

Lasten kasvu ja kilpirauhasen vajaatoiminta

Jari Pokka

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / lastentaudit

Maaliskuu 2016

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Lääketieteen koulutusohjelma
POKKA JARI V. P.: Lasten kasvu ja kilpirauhasen vajaatoiminta
Opinnäytetutkielma, 28 sivua
Tutkielman ohjaajat: dosentti Ulla Sankilampi ja LT Antti Saari
Maaliskuu 2016

Avainsanat: lapsi, kilpirauhasen vajaatoiminta, kasvuseula, ROC-analyysi

Kilpirauhasen erittämällä tyroksiinihormonilla on merkittävä vaikutus solujen aineenvaihduntaan ja lapsen kasvuun. Kilpirauhasen vajaatoiminnan tunnusomaisena piirteenä on pidetty kasvun hidastumista ja samanaikaista suhteellisen painon nousua. Tutkimustietoa kilpirauhasen vajaatoiminnan vaikutuksista lapsen kasvuun on kuitenkin vähän.

Lasten kasvu ja kilpirauhasen vajaatoiminta -tutkimuksen tavoitteena oli kuvata kilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuneen lapsen kasvun ilmiä ja selvittää, voidaanko sairastuneita seuloa terveestä väestöstä kasvukäyrien seulontasääntöihin perustuen.

Tutkimusaineisto muodostui 131 ICD-10-diagnoosiluokituksen perusteella Helsingin, Tampereen ja Kuopion yliopistollisten sairaaloiden lastentautien poliklinikoilla hoidetun kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavan lapsen kasvutiedoista ja kliinisistä tiedoista. Viiteväestönä käytettiin 51 332 terveen espoolaislapsen aineistoa, joiden kasvutietojen pohjalta laadittiin suomalaiset lasten kasvukäyrät vuonna 2011.

Tutkimuksessa havaittiin, että kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavat lapset kasvoivat kahdesta viiteen vuotta ennen diagnoosia tervettä väestöä pidempinä ja painavampina. Pituuskasvu hidastui voimakkaasti ennen diagnoosia, mutta ei painunut merkittävästi terveen väestön keskipituuden alapuolelle. Painoindeksissä ei tapahtunut tilastollisesti merkittävää muutosta ennen diagnoosia. Diagnoosivaiheessa sairastuneiden kasvun keskeisissä tunnusluvuissa ei havaittu merkittäviä poikkeamia. Suurin muutos havaittiin sairastuneiden pituuspainoprosentin mediaanissa, joka erosi terveistä keskimäärin 8 prosenttia. Kilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuneiden kasvua verrattiin terveisiin ROC-käyräanalyysillä. Yksittäisten kasvuparametrien seulontakyky vaihteli heikosta kohtaiseen. Yhdistämällä seulontasäännöt yhdeksi seulaksi saatiin testin erottelukyky kohtalaiseksi (AUC = 0,79) ja 99 %:n tarkkuudella testin herkkyydeksi saatiin 27,2 %. Diagnoosihetken laboratorikokeista TSH-pitoisuus oli kääntäen ja T₄V-pitoisuus suoraan verrannollinen suhteelliseen pituuteen, korrelaatiota painoon ei havaittu. Tutkimusaineistossa tyttöjä oli 72 % ja heillä oli poikia enemmän oireita ennen diagnoosia. Oireet olivat epäspesifisiä. Sairauden diagnoosi tulee jatkossakin perustumaan poikkeaviin laboratorioarvoihin. Kasvu- ja oireseulonalla on kuitenkin mahdollista kohdentaa diagnostiikka aiempaa tarkemmin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences [Abstract]

School of Medicine

POKKA JARI V. P.: Growth and hypothyroidism in childhood

Thesis, 28 pages

Tutors: Ulla Sankilampi, docent and Antti Saari, MD, PhD

February 2016

Keywords: Child, hypothyroidism, growth monitoring, ROC-analysis

Thyroxin hormone secreted by the thyroid gland has major effect on the cell metabolism and on childhood growth. Decrease in growth velocity and simultaneous increase in proportional weight are described as characteristic signs of hypothyroidism. However, there is very little data on hypothyroidism and growth.

Our objective was to describe the growth phenotype of children with juvenile hypothyroidism and find out if it is possible to use growth monitoring and screening in the diagnosis of hypothyroidism in children.

Retrospective research data was collected from three Finnish University Hospitals (Helsinki, Kuopio and Tampere) based on ICD-10 diagnose codes. The initial material consisted of 131 patients with hypothyroidism, their growth measurements and medical recordings. The reference population consisted of 51 332 healthy children from Espoo and their growth measurements that were collected for the new Finnish growth reference published in 2011.

Children with hypothyroidism were on average taller and heavier than those in the healthy reference population 2 to 5 years before diagnosis. Their growth rate diminished rapidly before diagnosis but the height still remained above the height of the average height of the healthy population. Statistically significant changes in body mass index were not seen before the diagnosis. At the time of the diagnosis there were only minor differences in the main growth parameters between the hypothyreotic patients and the healthy population. The most altered growth parameter was the weight-for-height percentage which was on average 8 % above the reference. Growth between children with hypothyroidism and healthy children was compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Screening efficiency with a single growth parameter varied from poor to fair. When all growth parameters were combined, the efficacy of the test rose to fair (AUC = 0.79). With 99 % specificity the sensitivity of the test was 28 %. The laboratory values describing the severity of hypothyroidism correlated between the changes detected in proportional length but not on weight. TSH level was inversely proportional and the T₄V level directly proportional to the observed length. The study population consisted of 72 % girls. Furthermore, girls were more often than boys symptomatic at the time of the diagnosis; the symptoms were nonspecific. The diagnosis will still base on specific thyroid function describing laboratory findings. Growth and symptom screening may nevertheless help to target diagnostic studies more accurately to children suffering from hypothyroidism.

Sisällys

1 JOHDANTO	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	6
2.1 Lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminta ja autoimmuunityreoidiitti	6
2.2 Kasvu, kasvukäyrät ja kasvun seulonta.....	8
3 TUTKIMUSHYPOTEESI JA TAVOITTEET	11
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	12
4.1 Aineisto.....	12
4.2 Menetelmät.....	13
5 TULOKSET	15
5.1 Diagnoosi-ikä	15
5.2 Kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet	15
5.3 Diagnoosihetken laboratorioarvot	16
5.4 Kasvu	17
5.5 Laboratoriotulosten yhteys kasvumittausten tuloksiin	19
5.6 Kasvuseulonnan osuvuus kilpirauhasen vajaatoiminta	20
6 POHDINTA	23
LÄHTEET	27

1 JOHDANTO

Kilpirauhanen on kaulan alaosassa sijaitseva pieni rauhanen, joka tuottaa tyroksiinihormonia. Tyroksiinihormoni on ihmiselle välttämätön aineenvaihdunnan säätelijä, ja se osallistuu myös lasten kasvun säätelyyn. Kilpirauhasen vaja- tai liikatoiminta voikin johtaa poikkeavaan kasvuun. Vajaatoiminnan tunnusomaisena piirteenä pidetään kasvun voimakasta hidastumista ja samanaikaista suhteellisen painon nousua [1]. Vajaatoimintaan sairastuneiden lasten kasvua ennen diagnoosia on kuitenkin tutkittu vain vähän, eikä tiedetä, voidaanko sairaus tunnistaa kasvussa tapahtuvien muutosten perusteella.

“Neuvola-järjestelmä on kaikkien aikojen paras suomalainen keksintö”, uutisoi YLE 27.4.2012 [2]. Suomalaisten lasten kasvua on seurattu neuvoloissa lähes sadan vuoden ajan [3]. Lapsen johdonmukainen kasvu edellyttää hyvinvointia, ja monet lapsuusiässä ilmenevät sairaudet voivat hidastaa tai nopeuttaa kasvua. Lasten kasvun säännöllistä seurantaa onkin pidetty oivana keinona löytää lapsuusiän sairauksia jo niiden vähäoireisessa vaiheessa. Kasvun seurannalla ja seulonnalla ei pyritä vain yksittäisen sairauden diagnosointiin, vaan lukuisat sairaudet voivat johtaa poikkeavaa kasvuun. Turnerin oireyhtymä voidaan erottaa kasvun perusteella terveistä lapsista erinomaisella tarkkuudella [4]. Myös osalla keliakiaa sairastavista lapsista diagnoosi olisi saattanut aikaistua järjestelmällisen kasvun seurannan avulla [5].

