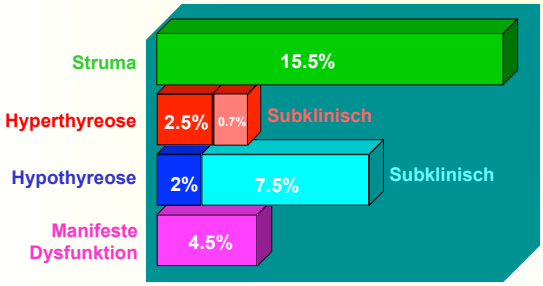
Wie krank ist meine Schilddrüse, wie krank bin ich ?

Dr. med. Robert Thomann
Leitender Arzt Endokrinologie/Diabetologie
Klinik für Innere Medizin
robert.thomann@spital.so.ch

Programm

- Screening
- Zysten/Knoten: wie weiter, was erwartet uns?
- Hypothyreose: subklinische wie weiter?
- Hyperthyreose, M. Basedow, euthyroid sick syndrome, tox. Adenom
- Schwangerschaft

Häufigkeit von Schilddrüsenstörungen



Wickham Study 1972/74
Tunbridge et al, Clin Endocrinol 1977
Utiger , N Engl J Med 1994

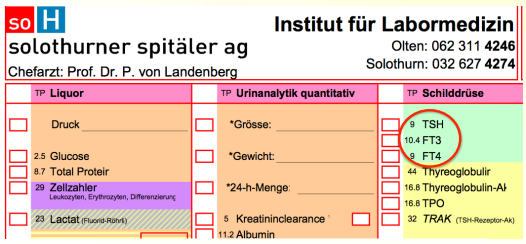
SD-Dysfunktion – Wen screenen?

- Frauen ≥ 60 Jahren
- Geriatrische Patienten
- Risikopatienten
  - St.n. RAJ-Tx
  - St.n. Stx
  - Positive FA
  - Dm Typ 1
  - APS Typ II
  - VHFlimmern
  - Medikamente: Lithium, Interferon, Amiodarone
- Klinische Symptome
- Struma/palpabler Knoten

Surks et al., JAMA 2004

Sinnvollste Messung beim Screening?

TSH? **fT4?** **(f)T3?**


solothurner spitäler ag
Chefarzt: Prof. Dr. P. von Landenberg
Institut für Labormedizin
Olten: 062 311 4246
Solothurn: 032 627 4274

TP	Liquor	TP	Urinanalytik quantitativ	TP	Schilddrüse
	Druck		*Grösse:	9	TSH
2.5	Glucose		*Gewicht:	10.4	FT3
8.7	Total Proteir		*24-h-Menge:	9	FT4
29	Zellzahler Leukozyten, Erythrozyten, Differenzierung	5	Kreatininclearance	44	Thyreoglobulir
23	Lactat (Fluorid-Röhrli)	11.2	Albumin	16.8	Thyreoglobulin-Ak
				16.8	TPO
				32	TRAK (TSH-Rezeptor-Ak)

Im allgemeinen genügt für Screening TSH

AUSSER:

Wo genügt TSH nicht?

- **V.a. sekundäre Aetiologie (Hypophysenadenom)**
  ⇒ TSH unbrauchbar
  ⇒ fT4 messen: Zielbereich?
- **Diverse Medikamente: TSH ↓↑**

Medikamente die .....

TSH erhöhen

Aluminium hydroxide	Haloperidol
Aminoglutethimide	Heroin
Amiodarone	Jod
Apomorphine	Ironsulfat
Benserazide	Kelp Tbl
Buprenorphine	Ketokonazole
CaCarbonat	Lithium
Carbimazole	Methimazole
Chlorpromazine	Metoclopramine
Cholestyramine	Morphine
Clofibrate	Pentazocine
Clomiphene	Perchlorat
Colestipol	PTU
Cyclophophamide	Sulfonamides
Domperidone	Sulpiride
Ephedrine	Theophylline
Ethionamide	TRH

