

Schilddrüse 2005

Henning 
informiert



sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit

Schilddrüse 2005

Henning-Symposium

Hypothyreose

17. Konferenz über die menschliche Schilddrüse
Heidelberg

Herausgegeben von
R. Hehrmann, O. Ploner

Wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Unter Beteiligung der

Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse
der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – CAEK –

Sektion Angewandte Endokrinologie
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie



Walter de Gruyter
Berlin · New York

Herausgeber

Prof. Dr. med. R. Hehrmann
Medizinische Klinik
Diakonie-Klinikum Stuttgart
Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart

Dr. med. O. Ploner
Medizinische Klinik
Diakonie-Klinikum Stuttgart
Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart

⊗ Gedruckt auf säurefreiem Papier, das die US-ANSI-Norm über Haltbarkeit erfüllt.

ISBN-13: 978-3-11-018941-4

ISBN-10: 3-11-018941-0

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

© Copyright 2006 by Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, D-10785 Berlin

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren und Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Textkonvertierung: DTP Boy, Brennbeg – Druck und buchbinderische Verarbeitung: Druckhaus Köthen GmbH, Köthen – Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin

Printed in Germany

Verzeichnis der erstgenannten Autoren

Prof. Dr. med. K. Badenhoop
Innere Medizin, Endokrinologie
Universitätsklinikum Frankfurt a.M.
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a.M.

Dr. med. I. Baus
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Schwanenweg 20
24105 Kiel

Dr. med. C. Bepperling,
Abteilung Innere Medizin
Diakonie-Klinikum Stuttgart
Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart

Dr. med. M. Beyer
Innere Medizin
Karolinenstraße 1
90402 Nürnberg

Prof. Dr. med. B.O. Böhm
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Ulm
Robert-Koch-Straße 8
89081 Ulm

Prof. Dr. med. E.-G. Brabant
Dept. of Endocrinology
Christie's Hospital
Wilmslow Rd.
Manchester M20 4BX, UK

Dr. med. V. Brauer
I. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Leipzig
Philipp-Rosenthal-Straße 27
04103 Leipzig

Dr. med. J. Bucerius
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Prof. Dr. med. M. Derwahl
Abteilung Innere Medizin
St. Hedwigs-Krankenhaus
Große Hamburger Straße 5-11
10115 Berlin

PD Dr. med. M. Dietlein
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Köln
Kerpener-Straße 62
50924 Köln

PD Dr. med. J. Feldkamp
Innere Medizin, Endokrinologie
Städtische Kliniken Bielefeld
Teutoburger-Straße 50
33604 Bielefeld

PD Dr. med. R. Finke
Innere Medizin, Endokrinologie
Wilhelm-Hauff-Straße 21
12159 Berlin

PD Dr. med. K. Frank-Raue
Innere Medizin, Endokrinologie
Brückenstraße 21
69120 Heidelberg

PD Dr. med. D. Führer
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Leipzig
Philipp-Rosenthal-Straße 27
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. R. Gärtner
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München

Prof. Dr. med. M. Grußendorf
Innere Medizin, Endokrinologie
Sophienstraße 40
70178 Stuttgart

Prof. Dr. med. R. Hehrmann
Medizinische Klinik
Diakonie-Klinikum Stuttgart
Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart

Dr. med. S. Höpfner
Diagnostische Radiologie
Universitätsklinikum Giessen
Klinikstraße 36
35385 Giessen

PD Dr. med. O.E. Janßen
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. G. Kahaly
Klinik und Poliklinik
Innere Medizin, Endokrinologie
und Stoffwechsel
Universitätsklinikum Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Dr. med. P. Kies
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Prof. Dr. med. M. Klett
Gesundheitsamt Rhein-Neckar-Kreis
Postfach 104680
69036 Heidelberg

Dr. med. N. Körber-Hafner
Allgemeinmedizin
Klinikum Fulda
Pacelliallee 4
36043 Fulda

Prof. Dr. med. B. Leisner
Nuklearmedizin
Allgemeines Krankenhaus St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg

Dr. med. M. Luster
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Würzburg
Joseph-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Dr. med. L.C. Möller
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Dr. med. J. Pohlenz
Kinderklinik
Universitätsklinikum Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Prof. Dr. F. med. Raue
Innere Medizin, Endokrinologie
Brückenstraße 21
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. H. Rühle
Abteilung Innere Medizin
Dietrich Bonhoeffer Klinik
Salvador-Allende-Straße 30
17036 Neubrandenburg

PD Dr. med. H. Völzke
Institut für Epidemiologie
Universitätsklinikum Greifswald
Friedrich-Loeffler-Straße 48
17487 Greifswald

Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger
Innere Medizin III
Städtisches Krankenhaus Bogenhausen
Englschalkinger-Straße 77
81925 München

PD Dr. med. H. Wallaschofski
Abteilung Innere Medizin
Universitätsklinikum Greifswald
Friedrich-Loeffler-Straße 23a
17487 Greifswald

Dipl.-Ökonom C. Vauth
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie
und Gesundheitssystemforschung
Universität Hannover
Königswarther Platz 1
30167 Hannover

HENNING-Symposium 2005 – Vorwort

Die 17. Konferenz über die menschliche Schilddrüse in Heidelberg vom 12. bis 15. Oktober 2005 stand erstmalig unter dem Hauptthema der Hypothyreose.

