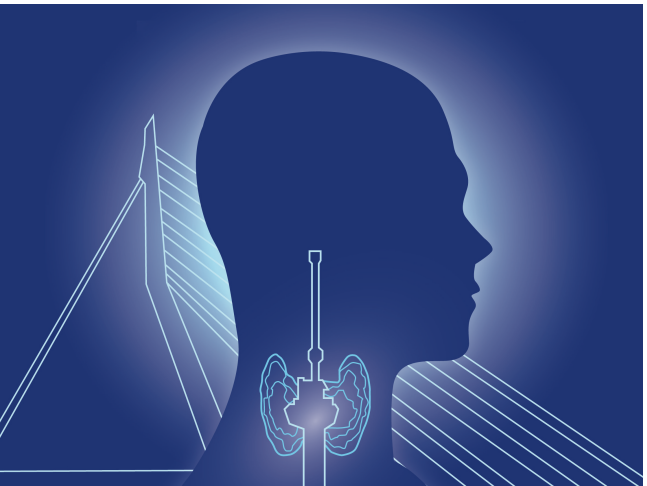
Diagnostiek en behandeling schildklierdysfunctie

Endocrinologie in de huisartspraktijk

Edward Visser
Schildkliercentrum Rotterdam



Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam

Vraag – schildklier = simpel?

A Ja

B Nee

Vraag – wat is correct?

A Ik ben euthyreood

B Ik ben euthyreoid

C Ik ben euthyroid

D Ik ben euthyroot

E Ik ben euthyreoot

Inhoud

- Hypothyreoïdie
  - Gewoon
  - Oudere
  - Zwanger
- Nodus
- Hyperthyreoïdie

Casus 1

Vrouw, 48 jaar, vermoeid sinds paar maanden.

LO geen struma; geen hypo/hyper kenmerken, G 68 kg

TSH	0.4 – 4.3 mU/L	22
FT4	11 – 25 pmol/L	5
TPO-Ab's		+

Moet patiënte behandeld worden?

A. Ja, 50 mcg/dag LT4 en geleidelijk ophogen
B. Ja, 100 mcg/dag en nieuwe controle na 2 maanden
C. Nee, stel de diagnose nooit op één meting
D. Ik wil eerst nog aanvullend onderzoek

Casus 1

Vrouw, 48 jaar, vermoeid sinds paar maanden

LO geen struma; geen hypo/hyper kenmerken, G 68 kg

TSH	0.4 – 4.3 mU/L	22
FT4	11 – 25 pmol/L	5
TPO-Ab's		+

Moet patiente behandeld worden?

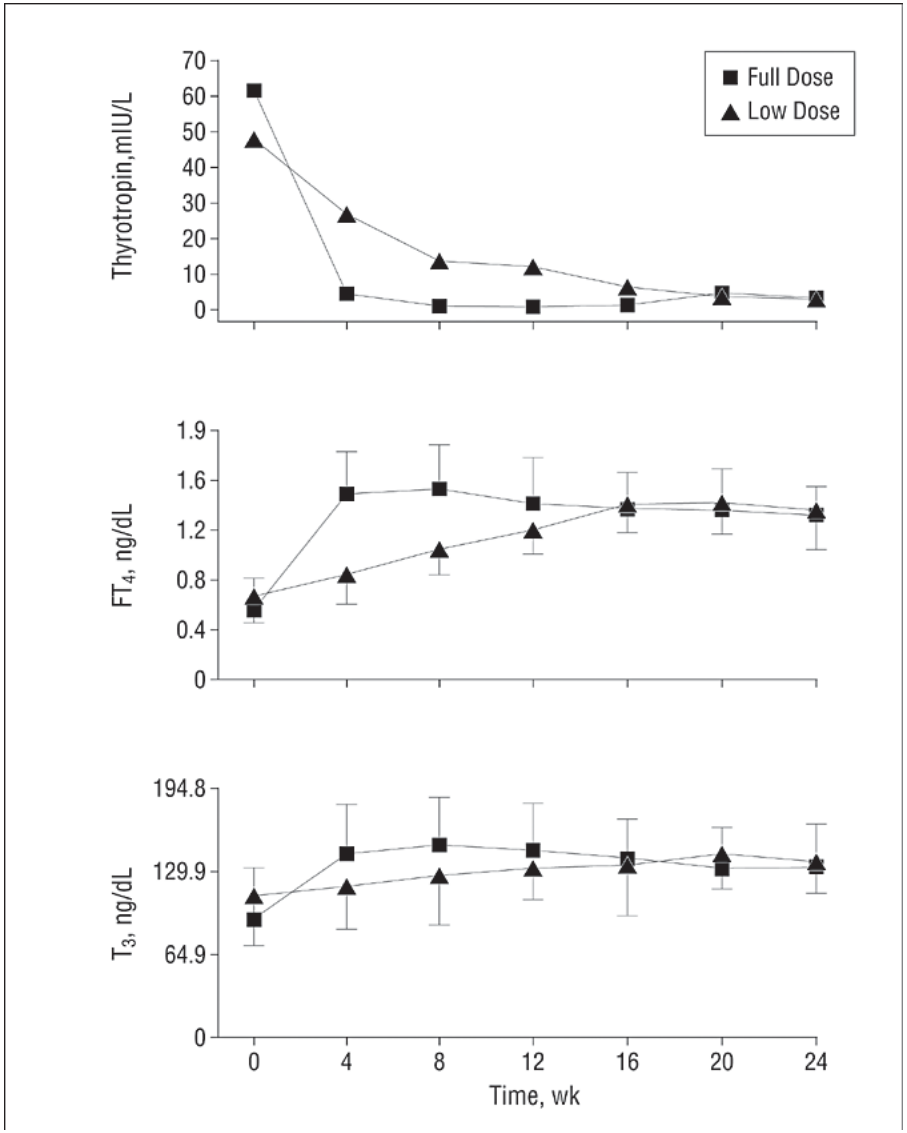
A. Ja, 50 mcg/dag LT4 en geleidelijk ophogen

