

Vårdprogram för omhändertagande av barn och ungdomar med

## Tyreotoxikos (hypertyreos)

Framtaget av: Johan Svensson

Granskat av: Ola Nilsson

Publicerat: 2016-11-18

Detta vårdprogram är en vägledning till lämplig utredning och behandling av typfall. I det enskilda fallet måste diagnostiska överväganden och terapialternativ alltid individualiseras.

Innehåll	sid
Förvärvad tyreotoxikos hos barn och ungdomar	2
Bakgrund	2
Patogenes och etiologi	2
Klinisk bild	3
Utredning	3
Laboratorieundersökningar	3
Ultraljud tyreoidea och tyreoideascintigrafi	4
Behandling	5
Tyreotoxikos av Graves typ	5
Tyreostatikabehandling	5
Definitiv behandling	9
Övergående tyreotoxikos vid kronisk autoimmun tyreoidit	11
Toxiska adenom och toxisk knölstruma	11
Endokrin oftalmopati	11
Tyreotoxisk kris	12
Överföring till vuxenmedicin	13
Neonatal tyreotoxikos	14
Bakgrund och etiologi	14
Klinisk bild	15
Utredning	15
Behandling	15
Monitorering av behandling	16
Uppföljning av riskbarn	16
Amning	16
Diagnossättning	17
Referenser	

# Förvärvad tyreotoxikos hos barn och ungdomar

## Bakgrund

I detta vårdprogram används tyreotoxikos och hypertyreos som synonyma begrepp för tillstånd med ökad halt tyreoidhormon i vävnaderna. Hypertyreos kännetecknas av accelererad metabolism på grund av de ökade nivåerna tyreoidhormon, och kan ha flera bakomliggande orsaker (Tabell 1). Hypertyreos är relativt ovanligt hos barn och ungdomar med en rapporterad incidens i åldrarna 1 – 18 år på 1 fall per 100 000 barn och år. Sjukdomen är mycket ovanlig hos barn före puberteten (0.1/100000 barn och år) för att sedan öka i förekomst under puberteten (3/100000 barn och år). Incidensen tycks vara i ökande i vissa delar av världen [1]. I Sverige rapporteras en ökning av incidensen, och en prevalens på 0.8/10000 barn och ungdomar [2], medan man i USA rapporterar en prevalens på 1/10000 [3]. Graves sjukdom är den vanligaste orsaken till hypertyreos hos barn och ungdomar. Sjukdomen är liksom hos vuxna, vanligare bland flickor än pojkar (6-8:1). Majoriteten av patienterna har hereditet för någon typ av autoimmun tyreoidasjukdom. Sjukdomen är dessutom överrepresenterad hos barn och ungdomar med andra autoimmuna sjukdomar t.ex. typ-1 diabetes.

## Patogenes och etiologi

Det finns flera mekanismer bakom de ökade nivåerna av tyreoidhormon vid tyreotoxikos

1. Ökad produktion av tyreoidhormon från tyreoida.
2. Ökad frisättning av tyreoidhormon.
3. Exogent tillfört tyreoidhormon

Den ökade produktionen av tyreoidhormon kan antingen vara autonom eller medierad via stimulering av TSH-receptorn. Vid tyreotoxikos av Graves typ, som är den dominerande orsaken till tyreotoxikos hos barn och ungdomar, infiltrerar autoreaktiva T-celler tyreoida och stimulerar B-celler till produktion av autoantikroppar riktade mot TSH-receptorn. Dessa antikroppar stimulerar sedan TSH-receptorn och tyreoida till ökad produktion av tyreoidhormon. Vid familjär icke autoimmun tyreotoxikos förekommer aktiverande mutationer i TSH-receptorn med ökad hormonproduktion som följd. I mycket sällsynta fall

Tabell 1. Differentialdiagnoser vid tyreotoxikos hos barn

- Graves sjukdom
- Toxisk solitärt adenom
- Toxisk knölstruma
- Familjär icke autoimmun tyreotoxikos
- McCune-Albright syndrom
- Toxisk tyreoidit
- Exogent tillfört tyreoidhormon

kan även TSH-producerande hypofysadenom och selektiv hypofysär resistens mot tyreoidhormon ge upphov till tyreotoxikos hos barn och ungdomar.

Ökad hormonproduktion från tyreoida kan även uppkomma på grund autonom tyreoidhormonproduktion i solitära tyreoidaadenom, eller i en eller flera knölar i en knölstruma. Vid McCune-Albrights syndrom som orsakas av aktiverande mutationer i G-proteinet kan toxiska tyreoidaadenom förekomma. Denna diagnos bör övervägas vid

förekomst av toxiska adenom hos framför allt prepubertala barn. Frisättning av preformerat hormon ses vid inflammatoriska tillstånd i tyreoida. Den vanligaste orsaken är kronisk

autoimmun tyreoidit där ungefär 10% av barnen och ungdomarna debuterar med en övergående tyreotoxisk fas på grund av frisättning av ibland stora mängder preformerat hormon [4].

Exogen tillförsel av tyreoideahormon kan förutom vid överkonsumtion av Levotyroxin också ses vid konsumtion av vissa hälsokostpreparat som innehåller tyroxinlika substanser.

## Klinisk bild

Den kliniska bilden vid tyreotoxikos hos barn och ungdomar är i regel initialt ospecifik och symtomen utvecklas successivt. Manifest tyreotoxikos oavsett genes kännetecknas av takykardi, nervositet, viktnedgång trots ökad aptit, tremor, muskelsvaghet, ökad längdtillväxt och sekundär amenorré. Barn med tyreotoxikos är ofta hyperaktiva, har humörsvängningar, nedsatt uppmärksamhet och sover dåligt, dvs symptom som gör att utredning för ADHD övervägs. Hos en stor andel patienter, även äldre, ses sekundär nattenures. Vid Graves tyreotoxikos förekommer diffus struma hos majoriteten av patienterna [5, 6]. Endokrin oftalmopati, som kännetecknas av preorbital svullnad, konjunktival kärlinjektion, kemos, exoftalmus, samt i svåra fall av ögonmuskelpareser och optikuspåverkan, förekommer hos 10 – 25% av vuxna patienter med tyreotoxikos av Graves typ. Bland barn och ungdomar med denna diagnos är endokrin oftalmopati mer sällsynt och anses förekomma hos 6-7 % av patienterna. Oftalmopati hos barn med hypertyreos talar starkt för Graves sjukdom. Däremot förekommer inte sällan, oavsett typ av tyreotoxikos, symptom från ögonen i form vidgad ögonspringa. Detta symptom orsakas av adrenerg stimulering av muskler i övre ögonlocket med ögonlocksretraktion som följd och går i regress när nivåerna av tyreoideahormon normaliserats [7, 8]. Det finns ingen tydlig korrelation mellan nivån på uppmätta tyreoideahormonnivåer och symptomens svårighetsgrad utan gradering av sjukdomens svårighetsgrad vilar på den kliniska bedömningen.

## Utredning

Utredningen av barn och ungdomar med misstänkt tyreotoxikos syftar till att bekräfta den kliniska misstanken och att kartlägga vilken typ av tyreotoxikos patienten har (Fig 1).