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää tyypillinen kasvutapa kilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuvilla lapsilla ja selvittää, pystytäänkö kilpirauhasen vajaatoimintaa seulomaan kasvukäyrien ja -seulojen avulla ja voidaanko seulonnalla aikaistaa sairauden diagnosointia. Opinnäytetyössä tarkastellaan myös potilaiden oireita ja laboratoriolöydöksiä sekä näiden yhteyttä lasten kasvuun.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminta ja autoimmuunityreoidiitti

Lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminnalla tarkoitetaan lapsuusiässä alkavaa, ei-synnynnäistä kilpirauhasen vajaatoiminnan muotoa. Kilpirauhasen krooninen autoimmuunitulehdus selittää 95–98 % kaikista sairaustapauksista [1]. Muita lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminnan syitä ovat poikkeavalla paikalla sijaitseva (ektooppinen) kilpirauhanen, syöpäkasvaimen vuoksi pään alueelle tai paikallisesti annettu sädehoito, liiallinen tai puutteellinen jodin saanti tai aivolisäkkeen kilpirauhasen toimintaa stimuloivan hormonin (tyretrooppiinihormoni, TSH) puute, joka usein ilmenee osana aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaa.

Tavallisin syy lasten ja nuorten kilpirauhasen vajaatoimintaan on krooninen autoimmuunityreoidiitti, joka on lapsuus- ja nuoruusiän yleisin kilpirauhassairaus [6]. Sairaus esiintyy tytöillä noin kaksi kertaa useammin kuin pojilla. Taudin esiintyvyyttä on Suomessa 1/100, ja se ilmaantuu useimmiten murrosiän kynnyksellä. Noin puolella sairastuneista esiintyy kilpirauhassairauksia myös suvussa. Vajaatoimintaan sairastuneilla on myös lisääntynyt riski kehittää muita autoimmuunisairauksia.

Taudin ensimmäinen oire on yleensä kilpirauhasen lievä tai kohtalainen suurentuminen. Taudin alkuvaiheessa tilaan voi liittyä kilpirauhasen liikatoiminnan oireita [1]. Kliinisten oireiden ja löydösten ohella diagnoosi perustuu tyreoidiaperoksidaasientsyymiä vastaan muodostuneiden autovasta-aineiden (TPO-vasta-aineiden) mittaamiseen verestä [6]. Vasta-aineita ei kuitenkaan ole osoitettavissa 15 %:ssa kliinisesti selvistä tapauksista. Seurannassa puolet potilaista pysyy kilpirauhashormonituotannon suhteen tasapainossa (eutyreoosi) ja kolmasosalle kehittyy kilpirauhasen vajaatoiminta [1]. Taudin kulkua voi ennustaa TPO-vasta-aineiden avulla, joiden matala taso yleensä puhuu eutyreosin puolesta [7].

Toisin kuin synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta, lapsuusiässä alkava tautimuoto ei aiheuta todennäköisesti kretinismia eli lyhyt-kasvuisuuteen liittyvää kehitysviivästymää [8].

Kasvuikäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan tunnusomainen piirre on kasvukäyrällä havaittava ns. ristiinkasvu-oire, jossa pituuskasvun hidastumiseen liittyy samanaikainen suhteellinen painon nousu [1]. Koska kasvuhäiriö liittyy luuston kypsymisen hidastumiseen, tilaan ei yleensä liity kasvupotentiaalin menetystä, ja hoidon alettua havaitaan yleensä hyvä saavutuskasvu [9]. Kasvun häiriötä lukuun ottamatta lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet ja löydökset muistuttavat aikuisten kilpirauhasen vajaatoiminnassa havaittavia oireita ja löydöksiä [1]. Tyypillisiä oireita ovat kuiva iho, painon nousu, heikentynyt kylmän sieto, ummetus, äänen käheys, huonokuuloisuus, tuntoaistin häiriöt eli parestesiat ja muina löydöksinä karhea kylmä iho, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, vaimeat jänneheijasteet, hidas pulssi ja EKG:n matalat QRS-amplitudit [10]. Yleensä kilpirauhasen vajaatoimintaan liittyy murrosiän viivästyminen. Joissain tapauksissa tytöillä kuitenkin todetaan ennen aikaista rintojen kasvua, rintojen maitovuotoa (galaktorrea) ja ennen aikaista kuukautisvuodon alkamista (menarkea), ja pojilla kivesten kasvua. Taustalla arvellaan olevan TSH:n tai TSH-reseptorivasta-aineiden ristireaktio sukupuolirauhasten follikkelia stimuloivien hormonien (FSH) reseptorien kanssa [1].

Lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnostiikka perustuu TSH:n ja vapaan tyroksiinin (T_4V) määrittelyyn sekä koholla oleviin TPO-vasta-aineisiin. TPO-vasta-aineiden puutos ei kuitenkaan sulje pois kroonista kilpirauhasen autoimmuunitulehdusta [10]. Lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoimintaa hoidetaan tyroksiinikorvaushoidolla ja seurantaan kuuluu kasvutietojen täydentämisen ohella säännölliset TSH- ja T_4V -mittaukset sekä luustoiän määrittäminen. Oireetonta kilpirauhasen vajaatoimintaa, jossa T_4V on normaalialueella ja TSH lievästi koholla (subkliininen kilpirauhasen vajaatoiminta), voidaan seurata ja aloittaa hoito vasta kliinisen kilpirauhasen vajaatoiminnan ilmentyessä. Joskus lapsen autoimmuunireoidiitin aiheuttama kilpirauhasen vajaatoiminta on ohimenevä. Mikäli tyroksiinin tarve pysyy pienenä lapsen kasvaessa, voidaan lääkitys tauottaa kuukauden ajaksi ja seurata kilpirauhasarvojen muutoksia ja kliinisten kilpirauhasen vajaatoimintaoireiden ilmenemistä [1].

Erotusdiagnostiikka on hyvä muistaa, kun laboratoriolöydökset poikkeavat marginaalisesti eikä kliininen oirekuva ole selvä. Kilpirauhasarvot kannattaa tarkistaa uudelleen kolmesta

kuuteen kuukauteen sisällä muiden TSH:ta nostavien tilojen poissulkemiseksi. TSH-pitoisuudet voivat nousta kilpirauhaseen ja jodiaineenvaihduntaan vaikuttavien lääkkeiden vaikutuksesta. Valheellisen korkeaa TSH-pitoisuutta voivat selittää verenkierron heterofiiliset vasta-aineet, jotka sotkevat laboratorion tuloksia. TSH-pitoisuuksien tiedetään myös kasvavan sairauksien paranemisvaiheissa, painon noustessa ja iän karttumisen myötä. Lihavuus nostaa yleensä myös T3-pitoisuutta, ja sen ajatellaan pyrkivän kompensatorisesti nostamaan energian kulutusta [11].

2.2 Kasvu, kasvukäyrät ja kasvun seulonta

Kasvun voidaan katsoa kuvastavan hyvin lapsen terveydentilan kokonaisuutta. Optimaalinen kasvu edellyttää lapsen hyvinvointia, sillä monet lapsuusiän sairaudet ja ympäristötekijät voivat hidastaa tai nopeuttaa kasvua. Mikäli ympäristö ei pääse häiritsemään lapsen kasvua, tapahtuu kasvu perinnöllisesti määräytyvää kasvutempoa noudattaen ja lapsi täyttää perinnöllisen kasvupotentiaalinsa. Kasvun voidaan ajatella koostuvan kolmesta osin päällekkäisestä kasvuvaiheesta. Syntyvän lapsen paino ja pituus voi poiketa huomattavasti perimän määräämistä odotusarvoista. Imeväisiän kasvuvaiheessa tapahtuu ns. kasvukanan hakemista; lapsen suhteellinen pituus hakeutuu tasolle, joka optimaalisissa olosuhteissa ennustaa usein yllättävän tarkasti lapsen lopullista pituutta. Lapsuusiän kasvuvaiheen aikana suhteellinen pituus säilyy yleensä melko tarkasti ennallaan, ellei jokin häiriötekijä pääse vaikuttamaan kasvuun. Viimeisenä tulevan murrosiän kasvuvaiheen ajoittuminen vaihtelee suuresti lapsien välillä. Tästä johtuen yksilön suhteellinen pituus voi ainakin hetkittäisesti poiketa huomattavasti aiemmasta johdonmukaisesta kulustaan ennen lopullisen pituuskasvun päättymistä [13].