TSH erniedrigen

ASS	Interferon
Amiodarone	Interleukine
Bexarotene	Jod
Bromocriptine	Levodopa
Carbamazepine	Lisuride
Cimetidine	Lithium
Cyproheptadine	Methylergonovine maleate
Diazepam	Phentolamine
Dopamin	Phenytoin
Dobutamin	Pribidil
Fenoclofenac	Pyroxidine
Fluoxetine	Reserpine
Fusaric acid	Sertraline
GH	Somatostatin analogues
Glucocorticoide	Spironolactone
Heparin	Thioridazine
5-Hydroxytyptophan	Thyroid hormones

DeGroot Endocrinology, 4th edition 2001

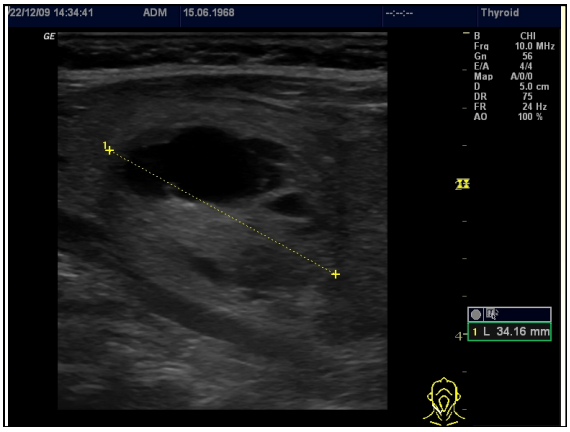
Wo genügt TSH nicht?

- **V.a. sekundäre Aetiologie (Hypophysenadenom)**
  ⇒ TSH unbrauchbar
  ⇒ fT4 messen
- **Diverse Medikamente: TSH ↓↑**
- **Low T3 Syndrom / Euthyroid sick Syndrom/ Non-thyroidal illness**

⇒ Bei kranken Pat (inkl Psychiatrie) immer TSH, fT4 und fT3 !

R. B. 1968

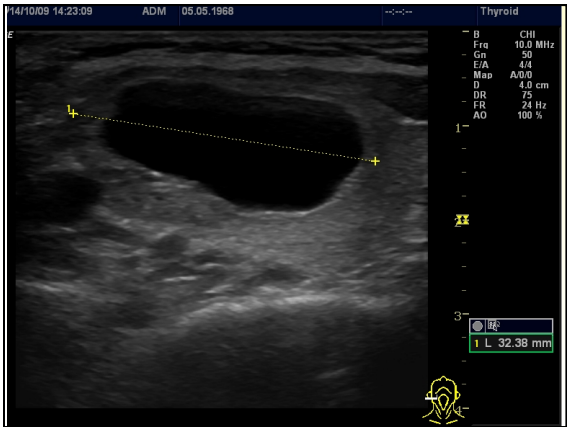
- Knoten seit 3 Jahren
- kommt zur erneuten Kontrolle vor SS
- FNP vor 3 Jahren bland
- Knoten deutlich gewachsen