B. Ja, 100 mcg/dag en nieuwe controle na 2 maanden

C. Nee, stel de diagnose nooit op één meting

D. Ik wil eerst nog aanvullend onderzoek

Hypothyreoidie – start dosis



NHG
< 60 jaar: volledige substitutie dosis
> 60 jaar of cardiaal risico: langzaam ophogen

Roos, Arch Intern Med 2005

Casus 4

Na 3 maanden, nog erg moe

‘’ kan ik geen T3 krijgen?’’

		T=0	T=3 mnd
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	22	3.8
FT4	11 – 25 pmol/L	5	20
TPO-Ab’s		+	

Moet patiënte met T3 behandeld worden?

A. Ja, zij heeft klachten en dus recht op een proefbehandeling
B. Ja, het is waarschijnlijk dat dit een gunstig effect heeft op haar klachten
C. Nee, het is te vroeg om hier iets zinnigs over te zeggen
D. Ik wil eerst nog aanvullend onderzoek

Casus 4

Na 3 maanden, nog erg moe

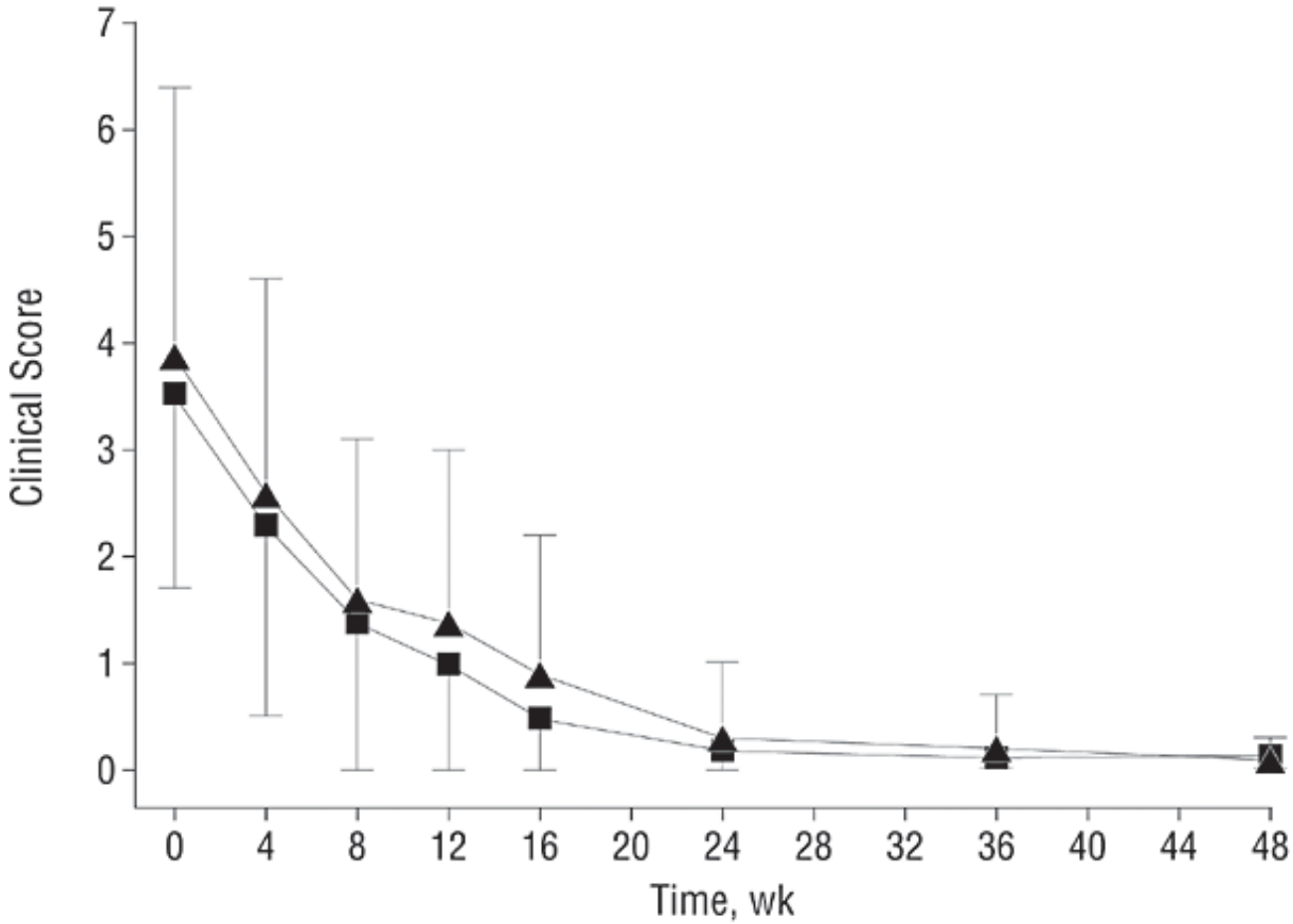
‘’ kan ik geen T3 krijgen?’’

