

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ **ΝΕΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

Κατεχάκη Ελίνα

Παιδίατρος - Παιδοενδοκρινολόγος

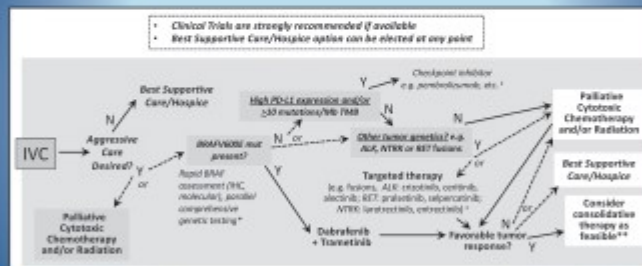
Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology



Thyroid®

In This Issue:

- 2020-2021 Congenital Hypothyroidism Consensus Guidelines Update
- 2021 Anaplastic Thyroid Cancer Management Guidelines Update



The Official Journal of the



Mary Ann Liebert, Inc. publishers
www.liebertpub.com/thy

Published in Volume: 31 Issue 3: March 12, 2021
Online Ahead of Editing: December 3, 2020

European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism

Juliane Léger^{a-c} Antonella Olivieri^d Malcolm Donaldson^e Toni Torresani^f
Heiko Krude^g Guy van Vliet^h Michel Polakⁱ Gary Butler^j on behalf of
ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPEP-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism
Consensus Conference Group

^aUniversité Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, ^bService d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique et Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Robert Debré, and ^cInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité Mixte de Recherche 676, Paris, France; ^dDepartment of Cell Biology and Neurosciences, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ^eChild Health Section of Glasgow University School of Medicine, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, UK; ^fSwiss Neonatal Screening Laboratory, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland; ^gDepartment of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Charité Children's Hospital, Berlin, Germany; ^hEndocrinology Service and Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine and Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Que., Canada; ⁱAP-HP, Hôpital Necker Enfants-Malades, Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie Pédiatriques, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, INSERM, Unité 845, Paris, France; ^jDepartment of Paediatric and Adolescent Medicine and Endocrinology, University College London Hospital, and University College London Institute of Child Health, London, UK

Abstract

Objective: The aim was to formulate practice guidelines for the diagnosis and management of congenital hypothyroidism (CH). **Evidence:** A systematic literature search was conducted to identify key articles relating to the screening, diagnosis, and management of CH. The evidence-based guidelines were developed with the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system, describing both the strength of recommendations and the quality of evidence. In the absence of sufficient evidence, conclusions were based on expert opinion. **Consensus Process:** Thirty-two participants drawn from the European Society for Paediatric Endocrinology and five other major scientific societies in the field of pedi-

atric endocrinology were allocated to working groups with assigned topics and specific questions. Each group searched the literature, evaluated the evidence, and developed a draft document. These papers were debated and finalized by each group before presentation to the full assembly for further discussion and agreement. **Recommendations:** The recommendations include: worldwide neonatal screening, approaches to assess the cause (including genotyping) and the severity of the disorder, the immediate initiation of appropriate L-T₄ supplementation and

This article is simultaneously published in *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (DOI: 10.1210/jc.2013-1891).



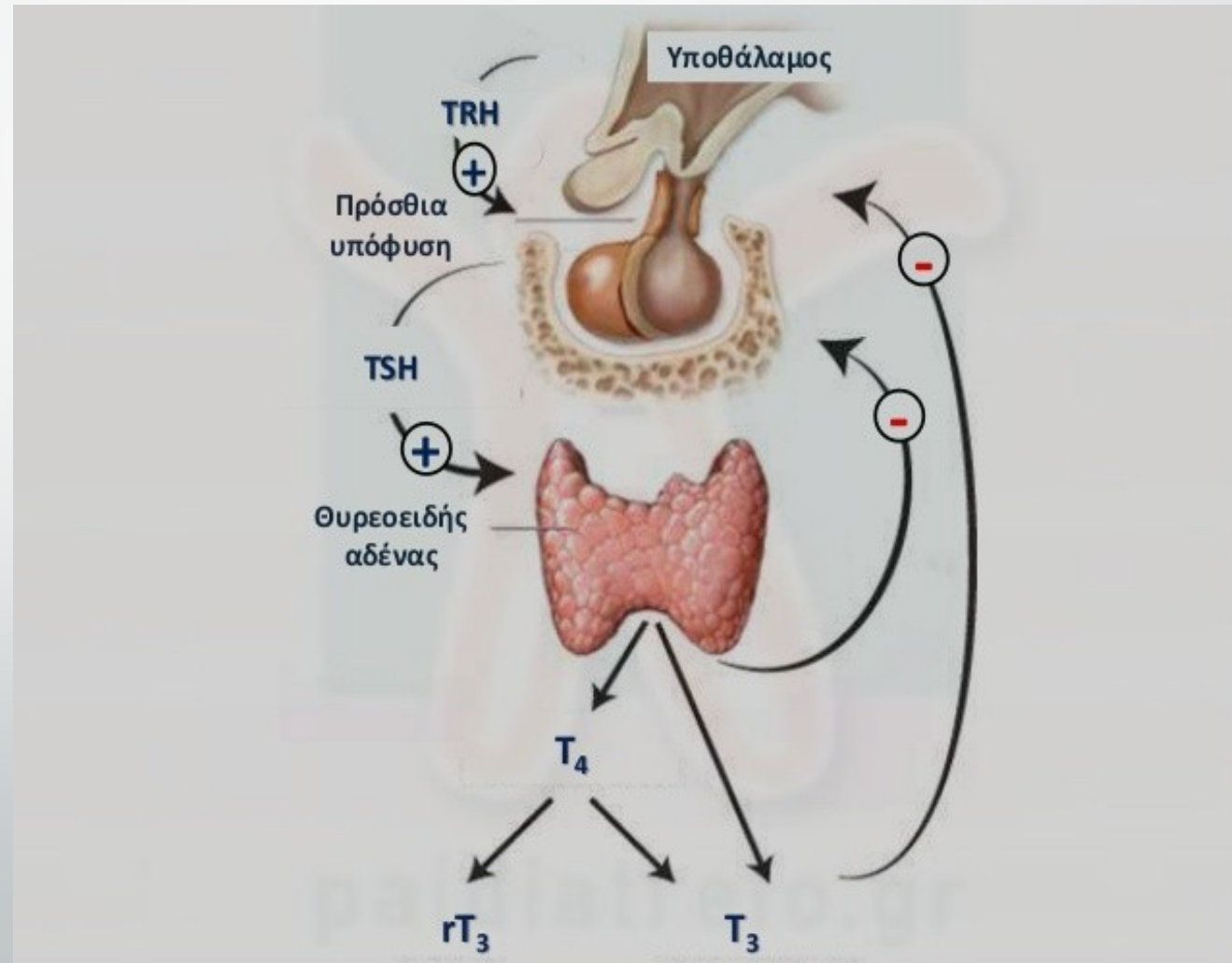
ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ



1. **ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΝΕΟΓΝΩΝ - ΝΕΟΓΝΙΚΟ SCREENING**
2. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΕΟΓΝΩΝ - 2^ο ΝΕΟΓΝΙΚΟ SCREENING**
3. **ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**
4. **ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**
5. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ SCREENING ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΓΚΑΙΡΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**
6. **ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ**

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Η ανεπάρκεια θυρεοειδικών ορμονών που είναι ήδη παρούσα κατά τη γέννηση, και οφείλεται σε δυσλειτουργία του άξονα Υ-Υ-Θ



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ:

ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΣΥ **1:2000 - 1:3000** (μεγαλύτερη συχνότητα με τα νεότερα cutt-offs)

ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΣΥ **1:16.000** γεννήσεις (1:20.000 γεννήσεις παλαιότερα)

ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΣΥ:

ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ (απλασία, υποπλασία, ημιαγενεσία - 90% αριστερού λοβού -, εκτοπία):

- 65% περιπτώσεων **μόνιμου πρωτοπαθούς ΣΥ**
- 15% συνολικών περιπτώσεων **πρωτοπαθούς ΣΥ**

(αντί 85% του πρωτοπαθούς ΣΥ παλαιότερα)

ΔΥΣΟΡΜΟΝΟΓΕΝΕΣΗ: 15% των υπολοίπων περιπτώσεων **μόνιμου πρωτοπαθούς ΣΥ**

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων πρωτοπαθούς ΣΥ οφείλεται σε ανωριμότητα και λειτουργική ανεπάρκεια (όχι δυσορμονογένεση)

ΦΥΛΟ:

- ΘΗΛΕΑ : ΑΡΡΕΝΑ αναλογία περίπου 1:1 (αντί 2:1 παλαιότερα)
- Ο **ΣΟΒΑΡΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΥ** ΑΦΟΡΑ ΚΑΤΑ 70% ΣΕ ΘΗΛΕΑ

ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΝΕΟΓΝΩΝ (neonatal screening)

1974 Quebec

1979 Ελλάδα

ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΝΕΟΓΝΩΝ (neonatal screening)



If untreated, congenital deficiency of thyroid hormone results in mental retardation and stunted growth.