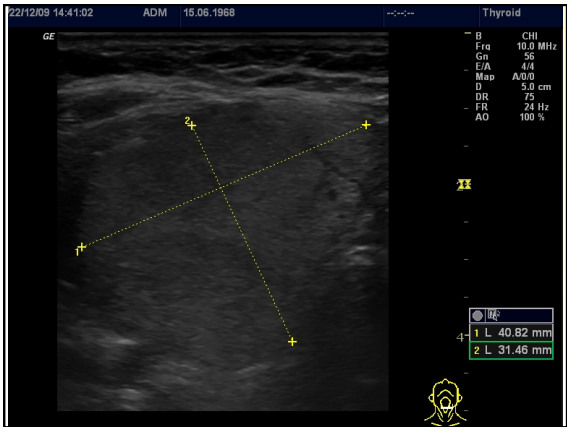


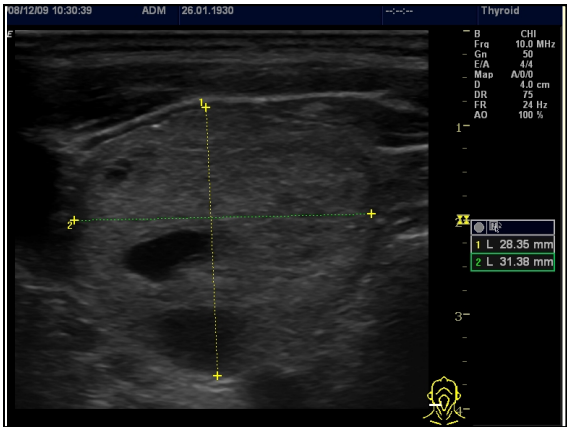
Zystische Knoten/Zysten

- **Häufigster Grund für SD-Schmerzen**
  - **Grund Einblutung → sz-hafte Läsion, 1-2 ml Einblutung genügen!**
- **4% sind simple Zysten**
- **Falls Karzinome → fast ausschliesslich papilläre SD-Karzinome (0.5-3% sind maligne)**
  - **Visköses Kolloid, schokoladenbrauner und strohgelber Inhalt = benigne**
- **Häufig gemischt, > 1/3 mit zystischer Komponente**
- **Häufiger bei fokaler Autonomie**

- **Treatement:**
  - **Aspiration: 25-50% sind geheilt, mehrere Versuche möglich**
  - **OP: mehrmalige Aspiration erfolglos**
  - **T4-Gabe: Nutzlos**
  - **Veröden: Ethanol am effektivsten, v.a. kleine Zysten: Sz-haft!**







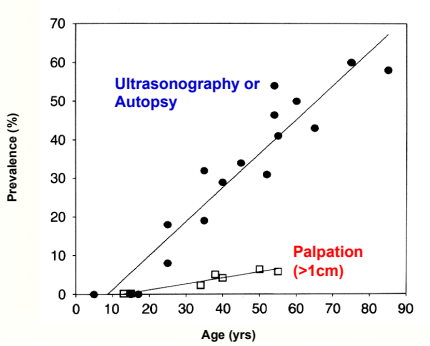
SD – Knoten: Prävalenz und Risikofaktoren

- Klinisch palpabel: 5 – 20% (i.d.R. > 1 cm)
- Mit Ultraschall nachweisbar: 16 – 67% (> 2 mm)
- Autoptisch nachweisbar: 30 – 60% (40% > 2 cm)

- Jodzufuhr: Jod↓ → Knoten↑, 150-300µg/d
- Geschlecht: W:M = 5-10:1
- Genetische Prädisposition: Zwillingsstudien, Tumorsyndrome
- Nikotinabusus
- Radioaktive Strahlung
- Medikamente: Lithium,...
- „Goitrogene" in der Ernährung

Hegedüs L N Engl J Med 351: 1764, 2004
Meier CA, Best Pract & Res Clin Endo Metab 14: 559, 2000

Prevalence of thyroid nodules increase with age



Mazzaferri E. N Engl J Med 1993;328:553-

Knoten: Ätiologie

Benigne	Maligne
Multinodulär	Papilläres Ca
Hashimoto	Follikuläres Karzinom
Zysten	Hurthel-Zell-Karzinom
Follikuläre Adenome	Medulläres Karzinom
Macro- oder microfoll. Adenome	Anaplastisches Karzinom
Hurthel-Zell-Adenome	Lymphome
Mixed pattern (micro/macro foll.)	Metastasen

- Karzinome sind häufiger bei:
  - Kindern
  - < 30 J und > 60 j
  - Nach Bestrahlung (30% d. Knoten)
  - FA für SD-Karzinom
- TSH als unabhängiger Risikofaktor

Knoten:Malignität

- 5% der Knoten sind maligne (bei Endokrinologen 14%)
  - Bei Mikrokarzinomen sind 6-13% bis 36 %
  - Rule of 5%
    - Inzidentalome > 1 cm
    - 5% der nicht palpablen Knoten < 1.5 cm
    - Struma multinodosa → dominanter Knote ad FNP
- Wachstum: 89% werden grösser (plus 15% als Definition) über 20 Monaten, aber nur 1.4 -5% sind maligne bei der Re-FNP
- Bei einem palpabel Knoten → im US 20-50% weitere Knoten
- Calcitonin: 0.2-0.4 % mit medullärem Karzinom