Koska lapsen kasvu on niin herkkä terveydessä ja ympäristössä tapahtuville muutoksille, suomalaisten lasten kasvun seurantaan on luotu systemaattinen järjestelmä, jota voidaan pitää kansainvälisesti ainutlaatuisena. Järjestelmän keskiössä ovat lasten kasvuun perustuvat kasvukäyrät ja niiden pohjalta luodut seulontasäännöt poikkeavalle kasvulle. Kasvun seurannan tavoitteena on löytää sairauksia jo niiden vähäoireisessa vaiheessa ja toisaalta ennustaa terveyteen liittyviä riskejä, kuten ylipainon kehittymistä. Järjestelmän avulla py-

ritään aikaistamaan sairauksien toteamista, jolloin hoitoon päästään ennen varsinaisen sairustilan puhkeamista. Järjestelmän käytön seurauksena kansallisiin tietokantoihin myös kerääntyy huomattava määrä tietoa kasvusta, jota voidaan käyttää väestön yleisen terveyden tilan arviossa tai kansanterveysongelmien ennustamisessa [14, 15].

Suomalaiset kasvukäyrät on uudistettu vuonna 2011 vastaamaan nykylasten kasvua. Uudistustarve johtui ajan oloon tapahtuneista kasvumuutoksista (sekulaarinen muutos), joiden vuoksi lapset kasvavat keskimääräistä pidempinä kuin aikaisemmin. Aikaisemmat kasvukäyrät perustuivat vuosina 1959–1971 syntyneiden lapsien kasvutietoihin, joihin verrattuna nykylasten kasvukausi on lyhentynyt, murrosiän kasvupyrähdys aikaistunut ja aikuispituus keskimäärin lisääntynyt (tyttöillä +1,9 cm ja pojilla +1,8 cm). Suurimmat pituserot aikaisempaan verrattuna ovat murrosiän kasvupyrähdyksen aikana (tyttöillä keskimäärin +2,8 cm ja pojilla +5,6 cm). Pituuspainon mediaanissa on tapahtunut muutoksia erityisesti imeväisiässä. Nykylapset kasvavat pidempinä suhteessa painoonsa kuin aikaisemmin. Sekulaaristen muutosten ajatellaan johtuvan ympäristötekijöistä, joista tärkeimpinä pidetään vähentynyttä sairastavuutta ja parantunutta ravitsemusta [16]. Kasvussa tapahtuvien muutosten vuoksi kasvukäyrät tulee uusia säännöllisin väliajoin [3].

Pituuskasvun häiriöitä ovat poikkeava koko ja kasvun taittuminen, jolla tarkoitetaan kasvun poikkeamista ensimmäisinä elinvuosina asettuneelta kasvukanavalta. Kasvun taittuminen viittaa yleensä hankittuun, hoidettavissa olevaan sairauteen, minkä vuoksi sen havaitseminen on erityisen tärkeää. Pituuskasvun taittuminen tulisi havaita ja siihen pitäisi kyetä reagoimaan ennen kuin se johtaa poikkeavaan kokoon. Painon seurannassa on tärkeää havaita erityisesti ylipainon kehittyminen [16].

Kasvun arvioinnin tueksi on kehitetty seulontasäännöt, jotka määrittelevät viitearvot normaalille ja poikkeavalle kasvulle. Säännöt määrittelevät rajat normaalille iän mukaiselle pituudelle, pituuspainolle, painoindeksille (BMI) sekä näiden muutoksille. Seulontasäännöt on laskettu samasta kasvuaineistosta kuin kasvukäyrätkin [3]. Sääntöjen rikkoutumisen tulee johtaa lapsen tarkempaan arviointiin ja mahdollisiin diagnostisiin jatkoselvityksiin [16].

Kasvuseula on seulontatesti, jonka rajat on pyritty asettamaan niin, että mahdollisimman moni poikkeavasti kasvava lapsi tunnistetaan (testin herkkyys) ja säästetään terveet lapset turhilta jatkotutkimuksilta (testin tarkkuus). Herkkyys ja tarkkuus kertovat testin kyvystä jakaa seulontaväestö kasvun suhteen oikein normaalisti ja poikkeavasti kasvaviin lapsiin. Seulonnan tavoitteena on mahdollisimman pieni seulan ulkopuolelle jäävien kasvuhäiriösairautta sairastavien lasten (väärät negatiiviset) määrä. Seulonnasta aiheutuu kuitenkin aina tavoitellun lopputuloksen lisäksi myös haittavaikutuksia. Seulonnan lopputuloksena osa lapsista altistuu tarpeettomille jatkotutkimuksille kasvuhäiriön epäilyn vuoksi. Nämä lapset altistuvat turhaan jatkotutkimusten mahdollisille haittavaikutuksille sekä sairauden epäilyn synnyttämälle stressille ja kuluttavat turhaan terveydenhuollon resursseja, asiantuntijoiden aikaa ja rahaa [17].

Kasvun seuranta ja seulonta on merkittävä osa lasten terveyden- ja sairaanhoitoa. Kasvuseulonnan tehokkuutta ja vaikuttavuutta on tutkittu kuitenkin vain vähän eri kasvusairauksissa [18]. Itä-Suomen yliopiston kasvututkimusryhmä on luonut vuonna 2011 julkaistuihin uusiin suomalaisiin kasvukäyriin perustuvat kriteerit lapsen normaalille kasvulle [3]. Seulontakriteerien toimivuutta on testattu takautuvassa Turner-syndroomaa [4] ja keliakiaa [5] käsittelevissä tutkimuksissa. Seulonnan herkkyys Turnerin syndroomassa oli 97 %, kun tarkkuus oli 96 %. Sairastuneista 68 % pystyttiin seulomaan tutkimusväestöstä 99 %:n tarkkuudella kahden vuoden iässä [4]. Keliakiassa testin herkkyys oli tytöillä 88 % ja pojilla 84 %, kun tarkkuus oli 95 %. Kaksi vuotta ennen diagnoosia 57 %:lla tytöistä ja 48 %:lla pojista kasvu oli seulan mukaan poikkeavaa, kun tarkkuudeksi asetettiin 90 % [5]. Kasvuseulonnan tarkkuutta väestötasolla ei ole kuitenkaan juuri tutkittu ja kustannustehokkuudestakin on vain vähän tutkimuksellista näyttöä [19, 20].

3 TUTKIMUSHYPOTEESI JA TAVOITTEET

Tutkimushypoteesina oli, että kilpirauhasen vajaatoiminta vaikuttaa lasten kasvuun ja että vajaatoiminnan diagnosointivaiheessa havaitaan tyypillinen kasvun muutos eli pituuskasvun hidastuminen samanaikaisen suhteellisen painon noustessa.

Tutkimuksen tavoitteena oli kuvata lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuneiden lapsen kasvun ja oireiden ilmiä. Tutkimuksen toisena tavoitteena oli selvittää, onko kilpirauhasen vajaatoiminta mahdollista tunnistaa pituuteen ja painoon perustuvalla kasvuseulalla, ja toisaalta, olisiko diagnoosia voitu aikaistaa systemaattisella kasvun arvioinnilla.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