Der Präsident und das Programmkomitee hatten ein weit gespanntes Programm über das oft zu wenig beachtete Krankheitsbild der Schilddrüsenunterfunktion zusammengestellt, das nahezu alle Aspekte und Nuancen dieser Erkrankung umfasste.

Anfangen von Genetik und molekularbiologischen Grundlagen spannte sich der Bogen der dargebotenen Themen über klinische Manifestationen in unterschiedlichen Lebensabschnitten bis hin zu diagnostischen und therapeutischen Aspekten inklusive der Darstellung von Sonderformen.

Eingebunden war die Darstellung neuester Erkenntnisse über die Rolle der Autoimmunität bei endokrinen Erkrankungen. Auch interessante Kurzbeiträge und Kasuistiken fanden Raum im Rahmen der wie immer gut besuchten Tagung.

Wieder einmal war es gelungen, angesehene und kompetente Redner für die traditionsreiche Veranstaltung zu gewinnen, wodurch eine umfassende Darstellung der vielfältigen Aspekte der Hypothyreose gewährleistet wurde.

Mit dem vorliegenden Band ist es möglich, einen Großteil der Vorträge zur weiteren Vertiefung der Thematik dem Interessenten an die Hand zu geben. Wir verdanken dies der Mitarbeit der einzelnen Autoren und vor allem dem Verlag Walter de Gruyter.

Besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Firma Sanofi Aventis/Henning-Berlin, für die Herr Dr. M. Haring und Frau G. Axhausen stellvertretend genannt seien. Ihnen ist es in gewohnt professioneller Art und Weise gelungen, eine interessante, abwechslungsreiche und angenehme Veranstaltung zu organisieren.

Stuttgart, im Mai 2006

Prof. Dr. Rainer Hehrmann
Präsident

Dr. Oswald Ploner
Sekretär

Inhalt

1	Ursachen, Genetik, Epidemiologie	
1.1	Koninatale Hypothyreose – Genetik und molekularbiologische Grundlagen	3
	<i>D. Führer</i>	
1.2	Epidemiologie der Hypothyreose	15
	<i>M. Luster</i>	
1.3	Die Rolle von Thiozyanat in der Strumagenese unter besonderer Berücksichtigung des Rauchens	19
	<i>V. Brauer, H. Below, A. Kramer, R. Paschke</i>	
1.4	Einflussfaktoren auf die Strumaentwicklung – Ergebnisse einer retrospektiven Analyse an einem Kollektiv von 304 strumektomierten Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg	23
	<i>M. Klett, B. Wrede</i>	
1.5	Referenzwerte für Schilddrüsenfunktionstests in einem ehemaligen Iodmangelgebiet	28
	<i>H. Völzke, D. Alte, T. Kohlmann, J. Lüdemann, M. Nauck, U. John, W. Meng†</i>	
1.6	Die LISA-Studie – Studiendesign und erste Ergebnisse	34
	<i>M. Grußendorf, R. Vaupel, K. Wegscheider, LISA-Studiengruppe</i>	
1.7	Screeninguntersuchung in niedergelassenen Arztpraxen zur Überprüfung der Therapiequalität bei Patienten mit Struma diffusa und Struma nodosa	42
	<i>P.-M. Schumm-Draeger, R. Vaupel, K. Wegscheider</i>	

1.8	Aktuelle Ergebnisse einer Krankheitskostenstudie zu Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland	47
	<i>C. Vauth, W. Greiner, J.-M. Graf von der Schulenburg</i>	
2	Klinik der Hypothyreose, Schweregrade, Organmanifestationen	
2.1	Schweregrade der Hypothyreose von der latenten Hypothyreose zum Myxödem-Koma	55
	<i>H. Wallaschofski</i>	
2.2	Hypothyreose und Herz-Kreislauf-System	60
	<i>G. J. Kahaly</i>	
2.3	Hypothyreose – Stoffwechsel und Gastrointestinaltrakt	63
	<i>G. Brabant</i>	
2.4	Schilddrüse und Psyche	70
	<i>J. Feldkamp</i>	
2.5	Schilddrüsenerkrankungen, Haut und Haare	77
	<i>R. Finke</i>	
2.6	Neugeborenenhypothyreosescreening in Deutschland: Körperliche und geistige Entwicklung von betroffenen Kindern am Beispiel des Bundeslandes Hessen	90
	<i>S. Höpfner, B. Höpfner, E. W. Rauterberg</i>	
2.7	Ausgeprägte Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis mit primär atrophischer Verlaufsform bei einer 14-jährigen Jugendlichen mit Kleinwuchs	95
	<i>I. Baus, F. Riepe, W. G. Sippell</i>	
2.8	Kasuistik – Myxödem-Koma doch nicht ausgestorben	100
	<i>C. Bepperling, U. Schilling, O. Ploner</i>	
2.9	Einfluss einer Kurzzeit-Hypothyreose auf die systemische Antikoagulationstherapie bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Coumarin-Therapie	105
	<i>J. Bucarius, A. Manka-Waluch, A. Y. Joe, H. Palmedo, M. J. Reinhardt, H.-J. Biersack</i>	