Klinische Hinweise für Malignität

- **„Sehr grosser Verdacht"**
  - rasches Knotenwachstum, insbs. unter T4-Therapie
  - „fixierter Knoten" oder „sehr harter Knoten"
  - regionale Lymphadenopathie, va. selbstgetastet
  - Stimmbandparalyse
  - bek. Metastasen
  - pos. FA für medulläres SD-Ca oder MEN
- **„Grosser Verdacht"**
  - < 20 oder > 60-70 Jahre
  - männliches Geschlecht
  - Knoten > 4 cm oder partiell zystische Knoten
  - Kompressionssymptome (Dysphagie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten)

Hegedüs L N Engl J Med 351: 1764, 2004

Knoten: Hyper-/Hypothyreose

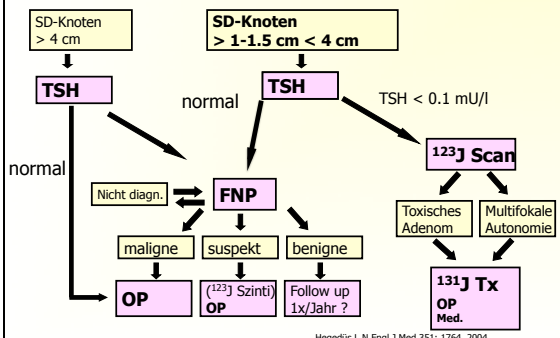
- 35% der Basedow haben Knoten wovon 3.3% maligne sind -> US bei Palpationsbefund oder pathol. Szinti
- 3-5% der tox. Adenom und 7% der kalten Knoten sind maligne
- Autonome Knoten sind nur in 5-10% palpabel
- Subklin. Hyperthyreose : Knoten > 3cm werden in 20% manifest, over all 4%/Jahr

Abklärung eines Knoten

- Inzidenz klin. manifester SD-Karzinome 3/100'000/Jahr
- d.h. viele SD-Karzinome sind klinisch inapparent und daher bedeutungslos

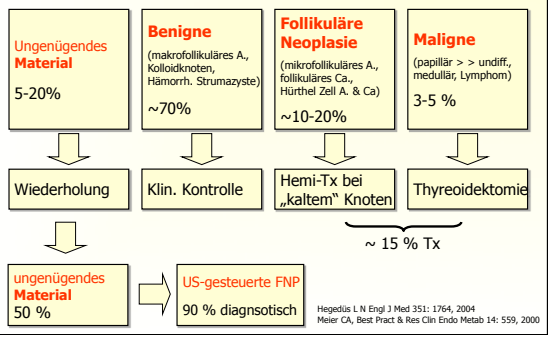
Konvention:
solitäre SD-Knoten > 1 -1.5 cm (1.5 cm in multindösen Strumen) sollen abgeklärt werden

Algorithmus SD-Knoten - Abklärung

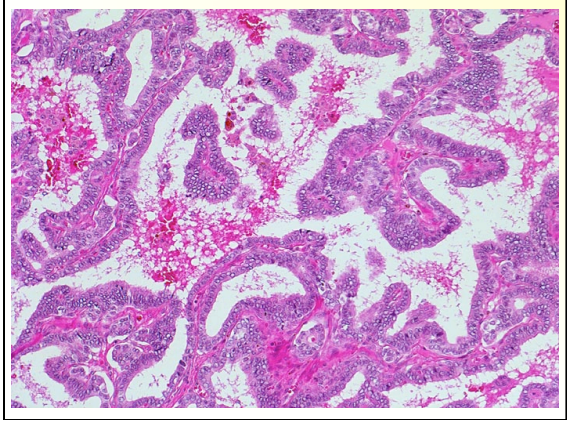


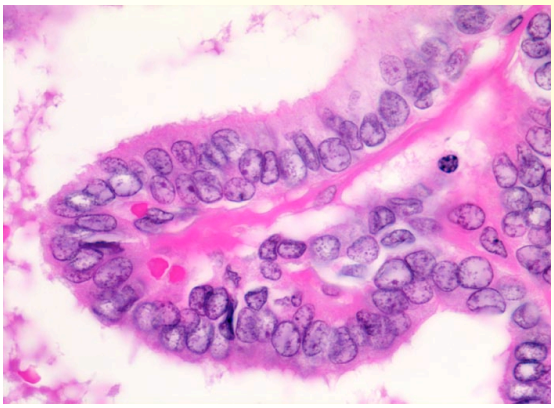
Hegedüs L N Engl J Med 351: 1764, 2004
Meier CA, Best Pract & Res Clin Endo Metab 14: 559, 2000