		T=0	T=3 mnd
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	22	3.8
FT4	11 – 25 pmol/L	5	20
TPO-Ab’s		+	

Moet patiente met T3 behandeld worden?

A. Ja, zij heeft klachten en dus recht op een proefbehandeling
B. Ja, het is waarschijnlijk dat dit een gunstig effect heeft op haar klachten
C. **Nee, het is te vroeg om hier iets zinnigs over te zeggen**
D. Ik wil eerst nog aanvullend onderzoek

Hypothyreoidie – duur effect LT4



"Weefsels lopen achter op het bloed"

Richt TSH onderste helft van referentie waarde

Roos, Arch Intern Med 2005

Casus 4

Na **10 maanden**, nog erg moe, veel minder energie, concentratiestoornissen

'' kan ik echt geen T3 krijgen? Happo-maar-niet-happy club zegt dat het zinvol is''

		T=0	T=3 mnd	T=10 mnd
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	22	3.8	0.9
FT4	11 – 25 pmol/L	5	20	22
TPO-Ab's		+		

Moet patiënte met T3 behandeld worden?

A. Ja, zij heeft restklachten bij adequate instelling, dus valt een proefbehandeling te overwegen
B. Ja, het is waarschijnlijk dat dit een gunstig effect heeft op haar klachten
C. Nee, het effect van T3 is niet bewezen
D. Ik wil eerst nog aanvullend onderzoek

Hypothyreoidie – restklachten

Voorkomen ~10 -15%

Oorzaken

Auto-immuniteit zelf

Inadequate dosis

LT4 alleen inadequaat

Bewijzen T4+T3

Diermodellen: alleen T4+T3 herstelt euthyreoidie in alle weefsels

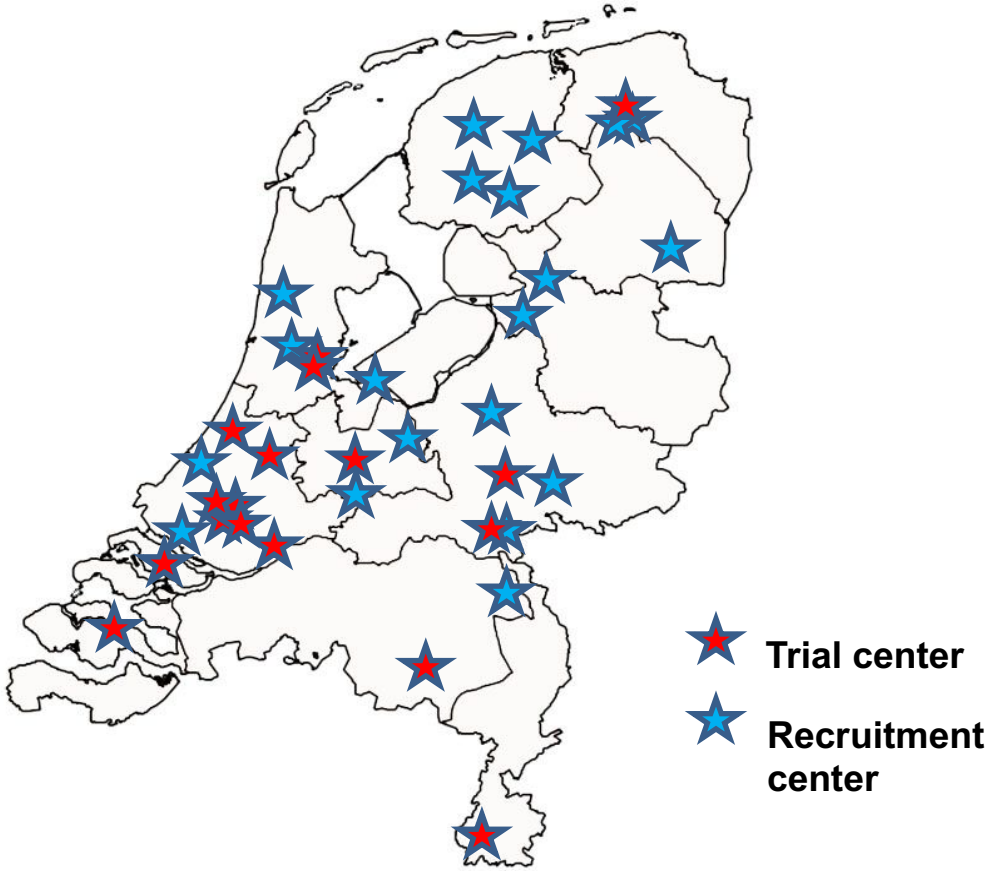
RCTs mensen: onduidelijk ➔ T4/T3 hypo trial (2020)

