

Ta kontakt med oss ved behov
for råd og veiledning!

KUNDESTØTTE:

22 90 96 66
kundestotte@furst.no
(svartjeneste, prøvetaking, forsendelse, etter-rekvirering)

MARKED OG IT-SUPPORT:

22 90 96 69
marked_support@furst.no
(elektronisk rekvirering & svaroverføring, Furst Forum)

LEGESPESIALISTER – VAKTTELEFON:

Medisinsk biokjemi: 22 90 95 50
Medisinsk mikrobiologi: 22 90 95 77
Patologi: 22 90 65 50

For mer kontaktinformasjon, se våre hjemmesider furst.no og furstforum.no

Oppdatert analyserepertoar og informasjon om kliniske
problemstillinger er tilgjengelig på våre nettsider furst.no



Postboks 158, Alnabru, 0614 Oslo S
Tlf: 22 90 95 00 Faks: 22 90 96 06
post@furst.no

Besøksadresse: Søren Bulls vei 25, 1051 Oslo



Junli 2016 • Design: Rayon



01

GLANDULA THYREOIDEA

Utredning og oppfølging av funksjonsforstyrrelser

TEMAHEFTE



Litt om oss

Fürst har som mål å sikre leger i allmennpraksis god tilgang på laboratorietjenester og relevant fagkompetanse – så raskt som mulig.

Fürst Medisinsk Laboratorium er Norges største laboratorium og er 100 % norsk.

Vi tilbyr analyser innen fagområdene medisinsk biokjemi, klinisk farmakologi, mikrobiologi og patologi.

Fürst utfører alle analyser på ett sted og svaroverfører prøvesvar direkte inn i journal. Elektronisk rekvirering og svarvisning via Fürst Forum er godt etablert og brukes av de fleste av våre rekvirenter.

Les mer om Fürst og de tjenester vi kan tilby på furst.no og furstforum.no

Formål med temaheftet

Dette temaheftet er ment å gi en kort veiledning i valg av laboratorieanalyser ved utredning og oppfølging av pasienter med mistanke om funksjonsforstyrrelser i glandula thyreoidea. "Knuteproblematikk" – kalde eller varme knuter og cancer – blir ikke særskilt omtalt.

GLANDULA THYREOIDEA – SKJOLDBRUSKKJERTELEN

Reguleringen av thyreoideafunksjonen skjer ved et samspill mellom glandula thyreoidea – og kjertelens frigjøring av thyreoideahormoner (Thyroksin (T4) og Trijodthyronin (T3)) – og hypofyse/hypotalamus. Feed-back prinsippet kan sammenlignes med en termostat og kalles da gjerne "thyreostaten". I dette samspillet mellom hypofyse/hypotalamus og glandula thyreoidea, har TSH en helt sentral rolle. Reguleringen tar hele tiden sikte på å holde nivåene av perifere thyreoideahormoner konstant.

På denne måten blir TSH-analysen selve "pilaren" i utredningen. Ved hyperthyreose er TSH supprimert under nedre referansegrense, mens TSH er økt ved primær hypothyreose. Etter en eventuell doseendring av thyroksin kan det gå mange uker før TSH igjen har stabilisert seg.

Thyroksin og trijodthyronin er lite vannløselige og foreligger i blodbanen bundet til plasmaproteiner. Bare en liten fraksjon er fri og biologisk aktiv.

Thyroksin har betydelig lengre halveringstid enn trijodthyronin, som på sin side har størst biologisk aktivitet. På dette grunnlaget kan thyroksin betraktes som et lager og som et prohormon for trijodthyronin. Over 80% av T3 dannes ved konvertering av T4 til T3. Dette foregår hovedsakelig i lever og påvirkes av en rekke tilstander som underernæring, generell sykdom og medikamenter.

FT4 er derfor en mer pålitelig parameter for thyreoideafunksjonen enn FT3.

