

Laura Niinikoski

TYROKSIINIHOITO SYNNYNNÄISEN HYPOTYREOOSIN HOIDOSSA LAPSILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Laura Niinikoski

TYROKSIINIHOITO SYNNYNNÄISEN HYPOTYREOOSIN HOIDOSSA LAPSILLA

Lastentautioppi, Turun yliopisto

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Kirsti Näntö-Salonen ja Liisa Saarikoski

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

NIINIKOSKI LAURA: Tyroksiinihoito synnyntäisen hypotyreoosin hoidossa lapsilla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 33 s.

Lastentautioppi

Tammikuu 2019

---

Maassamme on vuodesta 1980 alkaen seulottu kaikki vastasyntyneet synnyntäisen hypotyreoosin varalta. Suositeltu tyroksiiniannos painoa kohden on vaihdellut vuosien varrella ja viime aikoina suosituksena on ollut aloittaa suhteellisen korkealla annoksella. TYKS:n lastenlinikalla on yleiset tyroksiinin annosohjeistukset mutta tämän toteutumisesta tai lasten kasvusta ei TYKS:ssä ollut tietoa.

Tutkimuksen aiheena oli selvittää synnyntäistä hypotyreoosia sairastavien lasten tyroksiinihoidon tehoa ja turvallisuutta. Selvitimme, millaisella tyroksiiniannoksella lapsia hoidetaan sekä kuinka lapset kasvavat viiden vuoden ikään asti. Myös tyroksiinin mahdolliset haittavaikutukset otettiin huomioon.

Tutkimusaineisto käsitti kaikki TYKS:issä vuosien 2000-2014 välillä syntyneet synnyntäistä hypotyreoosia sairastavat lapset (n= 28). Pituuden, painon ja päänympäryksen kehitystä seurattiin Pediator-kasvukäyräohjelmiston avulla. Weblab-laboratorio-ohjelmistosta kerättiin tarvittavat laboratoriotulokset ja potilaskertomuksista levotyroksiinin annokset, jotka suhteutettiin painoon.

Synnyntäisen hypotyreoosin esiintyvyys oli 1/2304. Tyroksiinin aloitusannos oli keskimäärin 10,9 µg/kg/vrk, joka osuu hyvin annossuositukseen.

Painonmukainen annostus laski suositusten mukaisesti iän myötä.

Tyroksiinihoito takasi lasten normaalin kasvun. Potilaat kasvoivat keskimäärin pituutta -0,26 SD käyrällä, ja heidän pituuspainonsa oli +5,7 % eli potilaat olivat keskimäärin hieman painavampia kuin keskimääräinen suomalainen samanpituinen lapsi. Kasvukäyrien perusteella ei lapsia yli- eikä alihoidettu, vaikka laboratorioarvojen perusteella oltiin ylihoidon puolella, sillä T4v-määrityksistä lähes puolet oli yli viitealueen ylärajan ja vastaavasti TSH-määrityksistä n. 63 % alle viitealueen alarajan. Potilaskertomuksista kerätyt haittavaikutukset olivat epäspesifisiä eivätkä monella lapsella vaikuttaneet tyroksiiniannostukseen.

Johtopäätöksenä on, että lapset olivat saaneet suositusten mukaisen riittävän aikaisin aloitetun sekä riittävällä annoksella toteutetun tyroksiinihoidon läpi varhaislapsuuden, mikä takasi normaalin kasvun.

Avainsanat: synnyntäinen hypotyreoosi, levotyroksiini, kasvu

## SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	2
1.1 Taustaa.....	2
1.2 Riskitekijät.....	4
1.3 Oireet.....	5
1.4 Seulonta.....	7
1.5 Hoito ja sen vaikutukset kasvuun ja kehitykseen.....	7
2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS.....	11
3 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	11
3.1 Potilaat.....	11
3.2 Kasvun seuranta.....	12
3.3 TSH.....	13
3.4 Vapaa tyroksiini = T4v.....	14
3.5 Levotyroksiiniannos.....	14
3.6 Haittavaikutukset.....	15
4 TULOKSET.....	16
4.1 Yleistä.....	16
4.2 Kilpirauhasarvot.....	16
4.3 Tyroksiiniannostelu.....	18
4.4 Hoitotauko.....	20
4.5 Kasvu.....	21
4.6 Haittavaikutukset.....	23
4.7 Muut sairaudet/anomaliat.....	26
5 POHDINTA.....	26
6 LOPPUPÄÄTELMÄT.....	31
7 LÄHTEET.....	32

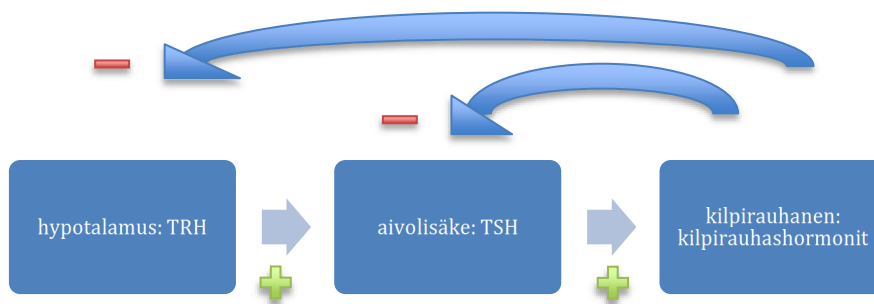
# 1 JOHDANTO

## 1.1 Taustaa

Kilpirauhashormoni on välttämätön sikiön ja myöhemmin lapsen normaalille kasvulle ja kehitykselle. Etenkin aivot sekä luusto tarvitsevat kilpirauhashormonia kasvaakseen ja kehittyäkseen oikein. Sikiön kilpirauhashormoni tulee istukan kautta äidiltä. Kilpirauhasen aihe on jo neljän viikon ikäisellä sikiöllä, mutta kilpirauhanen erilaistuu toiminnallisesti vasta 9-12 viikon iässä. Raskausviikoilla 11-12 kilpirauhanen alkaa kerätä jodia, ja oma kilpirauhashormonien tuotanto käynnistyy noin viikolla 20. Sikiön oma tyreotropiini (TSH) ja kilpirauhashormonien erityis lisääntyvät progressiivisesti viikosta 20 eteenpäin. Sikiö on siis riippuvainen äidin kilpirauhashormoneista. Kilpirauhashormoneita ovat tyroksiini (T4), trijodityroniini (T3) sekä käänteistrijodityroniini (rT3). Näistä T3 on hormonin aktiivinen muoto. Lapsella T4 muuttuu perifeerisissä kudoksissa T3:ksi. Sikiöllä sen sijaan T4 muuttuu perifeerisissä kudoksissa T3:n sijasta lähinnä rT3:ksi. Sikiöaikana T4 -pitoisuus on korkeimmillaan viikolla 34-40. Syntymän jälkeen kilpirauhanen erittää n. 110 nmol/vrk T4:a mutta vain n. 10 nmol/vrk T3:a. (Springer ja työtoverit 2017; Schalin-Jäntti & Välimäki 2009.) Primaarisessa synnynnäisessä hypotyreoosissa (CH) on syntymästä lähtien joko ongelmia kilpirauhashormonien tuotannossa tai vika niiden kuljetuksessa, metaboliassa tai toiminnassa. Koska ongelmat alkavat heti syntymän jälkeen, on olennaista löytää sairaus ajoissa ja aloittaa hormonikorvaushoito mahdollisimman aikaisin. (Cherella ja Wassner 2017.)

CH:ssa vika on useimmiten itse kilpirauhasessa joka ei pysty tuottamaan tyroksiinia ja trijodityroniinia. CH:sta on olemassa myös sekundaarinen ja tertiäärinen muoto, jotka johtuvat kilpirauhashormonien tuotantoa säätelevien hormonien puutteesta eli ovat sentraalisia. Sekundaarisessa muodossa puuttuu aivolisäkkeen tuottama TSH, joka stimuloi kilpirauhasta tuottamaan kilpirauhashormoneita. Tertiäärisessä muodossa puuttuu hypotalamuksen tuottama tyreotropiinia vapauttava hormoni (TRH), joka stimuloi aivolisäkettä tuottamaan TSH:ta. (Cherella & Wassner 2017.) Tässä tutkielmassa käsitellään vain primaarista synnynnäistä hypotyreoosia ja puhuttaessa synnynnäisestä hypotyreoosista (CH) viitataan ainoastaan primaariseen synnynnäiseen hypotyreoosiin.

Kuva 1. TRH ja TSH vaikutus kilpirauhaseen ja negatiivinen palautevaikutus.



CH:n taustalla on 80-85 %:ssa tapauksista organogeneesin aikana tapahtuva kilpirauhasen kehityshäiriö. Tämä johtaa joko kilpirauhasen puuttumiseen, sen vajaaseen kehitykseen eli hypoplasiaan tai ektooppiseen kilpirauhaseen eli virheellisesti sijaitsevaan kilpirauhaskudokseen. Näiden seurauksena kilpirauhashormoneita ei tuoteta normaaleja määriä tai ollenkaan. Kehityshäiriön geneettistä taustaa on tutkittu paljon. Kuitenkin vain 2-5 %:ssa kehityshäiriöiden taustalta on tunnistettu geneettinen vika. (Cherella ja Wassner 2017.) Tällaisia geenejä ovat mm. PAX 8, TSHR-geeni, TTF1 ja FOXE1. Nämä mutaatiot ovat useimmiten sporadisia, mutta on myös löydetty perheittäin kulkevia mutaatiota. (Hannoush & Weiss 2017; Uyttendaele ja työtoverit 2016; Nettore ja työtoverit 2014.)

Loput 15-20 % tapauksista johtuvat kilpirauhasen hormonituotannon häiriöistä, jolloin potilaalla on usein myös struuma, tai perifeerisistä vioista kilpirauhashormonin kuljetuksessa, metaboliassa tai toiminnassa. Hormonituotannon häiriöiden periytyminen noudattaa useimmiten klassista peittyvää periytymistä. (Hannoush ja työtoverit 2017; Nettore ja työtoverit 2014; Rastogi & LaFranchi 2010.) Yleisimmin hormonituotannon häiriö liittyy jodin organifikaatioon, thyroglobuliinin synteesiin tai jodidin kuljetukseen (Uyttendaele ja työtoverit 2016).

CH:n esiintyvyydeksi on maailmanlaajuisesti esitetty arvio 1/4000-1/2000 (Cherella & Wassner 2017). Suomessa esiintyvyys on noin 1/3500 (Laine, Schalin-Jäntti & Välimäki 2009).

## 1.2 Riskitekijät

CH:n riskitekijöitä on tutkittu paljon, mutta yhteistä konsensusta näistä ei ole muodostunut. Medda ja työtoverit (2005) totesivat italialaisilla kaksosilla olevan suurentunut riski CH:lle. Lisäksi CH assosioitui heidän tutkimuksessaan myös naissukupuoleen, yli 40 viikkoa kestäneeseen raskauteen sekä muihin syntymädefekteihin. Tutkimuksessa todettiin naisilla olevan kaksinkertainen riski saada CH verrattuna miehiin. Ei-merkitseviä löydöksiä, joilla saattaisi olla yhteys CH:on, olivat tässä tutkimuksessa vanhempien kilpirauhassairaudet (hypotyreoosi ja/tai struuma) sekä äidin diabetes, mikäli lapsi oli suuri verrattuna raskauden keston (LGA).

Naissukupuolen on todettu muissakin tutkimuksissa olevan riskitekijä CH:lle. Lorey ja Cunningham (1992) totesivat Yhdysvalloissa suoritetussa tutkimuksessaan, että CH:n suhde naisten ja miesten välillä on 2:1, kuten Meddan ja työtovereiden (2005) tutkimuksessakin todettiin. Dalilin ja työtovereiden (2012) Iranissa tekemässä tutkimuksessa ei löydetty tilastollisesti merkitsevää eroa eri sukupuolten välillä. Iso osa tutkimuksista on kuitenkin todennut naisilla olevan suuremman riskin synnyntäiselle hypotyreoosille, ja usein on päädytty juuri 2:1 suhteeseen naisten ja miesten välillä.

Waller ja työtoverit (2000) havaitsivat sekä pienen että suuren syntymäpainon suurentavan CH:n riskin vähintään kaksinkertaiseksi. Etnisen taustan todettiin tässä amerikkalaistutkimuksessa myös vaikuttavan: latinalaisamerikkalaisilla, kiinalaisilla, vietnamilaisilla, intialaisilla, Keski-Idästä kotoisin olevilla sekä havaijilaisilla todettiin olevan suurempi CH:n esiintyvyys.

Dalilin ja työtovereiden (2012) tutkimuksessa riskitekijöitä CH:lle todettiin olevan matala syntymäpaino (low birth weight, LBW), raskauden yliaikaisuus sekä sikiön suurikokoisuus (makrosomia).

Lisäksi suurempi CH:n riski on todettu myös sellaisten äitien lapsilla, jotka raskausaikana eivät saa tarpeeksi jodia ravinnosta (Rastogi & LaFranchi 2010). Tämä on nykyään kuitenkin erittäin harvinaista Suomen kaltaisessa hyvinvointivaltiossa, jossa huolehditaan väestön riittävästä jodin saannista lisäämällä jodia ruokasuolan kautta ravintoon.

