

# Graves-sjúkdómur í börnum og unglíngum á Íslandi á árunum 2001-2021

Pórbergur Atli Þórsson<sup>1</sup> læknanemi

Ragnar Bjarnason<sup>1,2</sup> læknir

Soffía Guðrún Jónasdóttir<sup>3</sup> læknir

Berglind Jónsdóttir<sup>2</sup> læknir

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Barnaspítala Hringins, Landspítala, <sup>3</sup>Domus Medica.

Fyrirspurnum svarar Berglind Jónsdóttir, [bergljon@landspitali.is](mailto:bergljon@landspitali.is)

## Inngangur

Graves-sjúkdómur (skjaldkeppseitrun) er sjálfsonæmissjúkdómur þar sem sjálfsmótefni gegn viðtaka stýrihormóns skjaldkirtils (*Thyroid-stimulating hormone*, TSH) valda of mikilli myndun skjaldkirtilshormóna, og kallast það ástand skjaldvakaofseyting (*thyrotoxicosis*). Graves er algengasta orsök skjaldvakaofseytingar.<sup>1,2</sup> Sjúkdómurinn er algengari meðal kvenna og er heldur sjaldgæfari í börnum en fullorðnum.<sup>1,2</sup> Rannsóknir erlendis hafa þó bent til þess að nýgengi sé að aukast í börnum og unglíngum.<sup>3-6</sup>

Graves-sjúkdómur hefur sterk tengsl við erfðir, til að mynda er talið að tæplega helmingur allra sjúklinga með Graves eigi ættingja með sjálfsonæmis skjaldkirtilssjúkdóm.<sup>7</sup> Auk þess hafa umhverfisþættir eins og joðinntaka og reykingar verið tengdir við aukna hættu á Graves.<sup>7,8</sup>

Sjúkdómsbyrði getur verið mikil fyrir börn enda hafa skjaldkirtilshormón fjölpætt áhrif á líkamann. Getur sjúkdómurinn sett svip á mikilvæga þætti í lífi barna, eins og andlega líðan, námsgetu og svefn svo eitthvað sé nefnt.<sup>1,2</sup> Einkenni sem börn og þá sérstaklega ókynþroska börn upplifa eru fjölbreytt og jafnan óljósari þeim er sjást í fullorðnum.<sup>9</sup> Getur það leitt til þess að sjúkdómsgreining næst seinna hjá börnum fyrir kynþroska.<sup>9,10</sup>

Upphafsméðferð við Graves er alla jafna skjaldkirtilsbælandi lyf (ATD) og reynt er að koma á eðlilegri starfsemi í skjaldkirtlinum (*euthyroid*). Lyf í þessum lyfjaflokki eru Methimazole/Thiamazole (MMI) og Propylthiouracil (PTU). Hindra lyfin ensímið

## ÁGRIP

### INNGANGUR

Graves-sjúkdómur er sjálfsonæmissjúkdómur þar sem sjálfsmótefni gegn viðtaka stýrihormóns skjaldkirtils (*Thyroid-stimulating hormone*, TSH) valda ofseytingu skjaldkirtilshormóna, og er hann algengasta orsök skjaldvakaofseytingar (*Thyrotoxicosis*) í börnum. Einkenni barna eru fjölbreytt og óljósari en hjá fullorðnum. Markmið rannsóknarinnar var að kanna nýgengi Graves í börnum og unglíngum á Íslandi síðastliðin 20 ár og gera grein fyrir meðferðarúrræðum og tíðni endurkomu sjúkdómsins.

### EFNIVÍÐUR OG AÐFERÐIR

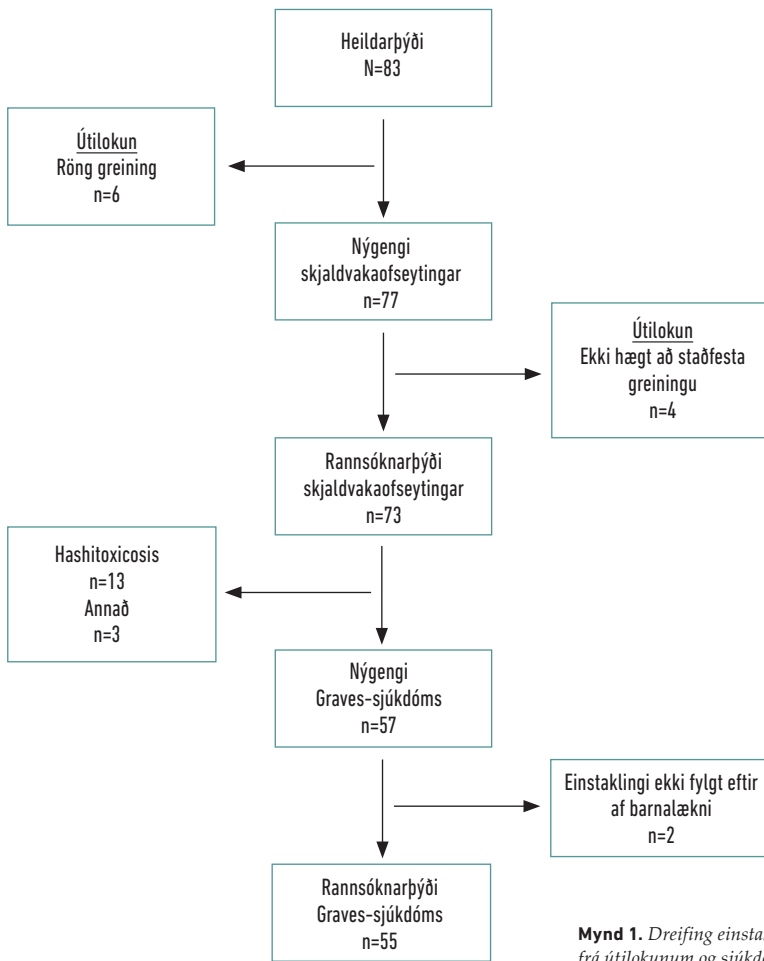
Framkvæmd var afturskyggn lýsandi rannsókn. Rannsóknin náði til allra barna og unglínga sem greindust með Graves á árunum 2001-2021. Upplýsingar fengust úr lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis og lista ICD-10 greininga á Landspítala.