Det er en metodologisk utfordring å bestemme de frie fraksjonene, fritt thyroksin (Fritt T4) og fritt trijodthyronin (Fritt T3), men vi har nå i mange år hatt anerkjente gode metoder. Av og til får vi imidlertid analysesvar som på ingen måte stemmer, hverken med klinikk eller med thyreostaten. Slike "fenomener" skyldes som regel at enkelte pasienter har antistoffer som interfererer med analysen. Hvis samme blodprøve analyseres med annen metode, kan resultatene bli helt annerledes og mer som forventet. Hvorfor da ikke bytte til den alternative metoden? - Det er ikke nødvendigvis noen løsning å bytte til den alternative metoden da denne kan ha tilsvarende problemer for andre pasientprøver. Det er viktig å være klar over denne problematikken og ha den i mente når resultatene ikke stemmer med klinikk eller TSH.

Ved alvorlige sykdommer utenfor glandula thyreoidea – non-thyreoidal illness (NTI) – kan "thyreostaten" være forstyrret med uforklart lav TSH og mangelfullt samspill mellom TSH og de perifere thyreoideahormonene. Vær derfor varsom med å utrede thyreoideafunksjonen ved annen akutt sykdom.

NÅR BØR MAN MISTENKE THYREOIDEASYKDOM?

Hypothyreose er en tilstand med nedsatt konsentrasjon av sirkulerende Fritt T4 og etter hvert Fritt T3 – og symptomer på lavt stoffskifte. Tabell 1 viser de vanligste symptomene ved hypothyreose.

Tabell 1
Symptomer ved hypothyreose

- Tretthet og slapphet, økt søvnbehov
- Vektøkning
- Kuldeintoleranse
- Muskelsmerter (obs høy CK), leddsmerter og parestesier
- Tørt hår, hårfall, tørr og kjølig hud, sprø negler
- Hes stemme
- Menstruasjonsforstyrrelser
- Bradykardi, low voltage (EKG)
- Struma
- Hyperlipidemi/hyperkolesterolemi

Hos en pasient med hypothyreose vil kolesterol ofte være forhøyet. Når hyperlipidemien er en konsekvens av utvikling av hypothyreose, vil den normaliseres ved adekvat substitusjonsbehandling. Det er altså viktig å være avventende i et slikt tilfelle og ikke starte unødvendig behandling med f.eks. statiner.

Prevalensen er omkring 5% for kvinner og 1% for menn, med hyppigst forekomst etter 50 år.

Sekundær (og tertiær) hypothyreose forekommer langt sjeldnere enn primær hypothyreose og frembyr ofte mindre uttalte symptomer og en mildere grad av hypothyreose. Forklaringen er at glandula thyreoidea har en viss hormonproduksjon (autonomi), også når TSH-stimuleringen faller bort. Andre symptomer på hypofysesvikt kan dominere sykdomsbildet.

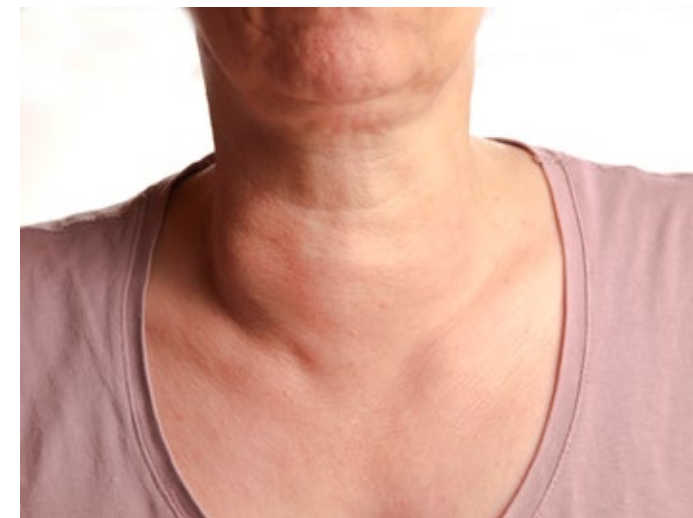
Med unntak av nyfødtscreeningen er det ikke vist at det har kost/hytte effekt å screene normalbefolkningen for hypothyreose. Men særlig hos eldre kvinner bør terskelen for å belyse thyreoideafunksjonen være lav. TSH er da den sentrale parameteren og vil oftest være tilstrekkelig som eneste analyse. Eventuelt kan det være fornuftig å supplere med Fritt T4, da dette er to analytisk uavhengige parametere som gir god "krysspeiling".