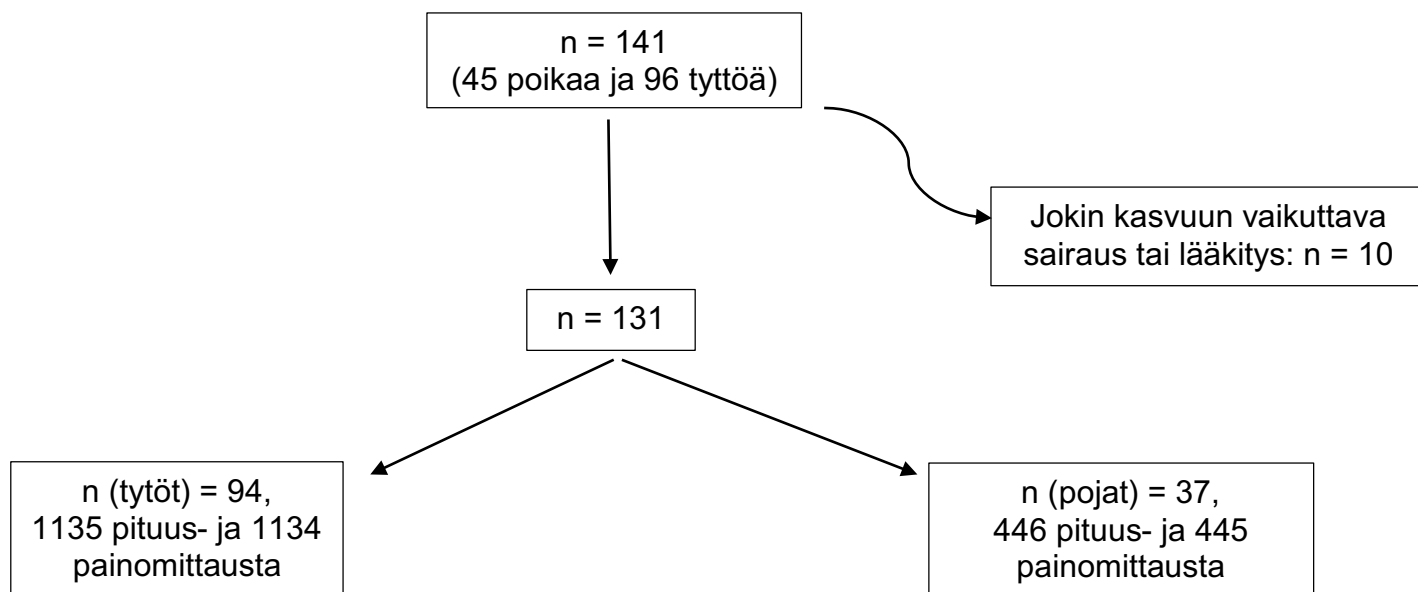
4.1 Aineisto

Tutkimusta varten kerättiin takautuva kasvuaineisto kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavista lapsista Helsingin, Kuopion ja Tampereen yliopistollisten sairaaloiden lastentautien poliklinikoilta ICD-10-diagnoosiluokituksen perusteella. Alkuperäiseen aineistoon kuului 141 potilasta (45 poikaa ja 96 tyttöä) ja heidän 1712 mittaustaan. Kasvutiedot täydennettiin vanhempien mittatiedoilla. Tutkimusaineiston lapset olivat syntyneet vuosina 1984–2005.

Tutkimusaineiston ulkopuolelle rajattiin lapset, joilla oli jokin muu mahdollisesti kasvuun vaikuttava sairaus tai lääkitys: nuoruusiän nivelreuma (3 lasta), keliakia (2 lasta), autismi (1 lapsi), astma (4 lasta). Lopullinen aineisto muodostui 131 potilaasta, 94 tytöstä ja 37 pojasta (suhde tytöt/pojat 2,5), ja heidän nuoruusiän kilpirauhasen vajaatoiminta-diagnoosia edeltävästä 1581 pituus- ja 1579 painomittaustuloksestaan (**Kuva 1**).

Tutkimusaineisto päädyttiin jakamaan sukupuolen mukaan vain oireanalyysin osalta. Muiden analyysien osalta alaryhmiin jako olisi johtanut liian pienien alaryhmien syntyyn.

Tutkimuspotilaiden sairauskertomusteksteistä kerättiin tiedot potilaiden oireista ja laboratoriotuloksista (TSH, T4, TPOAb). Tampereelta kerättyyn aineistoon kuului ainoastaan tiedot potilaiden kasvusta ja diagnostista laboratoriolöydöksistä, joten heidät rajattiin pois lapsien oireita käsittelevästä tutkimusosiosta.



Kuva 1: Tutkimusaineiston muodostuminen

Viiteväestönä käytettiin vuonna 2011 julkaistuja uusia suomalaisia lasten kasvukäyriä varten kerättyä aineistoa, joka sisälsi 51 332 terveeseen espoolaislapsen (25 059 tyttöä ja 26 273 poikaa) 191 467 mittautustietoa. Lapset olivat syntyneet vuosina 1991–2009.

4.2 Menetelmät

Tutkimuksessa määritettiin lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavan lapsen kasvutapa ja kasvuhäiriön vaikeusaste ennen sairastumista. Kasvua tarkasteltiin T-testin ja sekamallin avulla. Lasten mittatiedot muutettiin suhteelliseksi poikkeamaksi (SD-luvuksi) terveen väestön keskiarvosta tai mediaanista käyttäen suomalaisia kasvukäyriä ikä-pituudelle, ikä-pituuden erotukselle odotuspituudesta, ikä-BMI:lle, ikä-painolle, pituuspainolle, pituuspainoprosentille, sekä pituudessa ja BMI:ssä tapahtuville muutoksille. Lisäksi laadittiin uusi kasvusuure, BMI-prosentti, joka arvioi mitatun BMI:n prosentuaalista erotusta iänmukaisen BMI:n mediaanista vastaavasti kuin pituuspainoprosentti. Kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien lasten diagnoosihetken kasvutavan ja kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten yhteyttä arvioitiin korrelaatio-suoralla. Kasvuseulonnan osuvuutta lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminnan tunnistamisessa arvioitiin vertaamalla lasten diagnoosia edeltävää kasvua terveisiin lapsiin Receiver Operating Characteristic (ROC) –

käyräanalyysilla. Analyysin keskeisenä tunnuslukuna käytettiin käyrän alle jäävän pinta-alan suuruutta (AUC = Area under curve). Testin osuvuus määritetään AUC-arvon perusteella (AUC 0,5 – 0,6 = huono, 0,6 – 0,7 = kohtalainen, 0,7 – 0,8 = tyydyttävä, 0,8 – 0,9 = hyvä, 0,9 – 1,0 = erinomainen)

Tietojen analysointiin ja tunnuslukujen laskemiseen käytettiin IBM SPSS Statistics 19 -versiota ja Microsoft Office Excel 2013 -ohjelmaa. Tunnuslukuista laskettujen kuvaajien luomiseen käytettiin GraphPad Prism 5 -ohjelman versiota 5.03 ja kuvaajien muokkaamiseen Gimp (GNU Image Manipulation Program) 2.6.11 -ohjelmaa.

5 TULOKSET

5.1 Diagnoosi-ikä

Tyttöjen mediaani-ikä kilpirauhasen vajaatoimintadiagnoosihetkellä oli 10,7 vuotta. Poikien diagnoosi tehtiin lähes puolitoista vuotta myöhemmin, mediaani-ikä 12,0 vuotta. Nuorin lapsuusiän kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnoosin saanut lapsi oli diagnoosihetkellä 1,0-vuotias ja vanhin 16,2-vuotias (**Taulukko 1**).

TAULUKKO 1. Ikä diagnoosihetkellä.

Ikä diagnoosi hetkellä (vuotta)	Pojat (n = 37)	Tytöt (n = 94)	Kaikki (n = 131)
Mediaani	12,0	10,7	11,1
Vaihteluväli	1,0 – 15,9	1,2 – 16,2	1,0 – 16,2

5.2 Kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet

Tutkimusaineiston Tampereella diagnosoiduista potilaista oli käytettävissä vain pituus- ja painotulokset sekä diagnoosia edeltäneet laboratorioarvot. Helsingissä ja Kuopiossa diagnosoiduista potilaista oli käytettävissä myös diagnoosia edeltäneet sairauskertomustekstit, joista saatiin kerättyä tiedot 111 potilaan oireista tarkempaa tutkimusta varten (**Taulukko 2**). Yleisin potilaiden oire oli väsymys, jota esiintyi 56 tutkimuspotilaalla (50,5 %). Erilaisia iho-oireita, kuten kuiva- ja karkeaihoisuutta, ihonkimmoisuusmuutoksia, vähentyntä hikoilua, karvoitusmuutoksia ja kynsien kasvuhäiriötä esiintyi 46 potilaalla (41,4 %). Yhteensä 42 potilaalla (37,8 %) esiintyi vatsaoireita, ruokahaluttomuutta, huonovointisuutta, oksentelua, ummetusta ja vatsakipua. Palelua esiintyi 21 potilaalla (18,9 %) ja päänsärkyä 15 potilaalla (13,5 %). Muita oireita, kuten mielialaoireita, huimausta, TSH-FSH ristireaktion aiheuttamaa ennenaikaista kuukautisvuotoa ja kuukautishäiriötä esiintyi alle kymmenellä prosentilla potilaista. Kahdeksalla (7,2 %) potilaalla tutkimukseen saadut kertomustekstit

eivät olleet informatiivisia. Oiretiedot jäivät puuttumaan suhteessa useammin pojilta. Sukupuolia verrattaessa tytöillä näyttäisi esiintyvän hieman poikia enemmän oireita. Oireista ainoastaan päänsärky oli pojilla (10,0 %) hieman tyttöjä (6,2 %) yleisempää. Kilpirauhashormonien vaikutus sukupuolihormonien tuotantoon tulee tytöillä ilmi kuukautishäiriöinä.

TAULUKKO 2: Lasten oireet ennen kilpirauhasen vajaatoiminta-diagnoosia.

OIREET	Pojat (n = 30) / osuus (%)	Tytöt (n = 81) / osuus (%)	Kaikki tutkimuspotilaat (n = 111) / osuus (%) ^a
Väsymys	12 / 40,0	44 / 54,3	56 / 50,5
Iho-oireet	10 / 33,3	36 / 44,4	46 / 41,4
Vatsaoireet	10 / 33,3	32 / 39,5	42 / 37,8
Palelu	4 / 13,3	17 / 21,0	21 / 18,9
Päänsärky	5 / 16,7	10 / 12,3	15 / 13,5
Mielialaoireet	1 / 3,3	10 / 12,3	11 / 9,9
Kuukautishäiriö	0	5 / 6,2	5 / 4,5
Huimaus	0	4 / 4,9	4 / 4,5
TSH-FSH ristireak- tio	0	4 / 4,9	4 / 4,5
Oireeton/ei tie- dossa	3 / 10,0	5 / 6,2	8 / 7,2

a = Oireanalyysin ulkopuolelle rajattiin Tampereella diagnosoidut 20 tapausta, joista sairauskestomustekstejä ei ollut saatavilla.

5.3 Diagnoosihetken laboratorioarvot

Kaikilla tutkimuspotilailla veren TSH-pitoisuus oli diagnoosivaiheessa yli viitealueen (**Taulukko 3**). TSH-pitoisuuden vaihteluväli oli suuri. Suurimpiin pitoisuuksiin liittyi ristireaktioita FSH-reseptorien kanssa, ja yhteensä neljällä tytöllä oli kuvattu verenvuotoa emättimestä

ennen varsinaista kuukautisten alkua. Vapaan tyroksiinin pitoisuuden mediaani jäi vain hie-
man alle tutkimuksen viitearvorajan ja suuri osa tyroksiini mittauksista jäi viitealueelle eli
suurella osalla potilaista tauti todettiin jo subkliinisessä vaiheessa. Tyroideaperoksidaasi-
vasta-aineet olivat joko mittaamattoman matalat tai reilusti viitealueen yläpuolella. Lähes
puolelta tutkimuspotilaita TPOAb-tulosta ei ollut saatavilla tai se oli jätetty mittaamatta.

TAULUKKO 3: Yhteenvedo kilpirauhasen toimintaa kuvaavista laboratorioarvoista diagnoo-
sivaiheessa. Suluissa viitearvot.

LABORATORIOARVOT DIAGNOOSIVAIHEESSA	TSH ^a (0,3 - 4,2 mU/l)	T4v ^b (11 – 22 pmol/l)	TPOAb ^c (< 6,0 IU/l)
Mediaani	32,8	9,2	454,0
Vaihteluväli	5,4 – 1339,0	2,3 – 18,0	0 - 10625,0

a = TSH-arvot puuttuivat kolmelta tutkimuspotilaalta

b = T4V-arvot puuttuivat kymmeneltä tutkimuspotilaalta

c = TPOAb-arvot puuttuivat viideltäkymmeneltä tutkimuspotilaalta

5.4 Kasvu

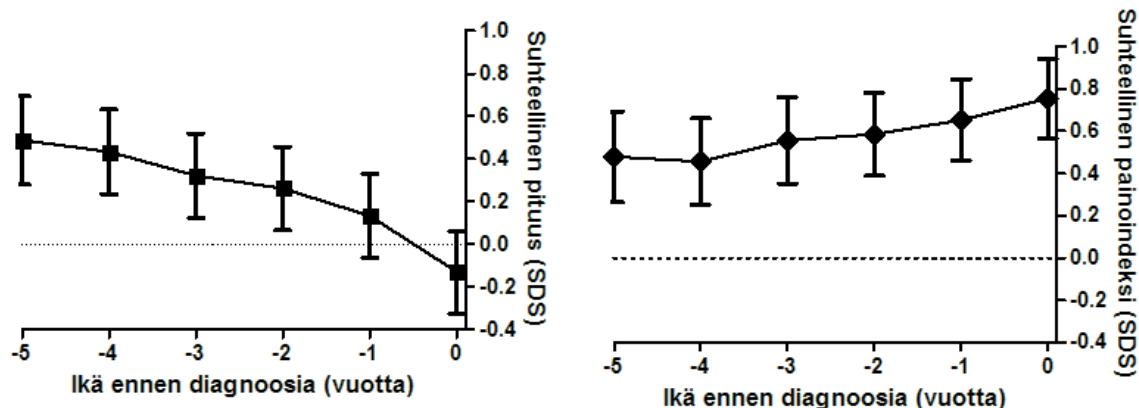
Tutkimuspotilaille oli diagnoosihetkeen mennessä kertynyt yhteensä 1581 pituus- ja 1579
painomittausta. Mittausten lukumäärä vaihteli paljon lapsien välillä. Ennen kilpirauhasen
vajaatoiminnan diagnoosia oli tehty keskimäärin 7,8 mittausta (vaihteluväli 1–29) yhtä tyt-
töä ja 7,6 mittausta (vaihteluväli 1–25) yhtä poikaa kohden. Diagnoosihetken mittaustulok-
sista selkeimmin poikkeavana arvona oli pituuspainoprosentti, jonka mediaani oli 8,1 % vä-
estön mediaanin yläpuolella (**Taulukko 4**). Painoindeksi (0,7 SDS) poikkesi väestön keskiar-
vosta suhteellista pituutta enemmän (- 0,3 SDS).

TAULUKKO 4: Yhteenveto lasten kasvutiedoista diagnoosihetkellä.

Mittaussuureet	kaikki (n = 131)	keskihajonta	p-arvo ^a
Mittauskerrat potilasta kohden, mediaani	7,0		
Mittauskertojen vaihteluväli	1 - 29		
Suhteellinen pituus (SDS), keskiarvo	- 0,3	1.3	< 0,01
Pituuspainoprosentti, mediaani	8,1	25.5	< 0,0001
Painoindeksi (SDS), keskiarvo	0,7	1.2	< 0,0001
Odotuspituus (SDS), keskiarvo	- 0,1	0.6	< 0,1
Ero odotuspituuteen (SDS), keskiarvo	- 0,2	1.2	< 0,1
Äidin pituus (cm), keskiarvo	165,8		
Isän pituus (cm), keskiarvo	178,6		

a = Testattaessa saadun arvon eroa referenssiväestöstä t-testillä.

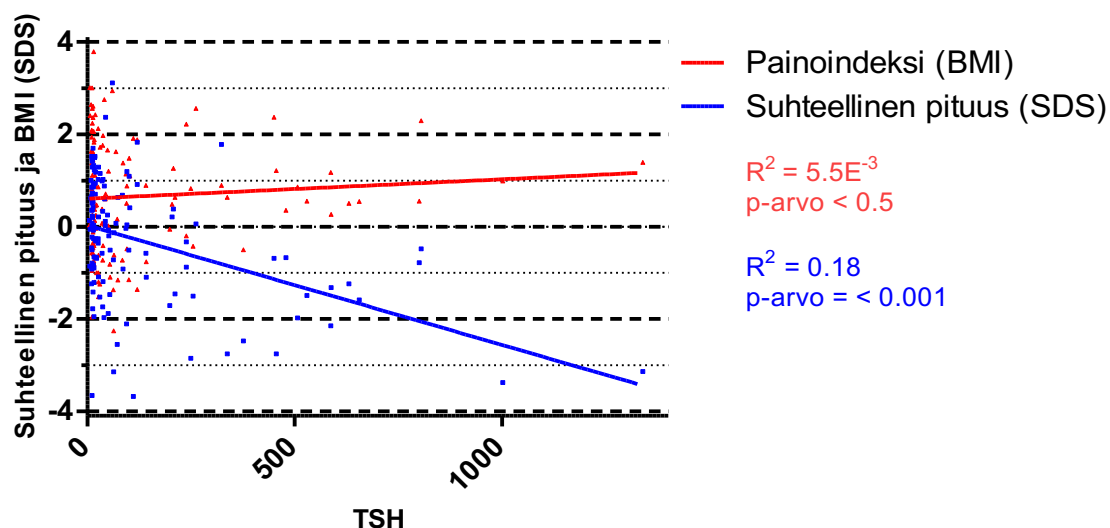
Tarkasteltaessa tutkimuspotilaiden kasvua diagnoosihetkestä taaksepäin havaittiin, että 2–5 vuotta ennen kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnoosia lapset kasvoivat tilastollisesti merkitsevästi normaaliväestöä pidempinä. Tutkimuspotilaiden suhteellinen pituus oli kuitenkin laskeva ja diagnoosihetkellä tutkittavien suhteellisen pituuden keskiarvo oli väestön keskiarvoa alempana, tosin ei tilastollisesti merkitsevästi. Diagnoosihetkellä lapsien suhteellinen pituus oli merkittävästi laskenut kahden vuoden takaiseen pituuteen verrattuna, joten tutkimuspotilaiden pituuden muutos viimeisen kahden vuoden aikana on tilastollisesti merkitsevää tasoa. Viisi vuotta ennen diagnoosia tutkimuspotilaat olivat keskimääräistä painavampia. Diagnoosia edeltänyt painonkehitys näyttäisi olevan suhteellisen painoindeksin suhteen nouseva, mutta nousu ei ole tilastollisesti merkitsevä (Kuva 2).