### NIÐURSTÖÐUR

57 börn og ungmenni greindust með Graves, 3,5 á hverja 100,000 íbúa yngri en 18 ára. Nýgengi jókst ekki á tímabilinu. Kynjahlutfall var 1:2,6 (strákar:stelpur) og meðalaldur við greiningu var 13,6 ár hjá strákum en 13,9 hjá stelpum. Lyfjameðferð er í gangi hjá 8 einstaklingum (14,5%), hjá 13 náðist að koma á eðlilegri starfsemi með lyfjum (23,7%), fjórir fengu sjúkdómsendurkomu og eru á lyfjameðferð (7,3%), 25 fengu meðferð með geislavirku joði (45,5%) og 5 skurðaðgerð (9,1%). Strákar fengu frekar sjúkdómsendurkomu en stúlkur, heildar sjúkdómsendurkoma á tímabilinu var 31,8%.

### UMRÆÐA

Sjúkdómurinn var algengari í stelpum en þó var kynjahlutfall lægra en búist var við. Skjaldkirtilsbælandi lyf var fyrsta val í meðferð. Sjúkdómsendurkoma var algeng og meðferð með geislavirku joði var algengasta varanlega meðferðarúrræðið. Í framhaldi rannsóknarinnar mætti kanna mögulegt samband tímalengdar lyfjameðferðar og sjúkdómsendurkomu hjá bæði börnum og fullorðnum.



Mynd 1. Dreifing einstaklinga innan heildarþýðis út frá útilokunum og sjúkdómsgreiningu.

thyroid peroxidasa (TPO) og þar með myndun hormóna í skjaldkirtli. Ýmsar aukaverkanir eru þekktar við notkun þessara lyfja<sup>11</sup> en MMI verður frekar fyrir valinu vegna hárrar tíðni alvarlegra aukaverkana við notkun PTU, þá sérlega bráðrar lifrabílnar.<sup>12</sup> Sjúkdómsendurkoma er algeng eftir lyfjameðferð<sup>1,13</sup> og þarf því oft að grípa til varanlegs inngrips, meðferðar með geislavirku jöði eða skurðaðgerðar.

Markmið rannsóknarinnar var að meta nýgengi Graves í börnum og unglingum á Íslandi síðastliðin 20 ár og rannsaka hvort nýgengi hafi aukist á tímabilinu, en einnig að gera grein fyrir helstu meðferðarúrræðum og tíðni endurkomu sjúkdómsins.

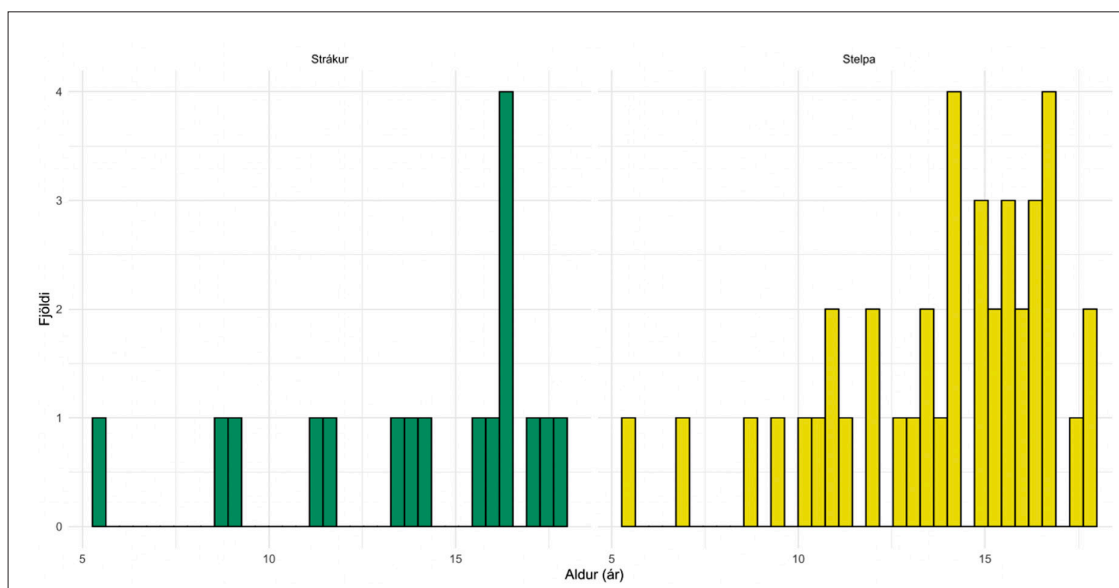
**Efniviður og aðferðir**

Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskráum einstaklinga á Landspítala, Sjúkrahúsinu á Akureyri (SAK) og Domus Medica. Upplýsingar um kennitölur voru fengnar úr lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis um ávísun lyfja undir ACT-kóðanum H03B hjá einstaklingum yngri en 18 ára. Einnig voru upplýsingar fengnar um þá sem höfðu fengið ICD-10 greiningarnar E05.0 - E05.9, yngri en 18 ára að aldri, á Landspítala. Út frá þessum gögnum fékkst heildarþýði rannsóknarinnar sem innihélt 83 einstaklinga. Sex voru útilokaðir sökum rangrar ICD-10 greiningar. Öðrum fjórum einstaklingum var ekki fylgt eftir af barnalæknum, Graves var útilokað en ekki var hægt að staðfesta orsök skjaldvakaofseytingar. Eftir stóðu 73 einstaklingar í rannsóknarþýði. Af þeim voru 13 greind með skjaldvakaofseytingu af völdum Hashimoto-skjaldkirtilsbólgu, tveir með nýbura-skjaldvakaofseytingu (*neona-*