Feinnadelpunktion – Resultate & Procedere



Hegedüs L N Engl J Med 351: 1764, 2004
Meier CA, Best Pract & Res Clin Endo Metab 14: 559, 2000





Zytologische Diagnose

Zytologische Diagnose
Feinnadelpunktat Schilddrüse links: Zahlreiche Zellen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Makroskopische Beschreibung HM
7 ungefärbte Ausstriche.

Zytologische Beschreibung BB

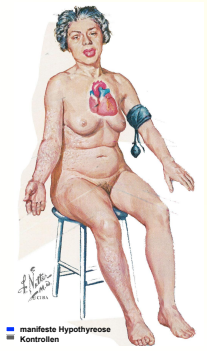
Blutbeimischung	+++
Fibrin	(+)
Koilozyten	(+)
Bindegewebe.	
Neutrophile Granulozyten	(+)
Schilddrüsenepithelien	++

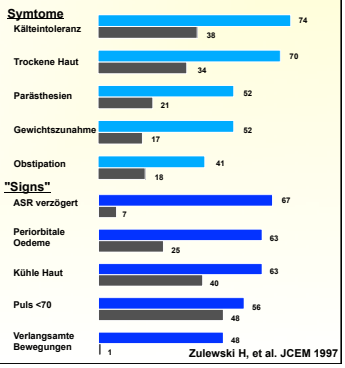
Zahlreiche unterschiedlich grosse Verbände von oft dreidimensional und dachziegelartig übereinander gelagerten Schilddrüsenepithelien. Diese besitzen vergrösserte, runde Kerne mit verdickter Kernmembran bei hellem Kernhintergrund. Der Kern zeigt jeweils ein bis mittelgrossen zentralen Nukleolus. Hie und da sind Kernkerben ("grooves") vorhanden. An einigen Stellen bilden die Epithelien kleine follikuläre Strukturen, die mit eingedicktem, leicht rosafarbtem Kolloid ausgefüllt sind. Gelegentlich sind kleine echte Papillen mit einer fibrovaskulären Bindegewebsachse erkennbar. Keine Psammomkörper und keine eindeutigen Kernvakuolen.

Zusammenfassung

- Diagnose:
  - Papilläres Schilddrüsencarcinom
  - max. 41 mm
  - pT2N1
- Procedere:
  - Totale Thyreoidektomie
  - Radiojodtherapie
  - TSH - Suppression

Klinik der Hypothyreose





Zulewski H, et al. JCEM 1997

Management of Patients with SCH

TSH↑ (>4mU/L?)
fT4 normal
↓
Confirm TSH, fT4
↓

Risk-Stratification

TSH >10mU/L
Goiter
TPO-Ab
cvRF / CHD
Ovulatory Dysfct/Infertility
Pregnancy
Smoking
Dyslipidemia (LDL-C)
Clinical Symptoms (Score >?)

YES → T4-Therapy

NO → Annual Follow-up

adapted from Cooper DS, NEJM 2001; 345: 260-5

Erniedrigtes TSH

- Hyperthyreose jeglicher Ätiologie
- «Euthyreoter» M. Basedow
- Autonomes Adenom / toxische Knotenstruma
- Thyreoiditis (subakute oder schmerzlose)
- **Krankheit allg.**
- Schwangerschaft / Hyperemesis Gravidarum
- **Akute Psychose / Depression**
- Ältere Menschen (seltener)
- **Steroidtherapie**
- Kongenital