Dersom det foreligger uttalt hypothyreose, eller pasienten er gammel og eventuelt hjertesyk, bør det startes med lav substitusjonsdose som så økes gradvis. Når det startes behandling, tar det tid før effekten inntreffer. Dersom pasienten har klinisk manifest hypothyreose, kan det gå 6–12 måneder før pasienten føler seg restituert.

Hyperthyreose er en tilstand med forhøyet konsentrasjon av sirkulerende Fritt T4 og Fritt T3 – og symptomer på økt stoffskifte. Tabell 2 viser de vanligste symptomene ved hyperthyreose.

Tabell 2
Symptomer ved hyperthyreose

- Vekttap, tross god matlyst
- Løs avføring
- Rastløshet, tretthet og slapphet
- Svetteing og varmeintoleranse
- Tremor
- Nervøsitet og irritabilitet
- Hjertebank, evt. atrieflimmer
- Menstruasjonsforstyrrelser
- Øyefenomener – eksoftalmus, smerter og dobbeltsyn
- Struma
- Osteoporose



Prevalensen er omkring 2,5% for kvinner og 0,6% for menn, oftest med debut i 20–40 års alder.

Særlig hos eldre pasienter kan symptomene være atypiske eller dominert av ett enkelt symptom, så som apati, atrieflimmer, nedsatt allmenntilstand eller redusert muskeltkraft. Atrieflimmer forekommer hos 10–20 % av pasienter med hyperthyreose, og det er viktig å vurdere thyreoideafunksjonen ved nyoppstått flimmer.

Ved hyperthyreose øker Fritt T3 som regel tidligere enn Fritt T4. Bestemmelse av Fritt T3 kan derfor være en aktuell parameter ved mistanke om hyperfunksjon. Ved mistanke om hypothyreose derimot, har bestemmelse av Fritt T3 liten eller ingen verdi.

AUTOIMMUNE THYREOIDEASYKDOMMER

I Norge, og i de deler av Europa hvor jodmangel ikke er utbredt, er autoimmunitet den vanligste årsaken til thyreoideasykdommer. Autoimmunitet kan ramme flere organsystemer, og hos pasienter med autoimmun thyreoideasykdom er det også overhyppighet av andre autoimmune sykdommer, så som diabetes mellitus, pernisiøs anemi og binyrebarksvikt.

Vanlige markører ved autoimmun thyreoideasykdom er:

Anti-TPO (antistoff mot thyreoperoksidase)

Thyreoperoksidase (TPO) er et sentralt enzym i syntesen av thyroksin og trijodthyronin i glandula thyreoidea. Antistoff mot TPO kan føre til en kronisk autoimmun thyreoiditt (Hashimotos thyreoiditt) med påfølgende utvikling av hypothyreose.

Referansegrensen for anti-TPO er ved vårt laboratorium 100 kU/L, og 80% av våre prøveresultater ligger under denne grensen. Verdier over 100 tyder på en autoimmun prosess i kjertelen. Dersom anti-TPO er >5 – 10 ganger over øvre referansegrense, er det stor risiko for utvikling av primær hypothyreose. Antistoff-nivået vil da holde seg høyt resten av livet og vil ikke nødvendigvis reflektere betennelsesprosessen i glandula thyreoidea. Vi ser mange unødvendige kontroller av slik høy anti-TPO.