*tal thyrotoxicosis*) og einn einstaklingur sem þróaði sjúkdóminn eftir skurðaðgerð á kirtilæxli í heiladingli. Það voru því 57 einstaklingar greindir með Graves-sjúkdóm á rannsóknartímabilinu, tveimur þeirra var ekki fylgt eftir af barnalækni og höfðum við því ekki frekari klínískar upplýsingar um þá. Því voru 55 einstaklingar í rannsóknarþýði Graves-sjúkdóms. Sjúkdómsgreiningu Graves þurfti að staðfesta með mælingum á sjálfsmótefnum gegn TSH-viðtaka (TRAb) þar sem sjúkdómsmynd er jafnan óhefðbundin samanborið við fullorðna og því erfitt að styðjast eingöngu við klíníska greiningu. Dreifing einstaklinga innan heildarþýðis má sjá á mynd 1.

Einstaklingum var úthlutað rannsóknarnúmeri og gátu eingöngu rannsakendur tengt númer við einstaklinga. Öll úrvinnsla gagna fór fram undir rannsóknarnúmeri. Notuð voru forritin Microsoft Excel 2018 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) og R studio, útgáfu 4.0.3 fyrir Windows til tölfraeðiúrvinnslu. Rannsóknartímabili var skipt í tvö 10 ára tímabil og samanburður á milli þeirra notaður til að meta breytingar á nýgengi. Nýgengi miðað við 100.000 manns yngri en 18 ára var reiknað fyrir hvert ár, niðurstöður lagðar saman og meðaltal tekið til að finna nýgengitíðni áratuganna. Notað var t-tölfræðipróf til að meta hvort marktækur munur væri á nýgengi á tímabilunum tveimur. Miðað var við að niðurstöður væru marktækar ef p-gildi væri lægra en 0,05. Upplýsingar um fjölda barna á Íslandi á rannsóknartímabilinu voru sóttar á vef Hagstofu Íslands.

Tilskilin leyfi voru fengin frá vísindarannsóknarnefnd heilbrigðisrannsókna (VRN) á Landspítala (201119), vísindasiðanefnd (VSN-20-201) og lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis (2011274/5.6.1/gkg).



**Mynd 2.** Aldursdreifing þýðis við greiningu á Graves. Nýgengi eykst eftir 10 ára aldur hjá báðum kynjum.

### Niðurstöður

#### Nýgengi, kyn og aldur

Alls greindust 57 einstaklingar yngri en 18 ára með Graves-sjúkdóm á rannsóknartímabilinu. Nýgengi á hverja 100.000 einstaklinga yngri en 18 ára var 3,5. Af þeim voru 16 strákar og 41 stelpur og það gaf kynjahlutfallið 2,6 stelpur á hvern strák. Það greindust 28 einstaklingar á fyrri áratug rannsóknar og 29 á þeim seinni. Nýgengi miðað við 100.000 einstaklinga í áhættuhópi sýndi að ekki var marktæk breyting á nýgengi á milli áratuganna tveggja í heildarþýði ( $p=0,833$ ) né hjá kynjunum ( $p=0,459$  hjá strákum og  $p=0,861$  hjá stelpum). Nýgengi var nokkuð breytilegt eftir árum tímabilisins, dreifnisvið nýgengis var allt frá 0 upp í 6 tilfelli á ári, miðgildi nýgengis var 3.

Þar sem Graves er algengari í börnum í eða eftir kynþroska var ákveðið að skoða sérstaklega nýgengi í börnum fyrir kynþroska. Skráningu á Tanner-skala, varðandi kynþroska barnanna, var ábótavant og var þess vegna miðað við aldur yngri en 10 ára. Alls greindust 7 börn yngri en 10 ára á tímabilinu, tvö greindust á fyrri áratug og 5 á seinni. Ekki var marktæk aukning á nýgengi í þessum hópi ( $p=0,196$ ).

Á mynd 2 má sjá aldursdreifingu rannsóknarþýðis á greiningsdag, skipt eftir kyni.

Í töflu I má sjá hversu margir greindust á hvorum áratug fyrir sig hjá báðum kynjum. Einnig má sjá meðalaldur, miðgildi aldurs og hæsta og lægsta aldur á hvorum áratug fyrir sig. Meðalaldur stráka við greiningu var 13,6 ár og var miðgildi aldurs 14 ár. Meðalaldur stelpna við greiningu var 13,9 ár og var miðgildi 14,6 ár.

#### Heilsufars- og fjölskyldusaga

Í töflu II má sjá upplýsingar um heilsufars sögu einstaklinga í rannsóknarþýði, auk þess var saga um sjálfsonæmis-, ofnæmis- og skjaldkirtilsjúkdóma meðal ættingja í fyrsta ættlið skráð. Rúmlega helmingur einstaklinga með Graves átti ættingja í fyrsta ættlið með sögu um skjaldkirtilskvilla, annaðhvort van- eða ofvirkan.

#### Einkenni og teikn

Í töflu III má sjá helstu einkenni hjá einstaklingum við greiningu.

**Tafla I.** Fjöldi tilfella Graves, kynjahlutfall, meðalaldur og miðgildi aldurs á hvorum áratug fyrir sig, hlutfall (%).