Infant with untreated congenital hypothyroidism

- Σχεδόν πλήρης εξάλειψη των περιπτώσεων κρετινισμού, στις χώρες όπου έχουν εγκατασταθεί τα ανιχνευτικά προγράμματα ΣΥ

Ο ΣΥ αποτελεί τη **συχνότερη αιτία ΨΚΚ που μπορεί να προληφθεί** με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία

- Τα ανιχνευτικά νεογνικά προγράμματα πρέπει να εδραιωθούν παγκοσμίως.

70% των βρεφών παγκοσμίως **χωρίς πρόσβαση** στο νεογνικό screening

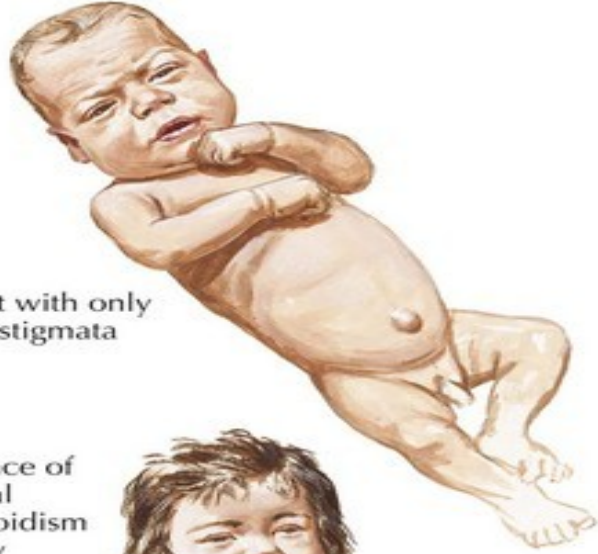
Μεγάλο ποσοστό αυτών γεννιούνται σε περιοχές με **ενδημική ανεπάρκεια ιωδίου**, οπότε έχουν αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης υποθυρεοειδισμού



Athyrotic congenital hypothyroidism (sporadic)

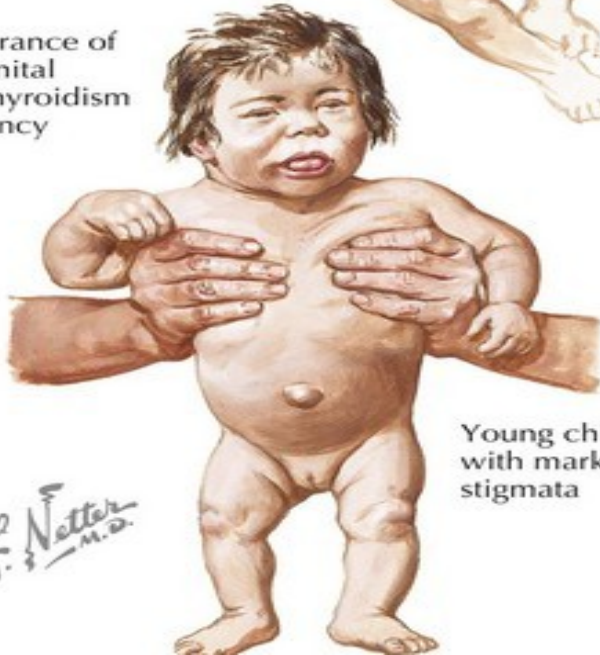


Goitrous congenital hypothyroidism (endemic)



Infant with only mild stigmata

Appearance of congenital hypothyroidism in infancy



Young child with marked stigmata

F. Netter M.D.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ:

- Καθυστερημένη σύγκλειση πηγών και ραφών
- Ομφαλοκήλη
- Υποτονία, υπνηλία, δυσκολία σίτισης, κρύα άκρα, βράγχος φωνής
- Παράταση νεογνικού ικτέρου
- Οιδηματώδες ανέκφραστο πρόσωπο, μεγάλη προέχουσα γλώσσα, καθίζηση βάσης ρίνας, οιδηματώδη βλέφαρα, χαμηλή πρόσφυση τρίχωσης μετώπου, έντονη ριτύδωση μετώπου, βραχύς λαιμός

Untreated Congenital Hypothyroidism



- Jaundice
- Poor feeding
- Hypotonia
- Macroglossia (large tongue)
- Large fontanelles, delayed closure
- Coarse facial features
- Mental retardation
- Short stature

ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΝΕΟΓΝΩΝ

μεθοδολογία

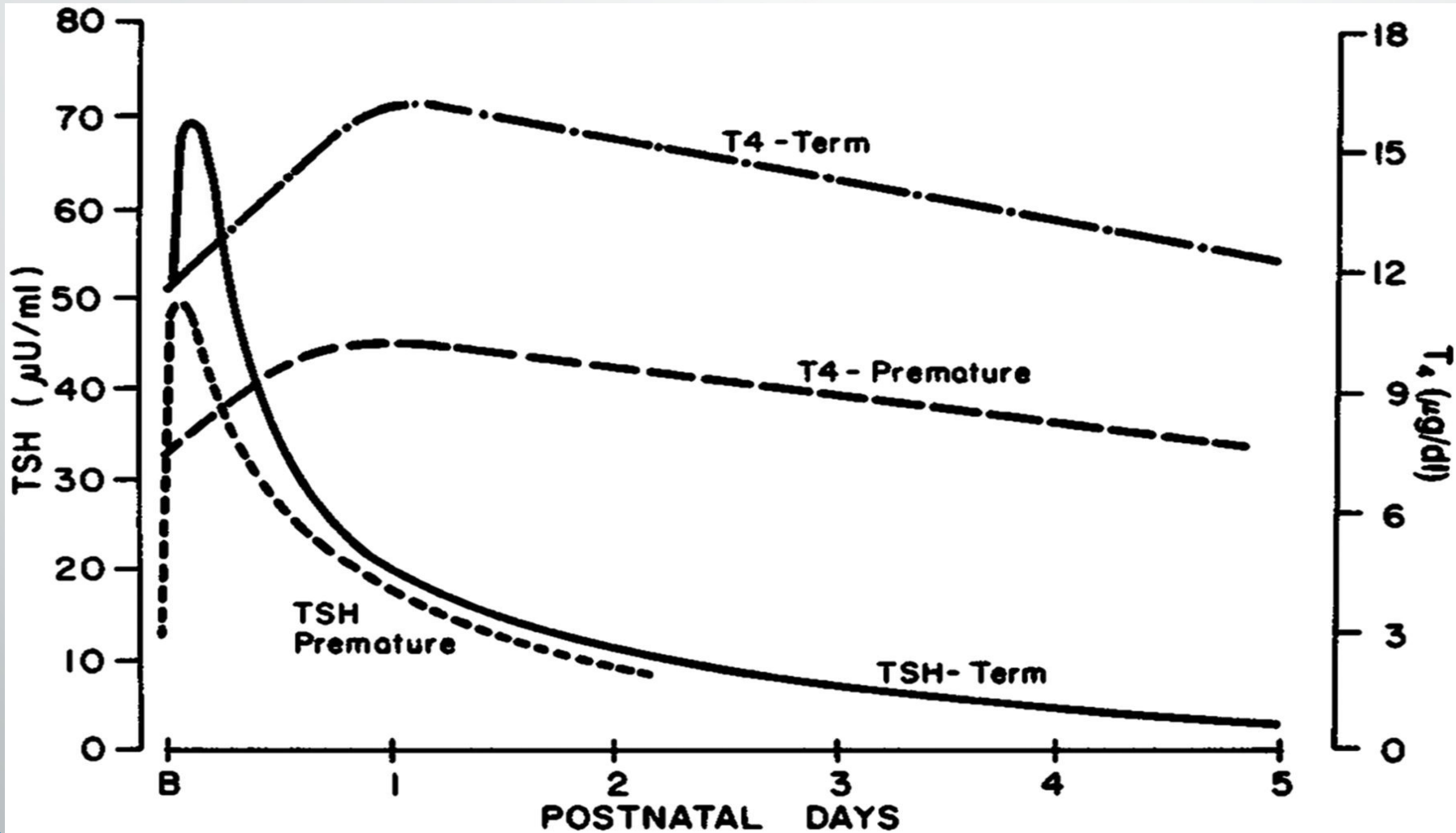
- **Προτεραιότητα** η ανίχνευση των περιπτώσεων **πρωτοπαθούς** υποθυρεοειδισμού (προσδιορισμός **TSH** σε αποξηραμένη σταγόνα αίματος / **>48h** και εντός των πρώτων 4 ημερών ζωής.)