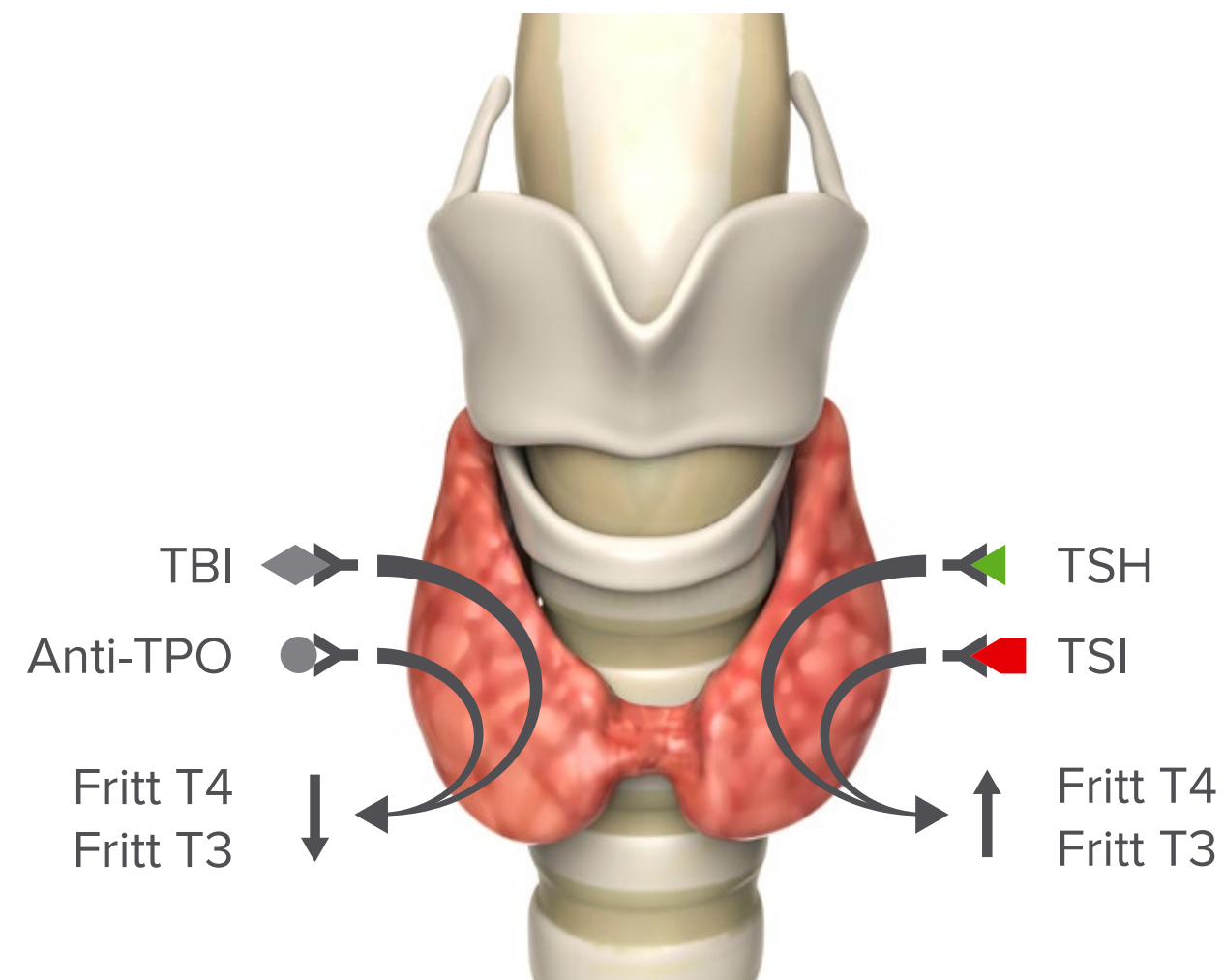
TRAS (TSH reseptor antistoff)

TRAS er en fellesbetegnelse for antistoff som binder til reseptorer i glandula thyreoidea. I de fleste tilfellene stimulerer antistoffene TSH reseptorene og fører til hyperthyreose (Graves sykdom). Sjeldnere blokkerer antistoffene TSH reseptorene, og utvikling av hypothyreose blir følgen. Sirkulerende TRAS kan også føre til endokrin oftalmopati.