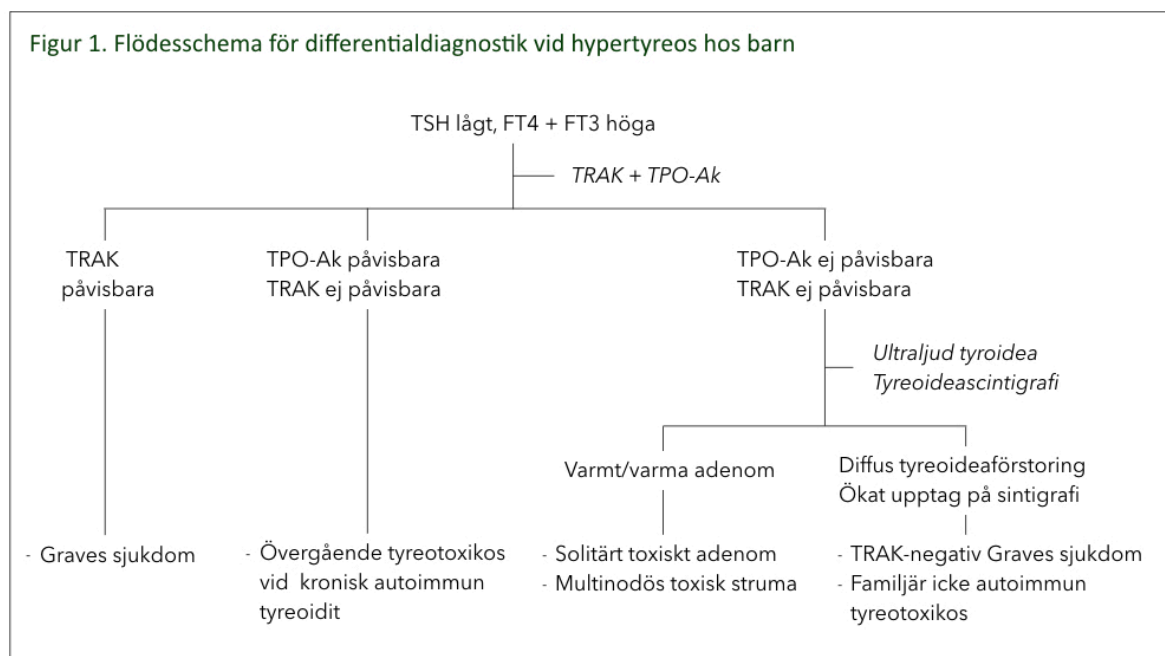
## Laboratorieundersökningar

### För att bekräfta diagnosen

Diagnosen bekräftas med bestämning av TSH och nivåerna av perifert tyreoideahormon, T3 och T4 (antingen totalt, eller fritt), och är oftast lätt att fastställa. Vid tyreotoxikos av Graves typ, toxiska adenom, toxisk knölstruma, toxisk tyreoidit, familjär non autoimmun tyreotoxikos och överdosering av Levotyroxin, är TSH-nivån låg eller omätbar och nivåerna av fritt T3 och/eller fritt T4 förhöjda. I vissa fall kan höjningen av de perifera tyreoideahormonnivåerna framför allt drabba T3 (s.k. T3-toxikos), varför både fritt T4 och fritt T3 bör analyseras vid misstänkt tyreotoxikos. Vid subklinisk tyreotoxikos är TSH-nivån låg eller omätbar medan T4 och T3 nivåerna är normala. Om patientens tyreotoxikos beror på en TSH-producerande hypofystumör eller en isolerad hypofysär resistens mot T3 och T4 karaktäriseras den biokemiska bilden av ett normalt till förhöjt TSH tillsammans med höga T3 och T4-nivåer.

## Differentialdiagnostik av tyreotoxikos

För att avgöra vilken typ av tyreotoxikos som föreligger krävs ytterligare utredning med i första hand analys av antikroppar riktade mot TSH-receptorn (TRAK) och tyreoidperoxidase (TPO-Ak). Den absolut dominerande formen av tyreotoxikos hos barn och ungdomar är tyreotoxikos av Graves typ, hos dessa patienter finns hos de flesta (> 90%) TRAK i signifikant titer. En majoritet av patienterna med GD har utöver TRAK även detekterbara TPO-Ak. Om signifikanta TRAK-titrar föreligger, anses patienten ha en tyreotoxikos av Graves typ och någon ytterligare utredning är inte nödvändig. Om TRAK inte kan detekteras bör TPO-Ak analyseras. Vid tyreotoxikos som led i en kronisk autoimmun tyreoidit är TPO-Ak i regel påvisbara. Föreligger varken detekterbara TRAK eller TPO-Ak bör diagnostiken drivas vidare med tyreoidescintigrafi utöver ultraljud av tyreoida. Vid symptom på tyreotoxikos och förhöjt TSH kombinerat med förhöjda T4 och T3 bör MRT hypofys/hypothalamus övervägas, och om denna är invändningsfri mutationsdiagnostik av tyreoidhormonreceptorn. Om familjär icke autoimmun tyreotoxikos misstänks bör mutationsanalys av TSH-receptorn göras (figur 1).



## Ultraljud tyreoida och tyreoidescintigrafi

### Ultraljud tyreoida

Ultraljud av tyreoida har under de senaste 30 åren fått en allt mer central roll i diagnostiken av tyreoidesjukdomar hos barn och ungdomar. Undersökningen är relativt enkel på grund av tyreoidas ytliga läge och går i regel snabbt att genomföra. Ultraljud har i upprepade studier visat sig överlägsen palpation när det gäller detektion av struma. Både vid Graves sjukdom och kronisk autoimmun tyreoidit ses typiska tyreoidaparenkymförändringar, vid Graves sjukdom ses dessutom ett kraftigt ökat blodflöde vid dopplerundersökning. Ultraljud har vidare hög känslighet när det gäller detektion av nodulära förändringar i tyreoida.

Tyreoidavolymen beräknas vanligen enligt Bruun [9]. För att avgöra om struma föreligger jämförs uppmätt volym med ett referensmaterial [10].

Vid tyreotoxikos rekommenderas ultraljud tyreoidea i den initiala utredningen. Hos TRAK positiva patienter med GD för att kartlägga sköldkörtelstorleken och hos TRAK negativa patienter för att undersöka om diffusa tyreoideaparenkymförändringar som vid toxisk tyreoidit eller nodulära förändringar som vid solitära toxiska adenom eller toxisk knölstruma föreligger.

### Tyreoidescintigrafi

Tyreoidescintigrafi används i första hand vid TRAK och TPO-Ak negativ tyreotoxikos för att utreda om patienten har ett toxiskt adenom eller en toxisk knölstruma. Vid tyreotoxikos av Graves typ är scintigrafi inte nödvändigt om TRAK kunnat påvisas. I vissa fall kan scintigrafi bli aktuellt för att skilja en tyreotoxisk fas i en kronisk autoimmun tyreoidit från en TRAK-negativ tyreotoxikos av Graves typ. Vid tyreotoxikos av Graves typ är upptaget oftast kraftigt ökat i en generellt förstorad körtel medan upptaget är normalt till lågt vid den kroniskt autoimmuna tyreoiditen. Vid en technetiumscintigrafi kan upptaget vara svårt att bedöma varför spårjodundersökning kan övervägas i det senare fallet.

## Behandling

Behandling av barn med tyreotoxikos genomförs i samarbete med barnendokrinolog. Behandlingen skiljer sig beroende på etiologi.

### Tyreotoxikos av Graves typ

Vid tyreotoxikos av Graves typ finns tre terapeutiska alternativ.

1. Farmakologisk behandling med tyreostatika
2. Kirurgisk behandling med total tyreoidektomi
3. Behandling med radioaktivt jod.

Bland barn och ungdomar används i Sverige och Europa tyreostatika som förstahandsval, och kirurgi och radioaktivt jod som s.k. definitiv behandling om patienten recidiverar i sin sjukdom efter avslutad tyreostatikabehandling.

### Tyreostatikabehandling

I Sverige finns för närvarande två tyreostatika tillgängliga; Tiamazol (Thacapzol<sup>®</sup>; Methimazole (USA)) och Propyltiouracil (Tiotil<sup>®</sup>). Båda preparaten fungerar genom att hämma enzymet tyreoidperoxidase vars funktion är nödvändig för produktion av tyreoidhormon. Propyltiouracil hämmar dessutom den perifera konversionen av T4 till T3. Farmakodynamiken skiljer sig åt med längre halveringstid för Thacapzol jämfört med Tiotil. Detta innebär att det räcker att ge Thacapzol 1-2 ggr per dag, medan Propyltiouracil måste ges tre gånger dagligen. Propyltiouracil, men inte Tiamazol, är associerat med allvarliga fall av akut leversvikt, varför Thacapzol föredras framför Tiotil. **Tiotil bör därför bara i undantagsfall användas vid behandling av tyreotoxikos hos barn och ungdomar (se nedan)** [11, 12].