ΚΑΡΤΑ GUTHRIE



Έαν υπάρχει η οικονομική δυνατότητα, συστήνεται η ανίχνευση επιπλέον και των περιπτώσεων **κεντρικού** υποθυρεοειδισμού (μέτρηση **fT4** ή **T4**)

screening >48h ζωής



POST - SCREENING

ειδικές κατηγορίες νεογνών



- **Πρόωρα ή χαμηλού και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, ή νεογνά που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΝΝ**



- Νεογνά με **σύνδρομο Down**

- Νεογνά **πολύδυμων κυήσεων**

- **Οικογενειακό ιστορικό πρωτοπαθούς** (νεογνά μητέρων με θυρεοειδίτιδα Hashimoto με θετικά Abs ή άλλη θυρεοειδοπάθεια ή σε αγωγή με LT4 κατά την κύηση) ή **κεντρικού ΣΥ**

POST - SCREENING

- Στα πρόωρα ή χαμηλού και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά ή αυτά που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΝΝ, έλεγχος με TSH και fT4 περίπου στις **2 εβδομάδες ζωής** και αναλόγως των αποτελεσμάτων **πιθανή επανάληψη** (ωρίμανση ή ανάκαμψη του άξονα Y-Y-Θ σε περίπου 2-6 εβδομάδες)
- Στα νεογνά με σύνδρομο Down (14-21% μεγαλύτερη συχνότητα ΣΥ) συστήνεται επανάληψη του ελέγχου στο **τέλος της νεογνικής περιόδου**, λόγω αρχικά ψευδώς χαμηλών τιμών TSH σε περίπτωση παρουσίας ευθυρεοειδικής νόσου, λόγω **συνυπάρχουσας καρδιαγγειακής ή εντερικής νόσου**
- Στις πολύδυμες κυήσεις μπορεί να παρατηρηθούν ψευδώς χαμηλές τιμές TSH στο αρχικό screening, λόγω εμβρυοεμβυϊκής μετάγγισης (**fetal blood mixing**)

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΣΥ ΣΕ ΝΕΟΓΝΟ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ HASHIMOTO (ΙΥΠ)

ΗΛΙΚΙΑ	FT4	TSH	ANTI-TPO	ΑΓΩΓΗ
GUTHRIE		ΚΦ(2.1mIU/L)		
37ΗΜΕΡΩΝ	2.9pg/ml	205mIU/L	206IU/mL	ΕΝΑΡΞΗ
44ΗΜΕΡΩΝ	17	11.6		
6ΜΗΝΩΝ	12.9	2.4		
14ΜΗΝΩΝ				ΔΙΑΚΟΠΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥ

- Παθολογικό νεογνικό screening

ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟ ΟΡΙΟ ΤSH
ΣΤΗΝ ΚΑΡΤΑ GUTHRIE ?



Παραπομπή σε **εξειδικευμένο κέντρο** για επιβεβαίωση της διάγνωσης και έναρξη θεραπείας



**Screening
Tests**



ΑΛΛΑΓΗ ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΩΝ ΟΡΙΩΝ TSH GUTHRIE ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- 1980-1990: TSH: **35mIU/L**
- 1991-1997: TSH: **30mIU/L**
- 1998-1999: TSH: **15mIU/L**
- 2000-2005: TSH: **10mIU/L**
- 2006-2011: TSH: **6mIU/L**
- 2012-2019: TSH: **8mIU/L**



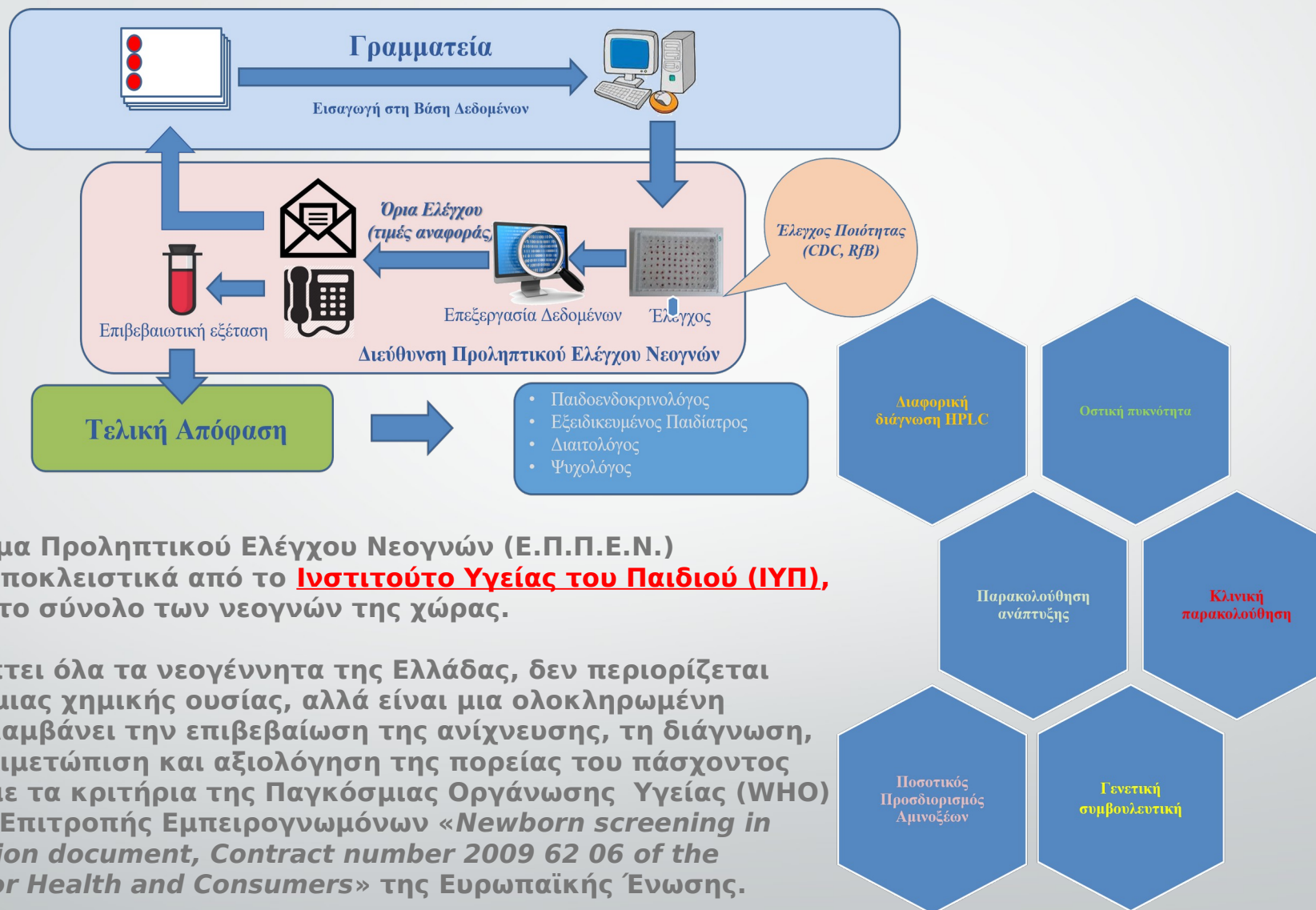
2019-Σήμερα: TSH: **7mIU/L**

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΙΥΠ

- TSH Guthrie



Διάγραμμα Ροής της Πληροφορίας



Το Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (Ε.Π.Π.Ε.Ν.) πραγματοποιείται αποκλειστικά από το **Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ)**, όπου και ελέγχεται το σύνολο των νεογνών της χώρας.

Το Ε.Π.Π.Ε.Ν. καλύπτει όλα τα νεογέννητα της Ελλάδας, δεν περιορίζεται μόνο στη μέτρηση μιας χημικής ουσίας, αλλά είναι μια ολοκληρωμένη υπηρεσία που περιλαμβάνει την επιβεβαίωση της ανίχνευσης, τη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και αξιολόγηση της πορείας του πάσχοντος παιδιού, σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) και την έκθεση της Επιτροπής Εμπειρογνομώνων «*Newborn screening in Europe Expert Opinion document, Contract number 2009 62 06 of the Executive Agency for Health and Consumers*» της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **TSH (αίμα) > 20mU/L**, ακόμη και με φυσιολογικά για την ηλικία επίπεδα fT4
- **fT4 χαμηλή**, για τα ηλικιακά όρια αναφοράς (σοβαρές μορφές με fT4 < 5pmol/L, ενδιάμεσες μορφές με fT4: 5-10pmol/L και ήπιες μορφές με fT4: 10-15pmol/L)
- **TSH (αίμα) 6-20mU/L**, μετά τις πρώτες 21 ημέρες ζωής (ή επανάληψη σε 1 - 2 εβδομάδες)

TSH GUTHRIE X 2 = TSH ΑΙΜΑ



Newborn / new born baby undergoes neonatal heel prick screening 'Guthrie test' where blood drops fall onto a Guthrie card. UK

