

## 8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen sowie Zöliakie ist bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Vergleichspersonen ohne Diabetes erhöht [Radetti et al. 1995 EK III; Lorini et al. 1996 EK III; Carlsson et al. 1999 EK III; Kordonouri et al. 2002a EK III; Warncke et al. 2010 EK III; Triolo et al. 2011 EK III; Kordonouri et al. 2011 EK IIb; Fröhlich-Reiterer et al. 2011 EK III]. Beide Erkrankungen können auftreten, ohne dass offensichtliche klinische Symptome vorhanden sind [Husby et al. 2012 EK IV; Kordonouri et al. 2002b EK III]. Um Schilddrüsenerkrankungen und Zöliakie frühzeitig zu erkennen, stehen Standardbluttests zur Verfügung.

### 8.1 Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

| Empfehlung 8.1:  | Empfehlungsgrad                             |
|--|---|
| <p>Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation sowie regelmäßig in 1-2-jährlichen Abständen oder bei entsprechenden Symptomen eine TSH-Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK, Tg-AK) erfolgen.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Bangstad et al. 2007 EK Ib; Silverstein et al. 2005 EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV]</p> | <p style="text-align: center;"><b>A</b></p> |

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern (TPO-Ak, Tg-Ak) identifiziert Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine klinisch manifeste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis). Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe korreliert stark mit dem Alter von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. So war der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe in einer Auswertung deutscher und österreichischer Daten bei Kindern unter fünf Jahren in 3,7 % positiv, jedoch bei Jugendlichen zwischen 15 und 20 Jahren in 25,3 % [Holl et al. 1999 EK III]. Eine Auswertung, die Jugendliche unter 18 Jahren einbezog (Durchschnittsalter 13,1 J) zeigte eine Gesamtprävalenz von 15 % [Fröhlich-Reiterer et al. 2008 EK III]. Unizentrische Untersuchungen mit einer Screening-Frequenz von >98% bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes (Durchschnittsalter 9 Jahre) ergaben eine Prävalenz von 20,9% bzw. 24,8% [Kordonouri et al. 2011 EK IIb; Triolo et al. 2011 EK III]. Die Messung von TSH ist der sensitivste Parameter zur Erfassung einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Das Screening wird bei Manifestation des Typ-1-Diabetes, bei klinischen Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung und bei asymptomatischen Patienten in ein- bis zweijährlichen Abständen entsprechend den internationalen Leitlinien empfohlen [Kordonouri et al. 2011 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Bangstad et al. 2007 EK Ib; Silverstein et al. 2005 EK IV].

| Empfehlung 8.2:   | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>Bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern und/oder TSH-Erhöhung soll eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden.</p> <p>Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapieschema (siehe Abbildung 1) eingesetzt werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p> | <p><b>A</b></p> |

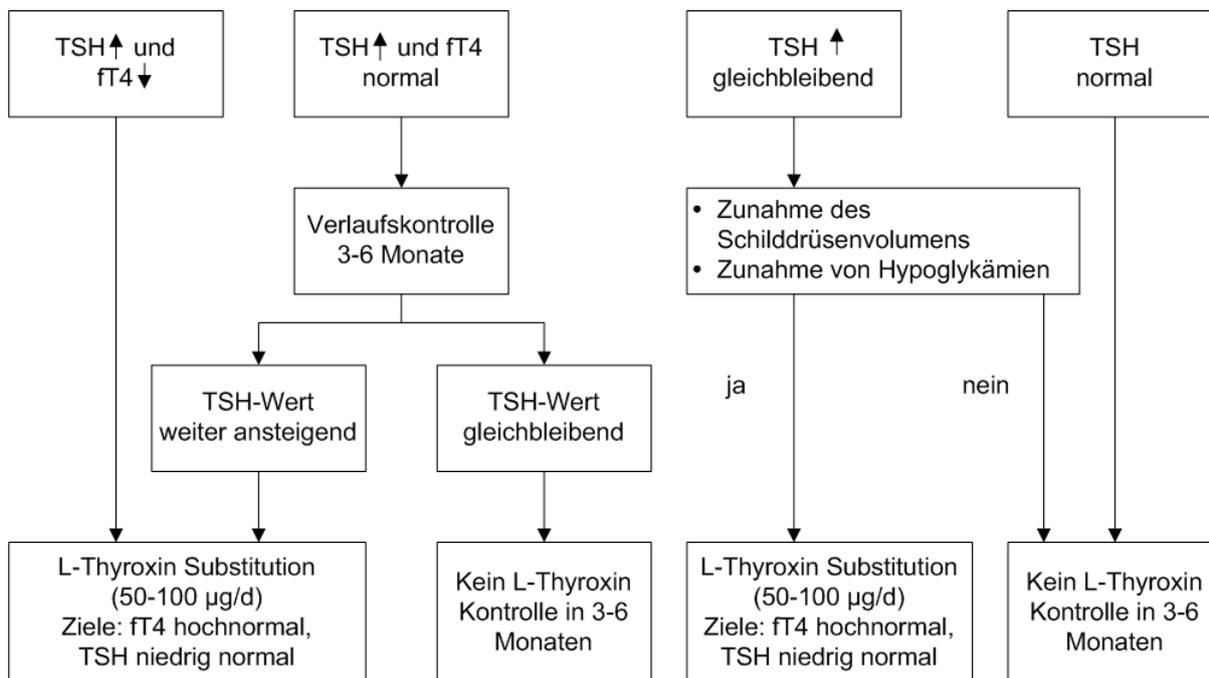
Bei pathologischem TSH-Wert sollte freies T4 (fT4) und T3 (fT3) bestimmt werden und eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Dopplersonographie durchgeführt werden. Sie dient der Volumenbestimmung und dem Nachweis der inhomogenen, echoarmen Struktur als diagnostisches Kriterium der Hashimoto-Thyreoiditis. Mit der Dopplersonographie wird qualitativ der Grad der Hyper- oder Hypoperfusion eingeschätzt [Babcock 2006 EK IV; Blank et al. 2008 EK IV]. Bei manifester Hypothyreose – definiert durch einen erhöhten TSH-Wert und erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte – muss eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgen. Bei einer isolierten TSH-Erhöhung kann von einer kompensierten Funktionsstörung ausgegangen werden. Für eine Substitutionsbehandlung liegt keine evidenzbasierte Empfehlung vor. Um die Schilddrüsenfunktion im Verlauf beurteilen zu können, sollten isoliert erhöhte TSH-Werte zunächst nach drei bis sechs Monaten kontrolliert werden. Bei konstant nur leicht erhöhten TSH-Werten, aber Normalwerten für T4 (fT4) und T3 (fT3) kann weiter zugewartet werden [Lazarus et al. 2014 EK IV]. Bei ansteigenden TSH-Werten ist von einer fortschreitenden Funktionseinschränkung auszugehen und es sollte eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgen. In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie war die subklinische Hypothyreose mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Hypoglykämien assoziiert, deren Häufigkeit unter Substitution mit Thyroxin rückläufig war [Mohn et al. 2002 EK IIa]. Eine evidenzbasierte Übereinkunft, ab welchen TSH-Werten substituiert werden sollte, besteht nicht. In einem systematischen Review zum Thema werden die unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen dargestellt: zum einen gibt es Empfehlungen zur Behandlung ab einem TSH > 10 mUI/L, andererseits Empfehlungen zur Behandlung ab jeglichem erhöhten TSH [Biondi et al. 2008 EK Ib-IV]. Die ISPAD- und die australische Leitlinie nennen keine Grenzwerte, sondern weisen nur auf die Behandlungsnotwendigkeit bei erhöhtem TSH hin [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Kordonouri et al. 2007; Kordonouri et al. 2014 EK IV]. Für die klinische Praxis kann ein bei Kontrolle ansteigender Wert von TSH > 10 mUI/L ein Anhaltswert für die Behandlung sein. Um im Einzelfall eine individuell optimale Entscheidung zu ermöglichen, kann gegebenenfalls ein(e) Kinderendokrinologe/-endokrinologin hinzugezogen werden.