Kaiken kaikkiaan CH on monitekijäinen sairaus, jonka riskitekijöitä ei vielääkään täysin tunneta.

### 1.3 Oireet

CH on hankala tunnistaa kliinisesti, koska oireet ja kliiniset löydökset ovat alkuvaiheessa hyvin vähäiset. Tähän on osasyynä raskauden aikana äidistä sikiöön istukan kautta siirtynyt kilpirauhashormoni, joka suojaaa etenkin sikiön aivoja raskauden aikana. Lisäksi CH:ta sairastavilla lapsilla on usein jonkin verran omaa toimivaa kilpirauhashormonia. (Rastogi & LaFranchi 2010.) Mahdollisia oireita ja löydöksiä ovat vähentynyt aktiivisuus, suuri taka-aukile, syömisvaikeudet, heikko kasvu, pitkittynyt keltaisuus, ummetus, ihon marmoroituminen, hypotonia, heikko itku, suuri kieli (makroglossia), napatyrä, kehitysviive, kalpeus, myksödeema (hyaluronihapon ja veden kertyminen kudoksiin, joka aiheuttaa turvotusta) sekä struuma. Vauvat voivat olla kovin väsyneitä, nukkua paljon ja itkeä vähän. Tyypillistä on, että lapsi on ns. helppo lapsi, eli on hiljainen ja nukkuu jo pienenä koko yön läpi ilman heräämisiä. (Rastogi & LaFranchi 2010, Nettore ja työtoverit 2014).

Virtanen (1988) tutki Suomessa synnynnäisen hypotyreoosin manifestaatioita ensimmäisen elinviikon aikana 1980-luvulla. Pääoireet ja -löydökset näillä vauvoilla olivat jälkeenyäännyt luuston kypsyminen ja pituuskasvu, keltaisuus, suuri kieli, pullea vatsa, ihon marmoroituminen, lihashypotonia ja osalla suurentunut päänympäryys. Näistä löydöksistä ei mikään kuitenkaan ollut spesifinen CH:lle. Osalla potilaista puolestaan ei ollut lainkaan oireita tai löydöksiä ensimmäisen viikon aikana. Taulukossa 1 esitetään CH:n oireita ja verrataan Virtasen (1988) tutkimuksessa todettuja oireita yleisesti kuvattuihin CH:n oireisiin.



Taulukko 1. CH:n mahdolliset oireet ja Virtasen (1988) tutkimuksessa toteamat oireet.

<i>Mahdollisia oireita</i>	<i>Virtasen tutkimuksessa todetut oireet</i>
kehitysviive	
kasvuhäiriö	x
vähentynyt aktiivisuus	
syömisvaikeudet	
pitkittynyt keltaisuus	x
ummetus	
ihon marmotoituminen	x
lihashypotonia	x
heikko itku	
makroglossia	x
napatyra	
suuri taka-aukile	
kalpeus	
myksödeema	
struuma	
väsytys	
pullea vatsa	x

CH:ta on siis lähes mahdotonta tunnistaa oireiden perusteella ajoissa. Mitä myöhemmin CH todetaan, sitä todennäköisemmin lapsella on palautumattomia kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi on olennaista löytää tauti ajoissa. Nykyään CH:ta seulotaankin kehittyneissä maissa vastasyntyneiltä, mutta kehitysmaissa ikävä kyllä edelleen vain harvoin. Vain noin 30% koko maailman lapsista seulotaan CH:n varalta. (Ford & LaFranchi 2014.)

## 1.4 Seulonta

Tyroksiini on välttämätön vauvan ja lapsen kasvulle ja kehitykselle. Sen puute on yksi helpoiten ennalta ehkäistävistä kehitysvammaisuutta aiheuttavista taudeista. (Cherella & Wassner 2017). Hoito tulisi aloittaa alle kahden viikon kuluttua syntymästä, jotta normaali kehitys voidaan turvata (Léger ja työtoverit 2014). Tämän vuoksi on olennaista tunnistaa CH mahdollisimman varhain. Kliinisten oireiden perusteella sairauden tunnistaminen on kuitenkin epävarmaa ja diagnoosi usein viivästyy. Tämän vuoksi CH:ta seulotaan vastasyntyneiltä koko läntisessä maailmassa.

Vuodesta 1980 eteenpäin seulonta on kattanut kaikki Suomen vastasyntyneet. Suomessa seulonta tehdään napaverinäytteestä, josta määritetään aivolisäkkeen tuottama tyreotropiini. Rajatapauksissa (jos TSH korkea, eli menetelmästä riippuen yli 30-40 mU/l) määritetään myös vapaan tyroksiinin pitoisuus (T4v). (Virtanen ja työtoverit 1984). Suomessa potilaista otetaan varmistusverinäyte laskimosta kolmantena vuorokautena syntymästä, jonka jälkeen aloitetaan heti hoito varmistuneille CH-potilaille. Useissa muissa maissa käytetään seulonnassa napaverinäytteen sijasta kantapäöverinäytettä, joka otetaan 2-5 vrk ikäisenä.

## 1.5 Hoito ja sen vaikutukset kasvuun ja kehitykseen

CH:ta hoidetaan levotyrokseenillä (LT4). Suomessa hoito aloitetaan noin 3 vrk iässä, eli heti kun varmistusverinäytteet on otettu ja CH:n diagnoosi on varmistunut. Hoitotauko pidetään noin kahden vuoden iässä, jolloin varmistetaan, että kyseessä todella on pysyvä synnynnäinen hypotyreoosi eikä ohimenevä tilanne. Hoitotauon pituus on kolme viikkoa, joista kahdella ensimmäisellä käytetään lyhytvaikutteista T3:a. Hoitotauon jälkeen mitataan veren TSH- ja T4v -pitoisuudet. Diagnoosia voi käytännössä pitää varmana, jos vastasyntyneenä TSH-pitoisuus on ollut huomattavan korkea ja T4v matala ja hoidon aikana TSH on pyrkinyt nousemaan.

Hoito toteutetaan pelkällä levotyrokseenillä (LT4). On tutkittu myös levotyrokseenin sekä trijodityroniinin yhdistelmähoitoa (LT4 + T3). Siegmund ja työtoverit (2004) tutkivat eroja pelkän levotyrokseenihoidon ja yhdistelmähoito välillä yleisesti hypotyreoosissa etiologiasta riippumatta. Tutkimuksessa ilmeni, että yhdistelmähoito ei paranna mielialaa tai kognitiivista suoriutumista verrattuna monoterapiaan. Sen sijaan todettiin,

että yhdistelmähoidolla oli suurempi riski subkliiniseen hypertyreoosiin, joka alensi potilaiden hyvinvointia.

Cassio ja työtoverit (2003) tutkivat samaa asiaa synnyynnäistä hypotyreoosia sairastavilla. Tässä tutkimuksessa aloitettiin hoito heti ensimmäisten elinpäivien aikana joko pelkällä levotyrokseenilla tai LT4 + T3 -yhdistelmähoidolla. Tutkimuksessa yhdistelmähoito ei tuonut minkäänlaisia etuja verrattuna monoterapiaan, eli tulos oli samanlainen kuin Siegmundin ja työtovereiden (2004) tutkimuksessa. Cassion ja työtovereiden (2003) tutkimuksessa ei tosin todettu kombinaatiohoidon tuovan mukaan haittoja, kuten Siegmund ja työtoverit (2004) totesivat. Kaiken kaikkiaan yhdistelmähoidolla ei ole todettu olevan mitään hyötyä levotyrokseenimonoterapiaan verrattuna.

Levotyrokseenin aloituksesta on käyty vilkasta keskustelua ja asiasta on tehty useita tutkimuksia ympäri maailmaa. Yhteisymmärrykseen on päästy siitä, että hoito tulee aloittaa mahdollisimman varhain syntymän jälkeen, jotta on parhaat mahdollisuudet normaalille kasvulle ja kehitykselle. Sen sijaan aloitusannoksen suuruudesta ei ole täysin päästy konsensukseen.

Dubuis ja työtoverit (1996) vertasivat vaikeaa ja lievää synnyynnäistä hypotyreoosia sairastavia keskenään. Erotus lievemmän ja vaikeamman tautimuodon välillä tehtiin diagnoosihetken polven epifyysin pinta-alan mukaan. He olivat aiemmassa tutkimuksessaan todenneet, että vaikeaa synnyynnäistä hypotyreoosia sairastavat potilaat kärsivät kliinisesti merkittävistä älyllisen kehityksen ongelmista, kun hoito oli aloitettu viiden viikon iässä LT4-annoksella 6 µg/kg/vrk. Lievempää tautimuotoa sairastavia potilaita ei voitu älyllisen kehityksen suhteen erottaa verrokeista, kun tyrokseenihoito oli aloitettu samalla annoksella ja samassa iässä. 1996 suorittamassaan tutkimuksessa he vertasivat suurempaa annosta (mediaani 11,6 µg/kg/vrk) ja aikaisemmin aloitetun hoidon saaneita (mediaani 14 vrk syntymästä) vakavasta taudista kärsiviä lievemmästä muodosta kärsiviin. Tämän tutkimuksen mukaan aikaisempi hoidon aloitus suuremmalla annoksella on tehokas älyllisen kehityksen viivästyksen estämisessä.

Tuhan ja työtoverit (2016) puolestaan vertasivat kolmea eri LT4-annostusta keskenään. Matalin annos oli 6-9,9 µg/kg/vrk, keskimäinen annos 10-11,9 µg/kg/vrk

ja korkein annos 12-17 µg/kg/vrk. Tutkimuksessa todettiin, että ylihoidon riski ensimmäisen kuukauden aikana hoidon alusta on suurempi potilailla, joita hoidettiin suurimmalla annoksella. Ylihoidon määritelmänä oli plasman T4v-pitoisuuden viitealueen yläarvon ylittäminen. Kuitenkin vain viidellä potilaalla tutkimuksessa oli kliinisiä oireita ylihoidosta, kahdella takykardiaa ja kolmella ärtyisyyttä. Tutkimuksen tulokseksi esitettiin, että koska suurinta annosta saaneiden riski ylihoidolle oli suurempi kuin muilla, tulee kilpirauhasen toimintakokeita tehdä jo hoidon ensimmäisen kuukauden aikana.

Bongers-Schokking ja työtoverit (2013) tutkivat älyllistä kehitystä sekä ali- ja ylihoidon vaikutusta eri ikäisillä. Ali- ja ylihoito määriteltiin biokemiallisesti. Ikäluokiksi oli valittu 1,8-vuotiaat, 6-vuotiaat ja 11-vuotiaat ja kaikille käytettiin siihen ikäluokkaan sopivaa älyllistä kehitystä mittaavia testiä. Tutkimuksessa todettiin, että ylihoito elämän kahden ensimmäisen vuoden aikana johtaa alentuneeseen älylliseen kehitykseen 11 vuoden iässä. Nopea TSH normalisaatio hoidon alusta johti keskiarvon ylittäviin kehitystä mittaaviin tuloksiin nuorena, mutta ei enää 11-vuotiaana. Alihoidolla ei todettu olevan älykkyyttä alentavaa vaikutusta. Tutkimuksessa tuotiin esiin, että kenties aikainen hypotyreoosi ei olekaan niin vahingollista kuin aiemmin on ajateltu. Kuitenkin on selvää, että vakava alihoito on aiempien tutkimusten perusteella vahingollista keskushermostolle. Tässäkin tutkimuksessa todettiin, että suuremmalla aloitusannoksella on suurempi riski aiheuttaa ylihoitoa alkuvaiheessa. Van Vliet & Deladoëy (2014) ottivat taas tutkimuksessaan kantaa biokemiallisesti määritettyyn ylihoitoon. He totesivat, että biokemiallisesti määritetty hypertyroksinemia hoidon aikana ei kuitenkaan tarkoita kliinistä hypertyreoosia.

Kempers ja työtoverit (2006) tutkivat hoidon aloitusajankohdan ja sairauden vaikeusasteen merkitystä vaikutusta älykkyyteen ja motoriseen kehitykseen. Tutkimuksessa tultiin tulokseen, että synnynnäisen hypotyreoosin vaikeusaste vaikuttaa älykkyyteen sekä motoriseen kehitykseen, mutta aloitusajankohta ei. Tutkimuksessa aloitusajankohdan mediaani-ikä oli 28 vrk. Tutkimuksessa myös todettiin, että älykkyyden ja motorisen lahjakkuuden heikkous jatkuvat aikuisuudessakin. Tässä tutkimuksessa tosin aloitettiin keskimäärin hyvin myöhään hoito ja pienemmillä annoksilla kuin nykyään suositeltu, joten tulos ei välttämättä suoraan kerro todellista tilannetta nykypäivän hoidon tehosta.

Uyttendaele ja työtoverit (2016) totesivat, että lapset, joiden hoito aloitettiin keskimäärin annoksella 11,6 µg/kg/vrk ja joiden mediaani-ikä aloitushetkenä oli 11 vrk, kasvoivat ja kehittyivät ala-asteikäisinä kuten terveet verrokkit. Aloitusannos tässä on siis pienempi kuin edellä mainituissa tutkimuksissa suurin annos.