	Fyrri áratugur (n=27)	Seinni áratugur (n=28)
<b>Kyn</b>		
Strákur	6 (22,2)	9 (32,1)
Stelpa	21 (77,8)	19 (67,9)
<b>Aldur (ár)</b>		
Meðalaldur	14,2	13,4
Miðgildi aldurs [Min; Max]	14,3 [6,8; 17,9]	14,6 [5,5; 16,9]

**Tafla II.** Fjöldi og hlutfall (%) einstaklinga með heilsufars- eða fjölskyldusögu um aðra sjúkdóma.

	Heilsufars saga		Fjölskyldusaga	
	Fjöldi	%	Fjöldi	%
<b>Sjálfsonæmissjúkdómar</b>				
Skjaldkirtilskvilli (Vanvirkur eða ofvirkur)	-	-	30	54,5
Glútenþol (Coeliac disease)	3	5,5	1	1,8
Sykursýki gerð 1	2	3,6	1	1,8
Liðagigt	1	1,8	1	1,8
Hnúðaristilbólga (Crohn's disease)	0	0,0	1	1,8
Skjallblettur (vitiligo)	0	0,0	1	1,8
<b>Ofnæmissjúkdómar</b>				
Ofnæmi	5	9,1	2	3,6
Astmi	4	7,3	0	0,0
Eósinfíkin vélindabólga (Eosinophilic eosophagitis)	0	0,0	1	1,8
<b>Annað</b>				
Heilkenni þrístæðu (Down's syndrome)	2	3,6	0	0,0
Asperger-heilkenni	1	1,8	0	0,0
Hnútar í skjaldkirtli	0	0,0	1	1,8

Tafla III. Einkenni og teikn við sjúkdómsgreiningu.

Einkenni eða teikn	Fjöldi (n=55)	%
Skjálfti	31	56,4
Þyngdartap	27	49,1
Hitakóf	22	40,0
Þrekleysi	21	38,2
Skapsveiflur	20	36,4
Hraðsláttur ( <i>tachycardia</i> )	20	36,4
Námserfiðleikar	14	25,5
Skjaldkirtilsaugnkvilli	13	23,6
Andþyngli/Fyrirferð í hálsi	13	23,6
Svefnerfiðleikar	10	18,2
Niðurgangur	8	14,5
Vöðvaknippiskippingur ( <i>fasciculation</i> ) í tungu	6	10,9
Svimi	4	7,3
Óreglulegar blæðingar	4	7,3
Háþrýstingur	3	5,5
Ógleði	3	5,5
Hækkun á lifrarensímum (ASAT og ALAT)	2	3,6
Raddbreyting	1	1,8
Yfirlid	1	1,8
Aukið tárflæði	1	1,8
Hárlos	1	1,8
Nötur ( <i>thrills</i> ) yfir skjaldkirtli	1	1,8

Enginn greindist með skjaldkirtilsfár (*Thyroid storm*) á tímabilinu. Einkenni meðal barna yngri en 10 ára voru heldur óljósari samanborið við þau sem sást í börnum í eða eftir kynþroska. Algengasta einkenni sem sást í þeim hópi var þyngdartap, en það sást í 57,1% tilfella, en þar á eftir sást vöðvaknippiskippingur (*fasciculation*) í tungu og skapsveiflur (42,8%). Er þetta frábrugðið þeim einkennum sem eru algengust í heildarþýði.

**Meðferð**

Allir greindir með Graves hófu meðferð með skjaldkirtilsbælandi lyfjum, annaðhvort Methimazole/Thiamazole (MMI) eða Propylthiouracil (PTU). Upplýsingar um meðferðarúrræði einstaklinga í rannsóknarþýði Graves sjúkdóms má sjá á mynd 3.

β-blokkerar voru gefnir við sjúkdómsgreiningu hjá 27 einstaklingum en það eru 49% rannsóknarþýðis. Tveir fengu joðdropa stuttu fyrir varanlegt inngrip, annar þeirra undirgekkst skurðaðgerð en hinn fékk meðferð með geislajóði.

Sjúkdómsendurkoma að lokinni lyfjameðferð átti sér stað hjá 14 einstaklingum í rannsóknarþýði, það samsvarar 25,5%. Á Íslandi er miðað við að lyfjameðferð vari í tvö ár og var því ákveðið að taka út einstaklinga sem greindust og hófu lyfjameðferð á árunum 2019-2021 þar sem þeir höfðu ekki lokið upphaflegri lyfjameðferð. Hlutfall þeirra sem fengu sjúkdómsendurkomu var því 31,8%. Tímalengd frá því sjúkdómshlé náðist með lyfjameðferð þar til sjúkdómsendurkoma átti sér stað var skráð hjá 13 af einstak-

lingunum. Eftir 12 mánuði höfðu 6 manns fengið sjúkdómsendurkomu og eftir 24 mánuði höfðu 11 fengið endurkomu. Einn fékk endurkomu eftir 36 mánuði og sá síðasti eftir 60 mánuði.

Sjúkdómshlé náðist hjá 13 einstaklingum í rannsóknarþýði eftir lyfjameðferð, það samsvarar 23,6%. Tíminn sem einstaklingar hafa verið í sjúkdómshlé er allt frá nokkrum mánuðum upp í 14 ár, miðgildi tímalengdar fyrir hópinn eru 72 mánuðir.

Þegar tímalengd lyfjameðferðar var borin saman milli þeirra sem fengu sjúkdómsendurkomu að lokinni lyfjameðferð og þeirra sem fengu sjúkdómshlé sást að tímalengdin var að meðaltali lengri hjá þeim sem fengu sjúkdómshlé (32,4 mánuðir miðað við 25,2 mánuði). Mikill breytileiki var á meðferðartímalengd í báðum hópum, þó að munur hafi verið á meðaltali var hann ekki marktækur (p=0,250).

Aukaverkanir voru tilkynntar hjá 8 manns vegna skjaldkirtilslyfja á tímabilinu, eða 14,5% rannsóknarþýðis. Í öllum tilfellum voru sjúklingar teknir af lyfjunum, annaðhvort tímabundið eða varanlega, og þá var skipt yfir í annan lyfjaflokk eða varanlegu inngripi beitt. Fjórar gerðir aukaverkana voru tilkynntar á tímabilinu vegna MMI-meðferðar. Tveir sjúklingar fengu liðverki, tveir útbrot, einn meltingarónot og í einu tilfelli bráða brisbólgu. Tvær gerðir aukaverkana sást eða voru tilkynntar á tímabilinu vegna PTU-meðferðar. Í einu tilfelli hækkuðu lifrarensím og tveir upplifðu liðverki, annar þeirra hafði áður upplifað liðverki á MMI-meðferð og hafði skipt yfir á PTU.

