16. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282–8.
17. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (suppl 3): U45–8.
18. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR et al. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 2001; 8: 18–20.