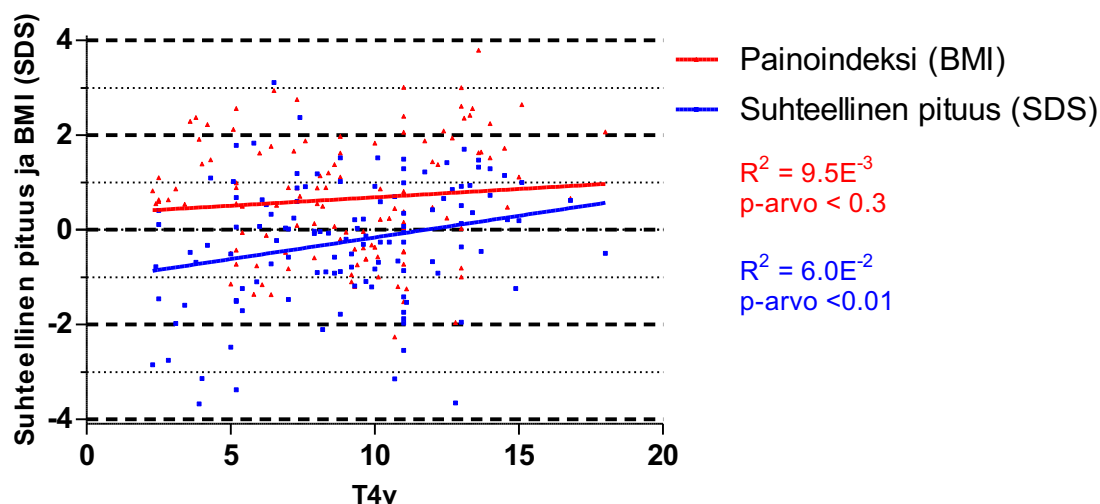
Kuva 2: Diagnoosia edeltänyt suhteellisen pituuden ja painoindeksin (BMI) kehitys SDS-yksiköissä.

5.5 Laboratoriotulosten yhteys kasvumittausten tuloksiin

Kun kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien lasten diagnoosihetken laboratoriotuloksia verrattiin samaan aikaan otettuihin pituus- ja painomittauksiin, havaittiin molempien kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratorioarvojen, TSH:n ja T_4V :n korreloivan suhteellisen pituuden kanssa, ja TSH:n osalta korrelaatio oli voimakkaampi (**Kuva 3 ja 4**). TSH-pitoisuus on kääntäen ja T_4V -pitoisuus suoraan verrannollinen pituuteen. BMI SDS:n osalta ei havaittu yhteyttä kilpirauhasarvoihin.



Kuva 3: Diagnoosihetken TSH-pitoisuuden korrelaatio pituuden ja painoindeksin (BMI) standardideviaatioon.



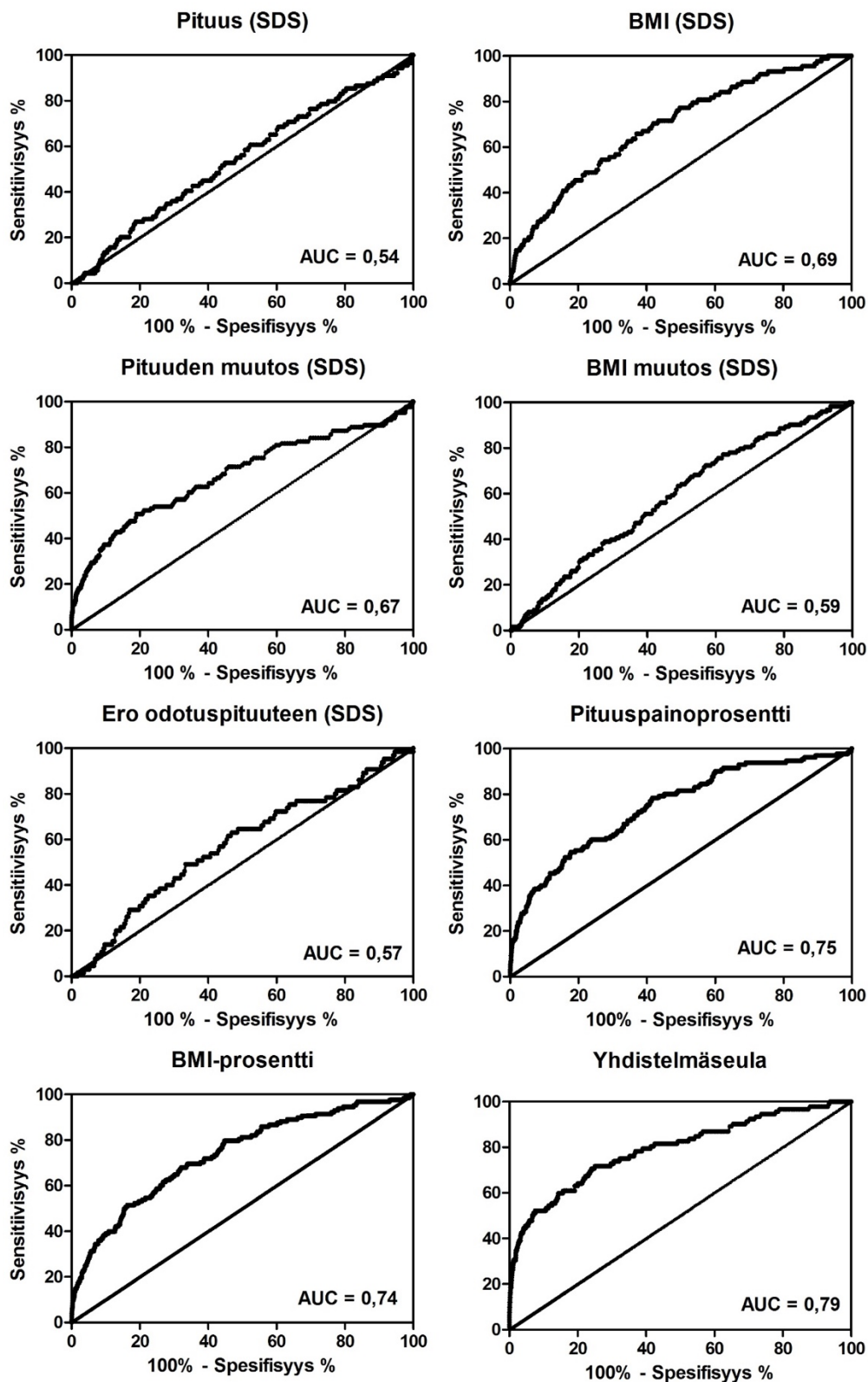
Kuva 4: Diagnoosihetken T4-v-pitoisuuden korrelaatio pituuden ja BMI:n standardideviaatioon

5.6 Kasvuseulonnan osuvuus kilpirauhasen vajaatoiminta

Kasvuseulonnan osuvuutta kilpirauhasen vajaatoiminnassa on arvioitu **Taulukossa 5** ja **Kuvassa 5**. Tulosten perusteella kasvuseulojen erottelukyky yksittäin käytettynä vaihtelee heikosta kohtalaiseen (AUC-arvot 0,54 – 0,75). Yksittäisistä seulontasäännöistä heikoimmin kilpirauhasen vajaatoimintaa ennustivat potilaan suhteellinen pituus, suhteellisen pituuden ja odotuspituuden ero sekä iänmukaisen painoindeksin muutos. Yksittäisistä seulontasäännöistä parhaiten kilpirauhasen vajaatoimintapotilaat erotti terveistä lapsista BMI-prosentti ja pituuspainoprosentti. Kasvuseulojen yhdistäminen paransi erottelukykyä vain hieman ja myös yhdistelmäseulan erottelukykyä voidaan pitää kohtalaisena (AUC 0,79).

