10.4414/smf.2023.09277 | 2023;23(39):1334–1336 | Swiss Medical Forum

Harmlos oder gefährlich?

Akute Levothyroxin-Intoxikation bei Kindern

Dr. med. Céline Isabelle Laesser[a], Dr. med. Beatrice Kuhlmann[a], Prof. Dr. med. Gabor Szinnai[b], Dr. med. Andreas Bieri[a]
[a] Pädiatrische Endokrinologie-Diabetologie, Kinderspital, Kantonsspital Aarau, Aarau; [b] Pädiatrische Endokrinologie-Diabetologie, Universitätskinderspital beider Basel, Basel

Hintergrund

Intoxikationen mit Schilddrüsenhormonpräparaten kommen bei Kindern und Jugendlichen häufig vor. Mögliche Symptome einer Intoxikation mit Levothyroxin (LT4) umfassen Tachykardie, arterielle Hypertonie, Fieber, Diarrhoe, Erbrechen, Hyperaktivität, Flush, Agitation, Tremor, Hyperhidrose, Hyperthermie, Herzrhythmusstörungen und abdominelle Schmerzen. Die Symptomatik tritt oft zeitlich verzögert auf. Selten beschrieben sind zudem Krampfereignisse, thyreotoxische Krisen und Koma. Nachfolgend beschreiben wir den Fall zweier Geschwister, die sich gemeinsam nach Einnahme hoher Dosen LT4 präsentierten.

Fallbericht

Anamnese

Selbstvorstellung einer Familie auf der Notfallstation des Kinderspitals. Die Eltern berichteten, dass ihre zwei Kinder, ein 2-jähriges Mädchen und ihr 4-jähriger Bruder, im Garten gespielt hätten. Die Mutter habe zu diesem Zeitpunkt bemerkt, dass eine Packung ihres eigenen LT4-Präparats in ihrer Handtasche fehlte. Das Medikament habe sie aufgrund einer bei ihr bekannten Hashimoto-Thyreoiditis in der Apotheke bezogen. Die zuvor ungeöffnete Packung (100 Tabletten à 150 µg) habe sie halb leer bei den Kindern gefunden, die angaben, die Tabletten eingenommen zu haben. Etwa 30 Minuten nach der mutmasslichen Einnahme erfolgte die Vorstellung auf der Notfallstation. Die berechnete maximale Einnahme von LT4 kam insgesamt 7,8 mg gleich, was beim Knaben 0,34 mg/kg KG (Körpergewicht 23 kg), beim Mädchen 0,52 mg/kg KG (Körpergewicht 15 kg) entsprochen hätte. Es blieb unklar, welches Kind wie viele der Tabletten eingenommen hatte. Die Kinder waren ansonsten gesund.

Status und Befunde

Klinisch präsentierten sich die Geschwister in gutem Allgemeinzustand mit initial tachykarden Herzfrequenzen (Knabe 137/min, Mädchen 155/min). Beim Knaben wurde zudem ein grenzwertig hoher Blutdruckwert (120/68 mm Hg) dokumentiert, wobei diese