- **TSH (Guthrie) > 40mU/L**, αφού ληφθεί φλεβικό αίμα για επιβεβαίωση, χωρίς αναμονή του αποτελέσματος - σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η αιμοληψία, έναρξη LT4 και χωρίς επιβεβαίωση με φλεβικό αίμα

ΧΑΜΗΛΗ FT4 - TSH ΧΑΜΗΛΗ/ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ/ΗΠΙΩΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗ

- Σε περιπτώσεις **χαμηλής fT4, με TSH χαμηλή, εντός των φυσιολογικών ορίων ή ηπίως αυξημένη**, η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει:
 - ✓ Ανωριμότητα του άξονα Υ-Υ-Θ λόγω προωρότητας
 - ✓ Κεντρικό υποθυρεοειδισμό (μεμονωμένο ή στα πλαίσια συνδρόμου πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας - συνδρομική ή μη)
 - ✓ Σύνδρομο ευθυρεοειδικού αρρώστου
 - ✓ Μειωμένη ευαισθησία στις θυρεοειδικές ορμόνες
- **Κλινική εικόνα συγγενούς υποφυσιακής ανεπάρκειας:** μικροπειςμός με κρυπορχία, υπογλυκαιμία, παρατεινόμενος ίκτερος, εικόνα δυστροφίας
- Σε περίπτωση **κεντρικού υποθυρεοειδισμού** η έναρξη αγωγής γίνεται μόνο εφόσον αποκλειστεί η συνύπαρξη **κεντρικής επινεφριδιακής ανεπάρκειας** ή εφόσον χορηγηθεί υποκατάσταση με γλυκοκορτικοειδή, σε περίπτωση που αυτή διαπιστωθεί, προς αποφυγή επινεφριδιακής κρίσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥ

ενημέρωση οικογένειας

- **Εξειδικευμένο στον ΣΥ** επαγγελματία υγείας
- Παράλληλη **έγγραφη ενημέρωση**
- Αναλόγως των συνθηκών, προτιμάται η δια ζώσης ενημέρωση
- **Επαρκής ενημέρωση** για τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, της επαρκούς θεραπείας και του τακτικού επανελέγχου, στην ομαλή ψυχοκινητική εξέλιξη



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

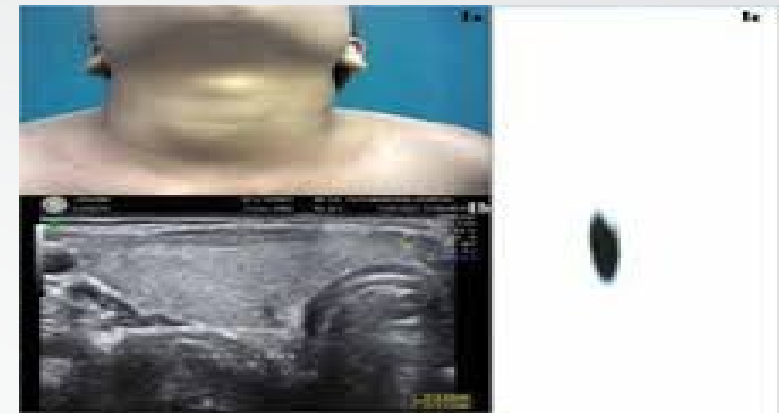
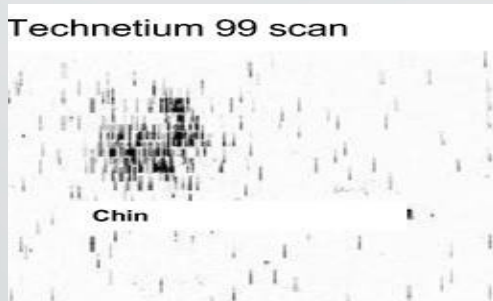


Fig.1:(a) Patient profile. (b) Ultrasound neck showing agenesis of left lobe. (c) Scintigraphy showing agenesis of left lobe.

- **Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν πρέπει να γίνουν αιτία καθυστέρησης της αγωγής**
- **Συμπλήρωση του ελέγχου** με απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένου με **υπερηχογράφημα** ή σπανιότερα με σπινθηρογράφημα (α/α γόνατος για εκτίμηση της οστικής ωρίμανσης συνήθως δε χρησιμοποιείται πλέον), κατά την προσπάθεια αιτιολογικής διάγνωσης



Στη συνέχεια και βάση της αιτιολογικής διάγνωσης, **ολοκλήρωση του ελέγχου** με γενετική / μοριακή ανάλυση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥ

συγγενείς διαμαρτίες - σύνδρομα

- **Συγγενείς καρδιοπάθειες** (3-10% σε άτομα με ΣΥ - 0,5-0,8% στο γενικό πληθυσμό, όπως στα σύνδρομα Down, DiGeorge, Alagille, Williams-Beuren, Kabuki)
- **Συγγενείς νεφρικές ανωμαλίες** (PAX8)
- **Διαταραχές ανάπτυξης πνευμόνων και χοριοαθέτωση** (NKX2-1, Brain-Lung-Thyroid syndrome)
- **Συγγενής νευροαισθητήρια βαρηκοΐα +/- βρογχοκήλη** (SLC5A5, Pendred syndrome)
- **Άλλα σύνδρομα** (π.χ. FOXE1, Bamforth-Lazarus syndrome)

DI DEORGE SYNDROME



- Small jaw
- Small upper lip and mouth
- May have cleft lip/palate
- Eyes slanted downward/upward
- Low set ears
- Short stature
- Cardiac malformations
- Under-developed/absent thymus and parathyroid glands

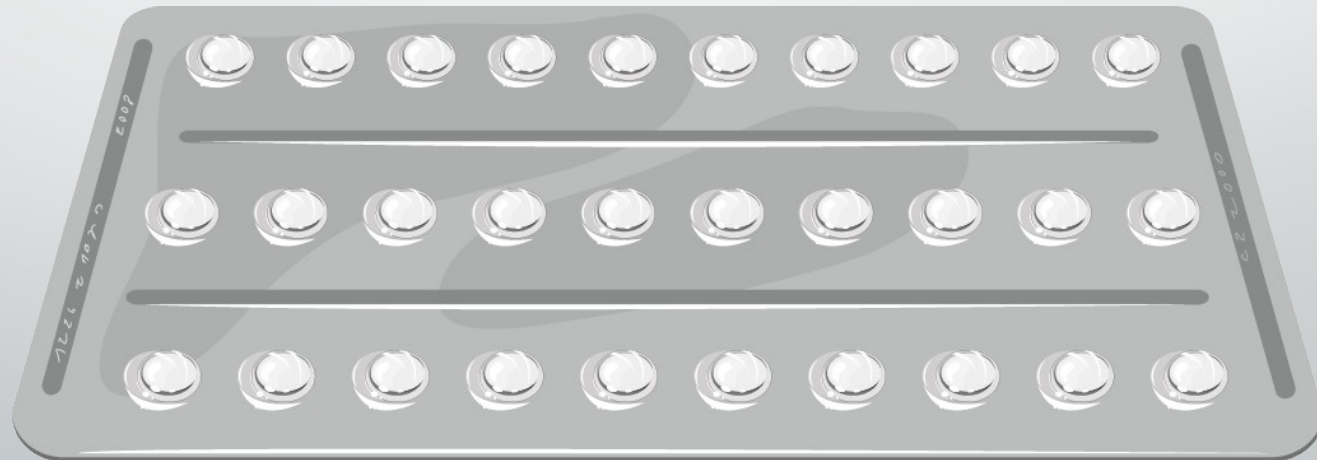
Pendred Syndrome

- associate congenital deafness with thyroid goiter
- develop in second decade
- 7.5 to 10 per 100,000 persons, up to **10%** of hereditary deafness





ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ



ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός

- Άκρως σημαντική είναι η έναρξη αγωγής **εντός των πρώτων 15 ημερών ζωής**
- Δόση έναρξης: 1) **10-15μg/kg/d**, εάν **fT4 <5pmol/L** (σοβαρές μορφές ΣΥ)
2) **10μg/kg/d**, εάν **fT4 >10pmol/L** (ήπιες μορφές ΣΥ)
3) **5-10μg/kg/d**, εάν **fT4 εντός των ηλικιακών ορίων αναφοράς**
(υποκλινικός υποθυρεοειδισμός)



ΣΤΟΧΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός



- ✓ Η ταχύτερη επάνοδος αρχικά της **fT4** κι έπειτα και της **TSH** εντός των φυσιολογικών ορίων αναφοράς, αναλόγως της ηλικίας
- ✓ Διατήρηση της **fT4** στο **ανώτερο ήμισυ** των ηλικιακών ορίων αναφοράς