2.10	Das multifokale papilläre Mikrokarzinom der Schilddrüse als Zufallsbefund: Reicht die subtotale Strumaresektion vor ablativer Radioiodtherapie?	117
	<i>M. Dietlein, W. A. Luyken, A. Larena-Avellaneda, H. Schicha</i>	
3	Hypothyreose in verschiedenen Lebensabschnitten	
3.1	Hypothyreose im Kindesalter und in der Adoleszenz	125
	<i>J. Pohlenz</i>	
3.2	Hypothyreose und Schwangerschaft/Fertilität	127
	<i>K. Frank-Raue</i>	
3.3	Hypothyreose im Alter	134
	<i>M. Beyer</i>	
4	Diagnostik und Therapie	
4.1	Diagnostik der Hypothyreose	141
	<i>F. Raue</i>	
4.2	Therapie mit Schilddrüsenhormonen – Bringt eine T4/T3-Kombinationstherapie Vorteile?	147
	<i>M. Grußendorf</i>	
4.3	Therapie der Hypothyreose (L-Thyroxin bzw. T4/T3-Kombinationen?)	153
	<i>R. Hehrmann</i>	
5	Sonderformen und seltene Situationen mit Hypothyreose	
5.1	Hypothyreose nach Schilddrüsenkarzinom	159
	<i>B. Leisner</i>	
5.2	Sonderformen der Hypothyreose: Schilddrüsenhormonresistenz	162
	<i>L. C. Möller, K. Mann, O. E. Janssen</i>	
5.3	Zentrale Hypothyreose	167
	<i>O. E. Janßen, L. C. Möller, K. Mann</i>	

5.4	Low-T3-/Low-T4-Syndrom	172
	<i>M. Derwahl</i>	
5.5	Übergänge Hashimoto > Basedow und umgekehrt	178
	<i>B. O. Böhm</i>	
5.6	Selen bei Autoimmunthyreopathien	183
	<i>R. Gärtner</i>	
5.7	Schilddrüsenerkrankungen bei Menschen mit geistiger Behinderung . .	191
	<i>R. Hehrmann</i>	
5.8	Endothelvermittelte Änderungen der myokardialen Perfusion	197
	bei Hypothyreose	
	<i>P. Kies, L. Stegger, K. P. Schäfers, T. Wichter, O. Schober, M. Schäfers</i>	
5.9	Einflussfaktoren anti-TPO- und TSH-Spiegel bei Autoimmunthyreoiditis Hashimoto	200
	<i>N. Körber-Hafner, C. Körber</i>	
5.10	Subakute Thyreoiditis de Quervain: Klinisches Bild, Diagnostik, Therapie und Verlauf bei 194 Patienten	203
	<i>M. Grußendorf, B. Feldmann, K. Bacher</i>	
5.11	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und Hyperthyreose	210
	<i>H. Rühle, B. Meuser, G. Kirsch</i>	
5.12	Papillon 2005 – Umfrageergebnisse zur Therapie von Struma und Knoten in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland	213
	<i>M. Dietlein, K. Wegscheider, R. Vaupel, H. Schicha</i>	
	Sachregister	233

1 Ursachen, Genetik, Epidemiologie

1.1 Konnatale Hypothyreose – Genetik und molekularbiologische Grundlagen

D. Führer

Einleitung

Bei der Betrachtung der molekularen Grundlagen der konnatalen Hypothyreose muss die Schilddrüsendysgenese (~80%) von der Schilddrüsendyshormonogenese (~20%) unterschieden werden. Bei der Dysgenese handelt es sich um eine Entwicklungs- und Differenzierungsstörung der Schilddrüsenanlage mit Agenesie, Ektopie oder orthotoper, hypoplastischer Schilddrüse. Die Dyshormonogenese beruht auf einem funktionellen Defekt in der Schilddrüsenhormonsynthese und imponiert klinisch in der Regel durch eine SD-Vergrößerung.

Die erfolgreiche Identifikation von verschiedenen molekularen Ursachen beider Formen der konnatalen Hypothyreose ist in den vergangenen 10 Jahren durch vier Grundvoraussetzungen charakterisiert gewesen: 1. der genauen Phänotypisierung der Patienten, SD-Lokalisation, Morphologie und Iodmetabolismus; Auftreten der Hypothyreose als isoliertes oder syndromales Krankheitsbild; 2. der Identifikation eines spezifischen Gendefekts bei den betroffenen Patienten, 3. dem Nachweis einer funktionellen Konsequenz des Gendefekts *in vitro* und 4. dem Einsatz von Tiermodellen mit inhärentem Gendefekt bzw. der Generierung von Knock-out-Modellen mit zum klinischen Krankheitsbild komplementärem Phänotyp einer isolierten oder komplexen Hypothyreose [1–3].

Konnatale Hypothyreose mit SD-Dysgenese

Die mediane Schilddrüsenanlage entsteht während der Embryonalphase durch Invagination von endodermalen Zellen, die nach kaudaler Migration orthotop proliferieren und sich zu Schilddrüsenepithelzellen mit typischer Anordnung in Follikelstrukturen differenzieren. Die SD-Organogenese wird durch zeitlich koordinierte Expression und Interaktion spezifischer Gene determiniert. Insbesondere spielen hierbei die Transkriptionsfaktoren PAX8, TTF2 und FOXE1 eine kritische Rolle. Diese Transkriptionsfaktoren werden zudem auch in extrathyreoidalen Geweben

exprimiert, was erklärt, warum die konnatale Hypothyreose bei PAX8-, TITF1- und FOXE2-Defekten mit weiteren Fehlbildungen assoziiert sein kann (syndromale Hypothyreose) (Abb. 1).