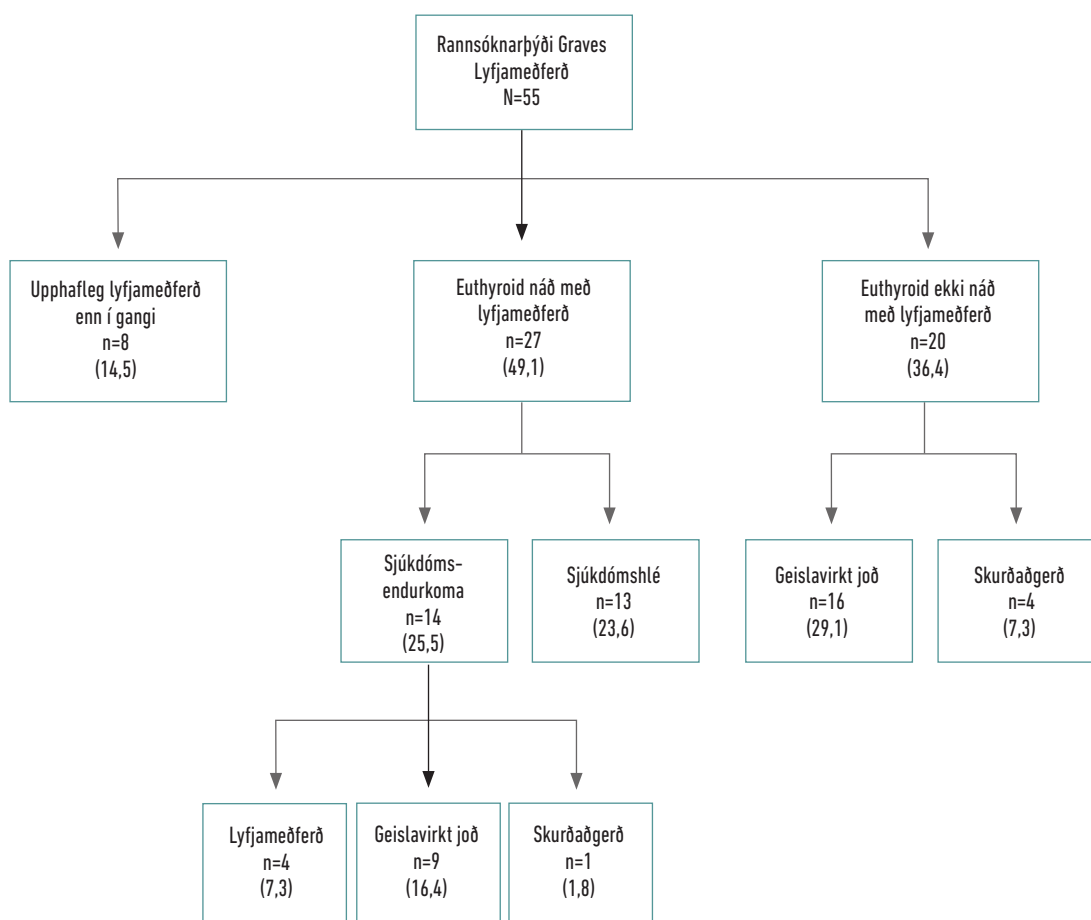
Alls voru 5 manns meðhöndlaðir á tímabilinu með PTU í stað MMI. Þrír voru meðhöndlaðir með PTU vegna aukaverkana MMI-meðferðar og einn vegna skorts á MMI í landinu. Ekki fannst ástæða fyrir PTU-meðferð hjá einum einstaklingi en hann skipti síðar yfir í MMI-meðferð vegna aukaverkana PTU. Fjórir þeirra voru meðhöndlaðir með PTU á fyrri áratug, árin 2004, 2005, 2006 og 2008. Aðeins einn var meðhöndlaður á seinni áratug, árið 2012.

Meðferð með geislavirku jóði var algengasta varanlega meðferðarúrræðið, eða 25 einstaklingar (45,5%). Meðalaldur við meðferð með geislajóði var 17,8 ár (staðalfrávik 2,8 ár; miðgildi 17,6 ár og spönn 14-25 ár). Fimm (9,1%) undirgengust skurðaðgerð. Þrír af þessum 5 höfðu stóran kirtil og því var meðferð með geislajóði ekki talin fýsileg. Einn þróaði bráða aukaverkun vegna lyfjameðferðar og var talinn of ungur fyrir geislajóð. Sá síðasti ákvað sjálfur frekar skurðaðgerð en geislajóð. Í fjórum var kirtillinn fjarlægður allur en í einum var hann fjarlægður að hluta til vegna áhættu á taugaskaða á afturhverfri barkakýlistaug (*recurrent laryngeal nerve*). Meðalaldur þeirra sem undirgengust skurðaðgerð var 16,8 ár, (staðalfrávik 2,4 ár, miðgildi 17 ár og spönn 13,2-19,7 ár). Ekki var marktækur munur á meðalaldri á milli inngripa (p=0,439).