Vd. a. Hyperthyreose: Klinischer Score

Symptome	basierend auf	Score vorhanden Punkte	Score fehlend Punkte
Herzklopfen	spontan bemerkt, ohne besondere Anstrengung	1	0
Vermehrtes Schwitzen	im Vgl. zu Frühor, bevoeugt kühle Räume, kommt auch bei kaltem Wetter mit wenig Kleidung aus	1	0
Beschleunigte Darmpassage	Durchfall oder erhöhte Stuhlfrequenz	1	0
Vermehrte Nervosität / innere Unruhe	Selbst bemerkt, von anderen darauf aufmerksam gemacht worden	1	0
Schlafstörung oder neuer Gebrauch von Schlafmittel	Einschlaf- oder Durchschlafstörungen	1	0
Gewichtsabnahe	mit Waage durch Pat. dokumentiert, Kleider sind zu weit geworden	1	0
Zeichen			
Hyperkinesie, unruhiger Patient	Beobachte Patienten beim Betreten des Untersuchungszimmers, im Gespräch	1	0
Hinweise für endokrine Orbitopathie	Exophthalmus, Lidschwellung, konj unktivale Inj ektion	1	0
Feuchte, warme Haut	Untersuche Hände, Gesicht, Oberkörper	1	0
Tastbare Schilddrüse	palpiert im Sitzen	1	0
Feinschlägiger Tremor	Auflegen eines Blattes Papier auf ausgestreckte, gespreizte Finger	1	0
Puls über 90/Min	gezählt über 30 Sekunden	1	0
Summe positiver Symptome und Zeichen (≥ 2 euthyreot)			

Zulewski et al., Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999;107:190-4

Frau S. A. 1951

PA:
Bland, kein Nikotin oder Alkohol, keine Medikation

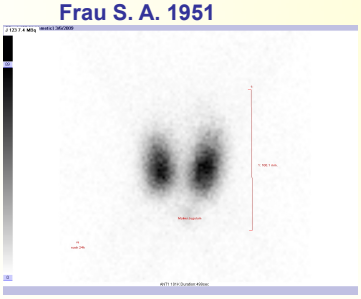
Anamnese:
Vor einigen Tagen rezidivierende Palpitationen. Deswegen vor 4 Tagen Vorstellung auf unserer ambulanten Notfallstation. Sie erhielt einmalig einen b-Blocker,.
Heute Nacht ist die Patientin mit erneuten Palpitationen erwacht → INOS

Status:
58-jährige Patientin in gutem AZ, afebril, allseits orientiert, GCS 15. Blutdruck 156/102mmHg, Puls 154/Minute

EKG:
Tachykardes Vorhofflimmern
Echo: V. a. Tachykardiomyopathie, EF mittelschwer eingeschränkt, LA mässig dilatiert, leichte MI

Labor:
TSH: 0.010
fT4 45.4, fT3 21

Frau S. A. 1951



US und Szinti:
Grenzwertig grosse Schilddrüse, einzelne Knoten beidseits und diffuse Parenchymveränderungen möglicherweise im Rahmen einer Autonomie. Struma basedowificata bei der 58-jährigen Patientin mit deutlicher Überfunktion

Frau S. A. 1951

BUSO		Abteilung		
30.07.2009		Entnahmedatum		
06:50		Entnahmezeit		
30.07.2009		Probeneingangsdatum		
17:48		Probeneingangszeit		
20118436		Auftragsnummer	Referenz	Einheit
Thyreoidea				
<20.0		TG-AK	<50	IU/ml
412	+	TPO-AK	<100	IU/ml
19.6	+	TSH Rezeptor-AK	<1.75	IU/l

TSH Rezeptor-AK (Auftrag 20118436):
Wegen der Umstellung auf eine andere Testmethode, gilt seit dem 29.04.2009 eine neue Referenzbereichsgrenze.

Text zu Auftrag 20118436
90730-1043

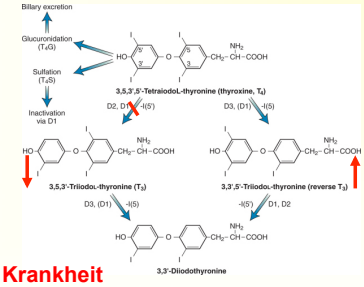
©2010 UpToDate®

Estimated prevalence of antithyroid antibodies (in percent)

Group	Anti-TSHR Ab	Anti-Tg Ab	Anti-TPO Ab
General population	0	5-20	8-27
Graves' disease	80-95	50-70	50-80
Autoimmune thyroiditis	10-20	80-90	90-100
Relatives of patients with autoimmune thyroiditis	0	30-50	30-50
Type 1 diabetes	0	30-40	30-40
Pregnant women	0	about 14	about 14