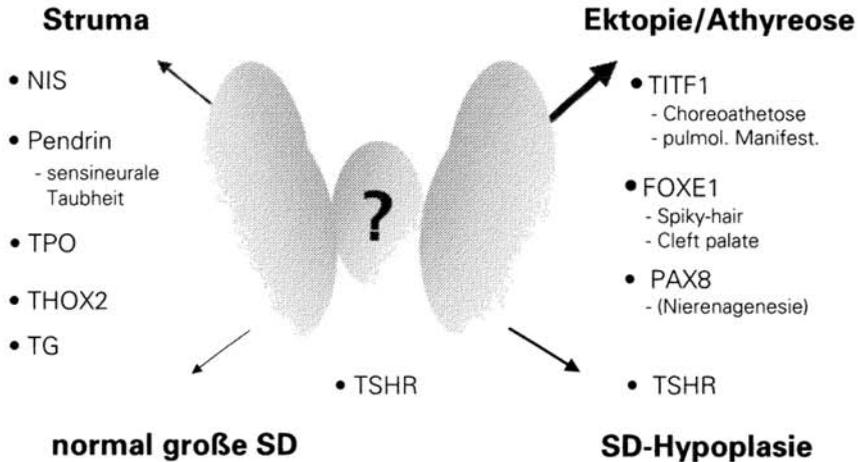


Abb. 1: Bislang bekannte genetische Ursachen der konnatalen Hypothyreose mit SD-Dysgenese oder SD-Hormonogenese. Defekte der genannten Gene können zu einer isolierten oder syndromalen (TITF1-, FOXE1-, Pendrin-) Hypothyreose führen.

Die Expression des TSH-Rezeptors ist zeitlich gekoppelt mit dem Beginn der Differenzierung der Schilddrüsenepithelzellen und der nachfolgenden Expression spezifischer SD-Funktionsproteine (z.B. Natrium-Iodid-Sympporter, Thyroperoxidase, Thyroglobulin) [1, 3, 4].

PAX8-Gen (GenBank™ X69699 und S55490; OMIM 167415)

Das PAX8-Gen (11 Exons) liegt auf Chromosom 2q12-q14 und zählt zur Familie der Paired-Domain-Transkriptionsfaktoren. PAX8 wird während der Embryogenese in der SD-Anlage, in der Niere und im ZNS exprimiert. In der adulten Schilddrüse vermittelt PAX8 die Transkription von TPO und TG.

Patienten mit PAX8-Keimbahnmutationen weisen eine konnatale Hypothyreose, verbunden mit einer SD-Ektopie oder hypoplastischen SD auf [5]. Untersuchungen von PAX8-Familien zeigen eine phänotypische Variabilität bezüglich Ausprägungsgrad der Hypothyreose und SD-Dysgenese. Zudem ist eine Familie beschrieben, bei der neben der konnatalen Hypothyreose bei einem von drei Mutationsträgern zusätzlich eine ipsilaterale Nierenagenesie vorlag [5, 6].

Bislang wurden sieben verschiedene Mutationen im PAX8-Gen identifiziert (Missense-, Nonsense-Mutationen und eine Deletion), die zum überwiegenden Teil in der DNA-Bindungsdomäne lokalisiert sind. Die Mutationen liegen bei den Patienten als monoallelische Veränderungen vor (autosomal dominanter Erbgang). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass PAX8-Mutationen dominant negativ die Interaktion von nicht mutiertem PAX8 mit der DNA kompromittieren [7].

Pax8-Knock-out-Mäuse weisen eine konnatale Hypothyreose mit SD-Hypoplasie und komplettem Fehlen von SD-Epithelzellen auf. Ein Defektkorrelat für die Pax8-Expression in der Nierenanlage und im ZNS liegt nicht vor, da offenbar eine Kompensation durch andere Transkriptionsfaktoren (u.a. Pax2) stattfindet [1, 3, 8].

FOXE1 (syn.: TITF2; GenBank™ U89995; OMIM 241850)

Das FOXE1-Gen (ein Exon) liegt auf Chromosom 9q22 und zählt zur Familie der Forkhead-Transkriptionsfaktoren. FOXE1 wird während der SD-Organogenese exprimiert und ist in der Embryogenese im Foregut-Epithel sowie im kranio-pharyngealen Ektoderm nachweisbar.

Patienten mit FOXE1-Keimbahnmutationen weisen eine syndromale Hypothyreose mit SD-Agenesie, Gaumenspalte, Choanalatresie und „Spiky-Hair-Syndrom“ auf (Bamforth-Lazarus-Syndrom). Bislang sind zwei Geschwisterpaare mit FOXE1-Mutationen beschrieben [9, 10]. Es liegt ein biallelischer Defekt vor (autosomal rezessiver Erbgang). Die FOXE1-Mutation führt zur gestörten DNA-Bindung des mutierten Transkriptionsfaktors und damit zur Beeinträchtigung der FOXE1-abhängigen Gentranskription.

Bei Titf2-Knock-out-Mäusen liegt eine SD-Dysgenesie (Agenesie oder Ektopie), verbunden mit einer Lippen-/Kiefer-/Gaumenspalte vor [11].