Behandling kan ske antingen med så s.k. titreringsregim eller med block and replace regim. Vid titreringsregim titreras tyreostatikadosen så att den lägsta dos som krävs för att patienten ska bli eutyroid används. Block and replace regim innebär däremot att tyreostatika ges i sådan dos att produktionen av tyreoidhormon i stort helt hämmas, och Levotyroxin (Levaxin<sup>®</sup> alt. Euthyrox<sup>®</sup>) ges sedan som substitutionsbehandling. Tidigare har

framför allt block and replace regim använts i Sverige men nu används titreringsregim allt mer. Anledningen till detta är att studier har visat att biverkningar orsakade av tyreostatika till stor del är dosberoende, och i många fall kan undvikas om tyreostatikadosen minimeras. Remissionsfrekvensen efter avslutad tyreostatikabehandling försämras inte om titreringsregim används [13]. Intensiteten i sjukdom är hela tiden uppenbar vid titrering medan det inte är uppenbart när remission inträffar om patienten står behandlad enligt "block-and-replace". Titreringsregim bör därför användas i första hand vid behandling av Graves tyreotoxikos hos barn och ungdomar [3, 14]

#### Titreringsregim (första hand)

- Behandlingen inleds med T Thacapzol 5mg (Tiamazol) i dosen 0.25 – 0.5 mg/kg/dag beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Total dygnsdos fördelas vanligen i två jämnstora doser. Initial dosering bestäms av patientens symtombild. Vid milda till måttliga symtom och liten struma inleds behandling med en tyreostatikados i det nedre dosintervallet. Har patienten uttalade symtom och/eller stor struma inleds behandlingen med en dos i den övre delen av dosintervallet. Om T3 och T4 inte sjunker inom det första två veckornas behandling trots god följsamhet kan tyreostatikadosen successivt ökas till maximalt 1 mg/kg/dygn.
- Då FT4 når referensområdet, vanligen efter 2 – 6 veckors tyreostatikabehandling, reduceras tyreostatikadosen. Reduktion sker med 25-30 % av dygnsdosen. Ytterligare dosreduktion kan bli nödvändig för att undvika hypothyreosutveckling.
- Besväras patienten av takykardi kan symtomatisk betablockad användas. I första hand används propranolol (Inderal®) i dosen 0.5-2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser. Behandlingen avslutas då T4-nivåerna har normaliserats. Vid samtidig Astma kan en selektiv betablockad med metoprolol (seloken®) istället övervägas.

#### Block and replace (andra hand)

- Behandlingen inleds med T Thacapzol® (Tiamazol) i dosen 0.5 mg/kg per dag fördelat på två doser. Om T3 och T4 inte sjunker under de första två veckornas behandling trots bra följsamhet kan tyreostatikadosen successivt ökas till maximalt 1 mg/kg/dygn. Om patienten besväras av toxiska läkemedelsbiverkningar (se nedan) av tyreostatikamedicineringen reduceras tyreostatikadosen.
- Då FT4 och FT3 når referensområdet vanligen efter 2 – 4 veckor insätts Levotyroxin i dosen 100 µg/m<sup>2</sup>/dygn (maximal startdos 100 µg) utöver thacapzolbehandlingen.
- Besväras patienten av takykardi kan symtomatisk betablockad användas. I första hand används propranolol (Inderal®) i dosen 0.5-2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser. Behandlingen pågår i regel till T4-nivåerna har normaliserats varefter behandlingen avslutas

#### Monitorering av tyreostatikabehandlingen

Inför behandling kontrolleras Hb, vita blodkroppar med differentialräkning, ASAT och ALAT utöver tyreoidparametrar. Efter att behandling inletts kontrolleras TSH, FT4 och FT3 en gång per vecka till patienten är eutyroid och nivåerna stabila. Sedan rekommenderas kontroll av tyreoidparametrar en gång per månad i tre månader och därefter var tredje till var sjätte månad under behandlingsperioden. Initialt monitoreras behandlingen med i första

hand T4 och T3 som ska ligga inom referensområdet. TSH är ofta suppresserat med omätbara nivåer, under lång tid trots normala T3 och T4-nivåer. Om behandlingen initialt styrs efter TSH och inte T3 och T4, finns därför en risk att patienten utvecklar signifikant hypotyreoos. När TSH blir mätbart, vilket kan dröja flera månader bör det ligga väl inom referensområdet. Höga TSH bör undvikas under hela behandlingsperioden då förhöjt TSH innebär risk för försämring av eventuell endokrin oftalmopati. Då agranulocytos och leverpåverkan snabbt kan utvecklas, bör patienten uppmanas att söka sjukvård vid feber och halsont eller buksmärter och ikterus, för kontroll av vita blodkroppar med differentialräkning och leverparametrar. Vid behandling som sträcker sig längre än två år rekommenderas årliga kontroller av P-ANCA.

### Tyreostatikabiverkningar

Både behandling med Thacapzol (Tiamazol) och Tiotil (Propyltiouracil) är behäftad med biverkningar. Biverkningarna har visat sig vara dosberoende och kan till en del undvikas om titreringsregim, med behandling med så låg dos tyreostatika som möjligt används, för att uppnå eutyreoidism [13, 15]. Ett relativt stort antal patienter (upp till 20 %) drabbas av toxiska läkemedels biverkningar som urtikaria, ospecifika hudutslag och ledvärk. I sällsynta fall utvecklas allvarliga biverkningar i form av agranulocytos, svår leverpåverkan och ANCA-associerad vaskulit. Agranulocytos och allvarliga leverbiverkningar inträffar oftast under de första sex behandlingsmånaderna men kan uppträda när som helst under behandlingen [15]. ANCA associerad vaskulit ses framför allt efter längre tids behandling (mer än två år) med tyreostatika [16, 17]. Utveckling av agranulocytos har visat sig vara kopplat till viss HLA-typ [18]. Det är viktigt att patienten informeras om att direkt söka sjukvård vid oklar feber halsont eller ikterus för att utesluta hepatit och agranulocytos. Patienten bör utrustas med information som han eller hon kan visa om behov av akut sjukvård uppkommer och journalen bör "märkas" med en text som upplyser om risken för allvarlig biverkning. Vid leverbiverkningar ger Thacapzol en kolestatisk bild medan Tiotil ger en bild som vid levercellsskada. Fatal leverpåverkan finns beskrivet vid behandling med Tiotil men inte med Thacapzol [12, 19, 20]. **Tiotil bör därför inte användas vid behandling av okomplicerad tyreotoxikos hos barn och ungdomar** [11, 19]. Ett undantag är vid tyrotoxisk kris då Tiotil kan vara att föredra initialt under behandlingen på grund av att propyltiouracil utöver att blockera syntesen av tyreoidhormon också hämmar den perifera konversionen av T4 till T3. Byte till Thacapzol bör i sådana fall ske så snart patienten är eutyreoid. Vid förlängd behandlingstid (längre än två år) finns en risk att tyreostatikabehandlingen inducerar en ANCA-positiv vaskulit. Bland vuxna insjuknar ca 15% av patienter som behandlas med tyreostatika längre än två år i ANCA-positiv vaskulit [16, 17]. Utveckling av ANCA-positivitet finns beskriven även bland barn [21]. Väljer man att tyreostatikabehandla längre tid än två år, rekommenderas årliga kontroller av ANCA. Om ANCA-positivitet utvecklas avbryts tyreostatikabehandlingen och definitiv behandling planeras [14].

Biverkningarna vid behandling med tyreostatika är dosberoende. Ju högre dos tyreostatika ju högre är biverkningsfrekvensen. Vid doser som understiger 10 mg tyreostatika per dag är risken för allvarliga biverkningar liten hos vuxna [22]. För att reducera risken för biverkningar bör därför lägsta möjliga dos tyreostatika användas [3].

Vid hudutslag kan man ofta fortsätta med tyreostatikabehandling och komplettera med antihistamin om patienten besväras av klåda. Då biverkningarna är dosberoende bör dosreduktion av tyreostatika övervägas. Vid besvärliga biverkningar (uttalad urtikaria

och/eller artit utan påvisbara ANCA) orsakade av Thacapzol kan thacapzolbehandlingen seponeras under en period och sedan återintroduceras i låg dos, eventuellt kombinerat med antihistamin[23]. Om urtikaria eller besvärlig ledvärk kvarstår trots dosreduktion kan behandling med Tiotil övervägas för att få patienten eutyreoid och operabel. Leverfunktionen bör då kontrolleras noggrant och definitiv behandling planeras.