Ng ja työtovereiden (2009) tekemä Cochrane-katsaus totesi, että tuolloin oli vain yksi randomisoitu kontrolloitu koe, joka vertasi suurta ja pientä hormonikorvaushoitoa keskenään ja tämän tutkimuksen perusteella ei varmuudella voi sanoa, että suurempi annostus olisi parempi kuin pienempi. Samaan tulokseen tuli myös Hrytsiukin ja työtovereiden (2002) systemaattinen katsausartikkeli, jossa vertailtiin matalaa annosta (5-10 µg/kg/vrk) ja suurta annosta (10-15 µg/kg/vrk).

Salerno ja työtoverit (2001) tutkivat CH:n vaikutusta pituuteen ja seksuaaliseen kehitykseen. Potilaat oli seulottu vauvoina ja seuranta suoritettiin 17 +/- 0,5 vuoden ikään asti. Keskimääräinen aloitusannos levotyrokseen oli 7 µg/kg/vrk ja aloitusikä 25 päivää. Tutkimuksessa näiden potilaiden seksuaalinen kehitys, pituuskasvu ja aikuispituus olivat normaalit. Keskimääräinen aikuispituus tutkimuksen potilailla oli 0,1 +/- 1,1 SDS. Suurin tekijä, joka vaikutti tutkimuspotilaiden pituuteen oli perinnöllinen kasvupotentiaali. LT4-aloitusannoksen, CH:n vaikeusasteen tai CH:n etiologian ei todettu merkitsevästi vaikuttavan aikuispituuteen. Murrosiän alkamisajankohtaan ja kehitykseen eivät CH:n etiologia, vakavuus tai hoidon aloitusajankohta vaikuttaneet. Sen sijaan tytöillä, joiden LT4-aloitusannos oli >8 µg/kg/vrk alkoi murrosikä aiemmin kuin pienemmällä annoksella hoidetuilla. Aikuispituus oli kuitenkin molemmilla ryhmillä samankaltainen.

Soliman ja työtoverit (2012) tutkivat myös kasvutaipumusta ja neurologista kehitystä CH:ta sairastavilla lapsilla. He tulivat samankaltaiseen tulokseen kuin aiemmatkin tutkimukset, eli seulonta ja tehokas hoito takaavat normaalin neurologisen kehityksen ja pituuskasvun.

ESPE:n (European Society of Paediatric Endocrinology) konsensuksen mukaan LT4-hoito tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti ja viimeistään 14 vrk ikäisenä. Sopiva aloitusannos on 10-15 µg/kg/vrk. (Léger ja työtoverit 2014). Suomessa yleisenä ohjeistuksena on aloittaa alle 4 kg painaville annoksella 37,5 µg/vrk, jolloin kilogrammakohdaksi annokseksi tulee vähintään 9,3 µg/kg. Yli 4 kg painaville aloitusannos on ohjenuoran mukaan 43,75 µg/vrk, eli vähintään 10,9 µg/kg/vrk.

Keskosina syntyneille aloitusannos on vielä pienempi kuin < 4 kg yleisesti ohjeistettu annos. Myös lapsen TSH ja T4v arvoilla voi olla vaikutusta aloitusannokseen.

## 2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää TYKS:ssa 2000-2014 vuosina syntyneiden CH:ta sairastavien lasten:

- LT4-annostus painoon nähden 5 v ikään asti
- TSH- ja T4v-arvot 5 v ikään asti
- pituuskasvu 5 v ikään asti
- painon kehitys 5 v ikään asti
- päänympäryksen kasvu ensimmäisen vuoden aikana
- yli-/alihoidon oireet
- hoitotauon pituus ja laboratorioarvojen muutos hoitotauolla

## 3 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 3.1 Potilaat

Potilasmateriaalina tutkimuksessa olivat kaikki 2000-2014 välillä TYKS:ssä syntyneet synnynnäistä hypotyreoosia sairastavat lapset. Potilaat haettiin ICD10-diagnoosikoodin E03.1 mukaan.

Yhteensä lapsia syntyi TYKS:ssä tuona aikana 69 696, mutta näistä luvuista puuttuvat vuosina 2000-2003 Vakka-Suomen ja Loimaan aluesairaaloissa terveinä syntyneet vauvat, joita arvion mukaan näiden neljän vuoden aikana on n. 2800. Vuodesta 2004 mukana on myös näiden kahden kaupungin vastasyntyneet.

Yhteensä primaaria synnynnäistä hypotyreoosia sairastavia lapsia löytyi vuosien 2000-2014 välillä 28. Potilaista kerättiin seuraavat tiedot sairaskertomusten, Weblab-laboratorio-ohjelman ja Pediator-kasvukäyräohjelmiston avulla: syntymämitat, raskaudenkesto, sukupuoli, Apgar-pisteet, äidin ikä, napaveren TSH, T4 ja T4v, varmistusnäytteiden seerumista TSH ja T4v, tyrokksiiniannostelu läpi lapsuusiän, TSH ja T4v –arvot läpi lapsuusiän, pituus, pituus-SD, paino, pituuspaino (painoprosentti) ja päänympäryys.

Potilas nro 28 diagnosoitiin laboratoriovirheen vuoksi vasta kolmen kuukauden iässä, jonka vuoksi tästä potilaasta käytettiin vain alkumittoja tutkimuksessa mukana. Potilas

nro 27 syntyi raskausviikolla 28 + 3, jonka vuoksi häntä ei otettu mukaan alkutilanteen painon ja pituuden keskiarvoihin ja muihin arvoihin. Potilaiden syntymätiedot on esitetty taulukossa 2.

Tutkimus suoritettiin retrospektiivisesti, eli käytävissä oli vain aiemmin sairaskertomukseen kirjatut tiedot. Lukujen analysointiin käytettiin Microsoft Exceliä.

Taulukko 2. Potilaiden syntymätiedot. Sukupuolella 1=poika, 2=tyttö.

potilas	sukupuoli	pituus (cm)	paino (kg)	päännympärys (cm)	Apqar 1min	Apqar 5min	Apqar 10-15min	raskauden kesto (d +/- h40)	uS-TSH (mU/l)	uS-T4v (pmol/l)
1	2	50	4,06	36,5	9	9	9	-5	110	15,0
2	2	53,3	4,31		6	8	8	15	280	4,5
3	2	53	3,95	35	6	7	8	6	410	7,2
4	2	53	3,84	35,5	9	9	9	-1	260	5,4
5	2	48	2,95	34	6	7	7	-25	490	6,5
6	2	52	3,37	37	3	9	9	12	71	9,2
7	2	48	3,03	33	8	9	9	1	88	10,8
8	1	46	2,87	31,5	9	9	8	-12	200	15,7
9	1	53	4,62	37	9	8	9	12	670	12
10	2	52	3,52	36	9	9	9	16	350	6,4
11	1	51	3,6	37	8	9	9	15	240	6,4
12	2	52	4,04	37	7	7	9	15	84	14
13	1	52,5	3,95	36	9	9	10	0	290	5,5
14	2	47	2,24	32	9	9	9	-7	58	12,7
15	2	53	4,31	36	9	9	9	-4	200	6,6
16	1	50	3,22	33,5	9	9	9	1	40	14,5
17	2	52	3,86	37	9	9	9	14	530	9,2
18	1	49	3,25	35,5	9	9	9	2	270	10,9
19	1	48	2,9	33	8	9	9	-2	880	8
20	2	49	3,34	34,5	9	9	9	12	220	10
21	1	50	3,25	35,5	9	9	9	-14	44	13,8
22	2	52	3,95	38	5	8	8	14	370	
23	2	52	3,77	37,5	7	8	8	6	350	6,1
24	2	50	3,7	36	9	9	9	12	280	9,4
25	2	50	3,39	34	8	8	7	-27	380	13,7
26	1	52	3,93	35	8	9	9	20	350	
27	2	34	0,81		5	7	7	-81	>1000	6,2
28	1	51	3,69	38	9	9	9	20		

### 3.2 Kasvun seuranta

Potilaiden kasvua seurattiin Pediator-kasvukäyräohjelmiston avulla. Kasvusta kerättiin seuraavat tiedot: pituus, pituus-SD, paino, pituuspaino ja päänympärys. Tiedot kerättiin painosta ja pituudesta syntymähetkestä lähtien kahden vuoden ikään asti kolmen kuukauden välein ja kahdesta vuodesta viiden vuoden ikään asti kuuden kuukauden välein. Nämä iät ovat myös ne, jolloin potilaat yleensä käyvät kontrolleissa. Suurimmalla osalla potilaista eivät käynnit osuneet täsmälleen tietyn kuukausimäärän täytyttyä, joten käytettiin lähimpänä kutakin ikäpistettä otettuja arvoja. Lisäksi osalla potilaista ei ollut kaikkia käyntejä.

Pituuskasvussa seurattiin sekä absoluuttista pituutta (cm) että suhteellista pituutta (SD).

Pituus-SD on suhteellinen pituus, joka on iästä ja sukupuolesta riippumaton. Se lasketaan iän ja sukupuolen mukaisen keskipituuden ja keskihajonnan avulla.

Painosta seurattiin absoluuttista painoa (kg) sekä pituuspainoa. Pituuspaino tarkoittaa painon prosentuaalista poikkeamaa pituuden ja sukupuolen mukaisesta keskipainosta.

Tutkimuksessa vertaillaan lähinnä pituus-SD:tä ja pituuspainoa, jolloin voidaan yhdistää tytöt ja pojat. Molemmista laskettiin sekä keskiarvo että keskihajonta (SD). Päänympäryksestä kerättiin tietoa vain ensimmäisen elinvuoden aikana kolmen kuukauden välein.

Keskosena syntyneillä, eli alle 37-viikkoisina syntyneillä, käytettiin painon ja pituuden seurannassa korjattua ikää.

### 3.3 TSH

TSH eli tyreotropiini mitattiin syntymähetkenä napaverestä otetusta verinäytteestä. Seuraava näyte oli kolmen vuorokauden iässä otettu laskimoverinäyte. Tämän jälkeen tutkimuksessa kerättiin potilaiden TSH-pitoisuudet yhden kuukauden iässä, kolmen kuukauden iässä ja siitä eteenpäin kolmen kuukauden välein kahteen ikävuoteen asti. Kahdesta vuodesta viiteen vuoteen asti tiedot kerättiin kuuden kuukauden välein. Tutkimuksessa käytettiin lähinnä kutakin ikäpistettä otettua TSH-arvoa, mikäli ero oli kolmen kuukauden välein tehtävissä mittauksissa enintään kuukauden ja kuuden kuukauden välein tehtävissä mittauksissa enintään kahden kuukauden verran. TSH määritettiin ennen hoitotaukoa ja hoitotauon jälkeen. TSH:n viitealueet esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. iänmukaiset S-TSH viitealueet:

ikä	viitealue (mU/l)
6 pv - 3 kk	0,72 - 11
3 kk - 1 v	0,73 - 8,4
1 v - 6 v	0,7 - 6

Koska TSH:lla on vuorokauden ajasta riippuvainen erityis, on näyte pyritty ottamaan klo 7-10 välillä aamulla. Kuitenkin käytännön syistä (vauvan rytmi, poliklinikka käynnin ajankohta jne.) osa näytteistä on otettu tämän ajan ulkopuolella. Kun levotyroksiini lääkitys on aloitettu, lääke otettiin vasta aamulla otetun verinäytteen jälkeen.

TSH määriteltiin verinäytteistä biologisin menetelmin. Napaveren maksimi TSH-arvo, jonka laboratorio pystyy määrittämään oli 1000 mU/l ja laskimoverestä vastaava oli 100mU/l. TSH:n minimiarvo oli 0,005 mU/l. Keskiarvojen laskemisen vuoksi tuli nämäkin arvot muuntaa absoluuttisiksi arvoiksi. Yli maksimin menevät kerrottiin



kahdella ja alle minimin menevät jaettiin kahdella, jotta saatiin laskuissa käytettävä luku.

TSH-pitoisuuksista laskettiin keskiarvot sekä keskihajonnat eri ikäisille. Tutkittiin myös kuinka usein arvot olivat viitealueilla, niiden alle tai niiden yli.

### 3.4 Vapaa tyroksiini = T4v

Tässä tutkimuksessa seurattiin vapaan tyroksiinin pitoisuutta syntymähetkellä napaverinäytteestä, kolmen vuorokauden iässä (varmistusverinäyte laskimosta), kuukauden iässä, kolmen kuukauden iässä ja siitä eteenpäin kolmen kuukauden välein kahden vuoden ikään asti. Kahdesta vuodesta viiden vuoden ikään asti seurattiin T4v-pitoisuutta kuuden kuukauden välein. Kaikki paitsi syntymähetken verinäyte ovat laskimoverinäytteitä. T4v:n iänmukaiset viitealueet esitetään taulukossa n.