**Umræður**

**Nýgengi og kyn**

Nýgengi var 3,5 á hverja 100.000 yngri en 18 ára. Er það almennt nokkuð hærri tala en sást í sambærilegum rannsóknum frá öðrum löndum, þar sem nýgengi var á bilinu 0,9-2,4.<sup>3-5</sup> Aðeins ein rannsókn í Hong Kong hafði hærri nýgengitíðni en hér á landi, eða 4,9 á hverja 100.000 á 8 ára tímabil.<sup>6</sup> Ekki eru skýrar ástæður fyrir háu nýgengi Graves meðal barna á Íslandi. Upplýsingar um heila þjóð gefur mögulega betri heildarmynd af nýgengi en erlendar rann-



**Mynd 3.** Meðferðarúrræði fyrir Graves-sjúklinga á rannsóknartímabilinu. Allir höfu lyfjameðferð og upphafleg lyfjameðferð er í gangi hjá 8 manns. Af þeim sem náðu euthyroid-ástandi í upphaflegri lyfjameðferð fengu 14 sjúkdómsendurkomu. Það voru 20 einstaklingar sem náðu ekki euthyroid-ástandi í upphaflegri lyfjameðferð. Tölur í sviga tákna hlutfall af rannsóknarþýði Graves-sjúkdóms.

sóknir eru jafnan takmarkaðar við ákveðin landsvæði eða meðferðarkjarna. Á móti má velta því fyrir sér hvort tölfræðin okkar sé marktæk, að okkur vanti tölfræðilegt afl fyrir þær sakir hversu lítið þýði við höfum, Graves er sjaldgæfur sjúkdómur í börnum og Ísland er fámenn þjóð. Ekki var marktækur munur á nýgengi sjúkdómsins þegar áratugirnir voru bornir saman. Niðurstöðurnar eru því ekki í samræmi við erlendar rannsóknir sem benda til þess að nýgengi hjá börnum sé að aukast.<sup>3-6</sup>

Rannsóknin sýndi að kynjahlutfall stráka á móti stelpum meðal barna og unglunga með Graves var 1:2,6 sem er mun lægra en hefur sést í sambærilegum rannsóknum á skjaldvakaofseytingu í börnum, þar sáust kynjahlutföllin 1:4 í Svíþjóð, 1:4,3 í Danmörku, 1:3,8 í Bretlandi og Írlandi og 1:9,7 í Hong Kong.<sup>3-6</sup> Einnig er vert að nefna að kynjahlutfall karla á móti konum fyrir Graves í almennu þýði er 1:10.<sup>1</sup> Niðurstöðurnar eru áhugaverðar en erfitt er að segja til um hvers vegna kynjahlutfall hjá börnum og unglungum á Íslandi er frábrugðið. Samanburðarrannsókn á sykursýki gerð 1 í börnum á milli Norðurlandanna sýndi að kynjahlutfall á Íslandi var sambærilegt og sást í Noregi og Danmörku.<sup>14</sup> Frekari rannsókna er þörf til þess að kanna kynjahlutfall í öðrum sjálfsónæmissjúkdómum í börnum á Íslandi og leggja mat á hvort það sé einnig ólíkt því sem sést annars staðar.

### Heilsufars- og fjölskyldusaga

Við könnun á heilsufars- og fjölskyldusögu í rannsóknarþýði reyndist rúmlega helmingur barnanna hafa fjölskyldusögu um annaðhvort van- eða ofvirkan skjaldkirtil. Er þetta í samræmi við aðrar rannsóknir á áhrifum erfða á Graves<sup>1,7,15</sup> en líklegra er að einstaklingar með heilsufars- eða fjölskyldusögu um sjálfsónæmis- og skjaldkirtilssjúkdóma þrói skjaldvakaofseytingu.<sup>16</sup> Í þýði fundust nokkrir aðrir sjálfsónæmissjúkdómar á borð við coeliac-sjúkdóm, sykursýki gerð 1 og Crohns-sjúkdóm.

### Meðferð

Meðaltímalengd lyfjameðferðar í heildarþýðinu var 691 dagur. Nokkur munur var á tímalengd meðferðar fyrir þá sem fengu sjúkdómshlé að lokinni lyfjameðferð og þeirra sem fengu sjúkdómsendurkomu. Meðaltímalengd fyrir hópinn þar sem sjúkdómsendurkoma átti sér stað voru 768 dagar (2,1 ár) en fyrir hópinn þar sem sjúkdómshlé náðist voru 976 dagar (2,7 ár). Engin alþjóðleg tilmæli eru til um tímalengd ATD-meðferðar. Samkvæmt rannsókn frá 2011 um hina ýmsu þætti í meðferð skjaldvakaofseytingar á mismunandi stöðum í heiminum var algengast að lyfjameðferð varaði í 12-18 mánuði.<sup>17</sup> Hér á landi og á hinum Norðurlöndunum hefur tíðkast að miða við 24 mánuði (tvö ár).<sup>3,5</sup> Þó að ekki hafi verið

marktækur munur á meðaltali tímalengdar fyrir hópana ( $p=0,25$ ) vekja þessar niðurstöður þá spurningu hvort tímalengd ATD-meðferðar sé veigamikill þáttur þegar kemur að því hvort sjúkdómshlé náist og hvort meðferðartímalengd sem tíðkast hefur sé að jafnaði ekki nógu löng. Þessum hugmyndum svipar til hugmynda sem Léger og félagar hafa áður sett fram varðandi tímalengd ATD-meðferðar.<sup>18</sup> Þessa hugmynd væri vert að kanna nánar. Einnig veltu þau fyrir sér hvort hægt væri að bæla skjaldkirtil og gefa ungum börnum lága ATD-skammta til lengri tíma.<sup>18</sup> Varanlegum inngrípum í ungum börnum fylgir ávallt ákveðin áhætta, en með þessari aðferð er hægt að biða með inngrípin þar til að börnin hafa vaxið úr grasi og minnka þannig áhættu, þolist lyfjameðferð vel.