Om allvarliga biverkningar (leverpåverkan, agranulocytos eller ANCA-positiv vaskulit) utvecklas avbryts tyreostatikabehandlingen omedelbart och definitiv behandling med kirurgi (om patienten hunnit bli eutyreoid) eller radioaktivt jod planeras.

För att snabbt möjliggöra tyreoidektomi på en overt hypertyreotisk patient, kan mättad jodlösning (Lugols lösning, 5% jod-jodkaliumlösning, motsvarar  $\approx 2.2$  mg jod per droppe. Apoteksproducerat läkemedel med artikelnr: 330076,) användas för behandling av patientens tyreotoxikos, s.k. jodblockering. Behandlingen används framför allt i situationer då allvarliga biverkningar (agranulocytos eller svår leverbiverkan) utvecklats medan patienten fortsatt är tyreotoxisk och definitiv behandling med kirurgi inte är möjlig. Jodblockering måste alltid följas av tyreoidektomi. Med mättad jodlösning blockeras effektivt frisättningen av hormon från sköldkörteln. Behandling leder till snabbt sjunkande tyreoideahormonnivåer under en till två veckor varefter en rekyl med snabbt stigande tyreoideahormonnivåer ses. Patienten bör monitoreras noga under behandlingen och opereras så snart acceptabla nivåer av FT4 och FT3 uppnås för att undvika reboundfenomen med stigande hormonnivåer vilket omöjliggör operation. Behandling utförs i nära samarbete med barn eller vuxenendokrinolog med erfarenhet av behandlingen [24].

Vid behandling under pågående graviditet bör Tiotil användas då Thacapzol kan ge upphov till missbildningar hos barnet i form av aplasia cutis och gastroesofageala missbildningar som t.ex. esofagusatresi. Gravida kvinnor med tyreotoxikos bör kontrolleras vid specialistmödravård och av erfaren vuxenendokrinolog. Barnet bör dessutom följas efter förlossningen då risk finns för utveckling av både övergående neonatal tyreotoxikos och neonatal hypotyreo.

### Tänk på!

Behandling med tyreostatika innebär risk för potentiellt allvarliga biverkningar i form av agranulocytos och leverpåverkan. Patienter som behandlas med tyreostatika bör därför uppmanas att söka sjukvård vid oklar feber eller ikterus.

### Utsättning av tyreostatikabehandlingen

Tidigare har inte durationen av tyreostatikabehandling kunnat kopplas till lägre recidivfrekvens efter avslutad behandling med tyreostatika, och traditionen i Sverige har varit att avsluta tyreostatikabehandlingen efter två års behandling. I en nyligen publicerad studie med förlängd tyreostatikabehandling upp till 10 år ökade remissionsfrekvensen från 30 till 50%. En förlängd behandlingsperiod med tyreostatika kan övervägas hos patienter som tolererar behandlingen väl och som är följsamma till behandlingen [25].

Inför avslutande av tyreostatikabehandling rekommenderas ett ultraljud tyreoidea för kontroll av tyreoideastorlek samt kontroll av TRAK-nivån. I undantagsfall görs inget utsättningsförsök utan definitiv behandling planeras redan i första behandlingsomgången. Detta gäller framför allt patienter med samtidig endokrin oftalmopati, men kan också



övervägas vid kvarstående kraftigt förstörd tyreoidea och höga TRAK-nivåer efter två års tyreostatikabehandling, samt till patienter med svårbehandlad sjukdom som trots god följsamhet krävt höga doser tyreostatika för att bli eutyreoida.

Vid seponering av behandlingen utsätts tyreostatika utan nedtrappning. Efter 2 – 4 veckor seponeras Levotyroxinbehandlingen. Efter utsättning av behandlingen kontrolleras tyreoideaparametrar (TSH, FT4 och FT3) en gång per månad de första tre månaderna, sedan en gång per halvår under ett år, följt av årliga kontroller. Patienter som är recidivfria efter tyreostatikabehandlingen bör följas regelbundet då recidiv kan uppträda långt efter det primära insjuknandet. Patienterna löper också en ökad risk för hypotyreosutveckling. Se även faktaruta 1.

### Recidiv

En stor andel barn och ungdomar recidiverar efter att tyreostatikabehandlingen avslutats. Endast 30-50% läker ut sjukdomen [6]. Hos prepubertala barn ökar risken ytterligare för recidiv. I denna grupp beräknas endast 20 % förbli recidivfria. Stor struma, hög kvarstående TRAK-nivå under behandling, låg ålder vid debut och förekomst höga nivåer FT4 vid debut är faktorer som tycks öka risken för recidiv[14]. Hos en stor andel av fallen kommer alltså definitiv behandling bli aktuell efter att patienten recidiverat i tyreotoxikos efter utsatt tyreostatikabehandling. Om patienten efter utsättning utvecklar ett recidiv återinsättes tyreostatikabehandling enligt principerna beskrivna ovan. Definitiv behandling övervägs sedan i samråd med barnendokrinolog.

### Definitiv behandling

Vid recidiv efter utsatt tyreostatikabehandling kan patienten behandlas antingen med kirurgi eller radioaktivt jod. I Europa har kirurgi varit den dominerande behandlingsformen medan radioaktivt jod använts frekvent i USA. Anledningen till att radioaktivt jod inte använts i Sverige i någon större utsträckning vid tyreotoxikos hos barn och ungdomar har i första hand varit rädslan för framtida utveckling av malignitet sekundärt till behandlingen med radioaktivt jod.

### Kirurgi

Vid kirurgisk behandling genomförs en nära total tyreoidektomi vilket innebär att patienten postoperativt blir helt tyroxinberoende. För att minimera risken för komplikationer är det av mycket stor vikt att behandlingen utförs av erfarna endokrinkirurger som specialiserat sig på att operera tyroidea. Risken för komplikationer är låg, Framför allt rapporteras utveckling av primär hypoparathyreoidism med hypokalcemi, recurrensskada med stämbandspares och röstpåverkan och keloidbildning i ärrät på halsen.

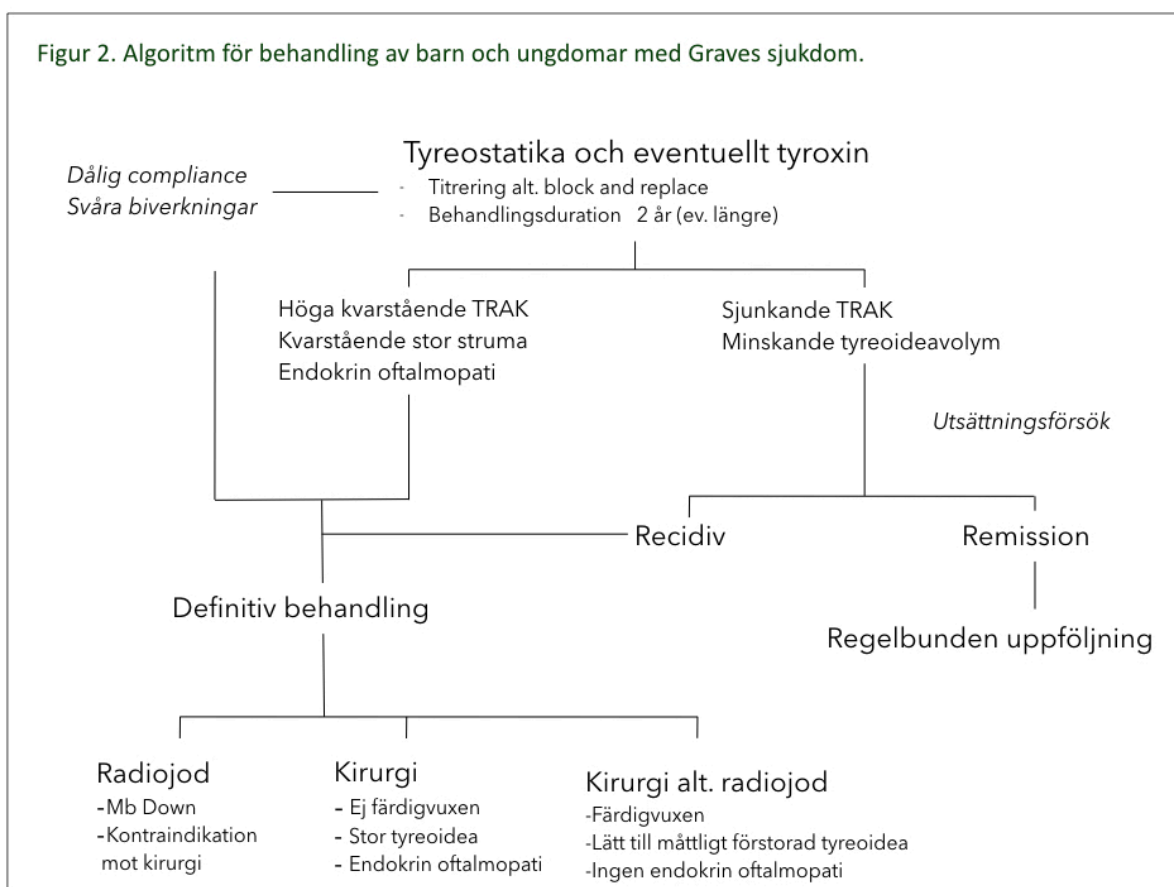
Patienten ska vara eutyreoid före ingreppet då risk annars finns att en tyreotoxisk kris utlöses i samband med operationen. Hos barn och ungdomar som ännu inte är färdigvuxna, har en samtidig endokrin oftalmopati, och hos barn med kvarstående stor struma efter tyreostatikabehandling, är kirurgi förstahandsval vid definitiv behandling såvida inte kontraindikationer mot kirurgi föreligger.