T4v tulee, kuten TSH:kin, ottaa klo 7-10 välillä aamulla ja ennen levotyroksiinin annostelua. Käytännössä tämä ei kuitenkaan aina käytännön syistä ole mahdollista. T4v:n viitealueet iän mukaan esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Vapaan tyroksiinin (T4v) iänmukaiset viitealueet.

ikä	viitealue (pmol/l)
6 pv - 3 kk	11,5 - 28,3
3 kk - 1 v	11,9 - 25,6
1 v - 6 v	12,3 - 22,8

Kuten TSH:ssa, myös T4v:ssä arvo oli aika-ajoin (hoitotauon aikana) määritysmenetelmän mittausalueen alapuolella. Tämä vaihteli ajankohdasta riippuen (< 3 pmol/l tai < 5,2 pmol/l). Nämä arvot jaettiin kahdella, jotta saatiin laskutoimituksissa käytetty absoluuttinen arvo.

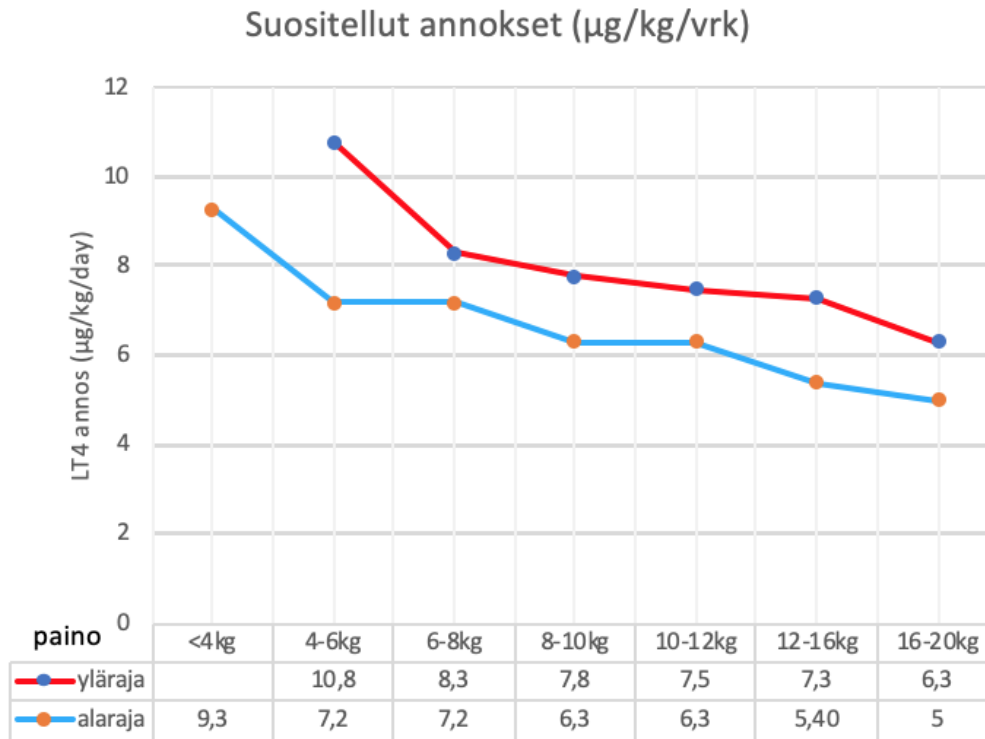
Vapaan tyroksiinin pitoisuuksista laskettiin keskiarvot, keskihajonnat sekä se, kuinka usein arvo on viitealueella, sen yli tai alle.

### 3.5 Levotyroksiiniannos

Hoitona käytettiin levotyroksiinia (LT4) ja annostus kirjattiin yksiköissä µg/kg/vrk. LT4-annoksen kaikki annosmuutokset kirjattiin ja taulukoitiin. Näistä muokattiin iänmukaiset tyroksiiniannokset 0-24 kuukauden iässä 3 kk välein ja 2-5 vuoden iässä 6 kk välein.

Lisäksi seurattiin painonmukaista annostusta ja kuinka hyvin se vastaa yleistä annostusohjetta, joka esitetään kuvassa 2.

Kuva 2. Yleiset suositukset painonmukaiselle tyroksiiniannokselle.



### 3.6 Haittavaikutukset

Potilaiden sairaskertomuksista kerättiin takautuvasti mainintoja mahdollisista haittavaikutuksista tai sivuvaikutuksista, jotka voisivat liittyä tyroksiinilääkehoitoon. Niitä olivat maininnat univaikeuksista, ripulista, ummetuksesta ja keskittymisvaikeuksista/levottomuudesta. Samalla tutkittiin käyntiä edeltävistä laboratorikokeista TSH- ja T4v-arvot ja määritettiin kuinka suurella osalla ne olivat viitealueilla, niiden yli tai niiden ali. Lisäksi maininnat heti LT4-annostuksen jälkeen ilmentyvistä oireista kerättiin, joita oli aineistossa hikoilu ja tärinä/vapina.

## 4 TULOKSET

### 4.1 Yleistä

Potilaita oli yhteensä 28. Kokonaisuudessaan lapsia syntyi vuosina 2000-2014 TYKS:n alueella 69696. Synnyynnäisen hypotyreoosin insidenssi vuosina 2000-2014 oli siis 1/2489, mutta luvuista puuttuivat Vakka-Suomessa ja Loimaalla syntyneet terveet lapset. Vuosina 2004-2014, jolloin myös kaikki Loimaalla ja Vakka-Suomessa syntyneet lapset olivat mukana, syntyi yhteensä 52999 lasta. Tuona ajanjaksona syntyi 23 CH:ta sairastavaa lasta ja insidenssi CH:lle oli 1/2304.

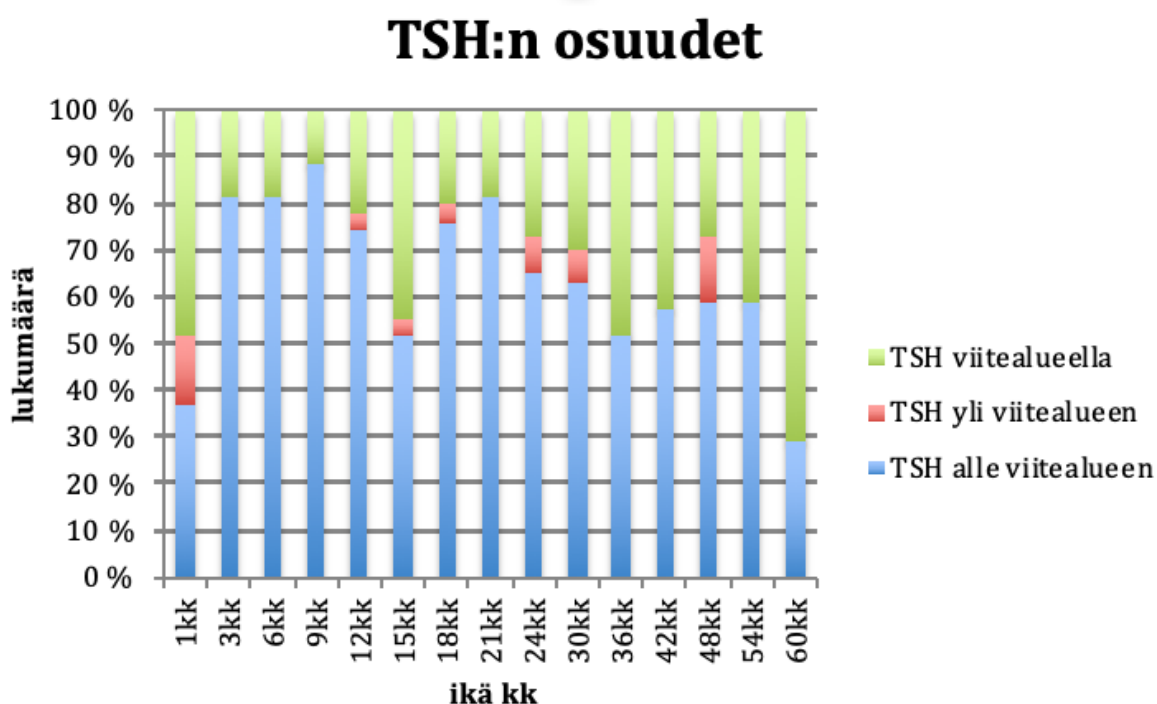
Syntymäpituuden keskiarvo oli 50,7 cm (SD 2,0 cm). Suhteellinen syntymäpituus oli keskimäärin +0,05 SD. Syntymäpainon keskiarvo oli 3,6 kg (SD 0,5 kg). Päänympäryksen keskiarvo oli 35,3 cm (SD 1,8 cm). Apgar-pisteiden keskiarvot olivat 1min: 8, 5min: 9, 15min: 9. Raskauden kesto oli keskimäärin 3,5 vrk yli lasketun ajan (SD 12,7 vrk). Kuusi potilaista syntyi yliaikaisena eli yli 42 raskausviikolla. Potilaista kolme puolestaan syntyi ennenaikaisina eli aikaisemmin kuin raskausviikolla 37. Ennenaikaisista kaksi otettiin syntymäanalyysiin mukaan, nämä olivat syntyneet 36 raskausviikon jälkeen. Kolmatta ennenaikaisena syntynyttä (tapaus 27) ei kuitenkaan otettu syntymämitoissa huomioon, koska potilas syntyi hyvin ennenaikaisena (rv 28 + 3). Potilaista 10 oli poikia ja 18 tyttöjä, eli poikia oli 36 % ja tyttöjä 64 %.

### 4.2 Kilpirauhasarvot

TSH:n viitealueen yläraja on laboratorion riippuen 30-40 mU/l. Tutkimuksen potilaiden TSH:n napaveriarvojen keskiarvo oli 354 mU/l (SD 382 mU/l). Vaihteluväli oli 40 - > 1000 mU/l (yhdellä potilaalla > 1000, joka tutkimusta varten laskettiin olevan 2000). Mikäli ainut potilas, jonka TSH:n napaveriarvo ylitti 1000 mU/l jätettiin laskuista pois, oli keskiarvo 291mU/l (vaihteluväli 40-880mU/l). Kolmen vuorokauden iässä otetun varmistuslaskimoverinäytteen TSH:n keskiarvo oli 190 mU/l (SD 114 mU/l). Levotyroksiinihoito aloitettiin heti varmistusnäytteen oton jälkeen. Seuraava TSH-määritys tehtiin yhden kuukauden iässä, jonka jälkeen niitä jatkettiin kahden vuoden ikään asti kolmen kuukauden välein ja 2-5-vuotiaana kuuden kuukauden välein. Yhden kuukauden iässä keskiarvo oli 7,3 mU/l (SD 15,5 mU/l). Keskimääräisesti siis arvo oli jo iänmukaisella viitealueella yhden kuukauden iässä.

TSH-arvoista laskettiin iänmukaisella viitealueella olevin arvojen osuudet (kuva 3). Yhden kuukauden iässä vain 15 % lapsista TSH oli enää yli viitealueen, sen sijaan 48 % TSH oli viitealueella ja 37 % alle viitealueen. Tämän jälkeen 4,5 vuoden ikään saakka yli 50%:lla potilaista TSH oli alle iänmukaisen viitealueen. 5-vuotiaana, johon ikään tämän tutkimuksen potilaiden seuranta lopetettiin, puolestaan 71 %:lla potilaista TSH oli viitealueella. Kokonaisuudessaan viiden vuoden seurantajaksoilla 3,7%:ssa määrytyksistä TSH ylitti iänmukaisen viitealueen ja vastaavasti alitti iänmukaisen viitealueen 63,8 %:ssa määrytyksistä ja oli viitealueella 32,5 %:ssa määrytyksistä.

Kuva 3. TSH:n osuudet: viitealueella, sen yli tai alle.