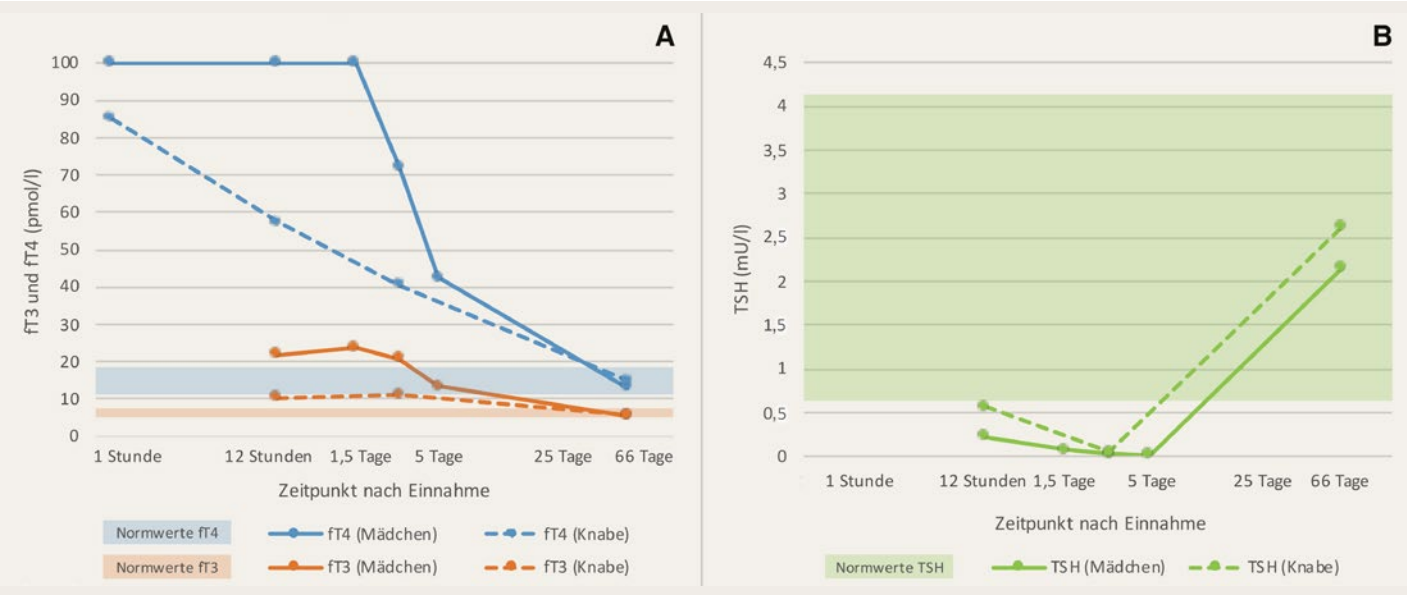

Abbildung 1: Verlauf der Schilddrüsenhormonwerte der beiden Geschwister von der Einnahme bis 66 Tage danach. Grafik **A** zeigt den Verlauf von fT4 und fT3, Grafik **B** den TSH-Verlauf. Die ersten drei Werte von fT4 beim Mädchen lagen bei >100 pmol/l. Die Normwerte sind farbig hinterlegt (TSH 0,7–4,1 mU/l, fT4 11,1–18,1 pmol/l, fT3 5,1–7,4 pmol/l).
fT3: freies Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Symptome eher als Konsequenz der Anspannung durch die Präsentation im Spital gewertet wurden. Die restlichen Vitalparameter waren unauffällig. Bei Eintritt zeigte sich laborchemisch bei beiden Kindern bereits ein deutlich erhöhtes freies Thyroxin (fT4) (Abb. 1).

Verlauf

Nach Rücksprache mit Tox Info Suisse wurde den Kindern bei kurzem zeitlichem Abstand zum Einnahmezeitpunkt zur Reduktion der Medikamentenresorption Aktivkohle (1 g/kg KG) verabreicht. Beide Kinder wurden hospitalisiert. Am ersten Hospitalisationstag zeigte sich eine isolierte Tachykardie beim Mädchen (bis 134/min) ohne weitere Symptome. Zudem wurden beide Kinder vom Behandlungsteam als deutlich hyperaktiv wahrgenommen, wobei die Eltern dieses Verhalten als normal werteten. Laborchemisch wurde im Verlauf ein supprimiertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) dokumentiert, wobei der tiefste Wert beim Mädchen am fünften Tag nach Einnahme, beim Knaben am dritten Tag nach Einnahme gemessen wurde (siehe Abb. 1). Der höchste Wert des freien Trijodthyronins (fT3) wurde beim Mädchen am zweiten Tag, beim Jungen am dritten Tag nachgewiesen. Während der Hospitalisation zeigten sich persistierend sehr hohe freie Schilddrüsenhormonwerte beim Mädchen, weshalb es während 48 Stunden stationär überwacht wurde. Beim Knaben sank fT4 bereits am zweiten Hospitalisationstag, weshalb er nach 24 Stunden Überwachung entlassen werden konnte. Vor der Entlassung erfolgte eine ausführliche Information der Eltern über mögliche klinische Zeichen einer Hyperthyreose. Eine erste ambulante Kontrolle wurde 24 Stunden nach Entlassung vereinbart. Rund zehn Wochen nach der Einnahme konnten bei beiden Kindern normale Schilddrüsenhormonwerte dokumentiert werden.