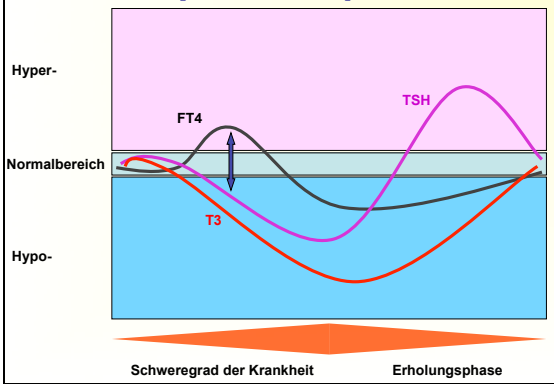
Anti-TSHR Ab: antithyrotropin receptor antibodies; Anti-Tg Ab: antithyroglobulin antibodies; Anti-TPO Ab: antithyroid peroxidase antibodies.

Euthyroid Sick Syndrom



Schwere Krankheit

Euthyroid Sick Syndrom



Euthyroid Sick Syndrom - Pitfalls

Herr I.R., 27Jahre, T-Zell Lymphom St.n. Chemotherapie, aktuell 41°C, unklare Pneumopathie

SD-Werte: TSH 0.023 mU/l
fT4 27.6 pmol/L

Wie weiter?

Euthyroid Sick Syndrom - Pitfalls

DD Euthyroid Sick Syndrome oder Hyperthyreose?

⇒ Bestimmung T3: erniedrigt mit 1.0 nmol/l
⇒ Therapie? Abwarten und Kontrollieren

Datum	TSH mU/l	fT4 pmol/l	T3 nmol/l
04.07.2007	0.023 ↓	27.6 ↑	1.1 ↓
10.07.2007	1.030	17.5	4.0

Datum	CRP mg/l
01.07.2007	503.2 +
04.07.2007	364.6 +
10.07.2007	48.4 +

Der 3. Fall (1929 ♂) Anamnese

- Seit 3 Monaten Gewichtsverlust, vermehrtes Schwitzen, Durchfall.
- Schneller Puls seit 4 Monaten
- Aktuell Hospitalisation bei neu entdeckter KHK

Patientenanamnese

- Diabetes mellitus Typ 2 seit 2000
- Koronare 3-Ast-Erkrankung
  - Koronarografie 31.05.09
- CT-Thorax 25.07.09 (Diagnostik)
- ICA-Stenose links (80%)
- Art. Hypertonie
- Niereninsuffizienz

Befunde (inkl. Sonografie)

- Gesamtvolumen 35 ml (normal < 20 ml), rechtsbetont
- Mehrere Knoten, grösster 17x14x22 mm
- TSH < 0.005 (0.332-4.490)
- fT4 55.1 pmol/l (11.6-22.0 pmol/l)

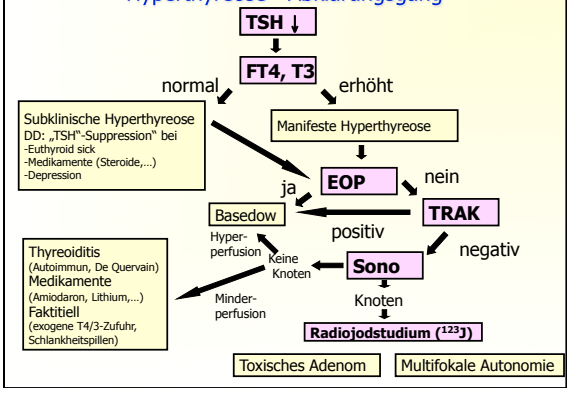
Diagnose

- Hyperthyreose bei Struma multinodosa mit multifokaler Autonomie
  - Gabe von Jod-haltigem Kontrastmittel
  - TRAK negativ