FT4 ΝΕΟΓΝΩΝ 10 ΗΜΕΡΩΝ

ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΘΕΣΗ	2.5 ^η ΕΘ	50 ^η ΕΘ	97.5 ^η ΕΘ
FT4(pg/ml)	11.65	17.5	24.9

ΣΟΒΑΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΕΣ ΜΟΡΦΕΣ	ΗΠΙΕΣ ΜΟΡΦΕΣ	ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ
<5pmol/L	5-10pmol/L	10-15pmol/L	>15pmol/L
<3.88pg/ml	3.88-7.77pg/ml	7.77-11.65pg/ml	>11.65pg/ml

ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

καρδιακή ανεπάρκεια

- Η LT4 έχει γνωστή θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση
- Σε νεογνά με **συγγενή καρδιοπάθεια και επικείμενη καρδιακή ανεπάρκεια**, συστήνεται μικρότερη δόση έναρξης - περίπου **50% της συνιστώμενης δόσης**
- Πιθανή αύξηση της δόσης κατευθυνόμενη από τις επανεκτιμήσεις TSH/fT4 - αναλόγως της κλινικής εικόνας



- ✓ Τακτική παρακολούθηση για αποφυγή υπερ- και υποδοσολογίας



<u>ΑΠΟ</u>	<u>ΕΩΣ</u>	<u>ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΥ</u>
ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ	ΠΡΩΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	1 - 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ (1 ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΣΥ)
ΠΡΩΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΟΜΑΛΟΠΟΙΗΣΗ TSH	2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
ΟΜΑΛΟΠΟΙΗΣΗ TSH	12 ΜΗΝΩΝ	1 - 3 ΜΗΝΕΣ (ΑΝΑ 1 ΜΗΝΑ ΕΩΣ 6ΜΗΝΩΝ <u>ΚΑΙ</u> ΑΝΑ 2 ΜΗΝΕΣ ΕΩΣ 12ΜΗΝΩΝ)
12 ΜΗΝΩΝ	3 ΕΤΩΝ	2 - 4 ΜΗΝΕΣ
3 ΕΤΩΝ	ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΑΥΞΗΣΗΣ	3 - 6 ΜΗΝΕΣ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός

- Επιπλέον εκτίμηση **ανά 4-6 εβδομάδες** από κάθε αλλαγή δοσολογίας LT4
- Μείωση δοσολογίας δεν πρέπει να βασίζεται σε **μία μόνο** αυξημένη τιμή fT4, **εκτός εάν** παράλληλα παρατηρείται κατεσταλμένη TSH
 - ✓ Η μέτρηση των επιπέδων fT4 και TSH πρέπει να γίνεται **πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά από** την τελευταία χορήγηση LT4
 - ✓ Σε περίπτωση **αδικαιολόγητης ανάγκης αύξησης της δοσολογίας LT4**, πρέπει να αποκλειστούν:
 - 1) Ελλιπής συμμόρφωση χορήγησης της αγωγής
 - 2) Μειωμένη απορρόφηση (π.χ. αρρύθμιστη κοιλιοκάκη, βραχύ έντερο, PPIs, Fe, ασβέστιο)
 - 3) Αυξημένη μεταβολική κάθαρση της LT4 (μεγάλα αιμαγγειώματα, αντι-E αγωγή, ριφαμπικίνη)

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ LT4



- Με βάση την κλινική εμπειρία φαίνεται ότι η **βιοδιαθεσιμότητα** των διαθέσιμων σε υγρή μορφή σκευασμάτων LT4 **είναι μεγαλύτερη** από αυτή των χαπιών LT4
- Από τη μετάβαση από ταμπλέτα σε υγρής μορφής LT4 και αντίστροφα πιθανόν να οδηγήσει σε ανάγκη αλλαγής της ήδη **χορηγούμενης δοσολογίας**
- Όσα βρέφη με ΣΥ θεραπεύονται με υγρή μορφή LT4 πιθανόν να χρειάζονται πιο στενή παρακολούθηση, με **τακτικότερες μετρήσεις** TSH/ft4

ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

- **Μικρότερη δόση έναρξης:**
 - 1) **10μg/kg/d**, εάν **fT4 <5pmol/L** (σοβαρές μορφές ΣΥ)
 - 2) **5-10μg/kg/d**, εάν **fT4: 5-15pmol/L** (ενδιάμεσης βαρύτητας και ήπιες μορφές ΣΥ)
- **Παρακολούθηση** (χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης **ανάλογο** του πρωτοπαθούς ΣΥ): μέτρηση όμως **μόνο των επιπέδων της fT4**, χωρίς παράλληλη μέτρηση της TSH

Υποψία υπερδοσολογίας: σε περίπτωση **αυξημένων επιπέδων fT4** (χωρίς να έχει χορηγηθεί LT4 προ της αιμοληψίας), ιδίως όταν παρατηρείται **κλινική εικόνα θυροτοξίκωσης** και σιγνιπτόνοιν αιξηριμένα επίπεδα **fT3 ή T3**

ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ



- Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη διάγνωση μόνιμου ΣΥ, ίδιως επί απουσίας δυσγενεσίας θυρεοειδικού αδένα ή γενετικού συνδρόμου
- Με ασφάλεια μετά την ηλικία των 3 ετών
- Σε περίπτωση που η χορηγούμενη δόση είναι πολύ μικρή για την ηλικία (< 3,2μg/kg/d σε ηλικία **6 μηνών** ή <2,5μg σε ηλικία **12 μηνών**) ή στην περίπτωση που η TSH είναι κατεσταλμένη, η επαναξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας μπορεί να γίνει **νωρίτερα**

- Σταδιακή μείωση της δόσης **ανά περιόδους 4-6 εβδομάδων**
 - Μικρή και παροδική αύξηση της TSH μπορεί να παρατηρηθεί κατά την περίοδο αυτή
 - **Εάν TSH >10mIU/L** κατά την προοδευτική μείωση της LT4 ή μετά τη διακοπή της, οδηγεί σε διάγνωση μόνιμου ΣΥ
-
- ✓ Ένδειξη **αυξημένης πιθανότητας μόνιμου ΣΥ** υπάρχει όταν παρατηρείται **ανάγκη συνεχούς αύξησης της χορηγούμενης δόσης**, με την πρόοδο της ηλικίας
 - ✓ Οι περιπτώσεις υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (FT4 φυσιολογική) αφορούν κατά **70%** σε **μόνιμο ΣΥ** (30% του μόνιμου ΣΥ)

ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Re-evaluation for definitive diagnosis at CFUC:
Discontinue L-thyroxine treatment for 1 month

Serum levels: TSH, fT4 , Tg, antithyroid Abs
Thyroid ultrasound
In select cases: thyroid scintigraphy I 123
perchlorate test
molecular genetic testing

TSH < 5 mIU/L and normal
fT4
Transient CHT

TSH 5-10 mIU/L and normal fT4
Permanent thyroid dysfunction

TSH > 10 mIU/L
Permanent CHT

Clinical and laboratory follow-up: 3-6 months
If normal thyroid function at 1 year: discharge

Periodic follow-up evaluations
Family study
Consider resuming treatment in specific cases

Resume treatment
Periodic follow-up evaluations

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ

ΠΑΡΟΔΙΚΟΥ ΣΥ

- ΦΥΛΟ (ΑΡΡΕΝ)
- ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ (ΟΧΙ ΛΕΥΚΗ ΦΥΛΗ)
- **ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ**
- **ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ**
- **ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ** (ΜΕΝΝ)
- ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ Ή ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΠΡΟΣΦΟΡΑ Ή ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΙΩΔΙΟΥ
- **ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ HASHIMOTO ΜΗΤΕΡΑΣ**
- ΑΓΩΓΗ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ **ΑΝΤΙΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

ΜΟΝΙΜΟΥ ΣΥ

- ΦΥΛΟ (ΘΗΛΥ)
- **ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ** (ΑΠΛΑΣΙΑ/ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ/ΗΜΙΓΕΝΕΣΙΑ/ΕΚΤΟΠΙΑ)
- **ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ / ΣΥΝΔΡΟΜΑ**
- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ
- **ΣΟΒΑΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΣΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**
- **ΑΝΑΓΚΗ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ**
- **ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ TSH > 10 ΜΙU/L ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΣΤΑΔΙΑΚΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ LT4 Ή ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ**