Diskussion

In den Jahren 2016–2020 wurde Tox Info Suisse 27 560-mal wegen Intoxikationen mit Medikamenten bei Kindern <16 Jahren kontaktiert, davon 345-mal (1,25%) wegen LT4-Intoxikationen [1]. Dies entspricht durchschnittlich beinahe 70 Fällen pro Jahr. Insbesondere wird Tox Info Suisse wegen Fällen bei Kindern im Alter von 0–6 Jahren konsultiert (Abb. 2) [2].

Mögliche Gründe für häufige Intoxikationen mit LT4 sind die kleine Tablettengrösse, der neutrale Geschmack und die Verfügbarkeit. Gemäss Helsana-Arzneimittelreport 2021 befindet sich LT4 auf Platz 11 der am meisten bezogenen Wirkstoffe in der Schweiz [3]. Aufgrund der meist langfristigen Substitutionsdauer erfolgt zudem die Abgabe von grossen Packungen, was zu Intoxikationen mit höheren Dosen führen kann.

Bei den meisten Formen einer Hypothyreose erfolgt die Substitution ausschliesslich mit LT4, dem Analogon von T4, das die hauptsächliche zirkulierende Form der Schilddrüsenhormone darstellt. Vornehmlich in der Peripherie wird T4 zu T3 dejodiniert, das biologisch deutlich aktiver und damit in erster Linie verantwortlich für die klinischen Symptome einer Intoxikation ist. Dies erklärt, warum Symptome oft erst verzögert auftreten [4]. Eine klare Korrelation von Symptomen mit der eingenommenen LT4-Dosis gibt es allerdings nicht [5]. Anders als Erwachsene tolerieren Kinder zudem in der Regel hohe Dosen von LT4 mit vergleichsweise wenig Symptomen. Es wird vermutet, dass dies bei Kindern auf einer besseren Fähigkeit beruht, anstelle des aktiven T3 alternativ biologisch inaktives reverse T3 (rT3) zu produzieren. Dieser alternative Prozessierungsweg durch Deiodinasen in den Zielorganen ist ein Schutzmechanismus des Körpers vor einer zu hohen Schilddrüsenhormonaktivität [4, 6, 7]. Zusätzlich können Schilddrüsenhormon-Transportproteine im Serum (Thyroxin-Binding-Globulin, Transthyretin und Albumin) das zirkulierende fT4 und fT3 binden und funktionieren als Speicherort und Puffer. Sie ermöglichen die gleichmässige Versorgung der Zielorgane mit einer konstanten Konzentration an fT4 und fT3 [8]. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind die Spiegel von Thyroxin-Binding-Globulin höher als bei Erwachsenen, womit wahrscheinlich mehr fT4 gebunden und gepuffert werden kann, bevor es in die Zielorgane gelangt [9]. Dabei muss bei einer Intoxikation mit LT4 zwischen einer akuten und einer chronischen LT4-Exposition unterschieden werden, da die Puffermechanismen in diesen Situationen unterschiedlich sind. So kann es nach einer chronischen Exposition bereits bei geringen Einnahmemengen zu schweren Symptomen kommen.

Tox Info Suisse hat seit 1997 bis jetzt bei Kindern unter sechs Jahren keinen Fall mit schwereren Symptomen registriert. In der Literatur sind Einzelfälle von ernsthaften Komplikationen beschrieben, so bei einem 3,5-jährigen Jungen, bei dem am dritten Tag nach Einnahme einer LT4-Dosis von 3,6 mg (keine Angabe des KG) ein generalisiertes, tonisch-klonisches Krampfereignis über 5–10 Minuten Dauer beschrieben wurde [10]. Weiter wurden Einzelfälle von thyreotoxischen Krisen publiziert, beispielweise bei einem 3-jährigen Kind, das sich vier Tage nach Einnahme von etwa 8,7 mg LT4 (keine Angabe des KG) mit einer thyreotoxischen Krise und konsekutiver Dehydratation präsentierte [11]. Eine andere Fallpublikation einer 2-jährigen Patientin mit thyreotoxischer Krise nach Einnahme von 6 mg LT4 (= 0,46 mg/kg KG) beschreibt eine Symptomatik mit deutlicher Tachykardie, Hypertonie, Durchfall, Irritabilität und Erbrechen fünf Tage nach Einnahme [12]. Diese Patientin wurde mit Propranolol und Prednisolon behandelt und war im Verlauf komplett beschwerdefrei.