### Radioaktivt jod

Behandling med radioaktivt jod är en etablerad behandlingsmetod hos vuxna med tyreotoxikos av Graves typ, och vid tyreotoxikos orsakad av toxiska adenom och toxisk

knölstruma. Behandlingen är effektiv och förenad med få biverkningar. I Sverige har behandling med radioaktivt jod till barn och ungdomar undvikits på grund av rädsla för att patienterna ska utveckla malignitet sekundärt till radiojodbehandlingen senare i livet. I USA har radioaktivt jod sedan lång tid använts för behandling av barn med tyreotoxikos av Graves typ. Barn har behandlats i åldrar ned till ett år. Behandlingen är effektiv och utan några allvarliga biverkningar. Under långtidsuppföljning av radiojodbehandlade barn sågs efter 36 år ingen ökad förekomst av sekundär malignitet [26, 27]. Efter denna studie publicerades introducerades radioaktivt jod som ett attraktivt behandlingsalternativ på barn även i Europa. Även nyare studier indikerar en relativt låg malignitetsrisk efter behandling med radioaktivt jod [28, 29]. Radioaktivt jod är ett särskilt tilltalande alternativ till färdigvuxna patienter. Likaså har patienter med Mb Down traditionellt behandlats med radioaktivt jod på grund av att de anses ha en ökad rörlighet i atlantoaoocipitalleden vilket utgör en operationsrisk. Vid uttalad struma i slutet av behandlingsperioden med tyreostatika (> 80 ml) är risken för recidiv efter radioaktivt jod ökad varför kirurgi bör väljas i första hand [3, 30]. Radioaktivt jod har i flera rapporter visat sig kunna ge en övergående försämring av en samtidig endokrin oftalmopati hos vuxna [31-33]. Hos barn har studier inte kunnat visa någon ökad tendens till försämring av en samtidig endokrin oftalmopati jämfört med kirurgi [34-37]. Behandling med radioaktivt jod bör därför ej användas till barn och ungdomar som har en tyreoidieavolym efter tyreostatika som överstiger 80 ml. Hos barn med en aktiv endokrin oftalmopati bör kirurgi vara förstahandsval (Fig 2). Behandling med radioaktivt jod hos barn och ungdomar görs med fördel på centra där erfarenhet finns av behandling av patienter ur denna åldersgrupp.

Figur 2. Algoritm för behandling av barn och ungdomar med Graves sjukdom.



## Övergående tyreotoxikos vid kronisk autoimmun tyreoidit

En toxisk fas med tyreotoxiska symtom anses förekomma hos 5–10% av alla barn och ungdomar med kronisk autoimmun tyreoidit. Tyreotoxikosen orsakas av en utsvämning av preformerat tyreoideahormon sekundär till inflammationen i tyreoidea. Det föreligger således inte någon ökad produktion av tyreoideahormon. Övergående tyreotoxikos vid kronisk autoimmun tyreoidit ger vanligen relativt milda tyreotoxiska symtom. Symtomatisk behandling med propranolol (Inderal®) i dosen 0.5 – 2 mg per kg/dag fördelat på tre doser rekommenderas i första hand. Tyreostatika har ingen plats i behandlingen då hormonproduktionen inte är ökad. Tillståndet brukar gå i spontan regress efter 2-3 månader. Om de perifera hormonnivåerna ökar eller hypertyreosen kvarstår oförändrad efter 3 månader bör TRAK-negativ tyreotoxikos av Graves typ misstänkas och tyreoideascintigrafi alternativt spårjodsundersökning övervägas för närmare differentialdiagnostik (se ovan).

## Toxiska tyreoideaadenom och toxisk knölstruma

Solitära toxiska adenom kan behandlas med kirurgi eller radioaktivt jod. Hos barn och ungdomar föredras i regel kirurgisk behandling med extirpation av det toxiska adenomet alternativt tyreoidektomi om flera toxiska adenom. Patienten kan vid lindrig tyreotoxikos opereras med förbehandling i form av betablockad. Tyreostatika behöver i regel inte användas då risken för att en tyreotoxisk kris utlöses i samband med ingreppet anses mindre än vid tyreotoxikos av Graves typ. Vid mer uttalade tyreotoxiska symtom bör dock förbehandling inför operation ske med tyreostatika enligt principer beskrivna ovan. Typ av förbehandling diskuteras med fördel med ansvarig endokrinkirurg.

## Endokrin oftalmopati

Endokrin oftalmopati är en infiltrativ inflammatorisk process i ögat och kännetecknas av ögonlocksödem, exoftalmus, ögonmuskelpåverkan, korneapåverkan och eventuell synnervspåverkan. Tillståndet är ovanligt hos barn och ungdomar med Graves sjukdom. Medan upp till 25% av vuxna med tyreotoxikos av Graves typ utvecklar endokrin oftalmopati är motsvarande förekomst hos barn och ungdomar 6-7%. Milda ögonsymtom i form av stirrande blick, vidgad ögonspringa och viss proptos är däremot vanliga och förekommer hos 35-65% av alla barn och ungdomar med tyreotoxikos av Graves typ vid diagnos. Dessa symtom orsakas av ökad adrenerg stimulering av müllers muskel i övre ögonlocket och går i regress efter att ämnesomsättningen normaliserats. En orsak till skillnaden i prevalens mellan vuxna och barn kan vara skillnaden i andelen rökare då rökning är en välkänd riskfaktor för utveckling av endokrin oftalmopati. Behandlingen vid endokrin oftalmopati består i första hand av att patienten i förekommande fall slutar röka samt av normalisering av patientens tyreoidahormonnivåer. Vid progredierande symtom kan steroidbehandling övervägas och vid uttalade symtom med synnervspåverkan även kirurgiska ingrepp med orbital dekompensation och eventuell retrobulbär strålbehandling.