Causes of Permanent Congenital Hypothyroidism



Thyroid gland problems,
like dysgenesis



Problems synthesizing, secreting,
and transporting hormones

Causes of Transient Congenital Hypothyroidism



Iodine
deficiency



Iodine
overexposure



Presence of
antibodies



Antithyroid medication
exposure in utero

ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

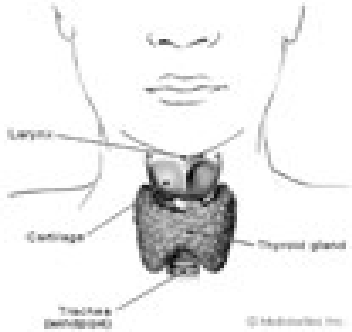
εγκυμοσύνη και ΣΥ

- Αυξημένες ανάγκες (κατά 30% περίπου) σε LT4 στην εγκυμοσύνη, γυναικών με ΣΥ
- Παρακολούθηση τακτική ανά **6 εβδομάδες** και στόχος **TSH <2,5mU/L**
- Στόχος **fT4** γυναικών με κεντρικό ΣΥ στο **ανώτερο ήμισυ** των φυσιολογικών τιμών για το κάθε τρίμηνο της κύησης
- Μείωση της δόσης της LT4 μετά τον τοκετό στα επίπεδα προ της σύλληψης και επανεκτίμηση στις 6 εβδομάδες από τον τοκετό



CONGENITAL HYPOTHYROIDISM (CH)

Normal Thyroid Gland

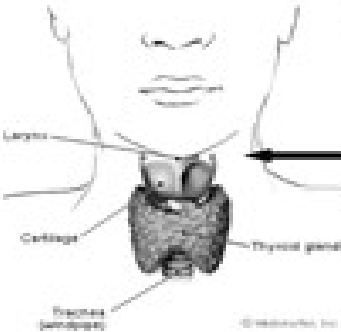


Thyroid Hormone



Normal Cell and Body Function

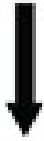
Congenital Hypothyroidism



Thyroid may be missing, misplaced, too small or not making enough hormone



~~Thyroid Hormone~~



Multiple Health and Growth Problems

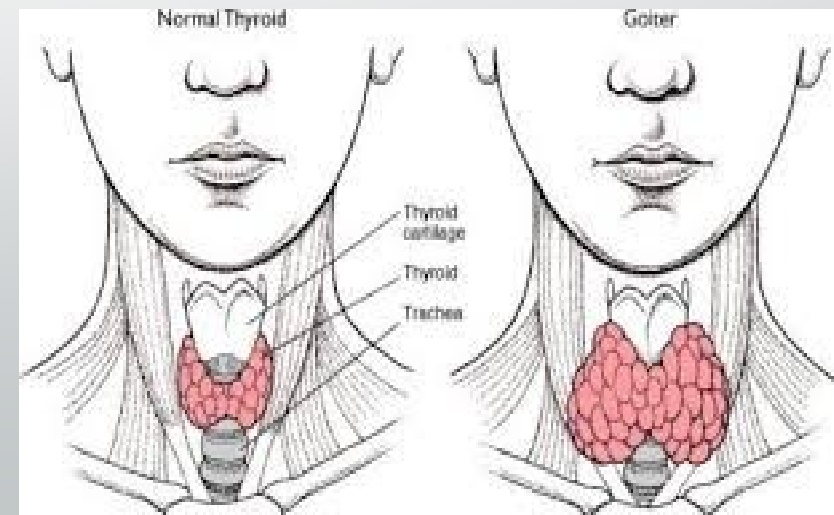
ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΣΥ

- Αξιολόγηση της **ψυχοκινητικής ανάπτυξης** και της σχολικής προόδου τακτικά. Περαιτέρω αξιολόγηση περιπτώσεων **καθυστέρησης λόγου, διατραχής μνήμης και συμπεριφορικών προβλημάτων**, παρά την έγκαιρη θεραπεία, σε περιπτώσεις σοβαρού ενδομήτριου υποθυρεοειδισμού
- ✓ **Ελλειμματική προσοχή και χαμηλότερος δείκτης IQ** - Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας κατά τους πρώτους μήνες ζωής
- **Ακουολογικός έλεγχος** όχι μόνο κατά τη νεογνική ηλικία, αλλά και μετέπειτα, ιδίως έως και την προσχολική ηλικία. Παρά την έγκαιρη θεραπεία **ήπιες μορφές προβλημάτων ακοής** περιγράφονται σε 20-25% των ενηλίκων με ΣΥ



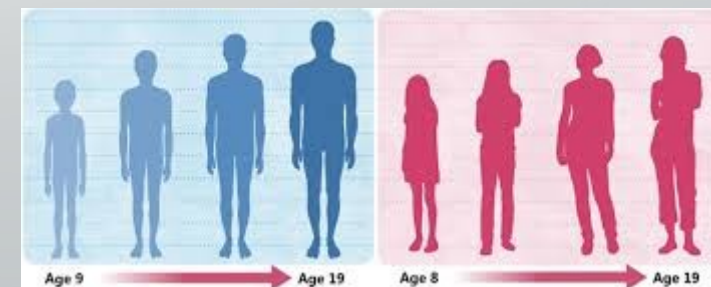
ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΣΥ

- Στόχος η **TSH στο κατώτερο ήμισυ** του φυσιολογικού εύρους τιμών
- Περιοδικός έλεγχος με **U/S θυρεοειδούς κάθε 2-3 έτη**, σε περιπτώσεις βρογχοκήλης σε έδαφος ΣΥ οφειλόμενου σε δυσορμονογένεση, λόγω της **σχετικά αυξημένης συχνότητας ανάπτυξης κακοήθειας**



ΑΝΑΠΤΥΞΗ - ΕΦΗΒΕΙΑ - ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥ

- Έγκαιρη και επαρκής θεραπεία σε μη συνδρομικά παιδιά με ΣΥ οδηγεί σε φυσιολογική:
 - ✓ Ανάπτυξη και τελικό **ανάστημα**
 - ✓ Έναρξη και εξέλιξη της **εφηβείας**
 - ✓ Σταθερό καταμήνιο κύκλο και **γονιμότητα**
 - ✓ **Εξέλιξη κυήσεων** γυναικών με ΣΥ
 - ✓ **Ψυχοκινητική ανάπτυξη νεογνών** μητέρων με ΣΥ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΣΥ

- Έγκαιρη και επαρκής θεραπεία σε μη συνδρομικά παιδιά με ΣΥ οδηγεί σε φυσιολογική:

- ✓ Ωρίμανση της **οστικής ηλικίας**

- ✓ **Οστική πυκνότητα**

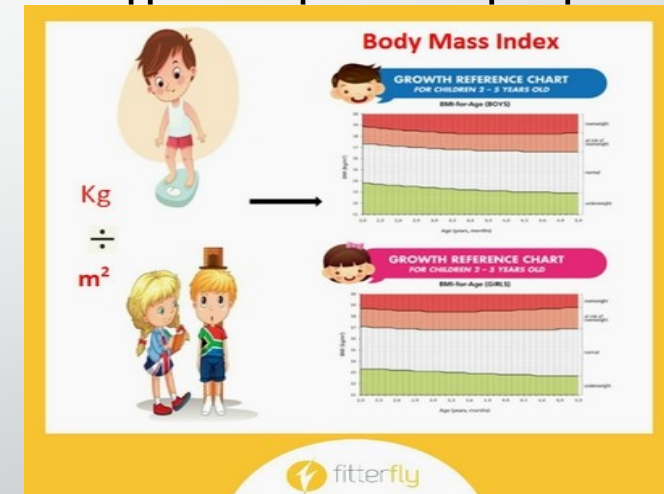
- ✓ **Δείκτη μάζα σώματος**

- ✓ **Λιπιδαιμικό προφίλ**

- ✓ **Επίπεδα γλυκόζης**

- ✓ **Αρτηριακή πίεση**

- ✓ **Καρδιακή λειτουργία και πάχος έσω-μέσου χιτώνα αρτηριών (δείκτης αθηροσκλήρυνσης)**



ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΥ

- ❖ **Ο βαθμός βαρύτητας** του ΣΥ κατά την αρχική διάγνωση
- ❖ **Η επαρκής χορήγηση θεραπείας**, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που χρήζουν μακροχρόνιας αγωγής
- ❖ Η συνύπαρξη άλλων συγγενών διαμαρτιών ή συννοσηροτήτων

✓ Ιδιαίτερα σημαντική η σωστή μετάβαση στην ενήλικο φροντίδα



ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΕΓΚΥΟΣ



ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΣΥ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ **ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΟΥ ΣΥ**

ΔΥΣΟΡΜΟΝΟΓΕΝΕΣΗ

ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ
ΑΔΕΝΑ (ΕΣΤΩ 1 ΑΤΟΜΟ)

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ **ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΟΥ ΣΥ**

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ
Ή ΨΚΚ

ΒΑΡΗΚΟΙΑ

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

ΥΠΕΡΩΙΟΣΧΙΣΤΙΑ

ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ

ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ALBRIGHT

Σ. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ
ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ Ή ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ **ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΟΥ ΣΥ**

ΒΑΡΗΚΟΙΑ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ (ΥΠΟΤΟΝΙΑ,
ΧΟΡΕΙΟΑΘΕΤΩΣΗ) Ή ΨΚΚ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (Σ.ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ
ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ,
ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟΣ)

ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ALBRIGHT

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

ΥΠΕΡΩΙΟΣΧΙΣΤΙΑ

ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ

ΓΝΩΣΤΗ ΑΙΜΟΜΙΞΙΑ

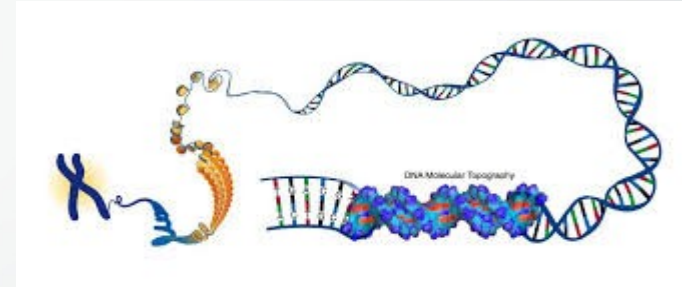
ΣΤΟΧΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

- ✓ Πρέπει να **εξατομικεύεται**, αναλόγως του **φαινοτύπου** και του **οικογενειακού ιστορικού** και να γίνεται από **εξειδικευμένο προσωπικό**
- ✓ Βασικός στόχος η **βελτίωση της διάγνωσης** (π.χ. ανίχνευση των φορέων μεταλλάξεων NKX2-1, που κινδυνεύουν από αναπνευστική ανεπάρκεια), αλλά και **της θεραπείας** και **της πρόγνωσης** (π.χ. δόση LT4 με στόχο TSH στο κατώτερο ήμισυ των φυσιολογικών τιμών σε περιπτώσεις **δυσορμονογένεσης**, ώστε να προληφθεί η δημιουργία βρογχοκήλης ή ανίχνευση των περιπτώσεων **ήπιας αντίστασης στις θυρεοειδικές ορμόνες**, όπου η μακροχρόνια θεραπεία φαίνεται να μην έχει ιδιαίτερο όφελος)
- ✓ Ερμηνεία του **τρόπου κληρονομικότητας** και της **πιθανότητας επανεμφάνισης ΣΥ** ή **θυρεοειδικών προβλημάτων**
- ✓ Συζήτηση των **δυνατοτήτων** αλλά και των **περιορισμών** του γενετικού ελέγχου
- ✓ Δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν **νέες τεχνικές**, όπως CGH, NGS, WES
- ✓ Καθορισμός των **ομάδων που θα επωφεληθούν περισσότερο** από το γενετικό έλεγχο και από τις νέες



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥ

- Πολυγονιδιακή βάση
- Μεταβλητή διεισδυτικότητα των υπεύθυνων γενετικών αλλοιώσεων
- Επιγενετικοί μηχανισμοί
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες



- ❖ Η θυρεοειδική δυσγενεσία θεωρείται σποραδική νόσος - μόνο σε **10%** των περιπτώσεων δυσγενεσίας έχει βρεθεί **γενετικό αίτιο** (γενετική ερμηνεία με αυξημένη συχνότητα σε σχέση με παλαιότερα)
- ❖ Η θυρεοειδική δυσορμονογένεση αντιθέτως, συνήθως κληρονομείται με **αυτοσωμικό υπολειπόμενο** τρόπο και δε σχετίζεται με σύνδρομα - εκτός από την περίπτωση του **συνδρόμου Pendred**
- ❖ Έχει αυξηθεί σημαντικά η συχνότητα γονιδιακής αιτιολογίας του **κεντρικού υποθυρεοειδισμού**, είτε ως μεμονωμένη ανεπάρκεια TSH, είτε ως πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια (συνδρομική ή μη)

Σε βορέψη με ήπιο μη αυτοάνοσο υποκλινικό υποθυρεοειδισμό με **σύνδρομο Down**, είναι υπό

ΓΟΝΙΔΙΑ - ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ / ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑΣ	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ
NKX2-1 ή TTF1	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ - ΧΟΡΙΟΑΘΕΤΩΣΗ
FOXE1	<u>ΑΠΛΑΣΙΑ Ή ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ</u>	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	ΥΠΕΡΩΙΟΣΧΙΣΤΙΑ - ΑΤΡΗΣΙΑ ΧΟΑΝΩΝ
PAX8	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
NKX2-5	ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ IN SITU	ΑΓΝΩΣΤΗ	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ
GLIS3	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ - ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΟΙ ΝΕΦΡΟΙ - ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ
JAG1	ΟΡΘΟΤΟΠΗ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ
TBX1	ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ IN SITU	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΣΥΝΔΡΟΜΟ Di GEORGE (ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ)
NTN1	ΕΚΤΟΠΙΑ	ΑΓΝΩΣΤΗ	ΑΡΘΡΟΓΡΥΠΩΣΗ
CDCA8	ΕΚΤΟΠΙΑ Ή ΗΜΙΑΓΕΝΕΣΙΑ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	-
TUBB1	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΜΕΓΑΛΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ Ή ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΓΚΟΛΗΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

ΓΟΝΙΔΙΑ - ΔΥΣΟΡΜΟΝΟΓΕΝΕΣΗ

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΔΥΣΟΡΜΟΝΟΓΕΝΕΣΗΣ	ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΣΥ	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ
TSHR	ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ TSH (ΠΛΗΡΗΣ Ή ΜΕΡΙΚΗ)	ΗΠΙΟΣ ΕΩΣ <u>ΣΟΒΑΡΟΣ</u>	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	-
<u>GNAS</u>	ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ TSH (ΜΕΡΙΚΗ)	ΗΠΙΟΣ	<u>ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ</u>	ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟ ΕΙΔΙΣΜΟΣ
SLC5A5	ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	-
<u>SLC26A4</u>	ΜΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΩΔΙΟΥ	ΗΠΙΟΣ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΟΣ	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	ΣΥΝΔΡΟΜΟ PENDRED (ΝΕΥΡΟΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑ ΒΑΡΗΚΟΙΑ)
DUOX1-2	ΜΕΡΙΚΗ Ή ΠΛΗΡΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΩΔΙΟΥ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	-
TPO	ΠΛΗΡΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΩΔΙΟΥ	<u>ΣΟΒΑΡΟΣ</u>	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	-
TG	ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	-
IYD/DEHAL	ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	-
SLC26A7	ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΙΩΔΙΟΥ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤ. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	

ΓΟΝΙΔΙΑ - ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ (ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΣ)

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΣΥ	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ
<u>TSHβ</u>	ΧΑΜΗΛΗ TSH - <u>ΣΟΒΑΡΟΣ ΣΥ</u>	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗΣ (ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗ ΜΕ LT4)
TRHR	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ TSH - ΧΑΜΗΛΗ PRL	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	1 ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΡΡΕΝΟΣ ΜΕ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - 1 ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΘΗΛΕΩΣ ΜΕ ΠΑΡΑΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΝΕΟΓΝΙΚΟ ΙΚΤΕΡΟ
<u>TBL1X</u>	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ TSH - ΗΠΙΟΣ ΣΥ ΣΕ ΑΡΡΕΝΑ ΑΤΟΜΑ	X - LINKED	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΚΟΗΣ
IRS4	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ TSH - ΗΠΙΟΣ ΣΥ ΣΕ ΑΡΡΕΝΑ ΑΤΟΜΑ	X - LINKED	-