Thyroid-Transcription-Factor-1-Gen
(TITF1; GenBank™ NM003317; OMIM 600635)

Das TITF1-Gen (3 Exons) liegt auf Chromosom 14q13 und zählt zur Familie der NK-Homeobox-Transkriptionsfaktoren. TITF1 wird in der Embryogenese in der Schilddrüse, Lunge, ZNS und Hypophyse exprimiert. In der adulten SD reguliert TITF1 die Transkription von TPO und TG.

Patienten mit TITF1-Mutationen weisen einen komplexen Phänotyp mit Choreoathetose und variabler Ausprägung von Hypothyreose und Ektopie/hypoplastischer Schilddrüse sowie variablen pulmonalen Komplikationen auf („Choreoathetose-

Schilddrüse-Lungensyndrom“) [1, 12, 13]. Bislang sind acht Patienten mit TITF1-Defekten beschrieben (Nonsense-, Missense-Mutationen oder Deletionen der Chromosomregionen 14q13 und 14q12-13.3). Darüber hinaus wurden TITF1-Mutationen auch bei der hereditären benignen Choreoathetose ohne SD-Defekte identifiziert. Die TITF1-Mutationen liegen als monoallelische Veränderungen vor (autosomal dominanter Erbgang). TITF1-Mutationen führen zu Proteintrunkierung bzw. verminderter DNA-Bindungskapazität. Vermutlich liegt eine Haploinsuffizienz vor.

Zwei Tiermodelle mit *Titf1*-Defekten sind charakterisiert: Bei heterozygoten *Titf1* (+/-)-Mäusen liegen neurologische Defekte und eine milde Hyperthyrotropinämie vor. Hingegen sind homozygote *Titf1*-Knock-out-Mäuse aufgrund der pulmonalen Fehlbildungen nicht lebensfähig und weisen eine SD-Agenesie, ein Fehlen der Hypophyse und schwerwiegende strukturelle ZNS Defekte auf [14].

TSH-Rezeptor (TSHR; GenBank™ M31774; OMIM 603372)

Das TSH-Rezeptor-Gen (10 Exons) ist auf Chromosom 14q31 lokalisiert und kodiert einen G-Protein-gekoppelten Transmembranrezeptor (TSHR). Die Expression des TSHR in der SD-Anlage ist zeitlich mit dem Beginn der SD-Differenzierung und der Ausbildung von Follikelstrukturen assoziiert. Über den TSHR wird in der adulten Schilddrüse sowohl die SD-Hormonsynthese als auch die SD-Proliferation reguliert.

Patienten mit inaktivierenden Mutationen im TSH-Rezeptor weisen zwei Phänotypen auf. 1. eine milde Hyperthyrotropinämie bei normal großer Schilddrüse, 2. eine schwere konnatale Hypothyreose, verbunden mit einer hypoplastischen, orthotopen Schilddrüse [15, 16]. Bislang sind mehr als 22 inaktivierende Mutationen (Missense-, Nonsense-, Deletions-Mutationen) bekannt, die in verschiedenen Exonen des TSHR-Gens lokalisiert sind (<http://www.uni-leipzig.de/~innere/tsh/frame.html>) [17]. Es liegt eine biallelische Veränderung vor (autosomal rezessiver Erbgang). In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die Mutationen zur verminderten Membranexpression des TSHR und/oder Inhibition der Signaltransduktion führen. Der klinische Phänotyp der Patienten mit inaktivierenden TSHR-Mutationen korreliert mit dem Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung des mutierten TSH-Rezeptors in vitro.

Bei der *hyt/hyt*-Maus und anderen Tiermodellen der TSHR-Inaktivierung liegt eine orthotope, hypoplastische SD vor. Es findet sich eine regelrechte Expression von *Pax8*, *Titf1* und *Foxe1*, jedoch fehlen die SD-Funktionsproteine NIS, TPO und TG [18, 19].

Ungeachtet des großen Wissenszuwachses über molekulare Defekte, die zur SD-Dysgenese führen können, zeigen Screeninguntersuchungen, dass Mutationen in den

o.g. Genen in weniger als 10% der Patienten vorliegen und damit die Mehrzahl der angeborenen Hypothyreosen nicht erklären können [1–3]. Hinzu kommt, dass ein familiäres Auftreten der konnatalen Hypothyreose mit SD-Dysgenese lediglich in 2% der betroffenen Patienten nachweisbar ist. Dies liegt zwar über der Prävalenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung (1 : 3.000–4.000 Neugeborene), aber unter der zu erwartenden Häufigkeit einer hereditären Erkrankung mit dominantem oder rezessivem Erbgang [20]. Zudem zeigen Zwillingsstudien eine deutliche Diskordanz bei monozygoten Zwillingen mit Hypothyreose und SD-Dysgenese [21]. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass es sich bei der Mehrzahl der konnatalen Hypothyreosen mit SD-Anlagedefekten um eine sporadische Erkrankung handelt.