Zoek andere oorzaken

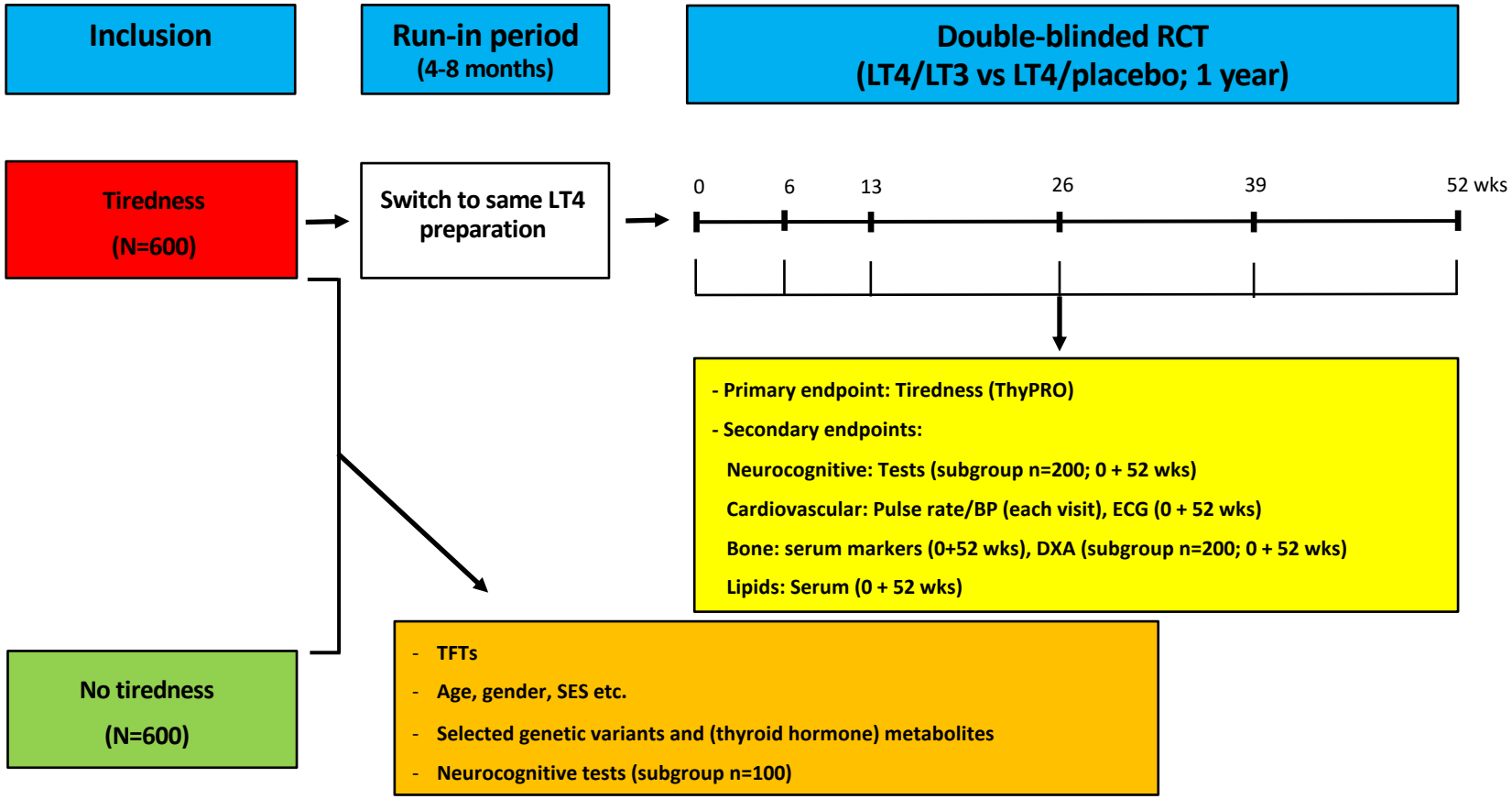
Op proef evt overwegen T4+T3 combi therapie (3-6 mnd)

Hypothyreoïdie – T34 Hypo trial

- Admiraal de Ruyter (Van den Berge)
- A'dam UMC Loc AMC (Boelen, Fliers)
- A'dam UMC Loc VUmc (Van Dam)
- ASZ Dordrecht (Kiewiet-Kemper, Massolt)
- Erasmus MC (Visser)
- LUMC (Snel)
- Maasstad (Van Noord)
- Maastricht UMC (Havekes)
- Maxima MC (Wouters-Van Poppel)
- Radboudumc (Medici)
- Rijnstate (Bleumink, Roerink)
- SFGV (Kevenaar)
- UMC Utrecht (Van Santen)
- UMC Groningen (Links, Zandee)
- Van Weel Bethesda (Van Schaik)
- Zuyderland (Tummers, Bianchi)