Om misstanke på endokrin oftalmopati föreligger vid diagnos eller uppkommer under pågående behandling bör patienten bedömas av erfaren ögonläkare. Vid förekomst av endokrin oftalmopati bör definitiv behandling med kirurgi övervägas redan i första behandlingsomgången d.v.s. utan utsättningsförsök av tyreostatikabehandlingen. Hos vuxna har behandling med radioaktivt jod vid aktiv oftalmopati i vissa studier visat sig kunna leda

till en försämring av en samtidig endokrin oftalmopati [31-33]. Hos barn har inte samma effekt av behandling med radioaktivt jod kunnat påvisas [34, 35, 37]. Radioaktivt kan användas som definitiv behandling vid endokrin oftalmopati men vid aktiv oftalmopati rekommenderas kirurgi i första hand. Om kontraindikationer mot kirurgi föreligger och definitiv behandling med radioaktivt jod väljs vid aktiv oftalmopati kan behandlingen genomföras under steroidskydd [7, 8, 38-40]

## Tyreotoxisk kris

Tyreotoxisk kris är en akut, livshotande försämring av en oftast obehandlad tyreotoxikos. Tillståndet är vanligast vid Graves sjukdom men finns beskrivet även vid solitära toxiska adenom, toxisk knölstruma och TSH-producerande adenom. Tyreotoxisk kris kan uppträda hos barn med tyreotoxikos i samband med uttalad psykisk eller fysisk påfrestning som svåra infektioner och akuta operationer. Den kliniska bilden är dramatisk med allmänpåverkan, hög feber, svettningar, takykardi, hjärtsvikt, andningsbesvär och CNS-påverkan med konfusion och kramper. Vid analys av tyreoideaparametrar ligger T3 och T4 generellt något högre hos patienter med tyreotoxisk kris jämfört med patient med tyreotoxikos utan kris. T4 nivåerna kan dock ligga i paritet med nivåerna hos patienter med okomplicerad tyreotoxikos och fall finns beskrivna där T3-nivån legat inom referensområdet. Patienter med misstänkt tyreotoxisk kris är intensivvårdsfall.

## Behandling

Behandling vid tyreotoxisk kris syftar till att

- Ge snabb symtomlindring (betablockad, nedkylning, vätskebehandling, syrgas och eventuellt sedativa)
- Blockera syntes (Tyreostatika) och frisättning av tyreoideahormon (Lugols lösning, kaliumjodid, hydrokortison) samt perifer konversion av T4 till T3 (hydrokortison, Tiotil)
- Blockera de perifera effekterna av tyreoideahormon (betablockad)
- Identifiera och behandla eventuellt utlösande faktor.

### Akut behandling

- Tiamazol (Thacapzol) ges i en initial dos om 0.8-1.2 mg/kg (max 30 mg) per os eller i ventrikelsond följt av 0.6 – 0.8 mg/kg (max 20 mg) per os var 8:e timme. Om Propyltiouracil (Tiotil) används ges 15-20 mg/kg/dag fördelat på 3-4 doser per os eller i ventrikelsond (max 400 mg/dos). Tiotil hämmar liksom Thacapzol syntesen av tyreoideahormon men inte frisättning av preformerat hormon. Preparaten har effekt på tyreoideahormonsyntesen redan efter 1-2 timmar.
- Hydrokortison (Solu-Cortef) 100 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan ges intravenöst som bolusdos. Om kroppsytan ej är känd kan man initialt använda sig av följande doser innan noggrannare beräkning görs:
  - 0-2 år: 25 mg
  - 2-7 år: 50 mg
  - 7-12 år: 75 mg
  - >12 år: 100 mg

Följs sedan av 100 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta/dygn intravenöst fördelat på 4 doser.

- Propranolol (Inderal) 0.015 mg/kg ges långsamt intravenöst under 10 minuter. Kan upprepas var 8:e timme.
- Jod, Lugols lösning (5% jod-jodkaliumlösning, APL, artikelnummer: 330076, ≈ 2.2 mg jod per droppe) 2 – 10 droppar per os tre gånger dagligen. Påbörjas dock inte förrän tidigast 1 timme efter den första dosen tyreostatika då en tidigare administration av jod kan resultera i en initial ökad produktion av och frisättning av tyreoideahormon. Jod fungerar genom att hämma frisättning av preformerat hormon
- Intravenös vätskebehandling vid tecken till intorkning
- Sedativa, diazepam (Stesolid) med dosering enligt FASS.
- Avkylning vid förhöjd kroppstemperatur. Paracetamol bör användas som febernedsättande i första hand då NSAID minskar tyreoideahormonens proteinbindning och därmed kan öka nivån av fritt tyreoideahormon och försämra patientens situation.
- Vid utebliven förbättring med ovanstående terapi kan dialys alternativt plasmaferes övervägas för elimination av tyreoideahormon.

### Fortsatt behandling

Så snart patientens perifera tyreoideahormonnivåer sjunker och patienten förbättras kliniskt bytes eventuell Tiotilbehandling mot behandling med Thacapzol för att minimera risken för allvarlig leverbiverkan.

Glukokortikoider (Prednisolon 2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser, max 60 mg/dygn) ges så länge patienten är kardiovaskulärt påverkad. I övrigt sker behandling enligt de principer som beskrivs i avsnittet om tyreostatikabehandling vid tyreotoxikos av Graves typ.

Patienter som behandlats för en tyreotoxisk kris bör genomgå definitiv behandling med kirurgi. Dock bör patienten ha varit kliniskt och laboriemässigt eutyroid under minst en månad innan ingreppet genomförs.

### Tänk på!

Vid behandling med Tiotil (propyltiouracil) finns risk för mycket allvarliga leverbiverkningar hos barn. Preparatet bör därför endast användas under den initiala behandlingen av tyreotoxisk kris och så snart patienten stabiliserats ska byte till Thacapzol ske. Tiotil ska undvikas vid behandling av okomplicerad tyreotoxikos.

## Överföring till vuxenmedicin

Patienter som behandlats på grund av tyreotoxikos bör följas regelbundet. Detta gäller både patienter som genomgått definitiv behandling och patienter med längre remission efter avslutad tyreostatikabehandling. För den förra gruppen föreligger i en majoritet av fallen ett livslångt substitutionsbehov med tyroxin. Det finns dessutom en viss recidivrisk i tyreotoxikos, framför allt om patienten behandlats med radioaktivt jod. För patienter som behandlats med tyreostatika och gått i remission föreligger en klart ökad risk för recidiv i sjukdomen under lång tid efter avslutad behandling.

Kvinnor som behandlats för tyreotoxikos bör oavsett typ av behandling noggrant kontrolleras under graviditet. Om TRAK-antikroppar kvarstår detekterbara hos kvinnan kan dessa under graviditet passera över placenta till barnet och framkalla neonatal tyreotoxikos. Under graviditet behöver i regel levaxindoserna ökas. I post partum perioden finns dessutom en ökad risk för post partum tyreoidit och också tyreotoxikosrecidiv.

## Neonatal tyreotoxikos

### Bakgrund och etiologi

Neonatal tyreotoxikos är ett ovanligt men potentiell mycket allvarligt tillstånd med hög mortalitet (12 – 20%) utan adekvat behandling. Den vanligaste orsaken är att modern har Graves sjukdom och under graviditeten producerar TRAK-antikroppar. Då dessa antikroppar är av IgG-typ kommer de aktivt transporteras över placenta till fostret där de kan påverka barnets tyreoida och stimulera till ökad tyreoidahormonproduktion och tyreotoxikos hos barnet. Andra mer ovanliga orsaker till neonatal tyreotoxikos är aktiverande TSH-receptormutationer samt aktiverande G-proteinmutationer som ett led i McCune-Albrights syndrom [41, 42].

### Övergående neonatal tyreotoxikos

Vid övergående neonatal tyreotoxikos är genesen till barnets tyreotoxikos således TRAK-antikroppar producerade av modern. Då dessa antikroppar är av IgG-typ kommer de aktivt transporteras över placenta till fostret där de kan påverka barnets tyreoida och stimulera till ökad tyreoidahormonproduktion och tyreotoxikos hos barnet. Graves tyreotoxikos med TRAK-antikroppar beräknas drabba 0.2% av alla gravida kvinnor. Av barnen till dessa kvinnor är det 1 - 12,5% som utvecklar neonatal tyreotoxikos. Höga titrar TRAK-antikroppar förekommer vid pågående Graves tyreotoxikos hos modern men kan även förekomma hos kvinnor som tidigare behandlats för Graves tyreotoxikos. Detta gäller framför allt kvinnor behandlade med radioaktivt jod, men höga nivåer av TRAK kan även ses efter kirurgisk och farmakologisk behandling. Signifikanta nivåer av TRAK-antikroppar kan också förekomma hos kvinnor med kronisk autoimmun tyreoidit och hypothyreos som aldrig haft någon klinisk tyreotoxikos. Risken för barnet att insjukna är i första hand kopplad till nivån av TRAK hos modern i under tredje trimestern. Risken för utveckling av neonatal tyreotoxikos ökar vid TRAK-titrar som överstiger 3 – 5 gånger gränsvärdet. TRAK-antikropparna har i barnets cirkulation en halveringstid på ungefär 2 veckor. I majoriteten av fallen är antikropparna helt borta ur barnets cirkulation efter 2-3 månader[43].