Konnatale Hypothyreose mit SD-Dyshormonogenese

Bei dieser insgesamt selteneren Form der angeborenen Hypothyreose steht der funktionelle Defekt der SD-Hormonsynthese im Vordergrund. Aufgrund der insuffizienten T4/T3-Bildung kommt es über die hypophysäre Rückkopplung zum TSH-Anstieg und TSH-TSHR-vermittelt zur Stimulation der SD-Proliferation. Die funktionelle Charakterisierung von Patienten mit SD-Dyshormonogenese umfasst neben der Ultraschalluntersuchung die SD-Szintigraphie (Uptake-Defekt) und den Perchlorat-Test (Organifikationsdefekt). Abgesehen vom Pendrin-Syndrom handelt es sich um auf die Schilddrüse begrenzte Defekte. In der Regel liegt ein autosomal rezessiver Erbgang vor (Abb. 1) [1, 22].

Natrium-Iodid-Symporter (NIS; GenBank™ U66088; OMIM 601843)

Das NIS-Gen (15 Exons) ist auf Chromosom 19p13.2-p12 lokalisiert. NIS ist ein Transmembranprotein und reguliert an der basolateralen Membran den aktiven Ioduptake aus den Kapillaren in den Thyrozyten.

Patienten mit NIS-Mutationen weisen typischerweise einen fehlenden Ioduptake auf, der funktionell als „Athyreose“ fehlinterpretiert werden kann. Es besteht eine phänotypische Variabilität bezüglich Manifestationsalter, Schweregrad der Hypothyreose und Strumaentwicklung [23–26]. Charakteristisch und therapeutisch relevant ist ein sehr gutes klinisches Ansprechen (Hypothyreose und Struma) auf Kaliumiodid-Gabe. Es sind verschiedene NIS-Mutationen (Missense-, Nonsense-, Splicing-Mutationen, eine Deletion) beschrieben, die in verschiedenen Regionen des NIS-Gens lokalisiert sind. Es liegt ein biallelischer Defekt vor (autosomal rezessiver Erbgang). Die Mutationen führen teilweise zum fehlerhaften Membrantargeting von NIS oder gehen unmittelbar mit einem Verlust der Transportfunktion von NIS einher.

Pendrin (PDS; GenBank™ G36360-G36379; OMIM 274600 und 605646)

Das Pendrin-Gen (21 Exons) ist auf Chromosom 7q22.3-q31.1 lokalisiert. In-vitro-Untersuchungen legen nahe, dass Pendrin ein Chlorid-Iodid-Transporter ist, der an der apikalen Thyreozytenmembran den Iodefflux ins Follikellumen reguliert.

Bei Patienten mit Pendrin-Mutationen besteht eine erhebliche phänotypische Variabilität in der Ausprägung des Krankheitsbildes. Im Vordergrund steht eine sensineurale Schwerhörigkeit, die variabel mit einer euthyreoten Struma, selten einer milden Hypothyreose assoziiert ist [27, 28]. Funktionell liegt ein partieller Organifikationsdefekt vor. Inzwischen ist eine Vielzahl verschiedener Insertions-, Deletions-, Nonsense- oder Missense-Mutationen bekannt, die über das gesamte Pendrin-Gen verteilt sind (<http://www.medicine.uiowa.edu/pendredandbor>). Es liegt ein biallelischer Defekt vor (autosomal rezessiver Erbgang). Die funktionelle In-vitro-Charakterisierung zeigt, dass ein möglicher Pathomechanismus des Pendred-Syndroms auf einem fehlenden Membrantargeting und Trapping des mutierten Pendrin-Proteins im endoplasmatischen Retikulum beruht [2, 29, 30].

Pendrin-Knock-out-Mäuse weisen eine Taubheit und vestibuläre Dysfunktion, vergesellschaftet mit endolymphatischen Malformationen, auf [2].

Thyroperoxidase (TPO; GenBank™ M25702; OMIM 606765)

Das TPO-Gen (17 Exons) ist auf Chromosom 2p25 lokalisiert und kodiert ein membranständiges Hämprotein. TPO ist an der apikalen Membran der Thyreozyten lokalisiert und katalysiert zwei wesentliche Schritte der SD-Hormonsynthese, die Iodierung von Tyrosin am Thyroglobulinmolekül und die Kopplung von iodinierten Tyrosinresiduen zu T3 und T4.

Patienten mit TPO-Mutationen weisen eine konnatale Hypothyreose mit komplettem Organifikationsdefekt (TIOD) auf [31]. Genetische Alterationen des TPO-Gens beinhalten Missense-, Nonsense-, Insertions- und Deletionsmutationen, wobei ein Clustering in den Exonen 8–10 beschrieben ist. Es liegt ein biallelischer Defekt vor (autosomal rezessiver Erbgang). Screeninguntersuchungen an Familien mit Hypothyreose und TIOD aus Holland (n = 35) und Portugal (n = 53) berichten über eine Prävalenz von TPO-Mutationen bei 82% bzw. 25 % der Patienten [18, 32–34]. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die TPO-Mutationen weniger die Proteinexpression beeinträchtigen, als mit einem Verlust der enzymatischen TPO-Aktivität einhergehen.

Thyroid-Oxidase 2 (syn.: dual oxidase; DUOX2; GenBank™ AF 230496; OMIM 606759)

Das THOX2-Gen (34 Exons) ist auf Chromosom 15q15 lokalisiert. THOX2 gehört zur Familie der Flavoproteine und ist Teil des Ca^{2+} /NADPH-abhängigen Peroxid-Generators der Schilddrüsenzellen.