Hypothyreoïdie – T34 Hypo trial



NVE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR ENDOCRINOLOGIE

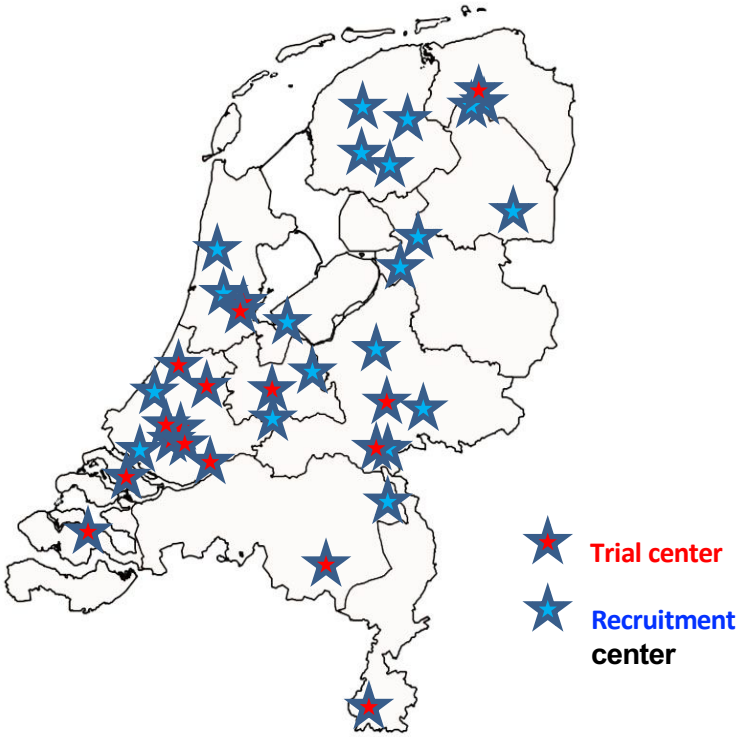
niv

SON Schildklier Organisatie Nederland

pharmACEuticals

ZonMw

T3-4 Hypo trial



Voorbereiding: voorjaar 2018

(...)

Start: voorjaar 2022

Casus 2

Vrouw, 48 jaar, Hashimoto, suppletie met levothyroxine, veel klachten

TSH	0.4 – 4.3 mU/L	8.7	18	3.2	7.8	16.8
FT4	11 – 25 pmol/L	13.0	20.1	15.6	14.8	10.8

Wat gaat u doen?

A Ophogen levothyroxine

B Goed gesprek (inname levothyroxine)

C Geen idee, naar de internist

Hypothyreoïdie - TSH blijft hoog

? adequate levothyroxine/kg (~1.6 ug/kg)

? absorptie

coeliakie

interactie (antacida, calcium, ijzer)

? therapieontrouw/onjuist gebruik

(dd schildklierhormoonresistentie)

Overweging:
Probeer avond inname
Vloeistof in capsule
Internist: T4-absorptietest (''reset'')

Casus 3

Vrouw, 83 jaar, klachten van lethargie, gewichtstoename, obstipatie

TSH	0.4 – 4.3 mU/L	7
FT4	11 – 25 pmol/L	14.1

LO geen struma

Subklinische hypothyreoïdie

Natuurlijk beloop

TSH < 6 mU/L	**nihil**
TSH 6 - 12 mU/L	**40%**
TSH > 12 mU/L	**75%**

Additief effect van TPO-antibodies (plm 2x)

Herhaal na 3 en 6 maanden (TSH, FT4) (& bepaal TPO-Ab's)

Overweeg oorzaken (NHG, stroomschema)

NHG
Controleer na 3 maanden

Vanderpump, Clin Endo 2012

Casus 3

Vrouw, 83 jaar, symptomen blijven

		T = 0	T = 3m	T = 6m
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	7	7.2	6.8
FT4	11 – 25 pmol/L	14.1	13.9	13.3
TPO Ab's	< 40 IU/L	0		

Hypothyreoïdie – jong *vs* oud

Symptoms and Clinical Signs (percentages)	Old Patients ≥ 70 Years (n = 67)	Young Patients ≤ 55 Years (n = 54)	P Value*
Fatigue	67.7	83.4	NS**
Weakness	52.5	66.8	NS
Mental slowness	45.3	48.1	NS
Drowsiness	39.7	42.6	NS
Chilliness	34.9	64.8	<0.002
Dry skin	34.5	45.3	NS
Constipation	32.8	41.2	NS
Deafness	32.1	24.5	NS
Depression	28.4	51.9	NS
Hoarseness	28.1	29.4	NS
Skin infiltration	26.9	42.6	NS
Anorexia	26.6	13.2	NS
Paleness	26.6	17.8	NS
Slowed reflexes	23.8	30.8	NS
Weight gain	23.7	58.5	<0.001
Cramps	20.3	54.7	<0.001
Snoring	18.4	21.6	NS
Paresthesiae	17.9	61.1	<0.001
Dizziness	14.3	33.3	NS
Weight loss	13.8	3.8	NS
Bradycardia	12.1	18.5	NS
Hair loss	11.9	27.8	NS
Buzzing	11.3	26.4	NS
Disorientation	9.0	0	NS