### Permanent neonatal tyreotoxikos

Permanent neonatal tyreotoxikos är mycket sällsynt. Orsaken är i de flesta fall aktiverande mutationer i TSH-receptor genen. Tillståndet är autosomalt dominant ärftligt och inte sällan har någon av föräldrarna behandlats för tyreotoxikos.

## Klinisk bild

Barnet kan insjukna redan intrauterint men oftast utvecklar barnen tecken på hypertyreos under den första 10 dagarna post partum. Vid intrauterin debut är fostertakykardi det vanligaste symtomet. Andra symtom är tillväxthämning, intrauterin struma och nonautoimmun hydrops sekundär till arytmier och hjärtsvikt. Risken för intrauterin fosterdöd är ökad (5-7% hos mödrar som behandlas och 24% hos mödrar som inte behandlas med tyreostatika under graviditeten). Även risken för prematuritet är ökad (4-11% för barn till kvinnor behandlade under graviditeten och 53% för barn till obehandlade mödrar).

Om modern behandlats med tyreostatika under graviditeten kan tidpunkten för insjuknandet fördröjas hos barnet. Likaså kan barnen insjukna sent om barnet har både stimulerande och blockerande TRAK. I sådana fall avgör balansen mellan nivåerna av stimulerande och blockerande antikroppar den kliniska bilden. I regel insjuknar barnen under de 10 första levnadsdagarna men debut finns beskriven vid 45 dagars ålder. Den kliniska bilden vid postnatal debut kan vara svårtolkad men kännetecknas ofta av takykardi, irritabilitet, diarré och dålig viktuppgång. Andra symtom är stora "stirrande" ögon och struma. I uttalade fall kan arytmier, hjärtsvikt, trombocytopeni, hepatosplenomegali och ikterus ses.

## Utredning

Vid misstänkt neonatal tyreotoxikos kontrolleras TSH, FT4, FT3 och TRAK hos barnet. TRAK kan även kontrolleras hos modern om modern inte redan tidigare är undersökt. Om moder och barn är TRAK-negativa kan mutationsdiagnostik avseende aktiverande TSH-receptormutation övervägas. En annan extremt ovanlig orsak till TRAK-negativ neonatal hypertyreodism är McCune Albrights syndrom, i vilket fall förekomst av typiska café-au-lait fläckar bör väcka misstanken.

## Behandling

- Tyreostatika, Thacapzol<sup>®</sup> (Tiamazol), 0.5 - 1 mg/kg och dygn fördelat på 2-3 doser. Thacapzol hämmar syntesen av tyreoideahormon men inte frisättningen av redan bildat hormon.
- Då FT4 och FT3 når referensområdet insättes tyroxin (Levaxin alt. Euthyrox) i dosen 25 – 50 mikrogram x 1.

Vid uttalade symtom kan behandlingen kompletteras med:

- Kaliumjodid (Lugols lösning, 5% jod-jodkaliumlösning, APL, artikelnummer 330076, ≈2.2 mg jod per droppe). Dosering 1 droppe (0.05 ml) x 1-3. Påbörjas först en timme efter första dosen Thacapzol då man annars kan se en initial ökad produktion och frisättning av tyreoideahormon. Jod minskar frisättningen av redan bildat tyreoideahormon.
- Betablockad (Propranolol, Inderal<sup>®</sup>) 0.5 – 2mg/kg och dygn per os fördelat på 3 doser
- Prednisolon<sup>®</sup> (2 mg/kg och dygn) per os fördelat på två – tre doser. Minskar den perifera konversionen av T4 till T3.
- Utbytestransfusion har använts för att sänka serumnivåer av tyreoideahormoner och TRAK

## Monitorering av behandlingen

Barnen bör följas noggrant med regelbundna kliniska kontroller. Initialt under behandlingen minst en gång per vecka. Efter att tyreoidaparametrarna normaliserats rekommenderas kontroller varannan vecka. Initialt monitoreras behandlingen med i första hand nivåerna av T3 och T4 som bör ligga inom den övre delen av referensområdet. TSH kan vara suppresserat under lång tid (veckor – någon månad) även vid normala T3 och T4-nivåer, varför levotyroxinbehandlingen monitorera utifrån T3 och T4-nivåer som ska ligga i övre normalområdet. När TSH blir mätbart bör TSH-nivån ligga väl inom referensområdet.

När TRAK-antikroppar inte längre kan detekteras hos barnet, vanligen inom 8-20 veckor avslutas Thacapzolbehandlingen utan föregående nedtrappning och efter två veckor trappas tyroxinbehandling. Under nedtrappning bör FT4 och TSH monitoreras noggrant. Risk för långvarig suppression av hypofysens TSH-produktion föreligger. Om FT4 sjunker under referensområdet under nedtrappning av tyroxinbehandling indikerar detta kvarstående suppression av TSH-produktionen. Tyroxindosen ökas då igen. Nytt försök att reducera tyroxindosen kan göras efter fyra till sex veckor.

## Uppföljning av riskbarn

Barn till mödrar med höga nivåer TRAK under graviditeten, mödrar med klinisk tyreotoxikos av Graves typ under tredje trimestern, mödrar som behandlats med tyreostatika under tredje trimestern och mödrar som tidigare fött barn med neonatal tyreotoxikos löper ökad risk att utveckla övergående neonatal tyreotoxikos. Dessa barn bör följas noggrant under nyföddhetsperioden. Undersökning av barn i riskgrupp avseende tecken på tyreotoxikos bör göras redan på förlossningsavdelningen och TSH, FT4 och TRAK kontrolleras i navelsträngsblod. Barnen bör stanna på BB under de första dagarna och där undersökas dagligen. Efter 2 dagar kontrolleras nya tyreoidaparametrar. Saknas detekterbara TRAK hos barnet och tyreoidaproverna är invändningsfria avslutas kontrollerna. Vid påvisbara TRAK hos barnet och normala tyreoidaprover kan barnen skrivas ut till hemmet med fortsatta polikliniska kontroller. Föräldrarna bör göras observanta på tecken på utveckling av tyreotoxikos och rekommenderas att söka sjukvård om sådana skulle dyka upp. Vid en veckas ålder undersöks barnet och nya tyreoidaparametrar kontrolleras. Om fortsatt normal undersökning och provtagning rekommenderas kliniska kontroller med provtagning en gång per vecka i fyra veckor. Föreligger fortsatt inga tecken på neonatal tyreotoxikos kan kontrollerna avslutas. Vid tecken på neonatal tyreotoxikos inleds behandling enligt ovan

## Amning

Både Tiamazol (Thacapzol) och Propyltiouracil (Tiotil) passerar över i bröstmjölken. Vid doser under 15 mg (Thacapzol) respektive 150 mg (Tiotil) per dag anses påverkan på barnets tyreoidafunktion osannolik. Propyltiouracil är i högre grad proteinbundet än tiamazol och utsöndras i bröstmjölken i betydligt lägre koncentration varför ammande kvinnor med Graves tyreotoxikos i första hand rekommenderas behandling med propyltiouracil.



## Diagnossättning

Tyreotoxikos av Graves typ	E05.0
Toxisk tyreoidit	E06.3
Toxiskt adenom	E05.1
Toxisk multinodulär struma	E05.2
Överkonsumtion av tyreoidhormon	E05.4
Tyreotixikos UNS	E05.9

## Referenser

1. Havgaard Kjaer, R., M. Smedegard Andersen, and D. Hansen, *Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012*. *Horm Res Paediatr*, 2015. **84**(2): p. 102-7.
2. Forsberg, M., et al., *Increasing incidence of childhood thyrotoxicosis in a population-based area of central Sweden*. *Acta Paediatr*, 2004. **93**(1): p. 25-9.
3. Rivkees, S.A., *Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era*. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2014. **2014**(1): p. 10.
4. De Leo, S., S.Y. Lee, and L.E. Braverman, *Hyperthyroidism*. *Lancet*, 2016.
5. Sato, H., et al., *Clinical features at diagnosis and responses to antithyroid drugs in younger children with Graves' disease compared with adolescent patients*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014. **27**(7-8): p. 677-83.
6. Leger, J., et al., *Graves' disease in children*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014. **28**(2): p. 233-43.
7. Gogakos, A.I., K. Boboridis, and G.E. Krassas, *Pediatric aspects in Graves' orbitopathy*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2010. **7 Suppl 2**: p. 234-44.
8. Goldstein, S.M., et al., *Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review*. *Thyroid*, 2008. **18**(9): p. 997-9.
9. Brunn, J., et al., *[Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1981. **106**(41): p. 1338-40.
10. Svensson, J., et al., *Interpretation of normative thyroid volumes in children and adolescents: is there a need for a multivariate model?* *Thyroid*, 2004. **14**(7): p. 536-43.
11. *FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil*. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm>.
12. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, *Ending propylthiouracil-induced liver failure in children*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(15): p. 1574-5.
13. Abraham, P., et al., *Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD003420.
14. Rivkees, S.A., *Controversies in the management of Graves' disease in children*. *J Endocrinol Invest*, 2016.

15. Rivkees, S.A., K. Stephenson, and C. Dinauer, *Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children*. Int J Pediatr Endocrinol, 2010. **2010**: p. 176970.
16. Harper, L., et al., *Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(6): p. 671-5.
17. Guma, M., et al., *ANCA antibodies in Graves' disease*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(1): p. 90-1.
18. Hallberg, P., et al., *Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. **4**(6): p. 507-16.
19. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, *Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use*. Int J Pediatr Endocrinol, 2009. **2009**: p. 132041.
20. Rivkees, S.A. and A. Szarfman, *Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3260-7.
21. Ohye, H., et al., *Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution*. Thyroid, 2014. **24**(2): p. 200-7.
22. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. N Engl J Med, 2005. **352**(9): p. 905-17.
23. Toderian, A.B. and M.L. Lawson, *Use of antihistamines after serious allergic reaction to methimazole in pediatric Graves' disease*. Pediatrics, 2014. **133**(5): p. e1401-4.
24. Lehtihet, M., et al., *[Antithyroid drug-induced agranulocytosis. A rare but dreaded condition]*. Lakartidningen, 2009. **106**(41): p. 2607-8, 2610-1.
25. Leger, J., et al., *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): p. 110-9.
26. Read, C.H., Jr., M.J. Tansey, and Y. Menda, *A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(9): p. 4229-33.
27. Rivkees, S., *Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: time to wake up and smell the I-131*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(9): p. 4227-8.
28. Ryodi, E., et al., *Cancer Incidence and Mortality in Patients Treated Either With RAI or Thyroidectomy for Hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(10): p. 3710-7.
29. Correa, N.L., L.V. de Sa, and R. Corbo, *Estimation of second primary cancer risk after treatment with radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma*. Thyroid, 2016.
30. Rivkees, S.A., *Pediatric Graves' disease: controversies in management*. Horm Res Paediatr, 2010. **74**(5): p. 305-11.
31. Barrio-Barrio, J., et al., *Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management*. J Ophthalmol, 2015. **2015**: p. 249125.
32. Bahn, R.S., *Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy*. Horm Metab Res, 2015. **47**(10): p. 773-8.
33. Bartalena, L. and V. Fatourechi, *Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update*. J Endocrinol Invest, 2014. **37**(8): p. 691-700.

34. Safa, A.M., O.P. Schumacher, and A. Rodriguez-Antunez, *Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism*. N Engl J Med, 1975. **292**(4): p. 167-71.
35. Safa, A.M. and P.G. Skillern, *Treatment of hyperthyroidism with a large initial dose of sodium iodide I 131*. Arch Intern Med, 1975. **135**(5): p. 673-5.
36. Barnes, H.V. and R.M. Blizzard, *Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents*. J Pediatr, 1977. **91**(2): p. 313-20.
37. Miccoli, P., et al., *Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy?* Surgery, 1996. **120**(6): p. 1020-4; discussion 1024-5.
38. Åsman, P., M. Lantz, and P. Sahlstrand Johnsson. *Vårdprogram endokrin oftalmopati*. 2016 [cited 2016; Available from: <http://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/regionala-varprogram---fillistning/varprogram-endokrin-oftalmopati-2016-02-10.pdf>.
39. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy*. Thyroid, 2008. **18**(3): p. 333-46.
40. Gruters, A., *Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999. **107 Suppl 5**: p. S172-4.
41. Peters, C.J. and P.C. Hindmarsh, *Management of neonatal endocrinopathies--best practice guidelines*. Early Hum Dev, 2007. **83**(9): p. 553-61.
42. Ogilvy-Stuart, A.L., *Neonatal thyroid disorders*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002. **87**(3): p. F165-71.
43. Batra, C.M., *Fetal and neonatal thyrotoxicosis*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(Suppl 1): p. S50-4.

## Faktaruta 1: Behandlingsstrategi för barn och ungdomar med tyreotoxikos av Graves typ

### Tyreostatikabehandling

#### Titreringsregim (första hand)

- Behandlingen inleds med T Thacapzol 5mg (Tiamazol) i dosen 0.25 – 0.5 mg/kg/dag beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Total dygnsdos fördelas vanligen i två jämnstora doser. Initial dosering bestäms av patientens symtombild. Vid milda till måttliga symtom och liten struma inleds behandling med en tyreostatikados i det nedre dosintervallet. Har patienten uttalade symtom och/eller stor struma inleds behandlingen med en dos i den övre delen av dosintervallet. Om T3 och T4 inte sjunker inom de första två veckornas behandling trots god följsamhet kan tyreostatikadosen successivt ökas till maximalt 1 mg/kg/dygn.
- Då FT4 och FT3 når referensområdet, vanligen efter 2 – 6 veckors tyreostatikabehandling, reduceras tyreostatikadosen gradvis. Reduktion sker med 30-50% per tillfälle tills stabil eutyreoidism uppnås.
- Besväras patienten av takykardi kan symtomatisk betablockad användas. I första hand används propranolol (Inderal®) i dosen 0.5-2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser. Behandlingen avslutas då T4-nivåerna har normaliserats.

#### Block and replace (andra hand)

- Behandlingen inleds med T Thacapzol® (Tiamazol) i dosen 0.5 mg/kg per dag fördelat på två doser. Om T3 och T4 inte sjunker under de första två veckornas behandling trots bra följsamhet kan tyreostatikadosen succesivt ökas till maximalt 1 mg/kg/dygn. Om patienten besväras av toxiska läkemedelsbiverkningar (se nedan) av tyreostatikamedicineringen reduceras tyreostatikadosen.
- Då FT4 och FT3 når referensområdet vanligen efter 2 – 4 veckor insätts Levotyroxin i dosen 100 µg/m<sup>2</sup>/dygn (maximal startdos 100 µg) utöver thacapzolbehandlingen.
- Besväras patienten av takykardi kan symtomatisk betablockad användas. I första hand används propranolol (Inderal®) i dosen 0.5-2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser. Behandlingen pågår i regel till T4-nivåerna har normaliserats varefter behandlingen avslutas

#### Monitorering av behandling

Konroll av TSH, FT4 och FT3 en gång per vecka vecka till normaliserade T4 sedan varje månad i tre månader följt av var tredje månad under behandlingstiden. TSH kvarstår ofta supprimerat under lång tid även efter att eutyreoidism uppnåts. Initialt monitoreras behandlingen därför i första hand med nivåerna av T3 och T4 för att undvika utveckling av hypotyreos. Vid förlängd tyreostatika behandling (> 2 år) rekommenderas årliga kontroller av P-ANCA. Inför avslutande av tyreostatikabehandlingen kontrolleras TRAK-nivån och ett nytt ultraljud av tyreoidea görs för bestämning av tyreoideavolym.

#### Avslutande av behandling

Efter två – sex års behandling utsättes tyreostatikabehandlingen och efter ytterligare två veckor tyroxinbehandlingen. TSH, FT4 och FT3 kontrolleras en gång per månad i tre månader sedan en gång var sjätte månad.

#### Recidiv

Vid recidiv återinsättes tyreostatikabehandlingen enligt ovan och definitiv behandling planeras