Es besteht weiterhin Unklarheit über die Indikation zur Behandlung bei Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern, aber normalen TSH- und fT4/fT3-Werten. Solange keine prospektiven Studien einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf gezeigt haben, kann bei einer solchen Konstellation eine Behandlung nicht empfohlen werden.

Zur Behandlung einer euthyreoten Struma bei Antikörpernachweis hat sich die Gabe von L-Thyroxin in einer nicht TSH-supprimierenden Dosis für eine Reduktion des Strumavolumens als wirksam erwiesen. Ein positiver Einfluss auf den immunologischen Erkrankungsverlauf oder den Erhalt der Schilddrüsenfunktion konnte jedoch nicht gezeigt werden [Karges et al. 2007 EK Ib].

### Abbildung 1: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis

Die Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis erfolgt in Abhängigkeit vom TSH-Wert.



Eine Hyperthyreose ist seltener als die Hypothyreose aber mit einer Prävalenz von 3-6% beim Typ 1 Diabetes häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [Kordonouri et al. 2014 EK IV]. Typische Laborbefunde sind ein erniedrigtes TSH und erhöhte Schilddrüsenhormonwerte (fT3, fT4). Ursache der autoimmunen Hyperthyreose ist ein Morbus Basedow, der durch den Nachweis von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern (TRAK) im Serum gesichert wird, oder eine hyperthyreote Phase der Hashimoto Thyreoiditis. Klinische Zeichen einer Hyperthyreose können unerklärliche Schwierigkeiten im Erreichen einer normoglykämischen Stoffwechsellage, Gewichtsverlust ohne Appetitmangel, Unruhe, Tachykardie, Tremor und Hitzeintoleranz sein [Kordonouri et al. 2014 EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV]. Weitere Befunde beim M. Basedow sind häufig eine Struma und fakultativ eine endokrine Orbitopathie. Die Sonographie zeigt beim M. Basedow eine vergrößerte Schilddrüse mit echoarmem Binnenreflexmuster sowie in der Dopplersonographie eine Hyperperfusion [Babcock 2006 EK IV; Blank et al. 2008 EK IV]. Die Hyperthyreose wird thyreostatisch mit Carbimazol oder Methimazol behandelt. Bei ausgeprägter Unruhe und Tachykardie können in der Akutphase Beta-Blocker eingesetzt werden. Eine Alternative zur langfristigen thyreostatischen Therapie ist die totale chirurgische Thyreoidektomie oder bei Jugendlichen die ablativ Radiotherapie.

## 8.2 Diagnostik und Therapie der Zöliakie

| Empfehlung 8.3:   | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| Kinder und Jugendliche mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 1-2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden.<br><br>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Hill et al. 2005 EK III; Silverstein et al. 2005; Kordonouri et al. 2007 EK IV; Kordonouri et al. 2014 EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV] | <b>A</b>        |