TAULUKKO 5: Kasvuseulontasääntöjen erottelukyky kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla. Analyysissä käytettiin ROC-analyysia. AUC (= Area under the Curve) = käyrän alle jäävän alueen pinta-ala.

Seulasääntö	AUC	AUC:n 95 % luottamusväli	herkkyys (99 % tarkuudella)	herkyyden 95 % luottamusväli
Suhteellinen pituus	0,54	0,49 – 0,59	0,0 %	0,0 – 4,1 %
länmukainen painoindeksi	0,69	0,64 – 0,73	5,7 %	1,9 – 12,8 %
Suhteellisen pituuden ja odotuspituuden ero (stTHSDS)	0,57	0,52 – 0,64	0,0 %	0 – 5,5 %
Suhteellisen pituuden muutos (ΔHSDS)	0,68	0,62 – 0,74	11,9 %	6,8 – 18,9 %
länmukaisen painoindeksin muutos (ΔBMISDS)	0,59	0,54 – 0,63	1,6 %	0,2 – 5,8 %
Pituuspainoprosentti (PPP%)	0,75	0,70 – 0,79	16,2 %	10,3 – 23,6 %
BMI-prosentti	0,74	0,69 – 0,78	13,3 %	7,9 – 20,4 %
Yhdistelmäseula (stTHSDS, PPP%, ΔHSDS, ΔBMISDS)	0,79	0,74 – 0,85	27,2 %	18,4 – 37,5 %



Kuva 5: ROC-käyrät seitsemälle kasvuseulontasäännölle (diagnoosihetken pituus, BMI, ero odotuspituuteen, suurimmalle mittauksissa havaitulle pituuden ja BMI:n muutokselle standardideviaatioyksikkönä (SDS) sekä pituuspainoprosentti ja BMI-prosentti) ja niiden yhdistelmälle kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

6 POHDINTA

Tutkimuksen perusteella kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien lasten kasvutapa eroaa jo varhain terveiden lasten kasvusta merkittävästi. Ennen diagnoosia potilaat olivat terveitä verrokkeja pidempiä ja painavampia, ja vaikka pituuskasvu hidastui ennen diagnoosia, suhteellinen pituus ei ehtinyt laskea merkittävästi alle keskimääräisen ikäkohtaisen pituuden. Diagnoosihetken laboratorioarvot korreloivat potilaiden pituuskasvussa havaittuihin muutoksiin. Kasvunhäiriön lisäksi lapsilla esiintyi sairauden aiheuttamia kliinisiä oireita. Spesifistä kilpirauhasen vajaatoiminnalle tyypillistä oiretta ei kuitenkaan ole havaittavissa.

Yllättävää tutkimustuloksissa oli, että kahdesta viiteen vuotta ennen diagnoosia kilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuneet potilaat kasvoivat normaaliväestöä pidempinä ja painavampina. Suuremman painon tiedetään kiihdyttävän pituuskasvua, joten tavallista parempi pituuskasvu voi johtua tutkimuspotilaiden keskimääräistä suuremmasta BMI-arvosta [21]. On myös mahdollista, että kilpirauhasen vajaatoiminta vaikuttaa potilaiden suhteelliseen painoon huomattavasti aikaisemmin kun sairaustila on todettavissa laboratorioarvojen tai pituuden muutoksen perusteella. Syy-yhteyden osoittaminen vaatisi tällöin kasvun tarkastelemista kauemmaksi diagnoosihetkestä taaksepäin ja yhteyden todistaminen sekoittavien tekijöiden kasvun vuoksi kävisi yhä hankalammaksi. Diagnoosihetken pituudenmuutos kahdesta viiteen vuoden takaisin mittauksiin verrattuna on merkittävä, mutta diagnoosihetken pituus ei ole tilastollisesti merkittävästi normaaliväestön alapuolella. Tämä tulos yhdistettynä diagnoosihetken kasvutietoihin viittaa vahvasti siihen, että kilpirauhasen vajaatoimintapotilaat onnistutaan diagnosoimaan ennen merkittävän kasvuhäiriön kehittymistä. Pituuskäyrän voimakkaan laskun perusteella on todennäköistä, että kilpirauhasen vajaatoiminta vaikuttaa merkittävästi pituuskasvuun heikentämällä keskimääräistä kasvunopeutta. Mikäli diagnoosi jostain syystä viivästyisi, tutkimuksissa todennäköisesti havaittaisiin merkittäviä kasvuhäiriöitä. Tyypillisenä kasvupiirteenä kilpirauhasen vajaatoiminnassa pidetään ristioiretta pituuden taittumisena alaspäin ja painon nousuna ylöspäin. Tutkimuksessa havaittiin, että kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien lasten painonkehitys viisi vuotta diagnoosihetkestä taaksepäin oli tervettä väestöä korkeampi ja tasaisesti nouseva. Painon nousu jäi kuitenkin tilastollisesti merkityksettömäksi. Juuri ennen diagnoosia pituuskasvu näyttää taantuvan, mutta pituusero terveeseen väestöön jää tilastollisesti

merkityksettömäksi. Tutkimustulosten perusteella ristioireen sijaan pitäisi kasvukäyrässä havaita diagnoosia edeltänyt keskimääräistä paremman pituuskasvun taittuminen, suhteellisen painon pysyessä suhteellisen ennallaan. Tätä ei kuitenkaan ollut pituuskasvun muutokseen perustuvalla kasvuseulalla mahdollista tunnistaa kuin heikolla tarkkuudella.

Tutkimus osoittaa, että kilpirauhasen vajaatoiminnan epäily pelkkien kasvukäyriin perustuvien seulontasääntöjen avulla ei ole mielekästä. Yksittäisten kasvuseulojen erottelukyvyyssä oli merkittäviä eroja. Heikoin seulontasääntö, suhteellinen pituus, ei pysty 99 %:n tarkkuudella erottamaan yhtään kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavaa. Tehokkaimmin yksittäisistä seulontasäännöistä vajaatoimintaa sairastavat lapset tunnistivat BMI-prosentti ja pituuspainoprosentti, jotka samalla tarkkuudella tunnistivat kuudesosan sairaista. Yksittäisten seulontasääntöjen yhdistäminen paransi erottelukykyä merkittävästi ja samalla tarkkuudella sairaista erotettiin jo yli neljäsosa. Jatkotutkimuskohteena olisi mielenkiintoista selvittää, voisiko seulontatulosta edelleen parantaa yhdistämällä kasvutietoseulaan potilaiden sairaudesta kokemia oireita. Tätä tutkimusta varten tulisi kuitenkin tietää vastaavien oireiden yleisyys terveessä lapsiväestössä. Toisaalta seulan erottelukyky olisi todennäköisesti huomattavasti parempi maissa, joissa lasten kasvua ja terveydentilaa ei seurata niin tiheästi ja tarkkaan kuin Suomessa neuvolajärjestelmän ansiosta. Vähävaraisissa valtioissa kasvuseulojen yhdistäminen oireeseulaan kykenisi suuntaamaan diagnostisia tutkimuksia sairaisiin lapsiin ja täten pienentämään diagnosoinnin aiheuttamia kustannuksia sekä aikaistamalla diagnoosia pienentämään sairauden vaikeusastetta ja parantamaan sairastuneiden ja kansakunnan terveyttä.

Verrattaessa diagnoosin aikaisia laboratoriotuloksia potilaiden samanaikaisiin kasvutietoihin havaittiin sekä TSH- että T_4V -arvojen korreloivan havaittuun suhteelliseen pituuteen, mikä sopii yhteen sairauden puhkeamisen aiheuttaman voimakkaan pituuskasvun heikkenemisen kanssa. Suhteellisen BMI:n osalta merkittävää korrelaatiota ei esiintynyt, mikä selittää, miksei diagnoosia edeltävässä suhteellisen BMI:n kehityksessä havaittu merkittävää muutosta. Toisaalta tutkimustulos viittaa siihen, että sairautta osattiin epäillä niin varhaisessa vaiheessa, ettei potilaiden kasvu ollut ehtinyt vielä voimakkaasti muuttua. Molempien laboratorioarvojen korrelaation sirontakuviossa voidaan havaita runsasta hajontaa.