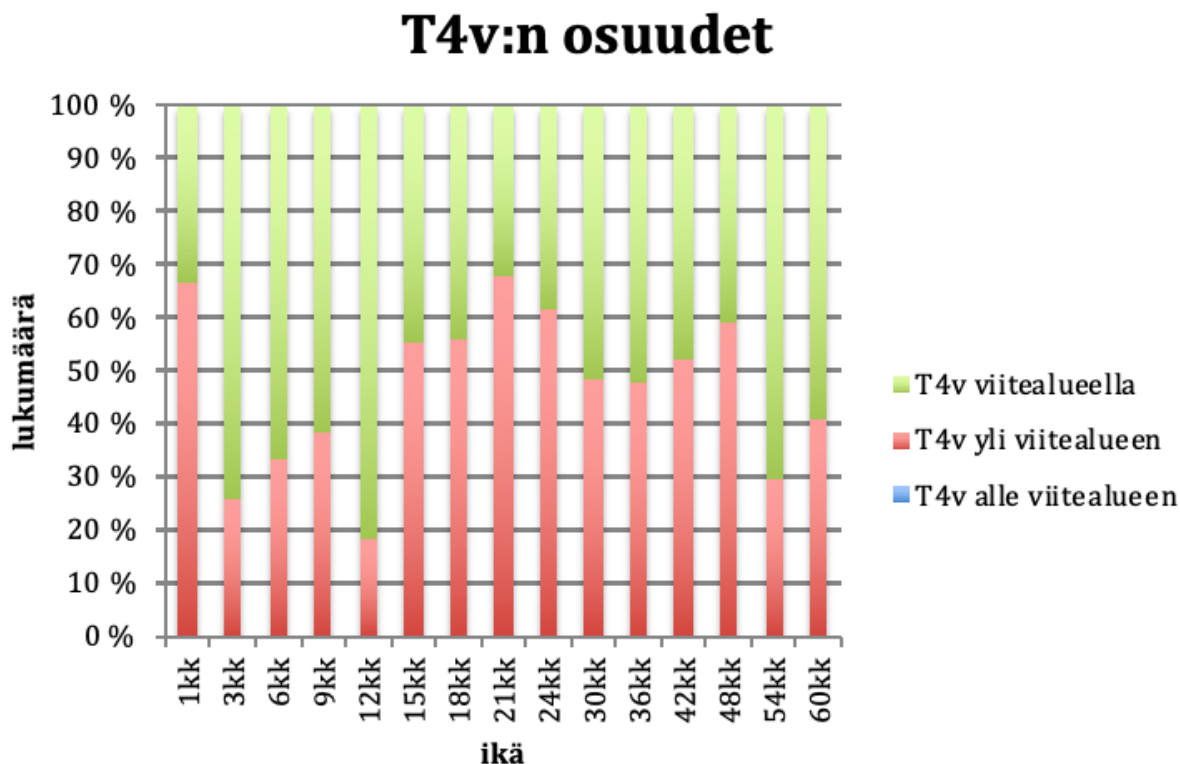


Napaverinäytteen T4v:n keskiarvo oli 11,3 pmol/l (SD 8,6 pmol/l). Kolmen vuorokauden ikäisenä laskimoveren T4v:n keskiarvo oli 10,3 pmol/l (SD 6,6 pmol/l). T4v:n keskiarvo oli yhden kuukauden iässä 31,4 pmol/l (SD 8,0 pmol/l). Tämä keskiarvo on jo yli iänmukaisen T4v:n viitealueen ylärajan. Yhdelläkään potilaalla ei T4v enää kuukauden iässä ollut alle viitealueen. Sen sijaan 66,7 %:lla yhden kuukauden iässä T4v oli yli viitealueen ja 33,3 %:lla viitealueella.

T4v ei yhdelläkään potilaalla laskenut alle viitealueen (lukuun ottamatta hoitotaukoa). Sen sijaan T4v-arvo ylitti joillain potilailla seurannan aikana viitealueen. Viitealueella pysymisestä tai sen ylittymisestä laskettiin prosentuaaliset osuudet myös T4v:n kanssa kuten TSH:nkin kanssa. Koko seurantajakson aikana T4v oli iänmukaisella

viitealueella 53 %:ssa määrytyksistä ja yli viitealueen 47 %:ssa määrytyksistä. länmukaiset osuudet on esitetty kuvassa 4.

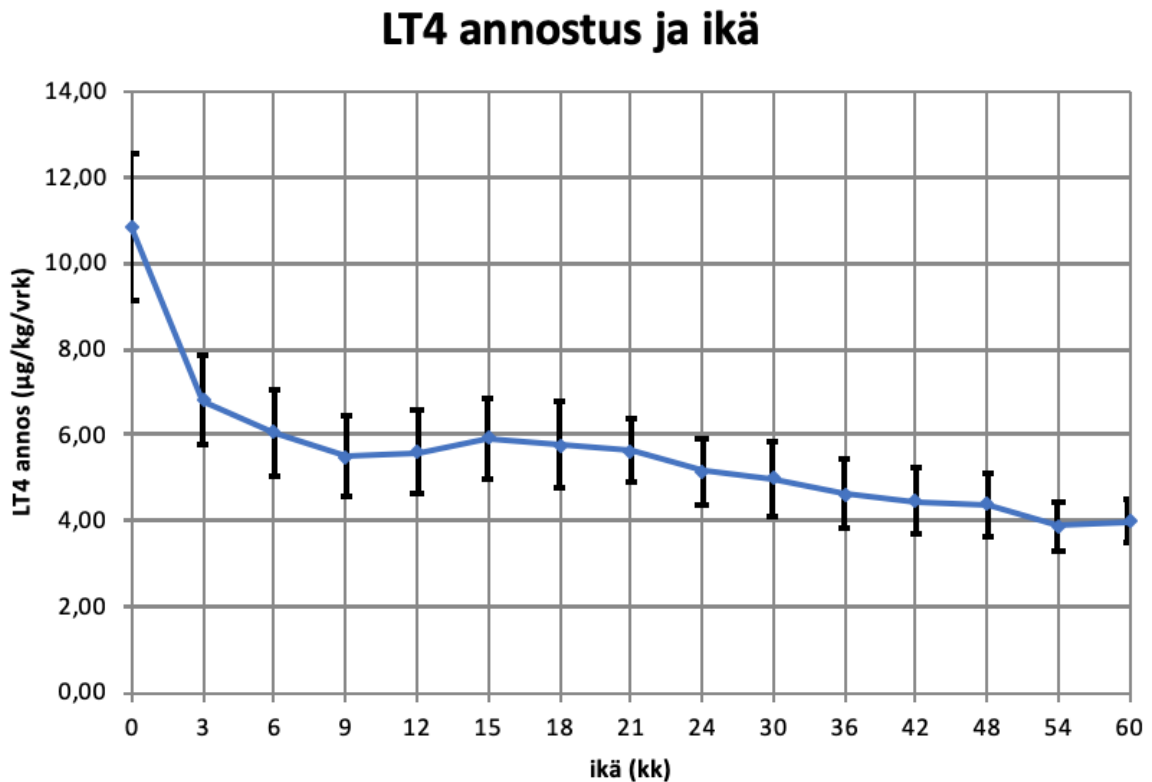
Kuva 4. T4v:n osuudet iän mukaan: viitealueella, sen yli tai alle.



### 4.3 Tyroksiiniannostelu

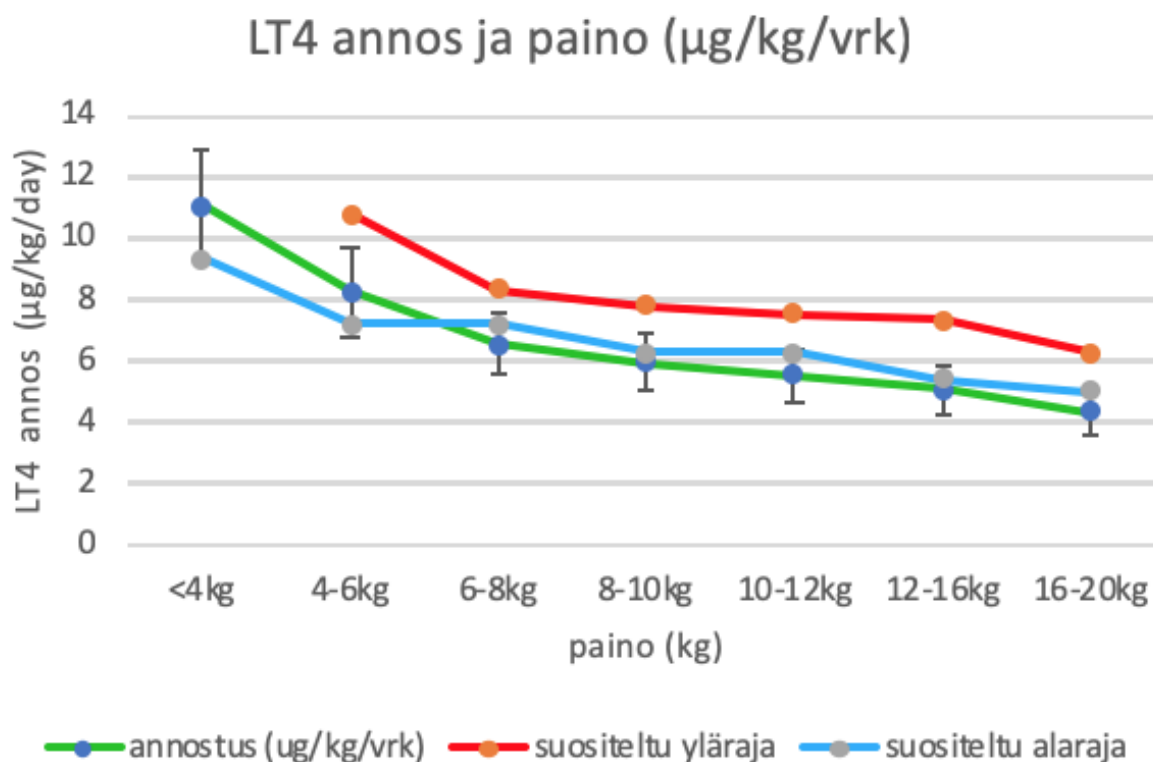
Levotyroksiinin (LT4) aloitusannos 3vrk iässä oli keskimäärin 10,9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$  (SD 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ). Vaihteluväli oli 8,3-16,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ . Tämän jälkeen seurattiin annostusta kolmen kuukauden välein kaksivuotiaaksi asti ja tämän jälkeen 6 kk välein. Suhteellinen annostus painoon nähden väheni nopeasti, sillä 3 kk iässä LT4:n keskiarvo oli 6,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$  (SD 1,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ). Tästä eteenpäin annostuksessa ei tullut yhtä suuria muutoksia mittauspisteiden välillä mutta se jatkoi hitaasti laskua. Viiden vuoden iässä keskimääräinen annos oli 4,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ . Kuvassa 5 on esitetty levotyroksiiniannostus ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ) iän mukaan.

Kuva 5. länmukainen levotyroksiiniannostus ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ).



Lisäksi levotyroksiiniannostusta verrattiin yleisiin painonmukaisiin suosituksiin 20 kg asti, jotka on esitetty taulukossa 5. Alle 4 kg painavilla keskimääräinen annos (11,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ) oli yli ohjeistuksen alarajan (9,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ). 4-6 kg painavilla lapsilla annostus asettui rajojen väliin. Tämän jälkeen annostus oli koko ajan hieman alle suositellun alarajan. Kuvassa 6 on esitetty tyroksiiniannostus potilailla verrattuna painonmukaisiin suosituksiin.

Kuva 6. Tyroksiiniannostus ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ) potilailla verrattuna yleisiin painonmukaisiin suosituksiin.



#### 4.4 Hoitotauko

Hoitotauko pidettiin keskimäärin 2 v 5 kk iässä (vaihteluväli 2 v-3 v 10 kk). Yhdeksällä potilaalla ei hoitotaukoa tehty lainkaan, koska diagnoosia pidettiin varmana jo ilman sitä. Kaikilla potilailla, joille hoitotauko tehtiin, CH-diagnoosi varmistui.

Ennen hoitotaukoa otetun TSH:n keskiarvo oli 0,53 mU/l (SD 0,7 mU/l). Keskiarvo hoitotauon jälkeen oli 25,8 mU/l (SD 22,3 mU/l). Muutos oli keskimäärin 25,2 mU/l (SD 22,2 mU/l) ja keskimääräinen prosentuaalinen nousu TSH-arvossa oli yli 4800 %.

T4v:n keskiarvo ennen hoitotaukoa oli 23,5 pmol/l (SD 3,6 pmol/l) ja hoitotauon jälkeen 3,3 pmol/l (SD 3,8 pmol/l). Muutos oli keskimäärin -20,2 pmol/l (SD 5,4 pmol/l) eli -85%.

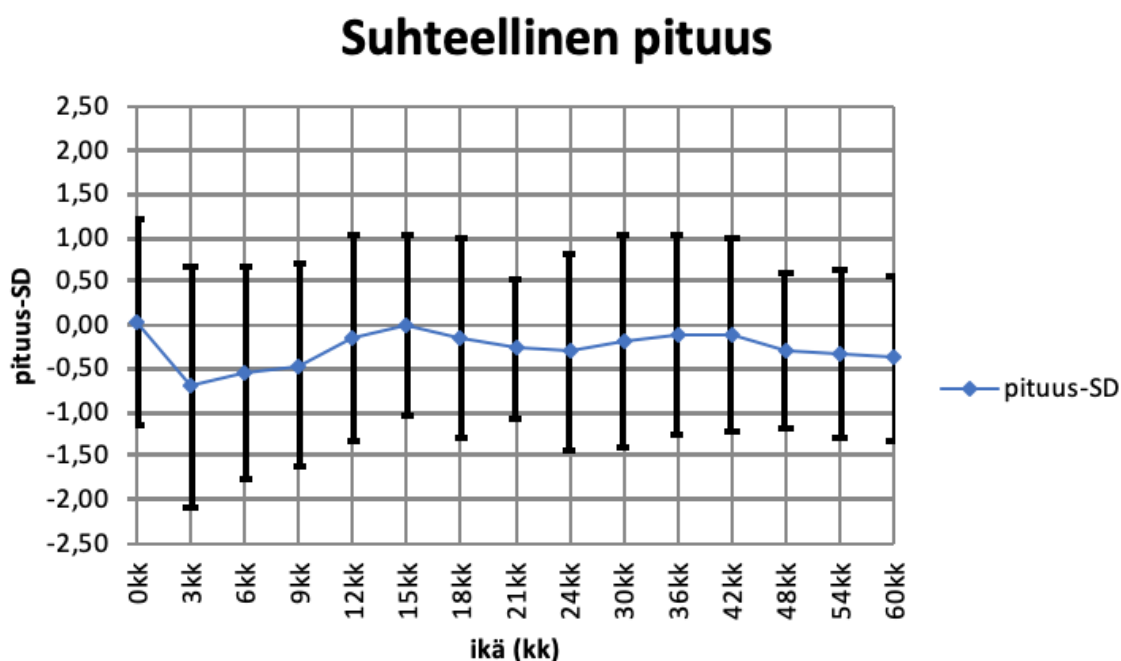
Yhdellä potilaalla TSH nousi vain 3,7 mU/l hoitotauon aikana (0,0025 mU/l  $\rightarrow$  3,7 mU/l), mutta samalla T4v laski 19,6 pmol/l (22,5 pmol/l  $\rightarrow$  2,9 pmol/l). Toisella potilaalla TSH-nousu oli vielä vähäisempi, vain 1,4 mU/l (0,008 mU/l  $\rightarrow$  1,4 mU/l) mutta tälläkin potilaalla oli selvä T4v lasku, 27,9 pmol/l (29,4 pmol/l  $\rightarrow$  1,5 pmol/l). Yhdellä potilaalla

oli huomattavan suuri TSH-nousu hoitotauon aikana, 79,9 mU/l (0,88 mU/l → 80 mU/l). Samalla T4v laski 22,3 pmol/l (25,6 pmol/l → 3,1 pmol/l).

#### 4.5 Kasvu

Potilaiden kasvua seurattiin suhteellisen pituuden (pituus-SD) avulla. Potilaat kasvoivat viiden vuoden seurantajakson aikana +0,05 SD - -0,7 SD:n välillä. Pituus-SD:n keskiarvo koko seuranta-ajalla oli -0,26 SD. Pituuskasvu on esitetty kuvassa 7. Potilasta nro 28 ei otettu mukaan painon ja pituuden seurantaan, koska hänet diagnosoitiin vasta kolmen kuukauden iässä.

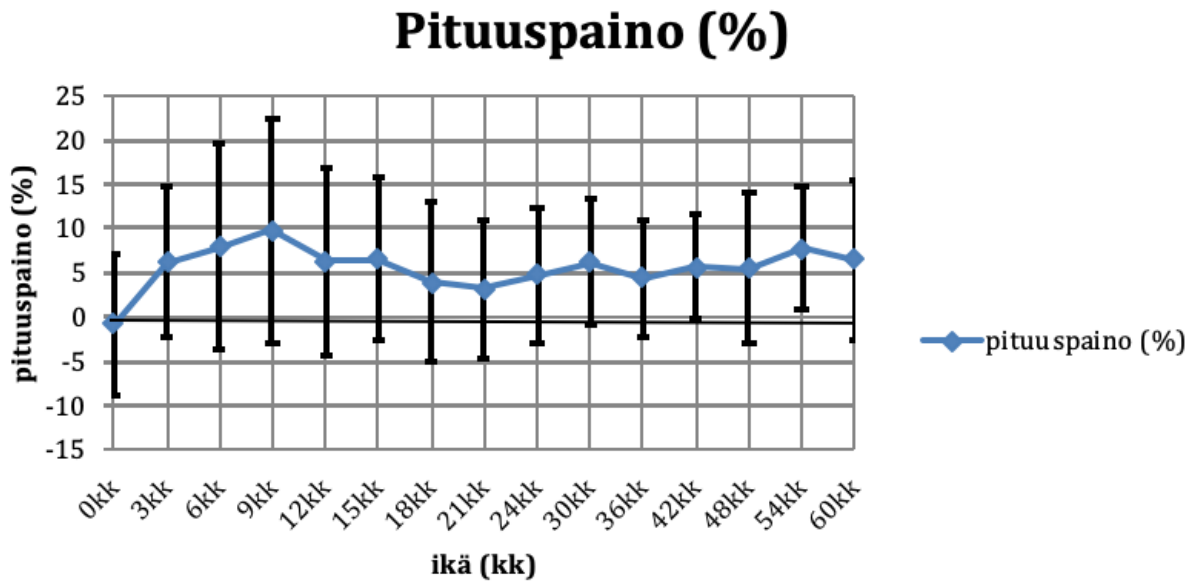
Kuva 7. Keskimääräinen pituuskasvu CH-potilailla viiden vuoden seurantajakson aikana.



Potilaiden keskimääräinen pituuspaino syntyessä oli -0,72%. Tämän jälkeen potilaiden paino nousi. Pituuspainon keskiarvo koko seuranta-ajalta oli +5,7%. Kuvassa 8 on esitelty pituuspaino iän mukaan.

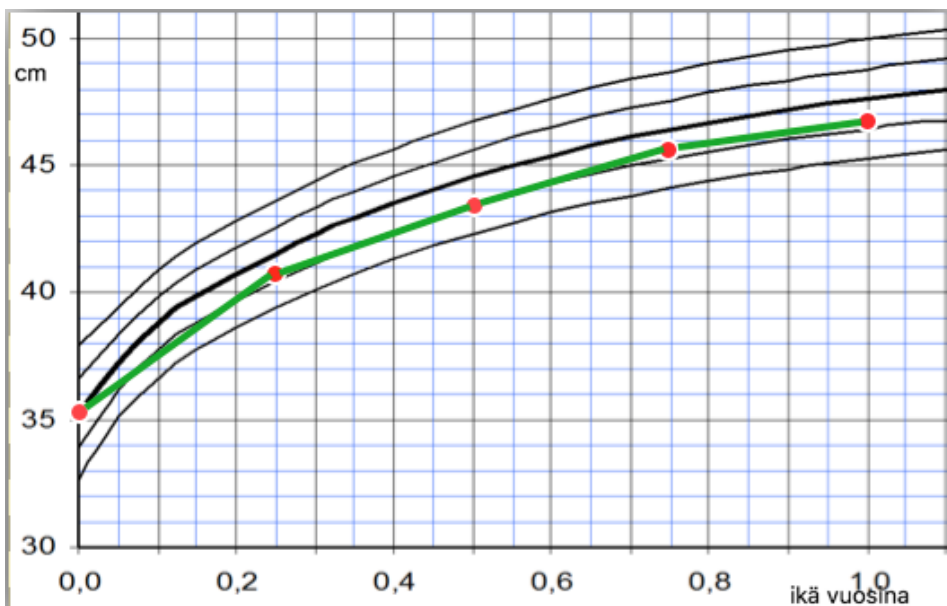


Kuva 8. länmukainen pituuspainon kehitys.



Päännympärystä seurattiin ensimmäisen vuoden ajan kolmen kuukauden välein. Syntyessä päännympäryys oli keskiarvoltaan 35,3 cm (SD 1,75 cm). Tämän jälkeen potilaiden päännympäryksen keskiarvo kasvoi tasaisesti  $-1$  SD käyrän tuntumassa. Kuva 9 esittää päännympäryksien keskiarvon kehityksen Pediator-ohjelman päännympäryskasvukäyrällä.

Kuva 9. Päännympäryksen kehitys ensimmäisen vuoden aikana 3kk välein, keskiarvo potilaista.



#### 4.6 Haittavaikutukset

Kahdella potilaalla oli selvästi suoraan LT4-annosnostoon liittyviä oireita, jotka tulivat ilmi lähes heti annosnoston jälkeen. Toisella potilaalla oli tärinää jaloissa ja käsissä annosnostoihin liittyen, joka kuitenkin meni ohi kun potilas tottui annokseen. Tällä potilaalla oli sairaskertomuksissa maininta, että annosmuutokset vaikuttavat selkeästi vointiin, jonka vuoksi pienet muutokset annoksiin kerrallaan ovat tarpeeseen. Toisella potilaista oli kerran maininta tärinästä käsissä heti annosnoston jälkeen, jonka vuoksi potilaan annosta laskettiin heti edeltävään annostukseen. Tällä potilaalla oli myös havaittu kotona hikoilua, joka jäi pois kun pidettiin muutaman päivän tauko lääkityksessä ja kun annosta laskettiin. Tällä potilaalla hoitotauon aikana CH-diagnoosi varmistui, mutta potilaan vointi oli subjektiivisesti parempi kuin lääkityksen aikana, joten annostusta vähennettiin tämän vuoksi.

Muita mainintoja epäillyistä haittavaikutuksista lääkitykselle oli 18 potilaalla. Näistä potilaista viidellä oli useampia kuin yksi epäilty haittavaikutus – kolmella potilaalla 2 ja kahdella potilaalla 3. Kuvassa 10 on esitetty haittavaikutuksista kärsivien potilaiden osuudet kaikista potilaista.

Univaikeuksia oli sairaskertomuksissa mainittu yhdellätoista potilaalla, joka on 40,7 % potilaista. Näistä potilaista 82 %:lla TSH-pitoisuus oli alle viitealueen ja 18 %:lla se oli viitealueella. T4v oli 64 %:lla yli viitealueen ja 36 %:lla se oli viitealueella. Kuudella potilaalla levotyrokseeniannosta laskettiin ja näistä viidellä T4v oli yli viitealueen. Vain yhdellä potilaalla, jolla annosta laskettiin, T4v oli iänmukaisella viitealueella.

Neljällä potilaalla (14,8 %) oli maininta ripulista. Näistä kaikilla TSH oli alle viitealueen, 75 %:lla T4v oli yli viitealueen ja 25 %:lla T4v oli viitealueella. Yhdellä potilaalla annosta laskettiin. Hänellä T4v oli yli viitealueen.

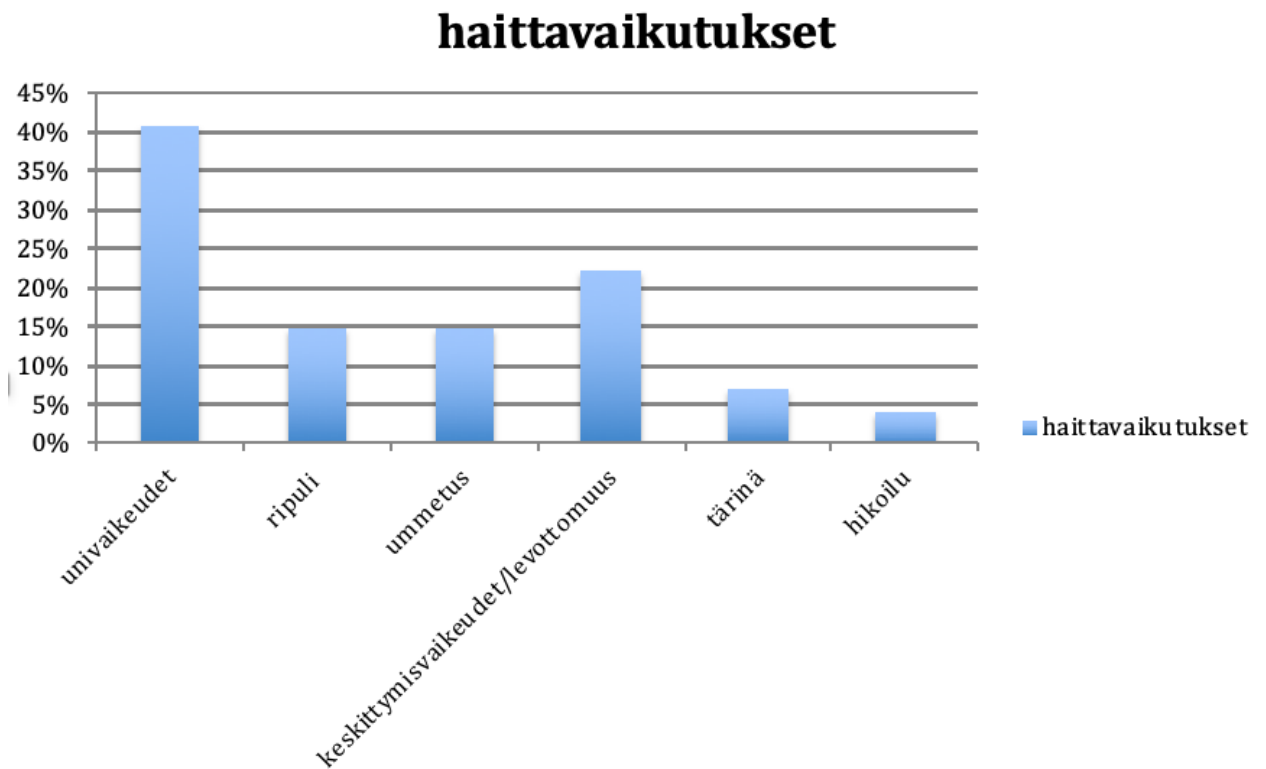
Neljällä potilaalla oli sairaskertomuksen mukaan ummetusta. Heistä puolella TSH oli alle viitealueen ja puolella viitealueella. 75 %:lla T4v oli yli viitealueen ja 25 %:lla viitealueella. Yhdellä potilaalla nostettiin levotyrokseeniannosta sillä käynnillä, jolloin maininta ummetuksesta oli. Muilla ei muutettu lääkeannosta.

Keskittymisvaikeuksia/levottomuutta oli kuudella potilaalla (22,2 %). Näistä 83 %:lla TSH oli alle viitealueen ja 17 %:lla viitealueella. Puolella näistä potilaista T4v oli yli viitealueen ja puolella oli viitealueella. Kolmella potilaalla annosta laskettiin ja heillä kaikilla T4v oli yli viitealueen.

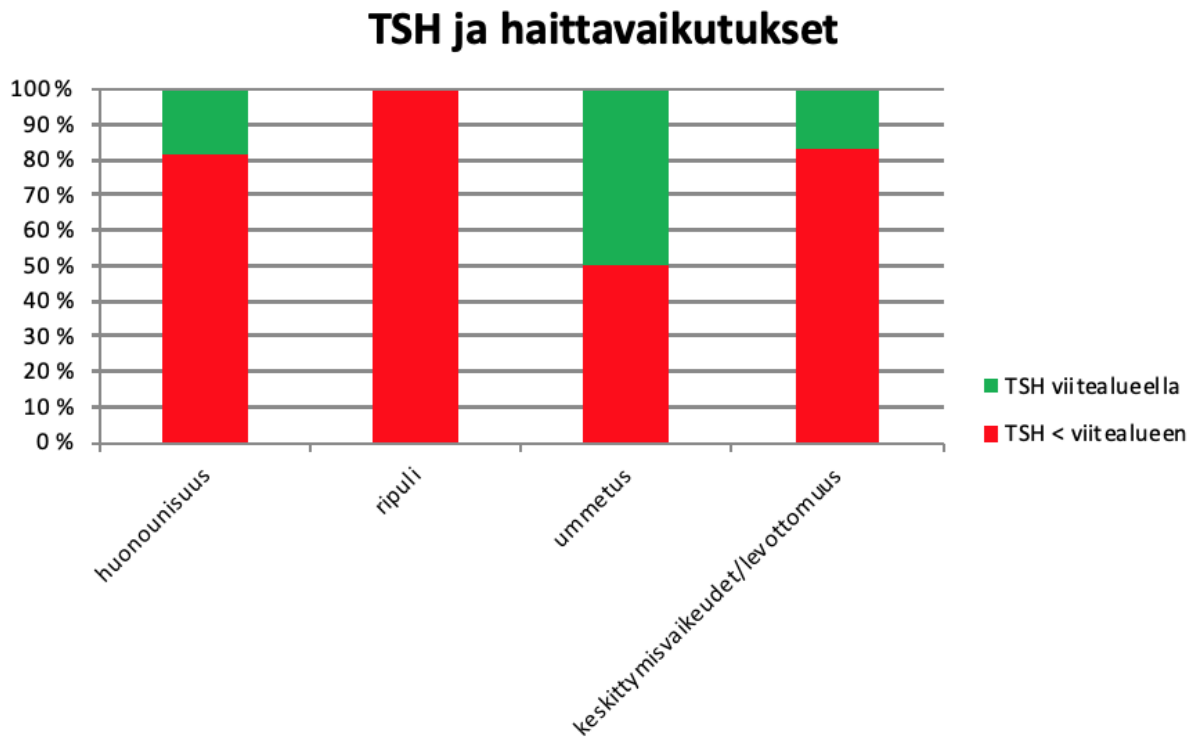
Kuvat 11 ja 12 esittävät TSH:n ja T4v:n suhde viitealueeseen prosentteina jokaista haittavaikutusta kohden.

Kokonaisuudessaan vain viidellä potilaalla näistä kahdeksastatoista oli teksteissä maininta, että annostusta olisi laskettu nimenomaan haittavaikutusten vuoksi.

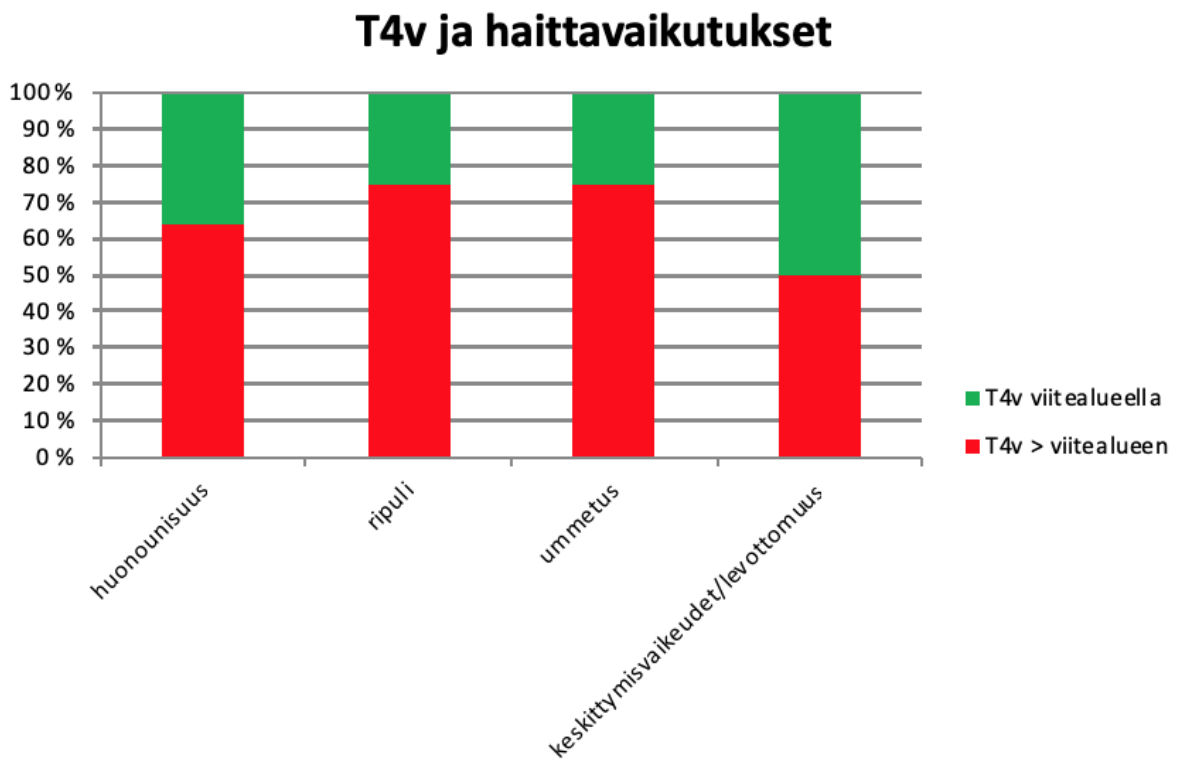
Kuva 10. Epäillyt haittavaikutukset ja niistä kärsivien potilaiden prosentuaaliset osuudet koko tutkimuksen otoksesta.



Kuva 11. TSH:n osuus viitealueesta epäiltyjen haittavaikutusten aikana.



Kuva 12. T4v:n osuus viitealueesta epäiltyjen haittavaikutusten aikana.



#### 4.7 Muut sairaudet/anomaliat

Potilaista yhdellä oli Downin syndrooma ja yhdellä epilepsia. Yhdellä potilaalla oli suvussa äidillä synnynnäinen hypotyreoosi ja saman potilaan suvussa oli enemmänkin hypotyreoosia ja muita kilpirauhassairauksia. Potilaista kolmella oli suvussa jotain muuta kilpirauhassairautta kuin synnynnäistä hypotyreoosia.

### 5 POHDINTA

Primaarisen synnynnäisen hypotyreoosin esiintyvyydeksi saatiin TYKS:n alueella 1/2489 vuosina 2000-2014. Tästä kuitenkin puuttuivat kahdessa lähikaupungissa syntyneet terveet lapset. Vuosina 2004-2014, jolloin näiden kahden kaupungin lapset olivat myös mukana, esiintyvyys oli 1/2304. Esiintyvyydeksi on maailmalla esitetty lukuja 1/2000-1/4000, joten tämän tutkimuksen esiintyvyydsluku sopii hyvin tähän arvioon (Cherella & Wassner 2017).

Aineiston potilaista 64 % oli tyttöjä ja 36 % poikia (18 tyttöä ja 10 poikaa). Aiemmissa tutkimuksissa on esitetty tytöillä olevan noin kaksinkertainen riski poikiin nähden sairastua synnynnäiseen hypotyreoosiin (Medda ja työtoverit 2005). Tämän tutkimuksen suhdeluku tyttöjen ja poikien välillä oli 1,8:1 eli lähes sama kuin muissa tutkimuksissa.

Potilaat syntyivät keskimäärin 3,5 vrk lasketun ajan jälkeen, mutta tätä ei kuitenkaan lasketa vielä varsinaiseksi yliaikaisuudeksi. Yliaikaisuuden on tutkimuksissa todettu olevan riskitekijä synnynnäiselle hypotyreoosille (Medda ja työtoverit 2005). Kuusi potilaistamme (21 %) syntyi yliaikaisena (raskausviikon 42 jälkeen). Kolme potilaistamme (11%) puolestaan syntyi enneaikaisena (ennen raskausviikkoa 37). Suurin osa potilaistamme syntyi täysiaikaisina (68 %).

Aiemmissa tutkimuksissa myös lapsen syntymäkoolla on todettu olevan merkitystä riskiin sairastua synnynnäiseen hypotyreoosiin. Sekä suurikokoisuuden (LGA, large for gestational age) että pienikokoisuuden (SGA, small for gestational age) on eri tutkimuksissa todettu olevan riskitekijä CH:lle. (Waller ja työtoverit, 2000). Tutkimuksessamme potilaiden syntymäpituuden keskiarvo oli 50,7 cm (SD 2,0 cm).

Pituus-SD yksikössä keskiarvo oli +0,05 SD eli potilaat olivat keskimäärin lähes keskimääräisen suomalaisen lapsen mittaisia syntyessään. Vain yksi potilas oli syntyessään pituudeltaan alle -2 SD eikä yksikään ollut yli +2 SD. Syntymäpainon keskiarvo oli 3,6 kg (SD 0,5 kg) ja pituuspainon keskiarvo oli -0,72 % eli potilaat olivat painonkin suhteen keskimäärin lähellä keskimääräistä suomalaista saman pituista lasta. Täysiaikaisena (raskausviikolla 37-42) syntyneillä lapsilla normaali syntymäpaino on 2,5 - 4,5 kg. Tutkimuksen täysiaikaisista lapsista, joita oli yhteensä 19, vain yksi oli yli 4,5 kg (LGA) ja yksi alle 2,5 kg (SGA). LGA- ja SGA-lapsia oli kumpiakin vain 5,3 % kaikista täysiaikaisena syntyneistä lapsista.

Suurin osa tutkimuksen lapsista oli normaalikokoisina ja täysiaikaisina syntyneitä. Tässä tutkimuksessa LGA:lla, SGA:lla tai yli- tai aliaikaisuudella ei siis ollut suurta merkitystä CH:n esiintyvyyteen.

Tyroksiinihoito aloitettiin keskimäärin annoksella 10,9 µg/kg/vrk (vaihteluväli 8,3-16,7 µg/kg/vrk). Keskimääräinen annos on hyvin ESPE:n suosittelemalla annosalueella, joka on 10-15 µg/kg/vrk (Léger ja työtoverit 2014). Vain yhdellä potilaalla aloitusannos oli yli 15 µg/kg/vrk ja vastaavasti seitsemällä aloitusannos oli alle suositellun 10 µg/kg/vrk.

Painonmukaisen levotyroksiiniannostusohjeistukseen verrattuna käytetty tyroksiiniannos oli alle 4 kg:n painoisilla yli ohjeistuksen alarajan ja 6-20 kg:n painoisilla hieman alle suositellun alarajan. Painoon suhteutettuna tyroksiiniannos ei siis ollut ylihoidon puolella vaan ennemminkin hieman suositusta pienempi.

Aloituksen jälkeen painoon suhteutettu levotyroksiiniannos nopeasti pieneni. Kolmen kuukauden iässä keskiarvoannos oli 6,8 ug/kg/vrk. Tämän jälkeen annoksen lasku suhteessa painoon oli maltillisempaa. Hoito aloitettiin suurella annoksella, jonka jälkeen annostus suhteessa painoon pieneni nopeasti. Tämän jälkeen painoon suhteutettu annostus laski pikkuhiljaa. Suurella aloitusannoksella pyrittiin nopeaan T4v:n ja TSH:n normaalistumiseen, mikä potilaillamme toteutuikin.

Napaveren TSH:n viitealueen yläraja on 40 mU/l. Potilaiden napaverinäytteen TSH:n keskiarvo oli 354 mU/l (vaihteluväli 40->1000 mU/l, joka tutkimuksen analyysija varten laskettiin olevan 2000 mU/l). Jos ainut potilas, jolla arvo oli >1000 jätetään pois, oli keskiarvo 291 mU/l (vaihteluväli 40-880mU/l).

Kolmen vuorokauden iässä otettu laskimoverinäyte varmisti potilaiden diagnoosin ja hoito aloitettiin heti sen jälkeen. Jo kuukauden iässä 85 %:lla potilaista TSH oli joko viitealueella tai sen alle. Lähes kaikilla potilailla siis saatiin levotyroksoinihoidolla ensimmäisen kuukauden aikana TSH viitealueelle tai jopa sen alle (37 %:lla).

T4v nousi kaikilla potilailla viitealueelle tai sen yli ensimmäisen kuukauden aikana. Yhden kuukauden iässä 67 %:lla potilaista T4v oli yli iänmukaisen viitealueen ja 33 %:lla viitealueella.

Kaikilla aineiston potilailla T4v nousi siis nopeasti jo ensimmäisen kuukauden aikana normaalialueelle tai jopa sen yli ja TSH vastaavasti normaalistui tai laski alle viitealueen lähes kaikilla potilailla. Tämän suhteen päästiin tavoitteeseen, joka on mahdollisimman nopea tyroksoiniarvojen normaalistuminen (Rastogi & LaFranchi 2010). Kuitenkin herää kysymys, mennäänkö jo ylihoitoon, kun 67 %:lla yhden kuukauden ikäisistä potilaista T4v oli yli viitealueen.

Joissain tutkimuksissa on esitetty, että T4v:n nousu yli viitealueen on ylihoitoa (Bongers-Schokking ja työtoverit 2013). Kuitenkin esimerkiksi Van Vliet ja Deladoëy (2014) ottivat tutkimuksessaan sen kannan, että biokemiallisesti määritetty hypertyroksinemia hoidon aikana ei tarkoita välttämättä kliinistä hypertyreosia. Vain yhdellä potilaalla tutkimuksessamme todettiin olevan univaikeuksia yhden kuukauden iässä. Tällä potilaalla T4v oli koholla ja tyroksoiniannosta laskettiin. Oireilu huomioon ottaen ei tämän tutkimuksen perusteella herännyt kuitenkaan epäilyä, että potilaita ylihoitettaisiin vaikka yhden kuukauden iässä T4v ylittikin 2/3:lla potilaista viitealueen ylärajan.

Kokonaisuudessaan viiden vuoden seurantajakson aikana T4v oli 47 %:ssa määrityksistä yli viitealueen ja 53%:ssa määrityksistä viitealueella. Kertaakaan ei hoidon aloituksen jälkeen, hoitotaukoa lukuunottamatta, löytynyt mittaustulosta, joka olisi ollut alle iänmukaisen viitealueen. Lähes puolessa määrityksistä potilailla siis oli biokemiallinen hypertyroksinemia ja toisaalta alihoidon puolella ei oltu kertaakaan. Sen sijaan TSH oli alle iänmukaisen viitealueen koko seurantajakson aikana 63,8 %:ssa, yli viitealueen 3,7 %:ssa ja viitealueella 32,5 %:ssa määrityksistä.

Kahdella potilaista oli selvä reaktio tyroksoiniannoksen nostoon. Molemmille tuli tärinää käsiin tai jalkoihin tai molempiin. Lisäksi toiselle tuli hikoilua annosnoston jälkeen.

Toisella potilaista (jolla oli vain tärinää) oireilu meni ohitse ja jatkossa nostettiin annostusta varovasti ja pienin muutoksin. Toisella potilaista, jolla oli sekä hikoilua että tärinää, laskettiin annostusta. Tämän potilaan vointi oli myös parempi hoitotauon aikana, vaikka hoitotauko varmensikin potilaan diagnoosin. Hoitotauon jälkeen potilaan LT4-annosta laskettiin. Nämä kaksi tapausta liittyvät selvästi tyroksiiniannoksen nostoon, jonka vuoksi ne voidaan lukea todellisiksi sivuvaikutuksiksi LT4-hoidolle.

Muita mainintoja epäillyistä haitta-/sivuvaikutuksista oli jossain iässä 18 potilaalla (64,3 %). Kuitenkin vain viidellä potilaalla oli teksteissä maininta, että haittavaikutus olisi ollut myötävaikuttamassa tyroksiiniannostuksen muutokseen. Nämä mahdolliset haittavaikutukset (univaikeudet, ripuli, ummetus ja levottomuus) ovat kaikki kuitenkin hyvin epäspesifisiä oireita, jotka voivat johtua useasti eri syystä eivätkä välttämättä liity lainkaan levotyroksiinihoitoon ja hoitotasapainoon. Toinen merkittävä ongelma epäiltyjen sivu-/haittavaikutusten arvioinnissa on se, että tutkimus tehtiin retrospektiivisesti ja sairaskertomusten perusteella. Haittavaikutus tuli ilmi vasta kun potilas tuli kontrollikäynnille iästä riippuen 3-6 kk välein. Haittavaikutuksista tiedetään vain ne, jotka vanhemmat toivat vastaanotoilla ilmi. Samankaltaisia oireita saattoi olla muillakin potilailla, mutta vanhemmat eivät vain tuoneet niitä ilmi vastaanotolla. Laboratoriomääritykset, joita verrattiin mahdollisiin haittavaikutuksiin, olivat aina käyntiä edeltävät laboratoriotulokset. Käynnin ajankohtana oli siis mahdollista, että oireilua ei enää ollut. Jälkikäteen ei pystytä tarkkaan tietämään millaiset T4v- ja TSH-arvot ovat todellisuudessa oireilun aikana. Haitta-/sivuvaikutusten tarkempaa tutkimusta ajatellen olisi olennaista saada spesifit tiedot oireilusta ja sen ajankohdasta ja muista myötävaikuttavista tekijöistä, joista oireilu voisi johtua. TSH- ja T4v-arvot olisi olennaista tutkia juuri oireilun aikana. Ylihoidosta johtuvia oireita olisi syytä selvittää laajemmin kuin tässä tutkimuksessa ja niiden tarkka analysointi vaatisi terveen verrokkiryhmän, joka ei käytä levotyroksiinia.

Potilaat kasvoivat lähellä suomalaisten lasten keskiarvoa koko seuranta-ajan. Pituus-SD:n keskiarvo koko seuranta-aikana oli -0,26 SD ja pituuspainon +5,7 %.

Syntyessä potilaiden pituuspaino oli hyvin lähellä pituuden mukaista keskiarvoa, -0,72 % eli potilaat eivät syntyneet syntymäpituuteen nähden keskimääräisesti suuri- tai pienipainoisina. Syntymän jälkeen paino nousi ja pituuspaino pysyi tasaisesti +4-9,8



%.ssa. Päänympäry potilailla kasvoi tasaisesti  $-1$  SD tuntumassa, joka on keskimääräistä hieman pienempi.

Nopean levotyroksiinihoidon aloituksen ja riittävän annostuksen on aiemmissa tutkimuksissa todettu takaavan normaalin kasvun (Uyttendaele ja työtoverit, 2016). Tämä todettiin myös tässä tutkimuksessamme. Huolimatta CH:sta potilaat olivat sekä painon että pituuden suhteen lähellä keskivertoa suomalaista lasta. Tämä osoittaa, että hormonikorvaushoito TYKS:ssä hoidetuilla lapsilla on riittävä. Pituuspaino on hieman keskimääräistä korkeampi ja potilaat kasvavat pituuden puolesta hyvin lähellä keskiarvoa. Nämä puolestaan osoittavat, että T4v- ja TSH-arvoista huolimatta lapsia ei ylihoidettu.

Kaikilla tutkimuksen potilailla todettiin pysyvä CH. Yhdeksällä potilaalla sairautta pidettiin niin varmana, ettei hoitotaukoa tehty.

Mahdollisia virhelähteitä tutkimuksessamme on edellä mainittujen sivu-/haittavaikutusoireiden analyysin lisäksi tyroksiiniannoksen oikea laskeminen. Osalla potilaista oli ohjeena nostaa tyroksiiniannosta itse kotona, kun tietty paino on saavutettu. Tällöin sairaskertomuksessa ei ole tarkkaa ajankohtaa, milloin annos oli nostettu ja tämä on voinut vaikuttaa tutkimusten iänmukaisten tyroksiiniannosten tuloksiin. Välillä annosta ei välttämättä nostettukaan ja välillä sitä oli nostettu ilman, että sairaskertomuksesta kävi ilmi milloin. Paino- ja pituuskontrollit eivät olleet aina tasakuukausin. Virhemarginaalia tämän suhteen vähensi pituus-SD:n ja pituuspainon käyttö, mikä vähentää tarkan iän merkitystä, koska painoa ja pituutta verrataan muihin samanpituisiin tai tarkalleen saman ikäisiin lapsiin.

Tutkimuksessamme tutkittiin vain CH:ta sairastavien potilaiden kasvua. Älyllistä kehitystä ei tutkimuksessa tutkittu ja tämän suhteen tulisikin tehdä jatkotutkimuksia. Jatkotutkimukset älyllisen kehityksen suhteen myös täydentäisivät tämän tutkimuksen loppupäätelmiä mahdollisesta biokemiallisesta ylihoidosta, joka ei tämän tutkimuksen perusteella näytä vaikuttavan CH-lasten kasvuun.

## 6 LOPPUPÄÄTELMÄT

CH:n esiintyvyys Turun seudulla on noin 1/2304 syntynyttä lasta. CH-lapset, jotka ovat syntyneet TYKS:n alueella 2000-2014, ovat saaneet suositusten mukaisen riittävän aikaisin aloitetun ja riittävällä annoksella toteutetun levotyroksiinihoidon läpi varhaislapsuuden. Aloitusannos oli keskimäärin 10,9 ug/kg/vrk. Tämän jälkeen painonmukainen annostus suositusten mukaisesti laski iän myötä. Tämä levotyroksiinihoito takaa lapsille normaalin kasvun. Potilaiden pituus kasvoi keskimäärin lähes 0 SD käyrällä viiden vuoden seuranta-aikana. Pituuspaino puolestaan oli keskimäärin +6 % eli potilaat olivat keskimäärin hieman painavampia kuin keskimääräinen suomalainen lapsi. T4v määrytyksistä lähes puolet oli yli viitealueen ja TSH-määrytyksistä noin 63% alle viitealueen. Näin ollen biokemiallisesti potilaita ylihoidettiin vaikka kasvun perusteella ei oltu selvästikään ylihoidon tai alihoidon puolella. Tämän takia yritimme tulkita sairaskertomusten perusteella mahdollisia yli-tai alihoidosta kertovia oireita. Oireet ovat hyvin epäspesifisiä. Vain kahdella potilaalla tuli selvä oireilu heti LT4-annostuksen jälkeen ja näistäkin vain toisella laskettiin annostusta oireilun takia. Toinen potilas tottui annokseen. Muista epäspesifisistä haittavaikutuksista kärsivistä lapsista vain viidellä oli teksteissä erikseen maininta, että levotyroksiiniannostusta olisi laskettu haittavaikutusten vuoksi. Oireiden perusteella ei suoraan voida tämän tutkimuksen perusteella sanoa, onko potilailla biokemiallisen ylihoidon lisäksi kliinistä ylihoitoa. CH-lasten älylliseen kehitykseen ei tutkimuksessa pystytty ottamaan kantaa lainkaan.

Jatkotutkimukset ovat tarpeen CH-potilaiden älyllisen kehityksen arvioimiseksi sekä mahdollisesta ylihoidosta johtuvien oireiden selvittämiseksi.

## 7 LÄHTEET

Bongers-Schokking JJ, ym. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4499-506.

Cassio A, ym. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):1055-60.

Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017;2017:11

Dalili S, ym. Congenital Hypothyroidism: A Review of the Risk Factors. *Acta Medica Iranica.* 2012;50(11):735-739

Dubuis JM, ym. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):222-7.

Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(2):175-87

Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun;46(2):375-388

Hrytsiuk I, ym. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 May;156(5):485-91.

Kempers M. J. E, ym. Intellectual and Motor Development of Young Adults with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):418-24.

Laine T., Schalin-Jäntti C. & Välimäki M. Lasten kilpirauhassairaudet. Teoksessa *Endokrinologia. Toim. Välimäki M, Sane T, Dunkel L.* 2009. Oppiportti, Duodecim osoitteessa <http://www.oppoportti.fi/op/end00613/do>

Léger J ym. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):363-84.

Lorey FW, Cunningham GC. Birth prevalence of primary congenital hypothyroidism by sex and ethnicity. *Hum Biol.* 1992 Aug;64(4):531-8.

Medda E, ym. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *European Journal of Endocrinology.* 2005;153:765-773

Nettore IC, Fenzi G, Macchia PE. Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. 2014 Dec 16.

Ng SM, Anand D, Weinling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006972.

Rastogi M, LaFranchi S. Congenital Hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5:17. <http://www.orphandis.com/content/5/1/17>

Salerno M, ym. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol*. 2001 Oct;145(4):377-83.

Siegmund W, ym. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jun;60(6):750-7.

Soliman A, ym. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: A controlled study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jul;16(4):565-8.

Springer D, ym. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Mar;54(2): 102-116

Tuhan H, ym. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Feb;29(2):133-8.

Uyttendaele M ym. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Experience with Early and High Levothyroxine Dosage. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:188-197

Van Vliet G, Deladoëy J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev*. 2014;26:50-9.

Virtanen M. Manifestations of congenital hypothyroidism during the 1<sup>st</sup> week of life. *Eur J Pediatr*. 1988 Apr;147(3):270-4.

Virtanen M, ym. Finnish national screening for hypothyroidism. Few false positives, early therapy. *Eur J Pediatr*. 1984 Nov;143(1):2-5.

Välimäki M. & Schalin-Jääntti C. Kilpirauhasen kehitys, rakenne ja hormonituotanto. Teoksessa *Endokrinologia. Toim. Välimäki M, Sane T, Dunkel L*. 2009. Oppiportti, Duodecim osoitteessa <http://www.oppiportti.fi/op/end00601/do> .

Waller DK, ym. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birthweight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*. 2000 Jul;62(1):36-41.