Ab einer eingenommenen LT4-Dosis von total >5 mg (oder im Kleinkindesalter circa 0,2 mg/kg KG) wird eine Dekontamination mit Aktivkohle empfohlen, wenn die Einnahme

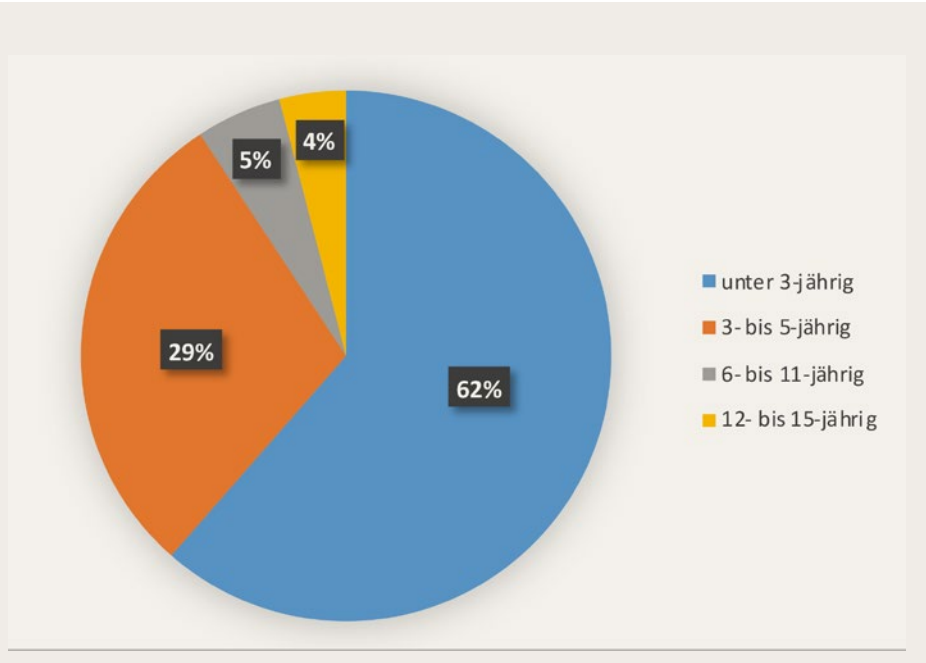

Abbildung 2: Anfragen bei Tox Info Suisse zu Levothyroxin-Expositionen bei Kindern unter 16 Jahren von 2016–2020, nach Altersgruppen aufgeteilt; n = 345 [2].

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

weniger als eine Stunde vor der Vorstellung erfolgt ist [13] (Tox Info Suisse empfiehlt bei Kleinkindern unabhängig vom Körpergewicht eine Dekontamination bei einer LT4-Dosis von total >5 mg). Symptomatische Patientinnen und Patienten sollen für 24–48 Stunden zur Überwachung hospitalisiert und anschliessend ambulant kontrolliert werden. Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten kann ein ambulantes Vorgehen mit regelmässigen, initial täglichen klinischen und gegebenenfalls laborchemischen Kontrollen in Betracht gezogen werden. Dabei sind die eingenommene LT4-Menge und das initial gemessene fT4 zu berücksichtigen. Weiter sollen die Patientinnen und Patienten oder deren Bezugspersonen über mögliche verzögerte Symptome aufgeklärt werden. Therapeutisch kommt bei einer klinisch relevanten Tachykardie und/oder Hypertonie in erster Linie Propranolol infrage. Neben der bekannten Blockade der Beta-Adrenorezeptoren hemmt Propranolol zusätzlich die Konversion von T4 zu T3 [14]. In sehr schweren Fällen kann allenfalls eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder eine Hämoperfusion mit Aktivkohle in Betracht gezogen werden [15, 16]. Als präventive Massnahme empfiehlt sich selbstverständlich ein sicheres Aufbewahren aller Medikamente ausserhalb der Reichweite von Kindern.