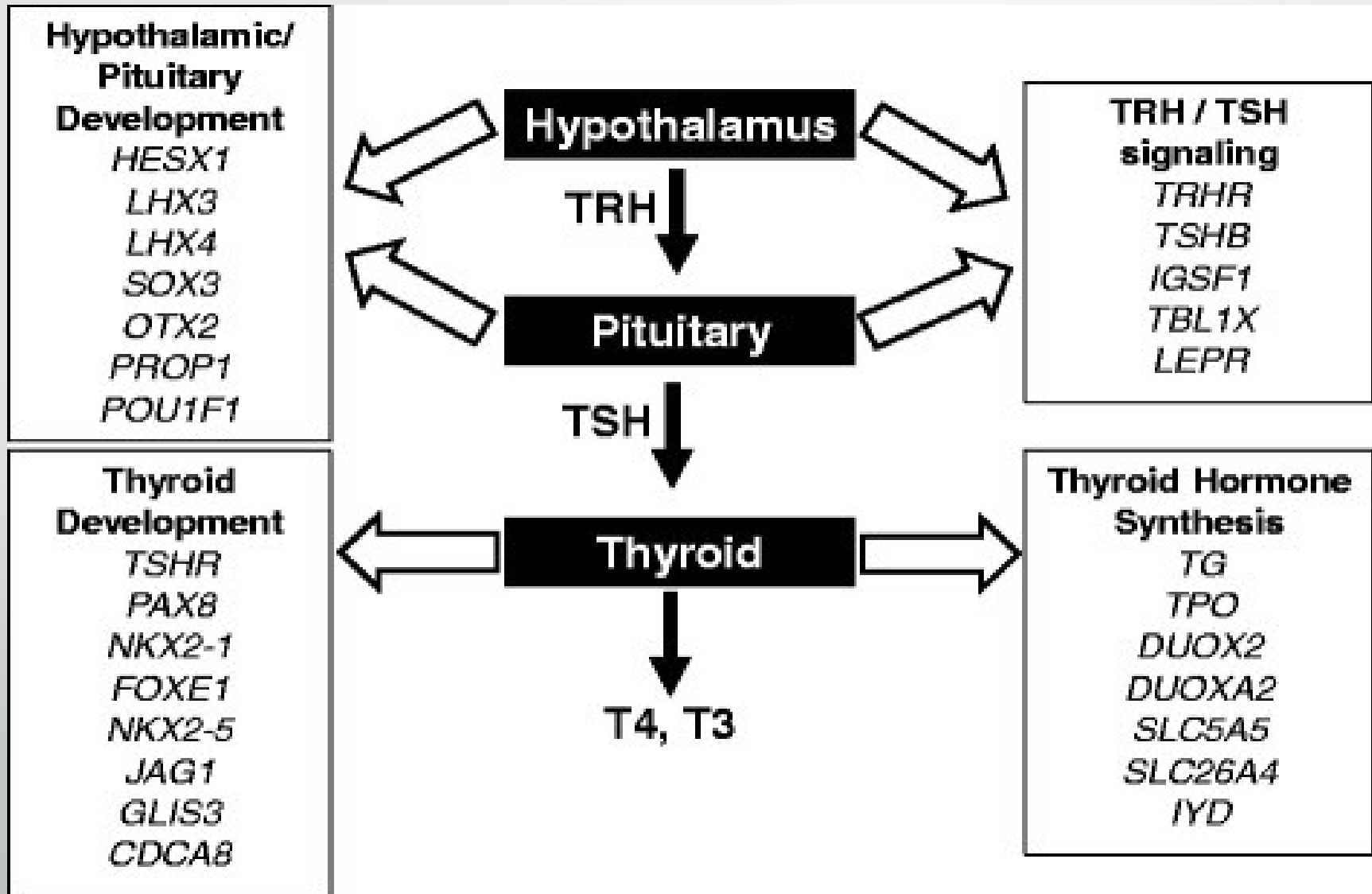
ΓΟΝΙΔΙΑ - ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ (ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ)

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΣΥ	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΆΛΛΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ / ΔΙΑΜΑΡΤΙΕΣ
<u>IGSF1</u>	Ήπιος Έως Μετρίος - Σύνηθως Αρρενα άτομα	X - LINKED	PRL, ποικίλη GH, ήπια υποκορτιζολαιμία, καθυστερημένη εκκρίση τεστοστερόνης / αδρεναρχή, χωρίς παράλληλη καθυστέρηση αύξησης μεγέθους των ορχέων που οδηγεί σε POST - PUBERTAL MACROORCHIDISM
<u>PROP1</u>	Ποικίλη ηλικία εμφάνισης	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	GH, PRL, LH/FSH, ΑΡΓΟΤΕΡΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΣΤΗ
<u>POU1F1</u>	Ποικίλη ηλικία εμφάνισης	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛ.	GH, PRL + ΠΡΟΕΧΩΝ ΜΕΤΩΠΟ, ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ ΜΕΣΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ
<u>HESX1</u>	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛ.	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ + SEPTO-OPTIC DYSPLASIA
<u>SOX3</u>	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	X - LINKED	ΜΙΚΡΗ ΑΔΕΝΟΥΠΟΦΥΣΗ, ΕΚΤΟΠΗ ΝΕΥΡΟΥΠΟΦΥΣΗ + ΜΑΘΗΣΙΑΚΕΣ ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ
<u>OTX2</u>	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡ.	ΜΙΚΡΗ ΑΔΕΝΟΥΠΟΦΥΣΗ, ΕΚΤΟΠΗ ΝΕΥΡΟΥΠΟΦΥΣΗ + ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
<u>LHX3</u>	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛ.	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ + ΚΟΝΤΗ ΚΑΙ ΑΚΑΜΠΤΗ ΑΜΣΣ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΚΟΗΣ
<u>LHX4</u>	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛ.	ΜΙΚΡΗ ΑΔΕΝΟΥΠΟΦΥΣΗ, ΕΚΤΟΠΗ ΝΕΥΡΟΥΠΟΦΥΣΗ + ΣΥΝΔΡΟΜΟ ARNOLD CHIARI , ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ ΜΕΣΟΛΟΒΙΟΥ

ΓΟΝΙΔΙΑ - ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ (ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ)

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΣΥ	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΆΛΛΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ
LEPR	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ + ΥΠΕΡΦΑΓΙΑ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
SOX2	ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΣΥ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ + ΜΙΚΡΟΦΘΑΛΜΙΑ, ΜΑΘΗΣΙΑΚΕΣ ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ
PROKR2	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ Ή ΥΠΟΛ.	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ + SEPTO-OPTIC DYSPLASIA Ή PSIS
NFKB2	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΑΣΤΗ, GH + ΚΟΙΝΗ ΠΟΙΚΙΛΛΗ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (DAVID S.)
CHD7	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	LH/FSH, GH, ΕΚΤΟΠΗ ΝΕΥΡΟΥΠΟΦΥΣΗ + ΣΥΝΔΡΟΜΟ CHARGE
FGFR1	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ, ΕΚΤΟΠΗ ΝΕΥΡΟΥΠΟΦΥΣΗ + SEPTO-OPTIC DYSPLASIA, ΣΥΝΔΡΟΜΟ KALLMAN, nCHH
FGF8	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ + ΟΛΟΠΡΟΣΕΓΚΕΦΑΛΙΑ, ΑΓΕΝΕΣΙΑ ΜΕΣΟΛΟΒΙΟΥ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ KALLMAN, nCHH
FOXA2	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ	ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ + ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ, ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΙΣΜΟΣ

ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΥ



ΠΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥ

• ΥΠΟΨΙΑ:

- Σε προγραμματισμένο προγεννητικό απεικονιστικό έλεγχο (>20wk κύησης) παρατηρηθεί **βρογχοκήλη**, με προοδευτικό **πολυάμνιο** (κίνδυνος **πρώωρου τοκετού**)
- Μητέρα **χωρίς ιστορικό** θυρεοειδίτιδας Hashimoto
- Ιστορικό **προηγούμενου τέκνου** με ΣΥ λόγω δυσορμονογένεσης (2 βαρύ συνδρομικό ΣΥ)



• ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:

- Σε **εξειδικευμένο κέντρο** προγεννητικής φροντίδας
- Αφού αξιολογηθούν προσεκτικά τα **οφέλη** και οι **κίνδυνοι** μιας πιθανής παρέμβασης
- Εναλλακτικοί τρόποι θεραπείας, μέσω χορήγησης αγωγής στη μητέρα πρέπει να διερευνηθούν
- Σε περίπτωση υποθυρεοειδικής μητέρας, προτιμάται η θεραπεία μέσω χορήγησης **LT4 στην έγκυο μητέρα**
- Συστήνεται **επαρκής πρόσληψη ιωδίου** σε όλες τις εγκυμονούσες (250μg/ημέρα)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ


- **Παγκόσμιο νεογνικό screening** για τον πρωτοπαθή και εάν είναι εφικτό και για τον κεντρικό ΣΥ
- **Άμεση έναρξη αγωγής** με την **κατάλληλη δοσολογία** και **τακτικός επανέλεγχος** για ρύθμιση της δόσης
- Τακτική παρακολούθηση της **ψυχοκινητικής εξέλιξης** και πιθανή παραπομπή σε **άλλες ειδικότητες**
- Σωστή **μετάβαση στην ενήλικο φροντίδα**
- **Αναπάντητα ερωτήματα:**
 - ❖ Γενετική αιτιολογία της θυρεοειδικής δυσγενεσίας
 - ❖ Θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού
 - ❖ Αυξανόμενη συχνότητα των περιπτώσεων ΣΥ με ορθότοπο θυρεοειδή αδέννα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



Signs and symptoms of Congenital Hypothyroidism

- Coarse facies
- Hoarse cry
- Constipation
- Distended abdomen
- Prolonged neonatal jaundice
- Umbilical hernia
- Slow responses
- Dry, coarse and pale skin
- Inactive and sleeps a lot
- Enlarged tongue (macroglossia)
- Mental retardation
- Developmental delay



These symptoms usually do not appear when the baby is born


Parent's role

Please ensure your baby is screened for Congenital Hypothyroidism for early detection.




If your baby has Congenital Hypothyroidism

- The treatment is life long
- Bring your child to hospital according to given appointment
- Regular examination and assessment by doctor is needed to achieve normal growth.

For further information, please contact the nearest hospital/clinic where your baby was delivered



Congenital Hypothyroidism



1036 / 2007 / 20,000 / 20

Be Healthy For Life