Aspecifieke klachten bij ouderen

J Doucet J Amer Geriatr Soc 1994

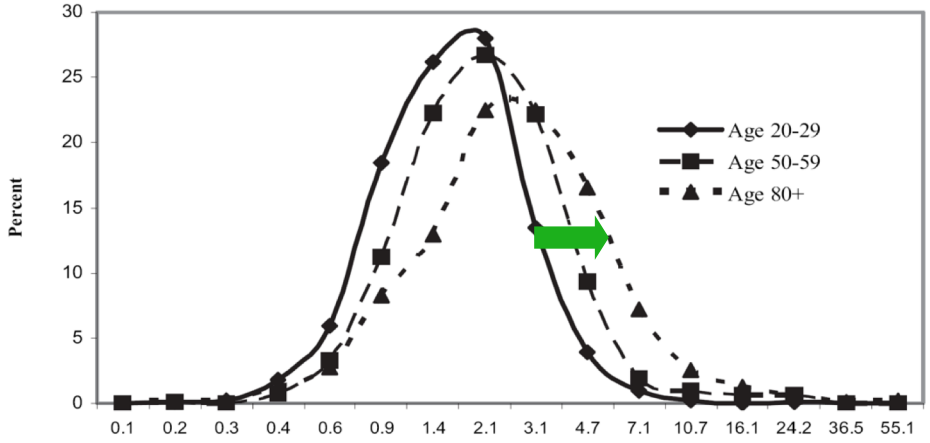
Wat kun je het beste doen?

1. 50 mcg/dag LT4 en geleidelijk ophogen
2. 100 mcg/dag LT4 en nieuwe controle na 3 maanden
3. Echo-hals (aanwijzing voor Hashimoto)
4. Op zoek naar andere oorzaken voor de symptomen
5. Schrijf jodium supplementen voor

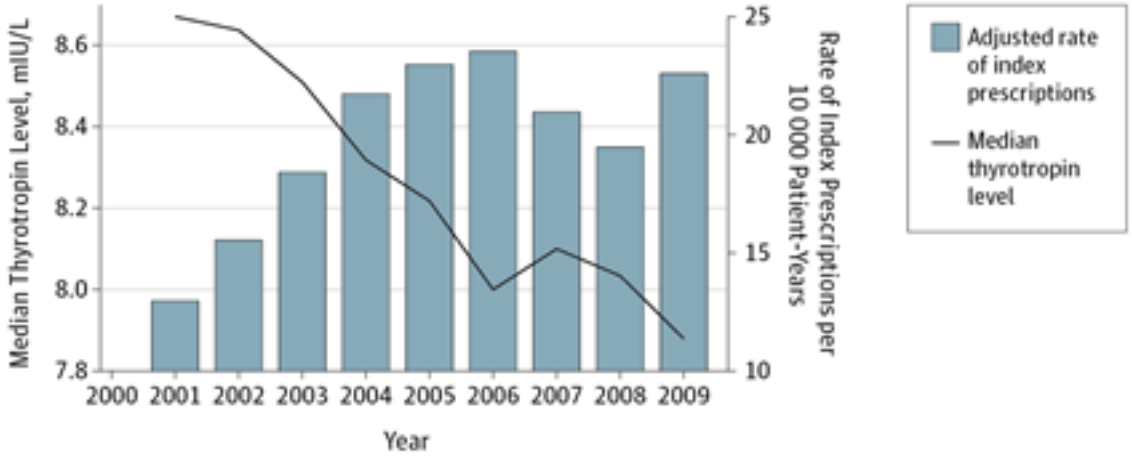
Wat kun je het beste doen?

1. 50 mcg/dag LT4 en geleidelijk ophogen
2. 100 mcg/dag LT4 en nieuwe controle na 3 maanden
3. Echo-hals (aanwijzing voor Hashimoto)
4. **Op zoek naar andere oorzaken voor de symptomen**
5. Schrijf jodium supplementen voor

TSH curve – verschuiving met leeftijd



TSH toename met ouder worden



Meer LT4 recepten bij steeds minder hoge TSH waarden

Surks & Holloway, JCEM 2007, Taylor JAMA Int Med 2014

LT4 voor subkl hypo – RCT

368 vs 369 ptn (>65jr)

Start LT4 50 mcg/d of placebo

Oorspronkelijk 2 doelen:

1. ~~Cardiovasculair~~
2. QoL

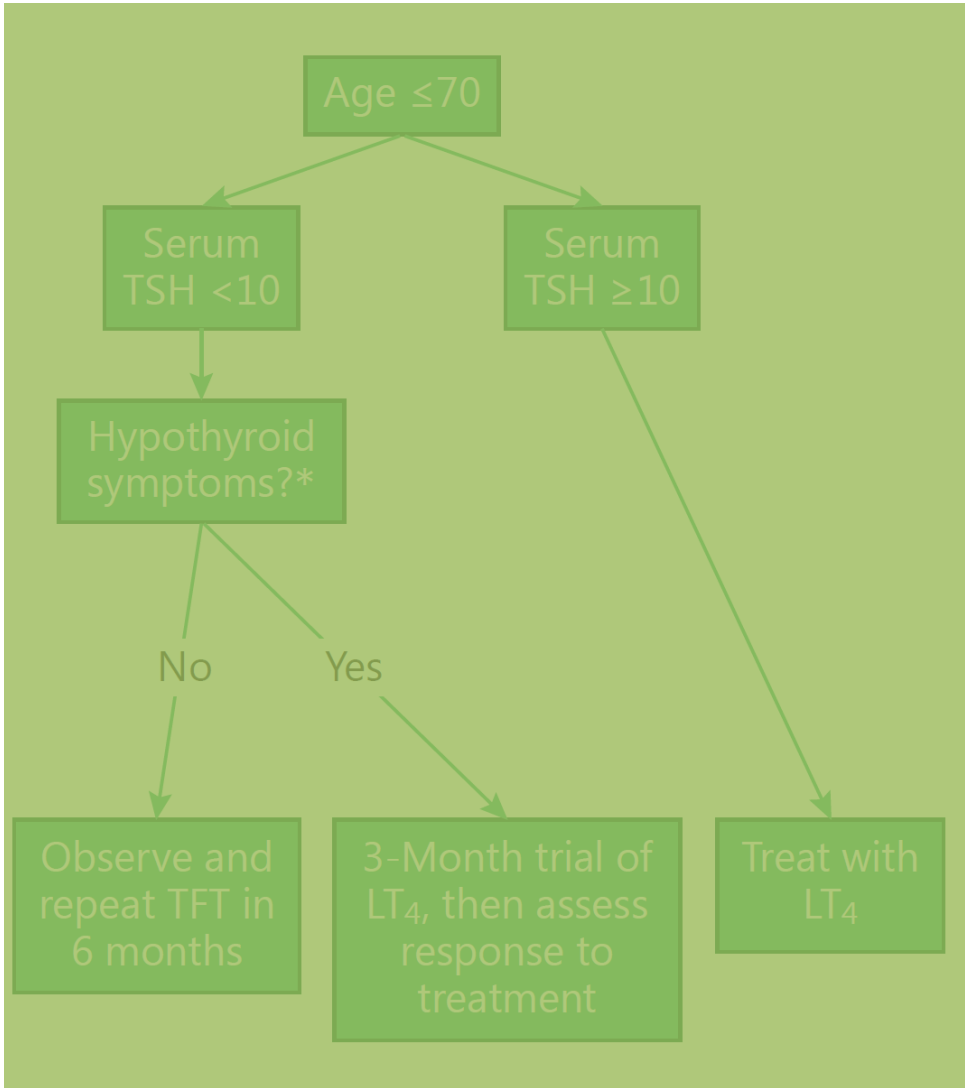
Table 2. Outcomes at 12 Months and Extended Follow-up.*