TRAS-nivået kan være en indikator på sannsynligheten for residiv eller varig remisjon etter behandling av hyperthyreose med thyreostatika.

TSI (thyreoidea stimulerende immunglobulin)

TSI stimulerer TSH reseptorer i glandula thyreoidea til økt utskillelse av thyroksin og trijodthyronin og kan føre til hyperthyreose. En blokkerende effekt og hypothyreose – som ved TRAS – ses ikke. Påvisning av TSI er følgelig en mer spesifikk markør for Graves sykdom enn TRAS, og vår TRAS-analyse ble erstattet med analyse av TSI juni 2016.



TSH = Thyreoidea stimulerende hormon
TSI = Thyreoidea stimulerende immunglobulin
Fritt T4/Fritt T3 = Thyroksin/Trijodthyronin
TBI = Thyreoidea blokkerende immunglobulin
Anti-TPO = Antistoff mot thyreoperoksidase
TRAS = TSI + TBI

HVILKE ANALYSER BØR REKVIRERES VED MISTANKE OM SYKDOM I GLANDULA THYREOIDEA?

En utredning bør alltid inkludere TSH og Fritt T4. Ved mistanke om hypothyreose bør anti-TPO tas med, og ved mistanke om hyperthyreose bør TRAS eller TSI tas med. Fritt T3 gir sjelden tilleggsmåling til Fritt T4 og anbefales derfor kun (etter-) rekvirert i tvilstilfeller, f.eks. når verdien av TSH er utenfor referanseområdet og Fritt T4-verdien er normal. I noen tilfeller debuterer imidlertid en hyperthyreose med T3-økning før økning av thyroksin. (TSH vil da være supprimert.)

Kliniske symptomer på hyperthyreose sammen med lav eller supprimert verdi av TSH og forhøyet verdi av Fritt T4 bekrefter diagnosen. Samtidig påvisning av TRAS eller TSI taler for at pasienten har Graves sykdom (autoimmun hyperthyreose), som er den hyppigste årsaken til hyperthyreose (60-80%).

ÅRSAK	TYPISKE FUNN VED PALPASJON	TSH	FRITT T4	ANTISTOFF	BILDE-UNDERSØKELSE
Graves sykdom	Diffust forstørret, myk kjertel	↓	↑	TRAS +++ Anti-TPO ++	Unødvendig
Toksisk knutestruma	Asymmetrisk, fast, knutet kjertel	↓	↑/N	Varierende	Scintigrafi: Bare ved beh. med radiojod
Toksisk adenom	Palpabel, glatt, bevegelig knute	↓	↑/N	Negative	Scintigrafi: Høyt opptak
Subakutt thyreoiditt (de Quervain)	Asymmetrisk, øm, forstørret kjertel	↓/↑	↑/↓	Negative	Scintigrafi: Løvt opptak
Post-partum thyreoiditt	Lett forstørret, glatt kjertel	↓/↑	↑/↓	Anti-TPO +++	Unødvendig
"Silent" (asymt.) thyreoiditt (tidlig i forløp)	Normal/forstørret, fritt bevegelig	↓	↑	Anti-TPO +++	Scintigrafi: Løvt opptak (Bare hvis knute)
Hashimoto thyreoiditt (sent i forløp)	Normal/forstørret, fritt bevegelig	↑	↓	Anti-TPO +++	Ultralyd: Lav ekkogenitet
Litium indisert thyreoiditt	Normal/forstørret og fritt bevegelig	↑	↓	Negative	Unødvendig

VANLIGE SPØRSMÅL FRA REKVIRENTER

Hva menes med ”latent” eller ”subklinisk” hypothyreose?