Therapie und Verlauf

Datum	Diagnose	14 T	5 Wo	10 Wo	8 Mo
Néo-Mercazole (mg/d)	45	30	20	15	10
TSH (0.332-4.490 mIU/l)	< 0.005		0.006	0.156	4.220
fT4 (11.6-22.0 pmol/l)	55.1	40.3	23.5	12.3	12.8
T3 (1.2-3.2 nmol/l)		2.2	1.6	1.5	1.4
Körpergewicht (kg)	52	53.3	55.8	57.4	60

Hyperthyreose - Abklärungsgang



Hyperthyreose - Therapie

Medikamentös

- **Indikation:**
  - Mb. Basedow
  - junge Patientinnen (SS-Wunsch)
  - OP/RAJ Ø möglich
- **Womit**
  - Neomercazol (45)→30 →15 →5mg
  - PTU (bei SS/Stillen) 600 → 450 → ... → 50mg
- **Dauer** (min. 12)-18 Monate Rezidivrate 40-50%
- **NW:**
  - Exantheme
  - Hepatopathie
  - Agranulozytose

Radiojod

- **Indikation**
  - Tox. Adenom
  - Multifokale Autonomie → Erfolg bei ~ 90% mit 1. Therapie
  - Mb. Basedow bei Rezidiv oder prim. bei älteren Patienten
- **Wie**
  1. Radiojodstudium ^{123}J
  - Dosisermittlung
  2. Radiojodtherapie ^{131}J
- **NW:**
  - Hospitalisation 4d
  - keine SS für 1 Jahr (Kontrazeption !!)
  - Hypothyreose

Thyreoidektomie

- **Indikation**
  - Grosse Struma
  - Rez. Basedow mit EOP
  - SS-Wunsch, will Ø Med.
  - Malignomverdacht (FNP "kalter Knoten")
- **Wie**
  subtotal (Struma) vs. „near"-total (Bas.) vs. total (Malignom)
- **NW:**
  - Hospitalisation 4d
  - Vollnarkose
  - Recurrensläsion
  - Hypopara
  - Hypothyreose

Mb. Basedow – „extrathyroidale Manifestationen"

- Endokrine Orbitopathie (10-15%)
  - Pulmonal-arterielle Hypertonie
  - Thymushyperplasie
  - Prätibiales Myxödem
  - Akropachie (Knochenbeteiligung)
- Andere Autoimmunerkrankungen im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms (Atrophe Gastritis, Zoeliakie, NNR-Insuffizienz, etc.)

Thyreostatika - Nebenwirkungen

Leichte Nebenwirkungen	Gefährliche Nebenwirkungen
Häufig (1-5%)	**Selten** (<0.5%)
Exantheme	Agranulozytose — Pat. Informieren!
Gelenkschmerzen	**Sehr selten** (<0,2%)
Fieber	Aplastische Anämie
Passagere Leukopenie	Thrombozytopenie
Selten (<0.5%)	Hepatitis (Propylthiouracil)
Gastrointestinale Beschwerden	Cholestatischer Ikterus (Thiamazol)
Arthritis	Vaskulitis
Geschmackstörungen (Thiamazol)	Hypoglykämie (Anti-Insulin-Antikörper)

SD-Veränderung in SS

- **HYPOTHYREOSE**
- **T4 (u. Jod-)-Bedarf 50%↑** (da TGB↑ ⇒ T4 u. T3 im Labor↑)
  SCH bei pos SD-Ak! ⇒ TSH-Kontrolle mtl. bis 20. SSW (NEJM 2001; 344:1743-9)
- Falls unbehandelt Outcome der SS (Kompl) und des Kindes (IQ) schlechter
- **HYPERTHYREOSE**
- **M. Basedow** (2% d. SS) > Silent* > Hyperemis gravidarum (⇒HCG↑↑)
  Postpartum Thyroiditis* (5%, bei Dm1 25%; DD: postpart. Depr) (*kein CBZ!)
  Plazentagängig: - TRAK (10% transiente foetale Hyperthyreose, titerabh.)
  - Jod (foetale Struma), Thyreostatika (CBZ>PTU)
  - T4 nur 20-50%, T3 gar nicht, b-Blocker
- Klinik? (Gew↓, HF>100/', EOP) ⇒ PTU
  ⇒ Th-Ziel: fT4 oberer Normbereich (cave: foetale Hypothyreose)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit