

Kilpirauhassairaus voi johtua geneistä – milloin ne kannattaa tutkia?

Kilpirauhassairaudet ovat yleisiä ja monitekijäisiä.

Tavanomaisissa tapauksissa ei geneettisistä tutkimuksista yleensä ole hyötyä.

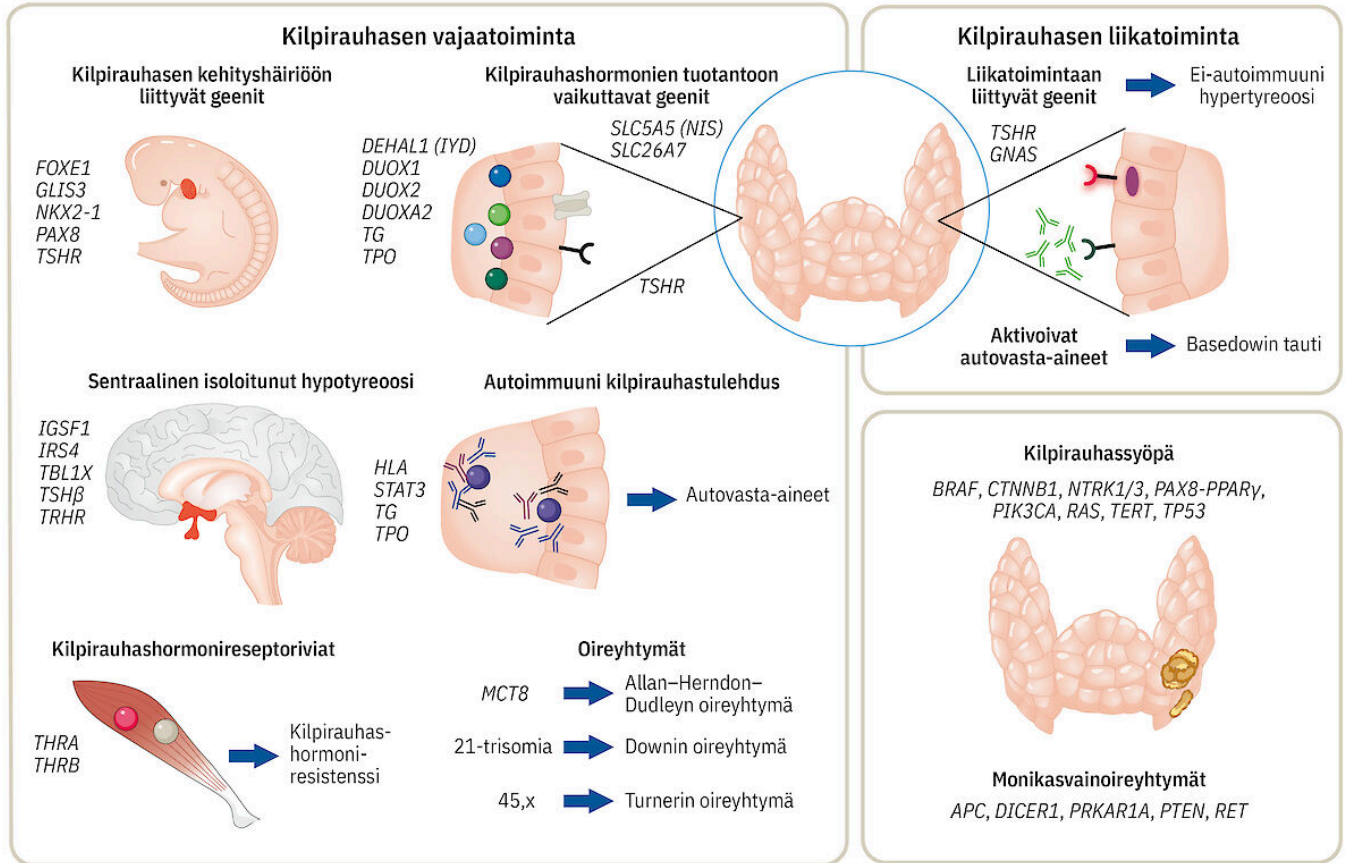
Geenitutkimuksia tulee harkita, jos kyseessä on suvuitainen ei-autoimmuuni tai syndrominen kilpirauhassairaus, ei-autoimmuuni hypertyreoosi, alle 4-vuotiaana alkanut autoimmuunihypotyreoosi (etenkin immuunipuutoksen yhteydessä), suvuitainen monikyhmystruuma tai kilpirauhassyöpä.

Laura Niuro, Jukka Kero, Kristiina Makkonen, Pekka Taimen, Hanna Huopio 3.10.2025



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Kilpirauhassairauksien geneettisiä syitä



TAULUKKO 1.

Synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan (CH), sentraalisen vajaatoiminnan (CeH) ja kilpirauhashormoniresistenssin geneettiset syyt ja erityispiirteet

Geeni	Erityispiirteet
Kilpirauhasen kehityshäiriö (dysgeneettinen CH)	
<i>PAX8</i>	urogenitaalialueen sairaudet
<i>NKX2-1</i>	interstitiaalinen keuhkosairaus, korea (pakkoliikkeet raajoissa ja kasvoissa)
<i>TSHR</i>	vaihteleva fenotyyppi TSH-resistenssistä vaikeaan hypotyreoosiin
<i>FOXE1</i>	Bamforth–Lazarusin oireyhtymä (suulakihalkio, kurkunkannen halkio, nenänieluuaukon umpeuma, piikikkäät hiukset)
<i>GLIS3</i>	vastasyntyneen diabetes, kehityksen viivästymä, synnynnäinen kaihi, polykystiset munuaiset, maksafibroosi
Kilpirauhasen hormonisynteesin häiriö (dys hormonogeneettinen CH)	
<i>SLC26A7</i>	struuma yleinen, Suomessa yleinen suvuihtaisissa tapauksissa
<i>TPO</i>	struuma yleinen, usein vaikea CH, Suomessa yleinen suvuihtaisissa tapauksissa
<i>TG</i>	fenotyyppi vaihtelee vaikeasta CH:sta eutyreoottiseen struumaan, Suomessa yleinen suvuihtaisissa tapauksissa
<i>SLC5A5 (NIS)</i>	alkamisikä vaihtelee vastasyntyneestä myöhemmin alkavaan, voi liittyä struuma, voi olla eutyreoottinen tai vaikea CH
<i>SLC26A4</i>	sensorineuraalinen kuulonalenema, laajentunut eteiskanava, voi liittyä struuma
<i>DUOX2</i>	usein struuma, voi olla ohimenevä tai pysyvä CH, TSH-arvo voi suurentua viiveisesti
<i>DUOX2</i>	usein struuma, voi olla ohimenevä tai pysyvä CH
<i>DEHAL1 (TYD)</i>	synnynnäinen struuma mahdollinen, myös lapsuusiässä alkava hypotyreoosi CH:n lisäksi mahdollinen
Sentraalinen isoitoitunut hypotyreoosi¹ (CeH)	
<i>IRS4</i>	lievä isoitoitunut CeH, periytyy X-kromosomissa
<i>TSHB</i>	TSH:n puute, diagnoosivaiheessa aivolisäkkeen hyperplasia, periytyy autosomaalisesti resessiivisesti
<i>TBL1X</i>	lievä isoitoitunut CeH, osalla kuulovika, periytyy X-kromosomissa
<i>TRHR</i>	isoitoitunut CeH, matala prolaktiinitaso
Kilpirauhashormoniresistenssi / kuljetushäiriö	
<i>THRA</i>	ummetus, bradykardia, syntyessä makrokefalia, dysmorfiset kasvopiirteet, alaraajapainotteinen kasvuhäiriö, neurokognitiivisen kehityksen viivästyminen, runsasluomisuus ja varsiluomet aikuisena
<i>THRB</i>	pituuskasvun hidastuminen, struuma, takykardia, tarkkaavuuden ja keskittymisen haasteet, tiheät välikorva- ja ylähengitystieinfektiot
<i>MCT8</i>	Allan–Herndon–Dudleyn oireyhtymä: sentraalinen hypotonia, kehitysvamma, puheenkehityksen viive, perifeerinen tyreotoksikoosi

¹ Sentraalinen hypotyreoosi esiintyy tavallisimmin osana panhypopituitarismia.

TAULUKKO 2.

Syndromisten kilpirauhassyöpien fenotyypit ja niihin liittyvät geenit

Geenivirheen aiheuttama tila	Geeni	Kilpirauhasfenotyyppi	Muut elinjärjestelmät
Men 2 -oireyhtymä	<i>RET</i>	medullaarinen karsinooma	lisäkilpirauhasen liikatoiminta, lisämunuaisytimen feokromosytooma
PTEN-hamartoomaoireyhtymä (PHTS)	<i>PTEN</i>	hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet mahdollisia, mm. kyhmystruuma, follikulaarinen adenooma, papillaarinen ja follikulaarinen karsinooma	pahan- tai hyvänlaatuiset kasvaimet useissa muissa elinjärjestelmissä, verisuoniepämuodostumat, ihomuutokset, suuripäisyys, autismikirjon häiriö, kognitiivisen kehityksen häiriöt, pikkuaivojen suurentuminen
DICER1-oireyhtymä	<i>DICER1</i>	kyhmystruuma, erilaistuneet kilpirauhaskarsinoomat sekä huonosti erilaistunut kilpirauhaskarsinooma	pleuropulmonaalinen blastooma, munuaisten, munasarjojen ja aivojen kasvaimet, rabdomyosarkooma, nenän kondromesenkymaalinen hamartooma, silmän epiteliooma
Suvuittainen adenomatoottinen polyypitauti (FAP)	<i>APC</i>	papillaarinen karsinooma	maha-suolikanavan polyypit ja kasvaimet, pehmytkudoskasvaimet, maksasyöpä, osteoomat, epidermoidikystat, verkkokalvon pigmenttiepiteelin liikakasvu
Carneyn kompleksi (CNC)	<i>PRKAR1A</i> , myös muita potentiaalisia	follikulaarinen ja papillaarinen karsinooma, kilpirauhaskyhmyt	ihon pigmenttimuutokset, endokriiniset kasvaimet, myksoomat, kiveskasvaimet, akromegalia



Kuuntele

kilpirauhassairaudet ovat tavallisia: maissa, joissa jodin saanti on riittävää, hypo-tyreosia esiintyy 0,2–5,3 %:lla, hypertyreosia 0,75 %:lla ja kilpirauhaskyhmyjä (joista 20 % pahanlaatuisia) 30–67 %:lla väestöstä (1,2). Sairaudet ovat yleisempiä naisilla ja yleistyvät iän myötä (2,3). Taustalla voi olla autoimmunteetti, jodin poikkeava saanti, lääkkeet, ympäristö-kemikaalit, säteily tai perimä (2).

Geenit säätelevät vahvasti myös terveiden ihmisten kilpirauhashormonipitoisuuksien normaalivaihtelua (4). Lisäksi kaikista sairausryhmistä on löydetty seurantaan ja hoitoon vaikuttavia geenivirheitä (kuva 1) (5,6,7). Tavallisten kilpirauhassairauksien geneettiset tutkimukset eivät ole perusteltuja, mutta on tärkeää tunnistaa potilaat, joiden hoitoa, seurantaa tai lähisukulaisten seulontaa perimän tutkiminen hyödyttäisi. Nämä potilaat tulisi lähettää jatkotutkimuksiin erikoissairaanhoidon (yleensä geenipaneeliin tai eksomitutkimukseen).