Líkurnar á því að barn nái viðvarandi sjúkdómshléi eru minni en hjá fullorðnum. Tíðni barna sem ná sjúkdómshléi eftir að hafa lokið lyfjameðferð með ATD hefur verið lýst í kringum 25–30%.<sup>1,13,19</sup> Þessum tölum svipar til okkar rannsóknar, þar var hlutfallið 23,6%. Vert er að nefna að ekki er útilokað að einhver þeirra sem fengu sjúkdómshlé fái sjúkdómsendurkomu í framtíðinni. Hlutfall stráka var hærra í hópi sjúkdómsendurkomu samanborið við heildarhóp Graves-sjúklinga. Kynjahlutfall stráka á móti stelpum fyrir sjúkdómsendurkomu var 1:1,3. Niðurstöðurnar vekja því þá spurningu hvort kyn skipti máli hvað varðar sjúkdómsendurkomu eftir lyfjameðferð. Klínískar rannsóknir frá Bretlandi og Ítalíu sýndu að karlar fengu síður sjúkdómshlé<sup>20,21</sup> og grísk rannsókn benti til þess að konur fengu sjúkdómshlé í lengri tíma.<sup>22</sup> Á hinn bóginn sýndi klínísk rannsókn frá Ítalíu<sup>23</sup> og rannsóknir frá Svíþjóð, Litháen og Taívan að kyn var ekki áhrifabáttur hvað varðar sjúkdómshlé einstaklinga í rannsóknarþýði.<sup>24–26</sup> Út frá þessum rannsóknum má sjá að margt er enn óljóst um áhrif kyns á virkni ATD-meðferðar og á það hvort sjúkdómshlé næst.

Alls voru 5 einstaklingar meðhöndlaðir með PTU en lyfin voru aðeins notuð við sérstök tilfelli, vegna aukaverkana MMI eða ef skortur var á MMI á Íslandi. Auk þess var PTU notað í stuttan tíma, oftast vegna aukaverkana. Notkun PTU átti sér nánast alfarið stað á fyrri áratug rannsóknartímabilsins en PTU var síðast notað í lyfjameðferð hjá barni árið 2012. Þegar litið er á kannanir innkirtillækna frá árunum 1990<sup>27</sup> annars vegar og 2011<sup>17</sup> hins vegar má sjá að val á milli MMI og PTU hefur breyst. Í dag verður MMI frekar fyrir valinu vegna tíðari tilkynninga um alvarlegar aukaverkanir við meðferð með PTU.<sup>17,28</sup> Lifrarskaði er þekkt aukaverkun í báðum flokkum ATD en hún er frekar tengd við PTU. Undanfarna áratugi hefur vitund aukist til muna um þessa svænsu aukaverkun og þá sérstaklega í börnum.<sup>12,29</sup> Árið 2010 ákvað bandaríska lyfjaeftirlitið að koma svokölluðum svörtum kassa (*black-box warning*) á PTU varðandi notkun hjá börnum.<sup>30</sup> Mælt er gegn notkun PTU í börnum nema nauðsyn krefji, í aðstæðum eins og við MMI-ofnæmi.

Í rannsóknarþýðinu fengu 27 einstaklingar  $\beta$ -blokkera við greiningu, eða tæplega helmingur. Það voru þó mun færri (20) skráðir með hraðslátt við greiningu. Það telst ólíklegt að  $\beta$ -blokkera hafi verið gefnir börnum án hraðsláttar og teljum við því líklegt að eitthvað vanti upp á skráningu  $\beta$ -adrenergra-einkenna við greiningu. Notkun  $\beta$ -blokkera við einkennastillingu einstaklinga með skjaldvakaofseytingu er staðalmeðferð við hraðslætti og miklum skjálfta.<sup>17</sup> Slembuð klínísk tilraun frá árinu 2012 sýndi að samsett meðferð MMI og  $\beta$ -blokkera var frekar tengd við reglulegan hjartslátt og almennt betri líðan, borið saman við staklyfjameðferð með

MMI í einstaklingum með skjaldvakaofseytingu vegna Graves-sjúkdóms.<sup>31</sup>

Algengasta varanlega inngrípið á tímabilinu var geislavirkt jöð en 25 einstaklingar undirgengust meðferð með því. Notkun á geislajoði er algeng í Norður-Ameríku og þá sérstaklega í Bandaríkjunum. Samanburður á milli árunna 1991 og 2011 sýnir þó að notkun þess hefur minnkað.<sup>17,32</sup> Notkun geislajoðs er heldur minni í Evrópu, Asíu og Eyjaálfu. Samanburður sýnir að notkun þess í Evrópu hefur minnkað á árunum milli 1991 og 2011 en aftur á móti aukist í Asíu og Eyjaálfu.<sup>17,32</sup> Svo virðist sem áherslur í meðferð við skjaldvakaofseytingu í börnum í Evrópulöndum séu fyrst og fremst á lyfjameðferð og skurðaðgerð ef þarf, umfram geislavirkt jöð.<sup>3,5,33</sup> en í Norður-Ameríku er áherslan frekar á geislavirkt jöð.<sup>17,33</sup> Miðað við þessar upplýsingar má ætla að notkun á geislajoði á Íslandi í börnum svipi frekar til Norður-Ameríku en annarra Evrópulanda.

Samkvæmt ráðleggingum samtaka bandarískra lækna um skjaldkirtillækningar frá 2016 er mælt með því að kirtillinn sé fjarlægður í heild sinni, þurfi að grípa til skurðaðgerðar sem varanlegs inngríps<sup>11</sup> því aðgerðir þar sem kirtillinn er tekinn að hluta til eru frekar tengdar við sjúkdómsendurkomu.<sup>34,35</sup> Þá er einnig bent á að aukin reynsla skurðlækna í aðgerðum á skjaldkirtli minnki líkur á fylgikvillum.<sup>11</sup> Í þessari rannsókn voru einungis framkvæmdar aðgerðir á seinni áratug rannsóknartímabilsins.