Tutkimuksen suurimpana vahvuutena voidaan pitää kattavaa ja ajan tasalla olevaa väestöpohjaista vertailuaineistoa, jonka voi ajatella vastaavan hyvin tutkimuspopulaatiota. Molemmat kasvuaineistot sisälsivät myös hyvin vanhempien mittatietoja kasvun vertailua varten. Sairaskertomustietojen avulla aineistoista pystyttiin poistamaan lapset, joilla oli myös jokin muu kasvuun vaikuttava sairaus. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää Tampe-reelta kerättyä tutkimusaineistoa ($n = 20$), koska se ei sisältänyt lainkaan potilaiden sairauskertomustekstejä, ainoastaan kasvutiedot ja diagnoosinaikaiset laboratorioarvot. Lastentautien poliklinikoilta kerättyä takautuvaa tutkimusaineistoa voidaan pitää kasvun ja oireiden suhteen valikoituneena, minkä vuoksi se ei todennäköisesti kuvaa kilpirauhasen vajaatoimintaa aivan tarkasti koko väestötasolla. Laboratoriokoe tulosten perusteella suuri osa potilaista diagnosoitiin vajaatoiminnan subkliinisessä vaiheessa, kun T_4V oli vielä viitealueella. Onkin mahdollista, että varhain aloitettu tyroksiini korvaushoito esti vasta kehitymässä olevan kasvuhäiriön syntymisen, minkä vuoksi merkittäviä diagnoosivaiheen kasvuhäiriöitä ei todettu. Tutkimusaineiston koko jäi myös melko vaatimattomaksi, minkä vuoksi etenkin oireanalyysin tuloksiin on syytä suhtautua varauksella, eikä sukupuolien välistä eroa kilpirauhasen vajaatoiminnan kasvuvaikutuksissa pystytty osoittamaan. Tutkimuksen perusteella ROC-käyräanalyysiin perustuva seulonta kykenee kohtalaisesti erottelemaan kilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuneet lapset terveistä verrokeistaan. Seulon tehoa väestötasolla ei kuitenkaan ole määritetty. Tämä vaatisi väestötason analyyseja, joissa sairauden vallitsevuus väestössä olisi tarkkaan määritetty ja pystyttäisiin laskemaan testin uskottavuusosamäärä [22].

Kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavilla ei tutkimuksen mukaan voida todeta mitään tyyppillistä oirekuvaa. Oireet eivät täten yksinään sovi diagnoosin pohjaksi ja niitä esiintyy lyhytaikaisina myös terveellä väestöllä. Ne voivat kuitenkin yhdessä kasvumuutoksien kanssa herättää epäilyn sairaudesta ja tukea laboratoriokokein varmistettua diagnoosia. Täysin oireettomia potilailta tutkimuksessa oli vähän. Yleisimmin havaittua väsymystä esiintyi puolella tutkimusväestöstä. Seuraavaksi yleisimmät oireet olivat ihon kuivuus tai karheus ja vatsaoireet, ummetus ja vatsakipu. Dramaattisimpina tytöillä havaittuna oireena olivat TSH-FSH-ristireaktion aiheuttamat ennenaikaiset puberteetin merkit, jotka olivat kuitenkin harvinaisia ja liittyivät poikkeuksellisen korkeisiin TSH-arvoihin.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnoosi perustuu ensisijaisesti kilpirauhasen toimintaa kuvaaviin TSH- ja T_4V -arvoihin. Täten on luonnollista, että kaikilla tutkimuspotilailla TSH-arvo oli viitealueen yläpuolella. Kilpirauhastulehduksen osoittamiseen vajaatoiminnan etiologiana käytetään TPOAb-laboratoriotutkimusta ja kilpirauhasen ultraäänitutkimusta [10]. Tutkimuksessa havaittu suuri TPOAb:n vaihteluväli ja selvästi koholla oleva mediaani sopivat hyvin valitsevaan teoriaan, jonka mukaan ohutneulabiopsialla todetuista autoimmuunityreoidiiteista 20 %:lla TPOAb-pitoisuus on alun perin ollut negatiivinen [1].

Tutkimuksen perusteella näyttäisi siltä, että kilpirauhasen vajaatoiminta todetaan tytöillä hieman poikia aikaisemmin. Tutkimuksen sukupuolijakauman vinouden voidaan katsoa kuvastavan hyvin taudin esiintyvyyttä, sillä se vastaa hyvin kirjallisuudessa esitettyä arvoa [1]. On mahdollista, että suuremman esiintyvyyden vuoksi kilpirauhasen vajaatoimintaa aletaan epäillä aikaisemmin tytöillä, mikä aikaistaa heidän diagnosointiaan. Tyttöjen suurempi määrä näkyy myös tyttöjen diagnoosi-ikänsä suuremmassa vaihteluvälissä. Tytöillä kilpirauhasen vajaatoimintaan tavallisesti liitettyjä oireita esiintyi poikia runsaammin ja suurempi osuus pojista oli sairauden suhteen oireettomia. Tosin tutkimuksessa poikien lukumäärä jäi suhteellisen pieneksi, mikä korostaa yksittäisen pojan oirekuvaa suhteettoman paljon verrattuna enemmistönä tutkimuksessa oleviin tyttöihin.

Tutkimuksen mukaan lapsien diagnoosihetken kasvutiedot ennustavat huonosti kilpirauhasen vajaatoiminnan esiintymistä. Yksittäisistä mittauksista suurin ennustearvo oli pituuspainoprosentilla. Diagnoosihetken mittauksissa suhteellinen pituus oli odotetusti aavistuksen negatiivinen ja BMI hieman positiivinen. Kokonaisuudessaan kasvutiedoissa havaittuja poikkeamia voidaan pitää vähäisinä.

Tutkimuksen johtopäätöksenä voidaan todeta, että tutkimuksessa onnistuttiin määrittämään kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavan lapsen kasvun ja oireiden ilmiasun. Lisäksi laadittiin lapsien keskeisiin kasvumittaustuloksiin perustuvan kilpirauhasen vajaatoimintaseula, jonka tehokkuus erotella vajaatoimintaa sairastavat lapset osoittautui kohtalaiseksi. Kasvuseulonnan osuvuus kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnosoinnissa on kuitenkin vain kohtalainen.

LÄHTEET

1. Välimäki M, Sane T, Dunkel L. Hypotyreoosi ja Lasten kilpirauhassairaudet. Kirjassa: Endokrinologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 217-225;253-263
2. <http://yle.fi/aihe/artikkeli/2012/04/27/neuvola-jarjestelma-kaikkien-aikojen-paras-suomalainen-keksinto> 29.12.2015
3. Saari A, Sankilampi U, Hannila M-L, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel L. New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-forlength/height, and body mass index-for-age. *Annals of Medicine* 2010 Sep 21
4. Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, Saha MT, Makitie O, Dunkel L. Screening of turner syndrome with novel auxological criteria facilitates early diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*
5. Saari A, Harju S, Mäkitie O, Saha MT, Dunkel L, Sankilampi U. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr.* 2015 (painossa)
6. Brown RS. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*2013;5(Suppl 1):45-49
7. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(Suppl 1):23-28
2012;97(11):E2125-32
8. Brent GR, Davies TF Hypothyroidism and Thyroiditis. Kirjassa: *Williams Textbook of Endocrinology 12th edition.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011 s. 406-439
9. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clinical Endocrinology* 2004; 61 285-298
10. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13 391-397
11. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012 Mar 24;379(9821):1142-54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6. Epub 2012 Jan 23
12. Tanner JM, toim. Kirjassa: *A history of the study of human growth.* London: Cambridge University Press; 1981

13. Dunkel L. Normaali kasvu. Kirjassa: Lastentaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 49-69
14. Sorva R, Lankinen S, Tolppanen EM, Perheentupa J. Variation of growth in height and weight of children. II. after infancy. *Acta Paediatr Scand.* 1990 May;79(5):498-506.
15. Sorva R, Tolppanen EM, Perheentupa J. Variation of growth in length and weight of children. I. Years 1 and 2. *Acta Paediatr Scand.* 1990 May;79(5):490-7
16. Tanner JM. Growth as a measure of the nutritional and hygienic status of a population. *Horm.Res.* 1992; 38 Suppl 1:106-15
17. Gray JA. New concepts in screening. *Br J Gen Pract.* 2004 Apr;54(501):292-8.
18. Sorva R, Tolppanen EM, Lankinen S, Perheentupa J. Evaluation of childhood growth. *Duodecim.* 1985;101(5):465-76
19. Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, Butler G, Rudolf M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: A systematic review. *Arch Dis Child.* 2008 04;93(4):278-84
20. Craig D, Fayter D, Stirk L, Crott R 2011 Growth monitoring for short stature: update of a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 15:iii-iv, 1–64
21. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:135-41
22. Uhari M. Diagnostisten tutkimusten tunnusluvut ja niiden käyttö. *Lääketieteellinen Aikauskirja Duodecim* 2004;120(8):935-41