Gjentatte målinger av forhøyet TSH (omkring 4-10 mIE/L) og normalt Fritt T4 hos asymptomatiske personer defineres som ”latent” eller ”subklinisk” hypothyreose. Dette forekommer hyppigere hos kvinner (ca. 5%) enn hos menn, og forekomsten øker med økende alder. Mange av disse har forhøyet anti-TPO som tegn på autoimmun thyreoiditt. Hos disse personene er det viktig å kontrollere TSH og Fritt T4, da risikoen for utvikling av hypothyreose er økt. Andre årsaker (akutt sykdom eller enkelte medikamenter) som kan forklare de unormale verdiene bør utelukkes. Dersom anti-TPO også er forhøyet, vil mange utvikle manifest hypothyreose i løpet av få år. Thyroksinbehandling kan derfor være rasjonelt i tilfeller med samtidig påvisning av høy anti-TPO, selv om pasienten ennå ikke har utviklet klare symptomer på hypothyreose. Dersom pasienten er gravid, eller det er et infertilitetsproblem, skal latent hypothyreose alltid behandles. Det samme gjelder dersom pasienten har struma.

Hvor hyppig bør pasienter med manifest hypo- eller hyperthyreose kontrolleres?

Hos pasienter som nylig har startet medikamentell behandling for hypo- eller hyperthyreose, bør TSH og Fritt T4 kontrolleres hver 4. til 6. uke det første halvåret. Dette er viktig både for å se hva slags effekt pasienten har av å bli satt på medisiner, men også for å være sikker på at man til slutt lander på riktig dose.

Dersom pasienten etterhvert er stabil på en dose, bør det være tilstrekkelig å følge opp med blodprøver 1-2 ganger i året. Er pasienten derimot ikke stabil, eller ikke føler seg frisk av behandlingen, bør man kontrollere hyppigere.

Hva er behandlingsmål for TSH-nivå ved hypothyreose?

Hypothyreose behandles medikamentelt med thyroksin, og doseres etter nivået av TSH og graden av kliniske symptomer. Behandlingsmålet for TSH er å oppnå et stabilt nivå på 0,5–1,5 mIE/L. De fleste har da verdier av fritt T4 i øvre del av referanseområdet. Dersom dette ikke gir tilfredsstillende reduksjon av symptomer, kan thyroksindosen økes til TSH-nivået ligger på 0,2–1,0 mIE/L. Kombinert behandling med thyroksin og trijodtyronin er bare aktuelt dersom nøye justering av thyroksindosen ikke gir ønsket resultat. (Se senere spørsmål.)

Hva er behandlingsmål for TSH-nivå ved hyperthyreose?

Hyperthyreose kan behandles medikamentelt, med radio-jod eller kirurgisk. Medikamentell behandling er den vanligste behandlingsformen og er enten titrerende (kun thyreostatika), eller blokkerende (thyreostatika og thyroksin).

Ved medikamentell behandling er behandlingsmålene de samme som for hypothyreose, med det unntak at TSH-verdien ikke kan vektlegges i starten av behandlingen. Dette skyldes at de TSH-produserende cellene i hypofysen har vært undertrykt og trenger tid til å gjenopprette en normal TSH-sekresjon (omkring 6 til 12 måneder). I denne perioden må man derfor stole på måling av Fritt T4 (og eventuelt Fritt T3), samt klinisk skjønn. Det er en viss risiko for leukopeni, og pasienten må informeres om nødvendigheten av å kontrollere hvite blodlegemer ved sår hals og feber.