Autoimmuunikilpirauhassairaudet

Autoimmuunikilpirauhassairaudet (AITD) ovat kilpirauhassairauksista yleisimpiä (2,8). Autoimmuunissa hypotyreosissa on useimmiten kilpirauhasperoksidaasin (thyroid peroxidase, TPO) vasta-aineita, kun taas hypertyreosissa kilpirauhasta stimuloivia vasta-aineita. Kummassakin sairaudessa jopa yli puolella potilaista on positiivinen sukuanamneesi (5,6,9). Geneettinen alttius liittyy immuuni-järjestelmään sekä kilpirauhasautoantigeenien synteisiin ja selittää autoimmuunisairauksien kasautumisen (6,9,10). Tunnetusta geneettisestä taustasta huolimatta tyypillisesti käyttäytyvän AITD:n yhteydessä geenien tutkiminen ei ole tarpeen.

On tärkeää tunnistaa potilaat, joiden hoitoa, seurantaa tai lähisukulaistenseulontaa perimän tutkiminen hyödyttäisi.

AITD voi esiintyä osana autoimmuuni-polyendokrinopatioita. *AIRE* -geenivirheen aiheuttamassa apeded-oireyhtymässä (tyypin 1 autoimmuunipolyendokrinopatiassa) kilpi-ruhasen vajaatoimintaa on n. 20 %:lla. Oire-yhtymä alkaa tyypillisesti lapsuudessa ja aiheuttaa useita autoimmuunisairauksia (muun muassa hypoparatyreoosia, Addisonin tautia ja kroonista hiivasienitulehdusta). Geenivirheen löytyminen varmistaa diagnoosiepäilyn ja mahdollistaa esimerkiksi sisarusten sairastumis-riskin selvittämisen (11,12).

HLA-genotyyppiin kytkeytyvä tyypin 2 auto-immuunipolyendokrinopatia on yleinen ja moni-tekijäinen. Sen yleisimmät ilmentymät ovat tyypin 1 diabetes yhdessä AITD:n, Addisonin taudin tai muun autoimmuunisairauden kanssa, ja se ilmenee yleensä aikuisiässä (12).

STAT3 -geenin aktivoiva mutaatio taas aiheuttaa useita varhain alkavia autoimmuunisai- rauksia, immuunipuutoksia ja kasvuhäiriöitä. *FOXP3* -geenimutaatio puolestaan aiheuttaa ipex-oireyhtymän, jolle tyypillisiä ovat varhain alkaneet autoimmuunisairaudet, krooninen ripuli ja ekseema (13,14). Usean varhain alkaneen autoimmuunisairauden, kasvuhäiriön tai immuunipuutoksen samanaikainen esiintyminen puoltaa lisäselvityksiä erikoissairaanhoidossa.

Myös moniin geneettisiin syndroomiin, kuten Downin tai Turnerin oireyhtymään, liittyy suurentunut kilpirauhassairauksien riski, minkä vuoksi säännöllistä kilpirauhasarvojen seuranta suositellaan (15,16,17,18).

Ei-autoimmuuni kilpirauhasen liikatoiminta

Jos potilaalla on hypertyreosia ilman auto-immuniteettia, syy voi olla kilpirauhasen auto-nominen adenooma tai synnynnäinen ei-autoimmuuni hypertyreosia, joka voi olla joko suvuttainen (familial non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism, FNAH) tai satunnainen (persistent sporadic congenital non-autoimmune hyperthyroidism, PSNAH). Niihin liittyy yleensä aktivoiva *TSHR* -geenivirhe, joka johtaa autonomiseen kilpirauhashormonien eritykseen (19,20). Tämän geenivirheen aiheuttaman hypertyreosin katsotaan olevan pysyvä, minkä vuoksi koko kilpirauhasen poisto tai radiojodihoito ovat suositeltuja hoitomuotoja (19,20,21,22).

Autonominen adenooma ja FNAH voivat alkaa missä iässä tahansa ja tulla vastaan myös perusterveydenhuollossa. FNAH:ssa *TSHR* -geenivirhe periytyy vallitsevasti, minkä vuoksi lähisuvussa esiintyy usein hypertyreosia eri vaikeusastein. Mikäli erikoissairaanhoidossa tehtävässä geenitestissä todetaan haitallinen geenivariantti, myös sukulaiset seulotaan. PSNAH:n aiheuttaa *TSHR* -geenin de novo -mutaatio, joten perheessä ei ole muita sairastuneita. Usein sairaus alkaa jo alle 1-vuotiaana ja on vaikeampi.

Autonomisen adenooman syynä voi harvoin olla myös *GNAS* -geenin aktivoiva mutaatio, joko satunnainen tai McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä. Jälkimmäisen muita löydöksiä ovat luustomanifestaatiot, maitokahviläiskät ja perifeerinen ennenaikainen murros-ikä (19,23).

TSH- ja kilpirauhashormoniresistenssit

Hypotyreoosi ilman autoimmuniteettia voi harvinaisissa tapauksissa johtua TSH-resistenssistä, jonka taustalla on usein inaktivoiva *TSHR* -geenivirhe. Taudin vaikeusaste vaihtelee riippuen siitä, onko muunnos geeniparin molemmissa geneeissä vai vain toisessa: bialleelinen muutos aiheuttaa vaikean synnynnäisen hypotyreoosin tai hypotyreoosiin etenevän taudin, kun taas monoalleellisesta variantista seuraa usein pelkkä pysyvästi koholla oleva TSH-taso ilman muita oireita; tällöin potilas ei välttämättä hyödy tyroksiinihoidosta. TSH-resistenssiä epäiltäessä *TSHR* - tai geenipaneelitutkimus voi varmistaa diagnoosin ja tarkentaa ennustetta ja seuranta (24).

Tyypillisesti käyttäytyvän AITD:n yhteydessä geenien tutkiminen ei ole tarpeen.

Aiemmin mainitun *GNAS* -geenin inaktivoivat variantit voivat aiheuttaa kilpirauhasen primaarisen synnynnäisen vajaatoiminnan tai Albrightin perinnöllisen osteodystrofian, johon liittyy lisäkilpirauhashormonin, TSH:n ja gonadotropiinien resistenssi, pseudohypo-paratyreoosi ja luustomuutoksia (23).

Kilpirauhashormoniresistenssissä kudosten herkkyys kilpirauhashormoneille on heikentynyt. Syy on useimmiten kilpirauhas-hormonireseptori beetan (*THRB*) haitallinen variantti, harvemmin alfan (*THRA*) (25). Molemmissa TSH-taso on normaali tai kohonnut. *THRB* -geenivirheessä sekä T4v- että T3v-arvo ovat suurentuneet, kun taas *THRA* -geeni-virheessä T4v-taso on matala tai normaali ja T3v-taso kohonnut tai normaali.

Oireet vaihtelevat johtuen alfa- ja beeta-reseptorien erilaisesta jakaumasta elimistössä; ne voivat olla ominaisia niin kilpirauhasen vajaa- kuin liikatoiminnalle ja vaihdella potilaasta ja potilaan elinjärjestelmästä toiseen (26). *THRB* -geenivirheen tyypillisiä oireita ovat struuma, takykardia ja tarkkaavuuden ja keskittymisen haasteet. *THRA* -virheessä taas ilmenee muun muassa ummetusta, kasvuhäiriötä ja kognitiivisen kehityksen viivästymistä (27). Epäiltäessä kilpirauhashormoniresistenssiä tulee potilas lähettää erikoissairaanhoidon.

X-kromosomissa olevan *MCT8* -geenivirheen aiheuttama Allan–Herndon–Dudleyn oire-yhtymä on harvinainen kilpirauhashormonien kuljetushäiriö, joka diagnosoidaan usein jo lapsuudessa kehitysvamman ja hypotonian vuoksi. Tässä T4v:n taso on matala mutta T3v:n korkea ja TSH-taso normaali tai lievästi kohonnut. Koska *MCT8*-kuljettajaproteiini huolehtii T3v:n kuljetuksesta etenkin neuroneihin, potilailla on aivojen hypotyreoosista johtuvia huomattavia neurologisia ongelmia mutta samalla perifeerisiä tyreotoksikoosioireita (28,29).

Synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta

Primaarinen synnynnäinen hypotyreoosi (CH) on yleisin vastasyntyneiden endokriininen sairaus. Sen ilmaantuvuus Suomessa on 1 : 2 783 (30), ja sitä on seulottu Suomessa vastasyntyneiltä napaverestä 1980-luvusta lähtien. Tämä on edelleen synnynnäisen vajaatoiminnan ensi-sijainen seulontamenetelmä, vaikka TSH-taso mitataan nykyään myös vastasyntyneiden aineenvaihduntaseulassa. Hoitamattomana sairaus johtaa kasvun ja kognitiivisen kehityksen häiriöihin (27).

Taustalla on kilpirauhasen kehityksen tai hormonituotannon häiriö eli dysgeneesi tai dyshormogeneesi. Valtaosan etiologia on tuntematon ja tauti esiintyy satunnaisesti. Dysgeneeseistä vain alle 5 %:lle löytyy yksigeeninen syy mutta dyshormogeneeseistä valtaosalle (31). Peittyvästi ja vallitsevasti periytyvien mallien lisäksi synnynnäisen vajaatoiminnan taustaksi on ehdotettu oligogeenisyyttä (useiden geenien yhtäaikaista mutaatioita) sekä two-hit-mekanismia, jossa tautiin johtaa geneettinen alttius yhdistettynä epigeneesiin (32,33).

Noin 2–5 %:ssa dysgeneettisistä tapauksista taustalla on virhe TSH-reseptorin tai kilpirauhasen transkriptiotekijöiden geeneissä (33,34). Osaan dysgeneettisistä geenivirheistä liittyy myös muiden elinjärjestelmien poikkeavuuksia (taulukko 1). Tällöin puhutaan syndromisesta synnynnäisestä hypotyreoosista (5,34).

Dyshormogeneesissä ongelma on kilpirauhashormonien tuotannossa ja kilpirauhanen on normaali tai suurentunut (5,33,34,35). Useimmiten nämä geenivirheet johtavat pelkkään hypotyreoosiin, joskin esimerkiksi *SLC26A4* -geenivirheen aiheuttamaan Pendredin oireyhtymään voi liittyä kuulonalenema myös ilman hypotyreoosia (33).

Vaikka iso osa kilpirauhassyövistä on satunnaisia, osaan liittyy perinnöllinen alttius.

CH:n geenitestaus tulisi kohdistaa suvuittaisiin tai syndromisiin tapauksiin (36). Suomessa tyroksiinihoito aloitetaan kaikille CH:n syystä riippumatta. Genetiikka voi vaikuttaa hoitoon ja seurantaan: *DUOX2* - mutaatioissa TSH voi nousta viiveellä ja johtaa väärään negatiiviseen seulontatulokseen, ja *TPO* - ja *TG* - mutaatioissa TSH tulisi pyrkiä pitämään viitealueen alaosassa, sillä vajaahoidossa struuma kehittyy herkästi (37).

Kilpirauhasen sentraalinen vajaatoiminta

Sentraalisessa hypotyreoosissa (CeH) TSH-taso on normaali tai matala, minkä vuoksi nämä harvinaiset tapaukset eivät jää kiinni vastasyntyneiden seulonnassa. Oireet voivat ilmetä missä iässä vain, ja diagnosoisiin päästään niiden perusteella. Diagnostiikka ja hoidon aloitus toteutetaan erikoissairaanhoidossa.

CeH voi olla isoletoitunut tai osa panhypo-pituitarismia eli aivolisäkkeen vajaatoimintaa, jossa on puute myös muista aivolisäkehormoneista (38,39). Isoletoituneessa CeH:ssa geeni-virheet liittyvät TSH:n tuotantoon ja toimintaan ja panhypopituitarismissa hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kehitykseen (34,39,40,41). Geeni-tutkimuksia suositellaan synnynnäisissä ja suvuittaisissa tapauksissa sekä tilanteissa, jossa CeH:n syy jää epäselväksi (38). Tila voi olla myös hankinnainen, esimerkiksi aivokasvaimen aiheuttama.