Im oben beschriebenen Fall konnten einzig die Hyperaktivität beider Kinder und die leichte Tachykardie des Mädchens als mögliche Symptome der LT4-Intoxikation interpretiert werden. Weitere Symptome traten nicht auf. Nach der Gabe von Aktivkohle konnte daher im Verlauf auf eine symptomatische Behandlung verzichtet werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Intoxikationen mit Levothyroxin (LT4) bei Kindern verlaufen meist harmlos.
- Mögliche Symptome treten oft erst verzögert auf, meist innert fünf Tagen nach Einnahme.
- Bei höheren LT4-Dosen (total >5 mg oder >0,2 mg/kg Körpergewicht) werden eine Dekontamination mit Aktivkohle innerhalb einer Stunde nach Einnahme und insbesondere bei Auftreten von Symptomen eine stationäre Überwachung empfohlen.
- Bei klinisch relevanter Hypertonie oder Tachykardie kommt therapeutisch in erster Linie die Gabe von Propranolol infrage.
- Medikamente sollen sicher und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

Korrespondenz
Dr. med. Andreas Bieri
Kinderspital
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
andreas.bieri[at]ksa.ch

Verdankung
Die Autorinnen und Autoren danken Frau Dr. med. Colette Degrandi und Tox Info Suisse für die Bereitstellung der Daten.

Informed Consent
Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement
Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur
1 Tox Info Suisse, Jahresberichte 2016–2020 [Internet, cited 14 Jan 2022]. Available from: https://www.toxinfo.ch/jahresberichte_de
2 Tox Info Suisse, interne Daten von 2016–2020
3 Twerenbold S, Schur N, Zappala T, Gut S, Stoffel S, Salari P, et al. Helsana-Arzneimittelreport 2021 [Internet, cited 14 Jan 2022]. Available from: https://reports.helsana.ch/arzneimittel2021/
4 Hartman S, Noordam K, Maseland M, van Setten P. Benign course after acute high dose levothyroxine intoxication in a 3-year-old boy. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(3):171–5.
5 Golightly LK, Smolinske SC, Kulig KW, Wruk KM, Gelman CJ, Rumack BH, et al. Clinical effects of accidental levothyroxine ingestion in children. Am J Dis Child. 1987;141(9):1025–7.
6 Desai M, Irani AJ, Patil K, Pandya CS. The importance of reverse triiodothyronine in hypothyroid children on replacement treatment. Arch Dis Child. 1984;59(1):30–5.
7 Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(8):479–88.
8 Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. Endocrinology. 1987;120(5):1742–9.
9 Jacobsen BB, Hummer L. Changes in serum concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during early infancy. Studies in healthy fullterm, small-for-gestational age and preterm infants aged 7 to 240 days. Acta Paediatr Scand. 1979;68(3):411–8.
10 Tsutaoka BT, Kim S, Santucci S. Seizure in a child after an acute ingestion of levothyroxine. Pediatr Emerg Care. 2005;21(12):857–9.
11 Hays HL, Jolliff HA, Casavant MJ. Thyrotoxicosis after a massive levothyroxine ingestion in a 3-year-old patient. Pediatr Emerg Care. 2013;29(11):1217–9.
12 Majlesi N, Greller HA, McGuigan MA, Caraccio T, Su MK, Chan GM. Thyroid storm after pediatric levothyroxine ingestion. Pediatrics. 2010;126(2):e470–3.
13 Tunget CL, Clark RF, Turchen SG, Manoguerra AS. Raising the decontamination level for thyroid hormone ingestions. Am J Emerg Med. 1995;13(1):9–13.
14 Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. Thyroid. 1991;1(3):273–7.
15 Lehrner LM, Weir MR. Acute ingestions of thyroid hormones. Pediatrics. 1984;73(3):313–7.
16 Kreisner E, Lutzky M, Gross JL. Charcoal hemoperfusion in the treatment of levothyroxine intoxication. Thyroid. 2010;20(2):209–12.

Dr. med. Céline Isabelle Laesser
Pädiatrische Endokrinologie-Diabetologie, Kinderspital, Kantonsspital Aarau, Aarau

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html