Patienten mit THOX2-Mutationen weisen in Abhängigkeit vom bi- oder monoallelischen Vorliegen der Mutation unterschiedliche Phänotypen auf [35]. Ein biallelischer Defekt geht mit konnataler Hypothyreose und totalem Organifikationsdefekt einher, während bei monoallelischem THOX2-Defekt lediglich eine transiente Hypothyreose im Neugeborenenalter und ein partieller Organifikationsdefekt beobachtet wurde. Von den Erstbeschreibern wurde postuliert, dass der monoallelische Defekt möglicherweise in späteren Lebensphasen bei erhöhtem SD-Hormonbedarf (z.B. Adoleszenz, Schwangerschaft) erneut manifest werden kann. Alle vier bislang bekannten THOX2-Mutationen (Nonsense-Mutationen, eine Deletion) führen zur Proteintrunkierung mit Verlust der funktionellen THOX-Proteindomänen.

Thyroglobulin (TG; GenBank™ NM003235; OMIM 188450)

Das TG-Gen (42 Exons) ist auf Chromosom 8q24.2-q24.3 lokalisiert. Das funktionsfähige TG-Protein ist ein Homodimer aus zwei identischen 330-kD-Subunits und dient als Matrix für die SD-Hormonsynthese bzw. als Speicherprotein der Schilddrüsenhormone im Follikellumen.

Mutationen im Thyroglobulin-Gen sind mit zwei Phänotypen assoziiert: 1. konnatale Hypothyreose und Struma und 2. familiäre euthyreote Struma [36–39]. Bei konnataler Hypothyreose und Struma sind mehr als neun TG-Mutationen identifiziert (Missense-, Nonsense-, Splicing-, Deletionsmutation), die in verschiedenen Abschnitten des TG-Gens lokalisiert sind. In der Regel liegen die TG-Mutationen als biallelische Defekte vor (autosomal rezessiver Erbgang). Zusätzlich sind bei der familiären euthyreoten Struma auch monoallelische TG-Alterationen mit autosomal dominantem Erbgang beschrieben [40].

Die TG-Mutationen führen in einem Teil der Fälle zur intrazellulären TG-Aggregation im endoplasmatischen Retikulum mit histomorphologischem Bild einer ER-Speicherkrankheit. Zudem kann es zur unmittelbaren Beeinträchtigung der SD-Hormonsynthese durch Defekte in Tg-Abschnitten kommen, die für die Kopplung der Tyrosinresiduen zu T4/T3 kritisch sind.

Es sind mehrere Tiermodelle mit inhärenten Tg-Defekten charakterisiert (cog/cog-Maus, WIC-rdw-Ratte, Afrikander-Rind und Dutch Goat), die vor allem histomor-

phologische und funktionelle Erkenntnisse über verschiedene Thyroglobulin-Defekte ermöglicht haben [41–44].

Gendefekte bei zentraler und Endorgan-Hypothyreose

Eine konnatale Hypothyreose mit SD-Hypoplasie kann im Zusammenhang mit einer zentralen Hypothyreose z.B. durch Mutationen in den PIT1-, PROP1- oder TSH-Genen entstehen. Genetische Defekte von SD-Hormon-Transportproteinen (TBG, Dysalbuminämie) und Membrantransportern (MCT8) sowie die SD-Hormonresistenz durch nukleäre TR-Defekte führen zur Endorgan-Hypothyreose. Es wird hierfür auf die entsprechende Spezialliteratur verwiesen.

Zusammenfassung

Molekulare Ursachen der konnatalen Hypothyreose sind in den letzten Jahren sowohl für die SD-Dysgenese als auch die SD-Dyshormonogenese identifiziert worden. Während die funktionellen Störungen in der Regel als autosomal rezessive Erkrankungen vererbt werden, handelt es sich bei der SD-Dysgenese nach derzeitigem Kenntnisstand überwiegend um eine isolierte, sporadische Erkrankung. Ausnahme ist ein syndromisches oder familiäres Auftreten der konnatalen Hypothyreose mit SD-Dysgenese. Diese Aspekte sind insbesondere für die genetische Beratung der betroffenen Patienten zu berücksichtigen. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte demzufolge erst nach genauer phänotypischer Charakterisierung der Patienten und in dafür spezialisierten Einrichtungen erfolgen.

Ungeachtet dessen hat die Identifikation von Gendefekten, die eine hereditäre SD-Dysgenese verursachen, zu einem wesentlichen Erkenntniszuwachs über die molekularen Prozesse der SD-Organogenese geführt. Dies ist auch Voraussetzung für die zukünftige Klärung der sporadischen konnatalen Hypothyreose. Als mögliche molekulare Mechanismen werden hierbei u.a. epigenetische Alterationen, somatische Mutationen in der frühen Embryonalphase und stochastische Entwicklungsdefekte diskutiert.