Hva er behandlingsmål for TSH-nivå i svangerskap?

Hos pasienter med hypothyreose som er behandlet med thyroksin før graviditeten, må substitusjon med thyroksin opprettholdes. TSH og Fritt T4 bør kontrolleres med 2 til 3 måneders mellomrom. En del pasienter kan holde doseringen uforandret gjennom svangerskapet, men for mange tilkommer en lett TSH stigning som gjør at de trenger en

dose 1,5–2 ganger den tidligere. Etter fødselen minker det økte behovet raskt, og dosen bør derfor igjen reduseres straks barnet er født.

Thyreoiderhormoner kan brukes uten problem ved amming da overgangen til morsmelk er minimal. Behandling av hyperthyreose i svangerskap er i høy grad en spesialistoppgave, og behandlingsmål for TSH-nivå og hyppighet av kontroller bør i de fleste tilfeller avgjøres i samråd med spesialist.

Hva gjør man dersom pasienten glemmer å ta sin daglige Levaxin®-dose?

Endringene av TSH-nivået er betydelig forsinket i forhold til endring av thyroksindosen og thyroksin konsentrasjonen i blodet. For thyroksin er det viktig at ukedosen blir den samme. Det betyr i praksis at dersom pasienten glemmer én til tre dagsdoser, kan disse tas på etterskudd, gjerne sammen med neste dagsdose.

Hvor viktig er det at en prøve blir tatt ”medikamentfastende”?

Ved substitusjonsbehandling bør prøven tas før dagens dose thyreoideamedisin blir inntatt. (Andre medikamenter kan tas på vanlig måte da de ikke vil innvirke på analyseringen.) I de tilfellene der pasienten ikke er medikamentfastende, kan Fritt T4 øke 15–20% – avhengig av når inntaket fant sted – og vare i flere timer. TSH blir ikke påvirket tilsvarende, og det kan bli et misforhold mellom resultatene for TSH og Fritt T4. Prøvetakings betingelsene bør derfor være standardiserte da dette letter tolkningen.

Terapi med Levaxin® (levothyroxin – T4) i forhold til Liothyronin® (T3)

Det vanlige er å benytte thyroksin – T4 (Levaxin®, Euthyrox®) ved substitusjonsbehandling av hypothyreose. Trijodthyronin – T3 (Liothyronin®) har samme kliniske effekt som thyroksin, men virker raskere og har kortere halveringstid. De fleste foretrekker derfor behandling med thyroksin da dette ha en mer stabil effekt på metabolismen.

Behandling med trijodthyronin alene kan være aktuelt ved planlagte, kortvarige ”terapeutiske forsøk” da effekten i et slikt tilfelle ikke blir uhensiktsmessig lang. Men T3 er lett å overdosere, og behandlingseffekten derfor vanskeligere å evaluere.

Kombinasjonsbehandling med T4 kombinert med T3 er omdiskutert. Klinisk erfaring viser at enkelte personer kan ha nytte av å bruke en liten dose T3 ved siden av T4. European Thyroid Association har gitt retningslinjer for slik kombinasjonsbehandling med thyroksin og liothyronin. I praksis bør thyroksindosen senkes noe, og en liten dose liothyronin gis i tillegg. Behandlingen skal ikke føre til suppressert TSH, og Fritt T4 og Fritt T3 bør ligge i referanseområdet. Kombinasjonsbehandlingen bør seponeres om den ikke har tilsiktet effekt.

Thyreoidaestatus er så ustabil – hva kan forklaringen være?

Det hender at vi får mistanke om at dette kan ha med compliance å gjøre. Det kan tenkes at noen pasienter ikke har vært påpasselige med substitusjonsdosen i en periode, men skjerper seg i forbindelse med avtalt kontroll. Det tar tid før TSH bli stabil i forbindelse med en endring av thyroksindosen, og ”ustabil” substitusjon kan føre til ”ulogisk” thyreostat.