Kilpirauhassyövät

Kilpirauhassyövät ovat endokriinisen järjestelmän yleisin syöpäryhmä. Niiden maailman-laajuinen ilmaantuvuus oli vuonna 2020 naisilla 10,1 : 100 000 ja miehillä 3,1 : 100 000 (42). Suurin osa on lähtöisin follikulaarisista epiteeli-soluista (papillaarinen, follikulaarinen, onkosyyttinen, huonosti erilaistunut ja anaplastinen karsinooma) ja pieni osa parafollikulaarisista C-soluista (medullaarinen karsinooma) (43).

MAPK- ja PI3K-AKT-reitit on yhdistetty suureen osaan kilpirauhassyöväistä. MAPK-reittiin liittyvät *BRAF* - ja *RAS* -geenien haitalliset variantit sekä *RET* - ja *NTRK1/3* -geenien uudelleenjärjestymät, jotka ovat yleisiä etenkin papillaarisessa karsinoomassa. Folli-kulaarisessa karsinoomassa taas yleisimpiä ovat *RAS* - ja *PIK3CA* -geenien aktivoivat variantit sekä *PAX8-PPAR* γ -fuusiogeneeni. *TP53* -, *CTNNB1* - ja *TERT* -geenin haitalliset variantit puolestaan liittyvät varsinkin huonosti erilaistuneeseen ja anaplastiseen karsinoomaan (44). Molekyyliopologian tutkimukset tunnistavat jatkuvasti enemmän kasvaimille ominaisia geenimuutoksia, mikä mahdollistaa aiempaa yksilöllisemmän lääkehoidon (43).

Vaikka iso osa kilpirauhassyöväistä on satunnaisia, osaan liittyy perinnöllinen alttius. Oireyhtymättömissä suvuissa follikulaarisia tai papillaarisia kilpirauhassyöpiä on vähintään kahdella ensimmäisen asteen sukulaisella, mutta muiden syöpien riski ei ole suurentunut. Periytyminen vaikuttaa autosomaalisesti vallitsevalta, ja sukupolvien myötä tauti usein ilmenee varhaisemmin ja aggressiivisemmin. Toistaiseksi ei ole todettu syöpäalttiuden taustalta seulottavaa geenivirhettä, ja suosituksena on sukulaisten säännöllinen kilpirauhasen ultraääniseulonta.

Syndromisissa kilpirauhassyöväissä sen sijaan myös muiden elinjärjestelmien syöpien ja sairauksien riski on suurentunut. Taustalla on autosomaalisesti vallitsevasti periytyviä geenivirheitä, joita voidaan seuloa (taulukko 2) (7).

Lopuksi

Tieto geenien vaikutuksesta kilpirauhas-sairauksiin lisääntyy koko ajan. Perusterveyden-huollon haasteena on tunnistaa ne potilaat, joiden taudinkulku ei ole tavanomainen ja jotka voisivat hyötyä geneettisistä tutkimuksista. Geneettistä syytä tulisi etsiä erityisesti, jos tautiin liittyy muiden elinjärjestelmien poikkeavuuksia, se ilmenee hyvin varhain tai suvussa on paljon ei-autoimmuuniperäisiä kilpirauhassairauksia. Myös epätyypilliset ja ristiriitaiset laboratoriolöydökset voivat olla geeni-tutkimusten peruste.

Tutkimukset tehdään erikoissairaanhoidossa yleensä yhteistyössä perinnöllisyyslääke-tieteen yksikön kanssa. Jos haitallinen geenivirhe todetaan, potilas tulee ohjata perinnöllisyysneuvontaan, jonka kautta selvitetään myös sukulaisten seulonnan tarve.

Kirjoittajat

Laura Niuro
LL, väitöskirjatutkija, lastenneurologiaan erikoistuva lääkäri
Tyks Lasten ja nuorten klinikka

Jukka Kero
dosentti, lastentautien erikoislääkäri
Turun yliopiston kliininen laitos

Kristiina Makkonen
LL, väitöskirjatutkija, endokrinologiaan erikoistuva lääkäri
Helsingin kaupunki ja Turun yliopiston kliininen laitos

Pekka Taimen
professori, patologian erikoislääkäri
Turun yliopiston biolääketieteen laitos ja Tyks Laboratoriot

Hanna Huopio
LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenendokrinologi, toimialuejohtaja (Lapset ja naiset)
Tays

Sidonnaisuudet

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

Kirjallisuutta

- 1 Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:566–72.
- 2 Taylor PN, Albrecht D, Scholz A ym. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:301–16.
- 3 Virta LJ, Eskelinen SI. Prevalence of hypothyroidism in Finland--a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:73–7.
- 4 Hansen PS, Brix TH, Sørensen TIA, Kyvik KO, Hegedüs L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1181–7.
- 5 Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr* 2016;170:1008–19.
- 6 Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells* 2023;12:918.
- 7 Bauer AJ. Pediatric Thyroid Cancer: Genetics, Therapeutics and Outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:589–611.
- 8 Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015;14:174–80.
- 9 Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet* 2024;403:768–80.
- 10 Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev* 2019;40:789–824.
- 11 Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev* 2022;21:103135.
- 12 Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:270–7.
- 13 Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B ym. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1036–49.e5.
- 14 Leiding JW, Vogel TP, Santarlas VGJ ym. Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome [erratum: *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1167]. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:1081–95.
- 15 Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:61–6.
- 16 Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS ym. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–70.
- 17 Kariyawasam D, Rachdi L, Carré A ym. DYRK1A BAC transgenic mouse: a new model of thyroid dysgenesis in Down syndrome. *Endocrinology* 2015;156:1171–80.
- 18 Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:543.
- 19 Ferraz C, Paschke R. Inheritable and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:265–75.
- 20 Ross DS, Burch HB, Cooper DS ym. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [erratum: *Thyroid* 2017;27:1462]. *Thyroid* 2016;26:1343–1421.
- 21 Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclere J. 2012 European thyroid association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *Eur Thyroid J* 2012;1:142–7.

- 22 Makkonen K, Jännäri M, Crisóstomo L ym. Mechanisms of thyrotropin receptor-mediated phenotype variability deciphered by gene mutations and M453T-knockin model. *JCI Insight* 2024;9:e167092.
- 23 Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145:5459–64.
- 24 Grasberger H, Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:183–94.
- 25 Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:656551.
- 26 Santos Mata MA, Ariza Jimenez AB, Macias Lopez F, de la Camara Moraño C. Thyroid Hormone Resistance: Multicentric Case Series Study [erratum: *Horm Metab Res* 2022;54:e1]. *Horm Metab Res* 2022;54:67–75.
- 27 Moran C, Schoenmakers N, Visser WE, Schoenmakers E, Agostini M, Chatterjee K. Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97:502–14.
- 28 Schwartz CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:307–21.
- 29 Friesema ECH, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322:107–13.
- 30 Danner E, Niuro L, Huopio H ym. Incidence of primary congenital hypothyroidism over 24 years in Finland. *Pediatr Res* 2023;93:649–53.
- 31 Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of Endocrine Disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R297–317.
- 32 Larrivé-Vanier S, Jean-Louis M, Magne F ym. Whole-Exome Sequencing in Congenital Hypothyroidism Due to Thyroid Dysgenesis. *Thyroid* 2022;32:486–95.
- 33 Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M ym. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine* 2021;71:696–705.
- 34 Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol* 2018;45:1–18.
- 35 Cangul H, Liao XH, Schoenmakers E ym. Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. *JCI Insight* 2018;3:e99631.
- 36 van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J ym. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021;31:387–419.
- 37 Persani L, Rurale G, de Filippis T, Galazzi E, Muzza M, Fugazzola L. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:387–96.
- 38 Persani L, Brabant G, Dattani M ym. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:225–37.
- 39 Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol* 2015;227:R51–71.
- 40 Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3068–78.
- 41 Patyra K, Makkonen K, Haanpää M ym. Screening for Mutations in Isolated Central Hypothyroidism Reveals a Novel Mutation in Insulin Receptor Substrate 4. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:658137.
- 42 Pizzato M, Li M, Vignat J ym. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:264–72.
- 43 Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA* 2024;331:425–35.
- 44 Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:102.

Kuvat

2

3

4

[Katso kuvat PDF-artikkelissa](#)