## Samantekt og möguleg framtíð

Efni þessarar rannsóknar hefur ekki verið kannað hérlendis áður. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa góða mynd af nýgengi Graves-sjúkdóms í börnum og unglingum og breytingum á því síðastliðin 20 ár. Einnig gera þær grein fyrir þeim meðferðarúrræðum sem hafa verið við lýði á Íslandi og sjúkdómsendurkomum í rannsóknarþýði að meðferð lokinni. Þó nýgengi rannsóknar endurspeglar ekki þá aukningu sem hefur sést í öðrum löndum<sup>3–6</sup> er gott að hafa vakandi auga með þessum hópi í framtíðinni og hugsanlegum breytingum á nýgengi, og þá sérstaklega hjá yngri börnum. Áhugavert væri í framhaldi rannsóknarinnar að kanna betur hátt hlutfall drengja sem sást í rannsóknarþýði og bera saman við aðra sjálfsonæmissjúkdóma í börnum á Íslandi. Einnig væri vert að kanna mögulegt samband tímalengdar lyfjameðferðar við sjúkdómshlé, eins og aðrir hafa stungið upp á<sup>18</sup> og hvort skurðaðgerðir verði oftast fyrir valinu sem varanlegt meðferðarúrræði á komandi árum á Íslandi. Að lokum mætti kanna nýgengi Graves í fullorðnum á Íslandi.

## Þakkir

Við viljum þakka þeim Árna V. Þórssyni og Kolbeini Guðmundsyni fyrir aðgang að gögnum og upplýsingum fyrir rannsóknina.

Greinin barst til blaðsins 22. ágúst 2021, samþykkt til birtingar 5. janúar 2022.

## Heimildir

- Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, et al. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 233-43.
- Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379: 1155-66.
- Rodanaki M, Lodefalk M, Forsell K, et al. The Incidence of Childhood Thyrotoxicosis Is Increasing in Both Girls and Boys in Sweden. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 195-202.
- Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 358-63.
- Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 102-7.
- Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 547-50.
- Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4873-80.
- Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, et al. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1428-32.
- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzlan A, et al. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3678-82.
- Shulman DJ, Muhar I, Jorgensen EV, et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997; 7: 755-60.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343-421.
- Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009: 132041.
- Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817-26.
- Samuelsson U, Westerberg L, Aakesson K, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 259-65.
- Brix TH, Christensen K, Holm NV, et al. A population-based study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 397-400.
- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123: 183.e1-9.
- Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4549-58.
- Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 110-9.
- Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719-26.
- Allahabadi A, Daykin J, Holder RL, et al. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1038-42.
- Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-75.
- Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. *Endocrine* 2013; 44: 448-53.
- Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007; 54: 713-20.
- Mohlin E, Filipsson Nyström H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 419-27.
- Dauksienė D, Daukša A, Mickuvienė N. Independent pretreatment predictors of Graves' disease outcome. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49: 427-34.
- Wang PW, Chen IY, Juo SH, et al. Genotype and phenotype predictors of relapse of graves' disease after antithyroid drug withdrawal. *Eur Thyroid J* 2013; 1: 251-8.
- Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, et al. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1518-24.
- Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646.
- Hardee JT, Barnett AL, Thannoun A, et al. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity. *West J Med* 1996; 165: 144-7.
- Rivkees SA. 63 years and 715 days to the „boxed warning“: unmasking of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 658267.
- Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012; 51: 2285-90.
- Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-35.
- Bartalena L, Burch HB, Burman KD, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 115-20.
- Miccoli P, Vitti P, Rago T, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996; 120: 1020-4; discussion 4-5.
- Sung TY, Lee YM, Yoon JH, et al. Long-Term Effect of Surgery in Graves' Disease: 20 Years Experience in a Single Institution. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 542641.

## ENGLISH SUMMARY

doi:10.17992/Ibl.2022.03.680

## Graves' disease in children and adolescents in Iceland

Pórbergur Atli Þórsson<sup>1</sup>Ragnar Bjarnason<sup>1,2</sup>Soffía Guðrún Jónasdóttir<sup>3</sup>Berglind Jónsdóttir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Department of Health Sciences, University of Iceland, Reykjavík, <sup>2</sup>Childrens Hospital Hringurinn, National University Hospital of Iceland, Reykjavík, <sup>3</sup>Domus Medica, Reykjavík.

Correspondence: Berglind Jónsdóttir, [bergljon@landspitali.is](mailto:bergljon@landspitali.is)

Key words: Graves' disease, pediatric, treatment, Iceland.

**INTRODUCTION:** Graves' disease is an autoimmune disease in which autoantibodies cause an increase in the production of thyroid hormones, and is the most common cause of thyrotoxicosis in children. Symptoms in children are often more obscure than in adults. The aim of the study is to assess the incidence of Graves' disease in children and adolescents in Iceland over the span of two decades (2001-2021), and furthermore to investigate if the incidence rate has increased, as well as to describe treatment options and disease recurrence.

**MATERIAL/METHODS:** This retrospective descriptive study included all children diagnosed with Graves' disease in the years 2001-2021 in Iceland. Information was obtained from the Directorate of Health's drug database and from ICD-10 diagnoses at Landspítali – The National University Hospital.

**RESULTS:** In total, 57 children and adolescents were diagnosed with Graves', the overall incidence rate was 3.5/100,000 person-years. Gender ratio was 1:2.7 (male : female) and the mean age at diagnosis was 13.6 for boys and 13.9 years for girls. Of those 12 individuals currently receiving drug therapy (21.8%), four patients have had disease relapse. Thirteen patients reached an euthyroid state with medication (23.7%), 25 received treatment with radioactive iodine (45.5%) and 5 underwent surgery (9.1%). Boys were more likely to relapse. Disease recurrence was 31.8%.

**CONCLUSION:** The incidence of Graves' disease did not increase during the study period. The disease was more common in girls, although the gender ratio was lower than expected. Antithyroid drugs were the first choice in treatment and radioactive iodine was the most common permanent treatment option. Disease recurrence was common. A possible relationship between the duration of the original drug therapy and disease recurrence should be investigated.