Literatur

- [1] Gruters A., Krude H., Biebermann H.: Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* (2004) 151 Suppl. 3: U39–U44.
- [2] Park S. M., Chatterjee V. K.: Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* (2005) 42: 379–389.
- [3] Van Vliet G.: Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin Genet* (2003) 63: 445–455.
- [4] Ludgate M. F. D.: Molecular genetics of thyroid dysfunction. *Encyclopedia of the Human Genome 2003* (Nature Publishing group, London 2003).
- [5] Macchia P. E., Lapi P., Krude H., Pirro M. T., Missero C., Chiovato L., Souabni A., Baserga M., Tassi V., Pinchera A., Fenzi G., Gruters A., Busslinger M., Di Lauro R.: PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* (1998) 19: 83–86.
- [6] de Sanctis L., Corrias A., Romagnolo D., Di Palma T., Biava A., Borgarello G., Gianino P., Silvestro L., Zannini M., Dianzani I.: Familial PAX8 small deletion (c.989_992delACCC) associated with extreme phenotype variability. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89: 5669–5674.
- [7] Grasberger H., Ringkananont U., Lefrancois P., Abramowicz M., Vassart G., Refetoff S.: Thyroid transcription factor 1 rescues PAX8/p300 synergism impaired by a natural PAX8 paired domain mutation with dominant negative activity. *Mol Endocrinol* (2005) 19: 1779–1791.
- [8] Mansouri A., Chowdhury K., Gruss P.: Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function. *Nat Genet* (1998) 19: 87–90.
- [9] Castanet M., Park S. M., Smith A., Bost M., Leger J., Lyonnet S., Pelet A., Czernichow P., Chatterjee K., Polak M.: A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet* (2002) 11: 2051–2059.
- [10] Clifton-Bligh R. J., Wentworth J. M., Heinz P., Crisp M. S., John R., Lazarus J. H., Ludgate M., Chatterjee V. K.: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* (1998) 19: 399–401.
- [11] De Felice M., Ovitt C., Biffali E., Rodriguez-Mallon A., Arra C., Anastassiadis K., Macchia P. E., Mattei M. G., Mariano A., Scholer H., Macchia V., Di Lauro R.: A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* (1998) 19: 395–398.
- [12] Krude H., Schutz B., Biebermann H., von Moers A., Schnabel D., Neitzel H., Tonnies H., Weise D., Lafferty A., Schwarz S., DeFelice M., von Deimling A., van Landeghem F., DiLauro R., Gruters A.: Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* (2002) 109: 475–480.
- [13] Pohlenz J., Dumitrescu A., Zundel D., Martine U., Schonberger W., Koo E., Weiss R. E., Cohen R. N., Kimura S., Refetoff S.: Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* (2002) 109: 469–473.
- [14] Kimura S., Hara Y., Pineau T., Fernandez-Salguero P., Fox C. H., Ward J. M., Gonzalez F. J.: The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* (1996) 10: 60–69.

- [15] Abramowicz M. J., Duprez L., Parma J., Vassart G., Heinrichs C.: Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest* (1997) 99: 3018–3024.
- [16] Sunthornthepvarakui T., Gottschalk M. E., Hayashi Y., Refetoff S.: Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* (1995) 332: 155–160.
- [17] Führer D., Lachmund P., Nebel I. T., Paschke R.: The thyrotropin receptor mutation database: update 2003. *Thyroid* (2003) 13: 1123–1126.
- [18] Postiglione M. P., Parlato R., Rodriguez-Mallon A., Rosica A., Mithbaokar P., Maresca M., Mariani R. C., Davies T. F., Zannini M. S., De Felice M., Di Lauro R.: Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA* (2002) 99: 15462–15467.
- [19] Stein S. A., Oates E. L., Hall C. R., Grumbles R. M., Fernandez L. M., Taylor N. A., Puett D., Jin S.: Identification of a point mutation in the thyrotropin receptor of the *hyt/hyt* hypothyroid mouse. *Mol Endocrinol* (1994) 8: 129–138.
- [20] Castanet M., Polak M., Bonaiti-Pellie C., Lyonnet S., Czernichow P., Leger J.: Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86: 2009–2014.
- [21] Perry R., Heinrichs C., Bourdoux P., Khoury K., Szots F., Dussault J. H., Vassart G., Van Vliet G.: Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87: 4072–4077.
- [22] Park S. M., Clifton-Bligh R. J., Betts P., Chatterjee V. K.: Congenital hypothyroidism and apparent athyreosis with compound heterozygosity or compensated hypothyroidism with probable hemizyosity for inactivating mutations of the TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2004) 60: 220–227.
- [23] Fujiwara H.: Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nat Genet* (1997) 17: 122.
- [24] Kosugi S., Inoue S., Matsuda A., Jhiang S. M.: Novel, missense and loss-of-function mutations in the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect in three Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83: 3373–3376.
- [25] Pohlenz J., Medeiros-Neto G., Gross J. L., Silveiro S. P., Knobel M., Refetoff S.: Hypothyroidism in a Brazilian kindred due to iodide trapping defect caused by a homozygous mutation in the sodium/iodide symporter gene. *Biochem Biophys Res Commun* (1997) 240: 488–491.
- [26] Pohlenz J., Rosenthal I. M., Weiss R. E., Jhiang S. M., Burant C., Refetoff S.: Congenital hypothyroidism due to mutations in the sodium/iodide symporter. Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. *J Clin Invest* (1998) 101: 1028–1035.
- [27] Coyle B., Coffey R., Armour J. A., Gausden E., Hochberg Z., Grossman A., Britton K., Pembrey M., Reardon W., Trembath R.: Pendred syndrome (goitre and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene *DFNB4*. *Nat Genet* (1996) 12: 421–423.
- [28] Everett L. A., Glaser B., Beck J. C., Idol J. R., Buchs A., Heyman M., Adawi F., Hazani E., Nassir E., Baxevanis A. D., Sheffield V. C., Green E. D.: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* (1997) 17: 411–422.