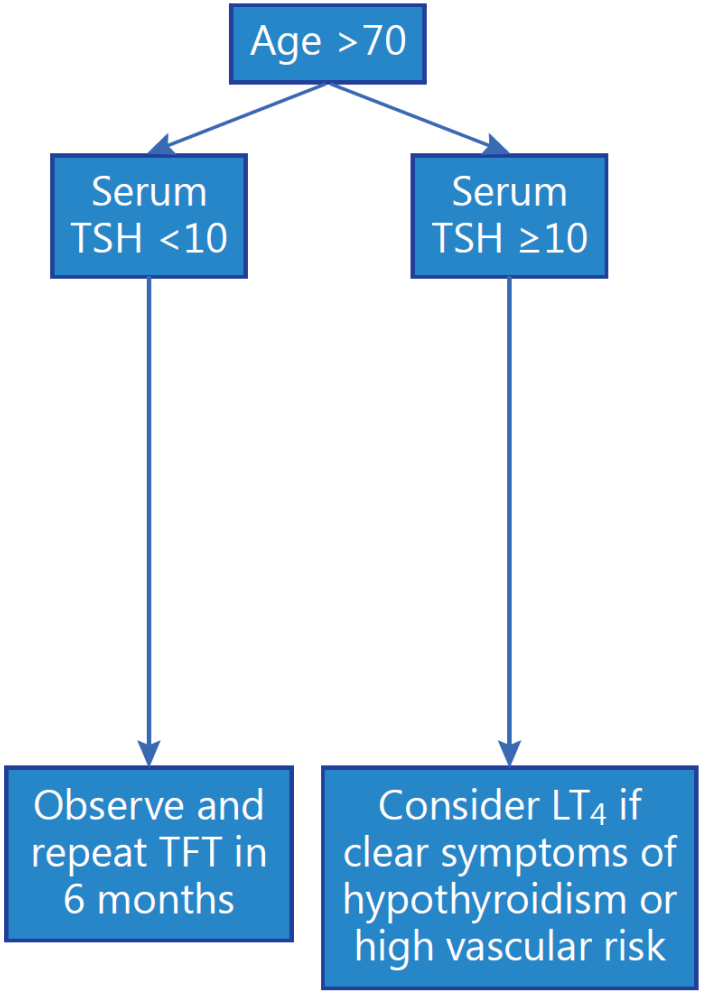
Variable	Baseline		At 12 Mo				At Extended Follow-up Visit†			
	Placebo (N=369)	Levothyroxine (N=368)	Placebo (N=320)	Levothyroxine (N=318)	Difference (95% CI)	P Value	Placebo (N=187)	Levothyroxine (N=194)	Difference (95% CI)	P Value
Thyrotropin — mIU/liter	6.38±2.01	6.41±2.01	5.48±2.48	3.63±2.11	−1.92 (−2.24 to −1.59)	<0.001	5.28±2.50	3.47±2.08	−1.88 (−2.32 to −1.45)	<0.001
Median (IQR)	5.76 (5.10 to 6.94)	5.70 (5.12 to 6.83)	4.90 (3.91 to 6.46)	3.16 (2.45 to 4.22)	—	—	4.94 (3.78 to 6.26)	3.09 (2.26 to 4.16)	—	—
Primary outcomes‡										
Hypothyroid Symptoms score	16.9±17.9	17.5±18.8	16.7±17.5	16.6±16.9	0.0 (−2.0 to 2.1)	0.99	15.2±15.9	17.9±9.1	1.0 (−1.9 to 3.9)	0.50
Tiredness score	25.5±20.3	25.9±20.6	28.6±19.5	28.7±20.2	0.4 (−2.1 to 2.9)	0.77	31.9±22.1	30.2±20.5	−3.5 (−7.0 to 0.0)	0.05
Secondary outcomes										
EQ-5D descriptive score	0.847±0.171	0.846±0.187	0.853±0.191	0.853±0.212	−0.025 (−0.050 to 0.000)	0.05	0.829±0.209	0.864±0.188	0.040 (0.005 to 0.075)	0.03
EQ VAS score	76.5±16.3	78.4±15.3	77.4±13.7	77.3±15.[illegible]	1.3 (−3.2 to 0.6)	0.18	77.2±13.5	76.8±14.2	−0.8 (−3.2 to 1.7)	0.56
Hand-grip strength — kg	27.5±11.3	28.0±10.2	27.1±11.2	26.5±10.5	−0.1 (−0.9 to 0.7)	0.84	24.9±10.6	24.4±10.1	−0.6 (−1.7 to 0.6)	0.34
Blood pressure — mm Hg										
Systolic	140.4±18.9	141.2±18.7	138.4±17.8	138.3±18.7	0.1 (−2.1 to 2.4)	0.90	137.5±19.2	136.8±17.6	1.1 (−4.1 to 2.1)	0.51
Diastolic	74.8±11.7	74.1±11.6	73.5±11.1	72.8±11.4	−0.1 (−1.5 to 1.3)	0.93	72.3±11.4	72.0±11.5	0.5 (−1.4 to 2.4)	0.59
Body-mass index	27.7±4.6	28.1±5.3	27.7±4.6	27.9±5.1	0.0 (−0.2 to 0.2)	0.89	27.2±4.5	27.9±4.9	0.2 (−0.1 to 0.5)	0.30
Waist circumference — cm	97.5±12.8	98.5±13.6	96.8±13.1	98.0±13.2	0.4 (−0.4 to 1.3)	0.34	96.0±13.8	97.6±13.4	0.3 (−0.9 to 1.5)	0.66
Adverse symptom assessment										
Hyperthyroid Symptoms score§	10.5±11.2	10.5±11.2	10.3±11.3	10.5±10.8	0.6 (−0.7 to 1.9)	0.35	9.8±11.0	11.1±11.7	0.7 (−1.2 to 2.5)	0.46

GEEN effecten

Stott et al NEJM 2017

Subklinische hypothyreoïdie – ETA richtlijn





Pierce et al, ETJ 2013

Take home message - subklinische hypothyreoidie

Diagnose na meerdere metingen

Geen routinematige behandeling

Overweeg proefbehandeling met evaluatie na 3 - 6 maanden
bij TSH > 10 mU/L & leeftijd < 70 jaar

Casus 4

Vrouw, 28 jaar, zwanger, moe

		8 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	0.1

Vraag – wat gaat u doen?

A Niets

B FT4 nabepalen

C TSH-R antistoffen nabepalen

D Verwijzen internist-endocrinoloog

Casus 4

Vrouw, 28 jaar, zwanger, moe

		8 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	0.1
FT4	11 – 25 pmol/L	22

Casus 4

Vrouw, 28 jaar, zwanger

		8 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	0.1
FT4	11 – 25 pmol/L	22
TSH-R	< 1.5 U/L	0

Casus 4 – Wat is meest waarschijnlijk?

A Fysiologisch

B M. Graves (normalisatie in zwangerschap)

C Thyreoïditis

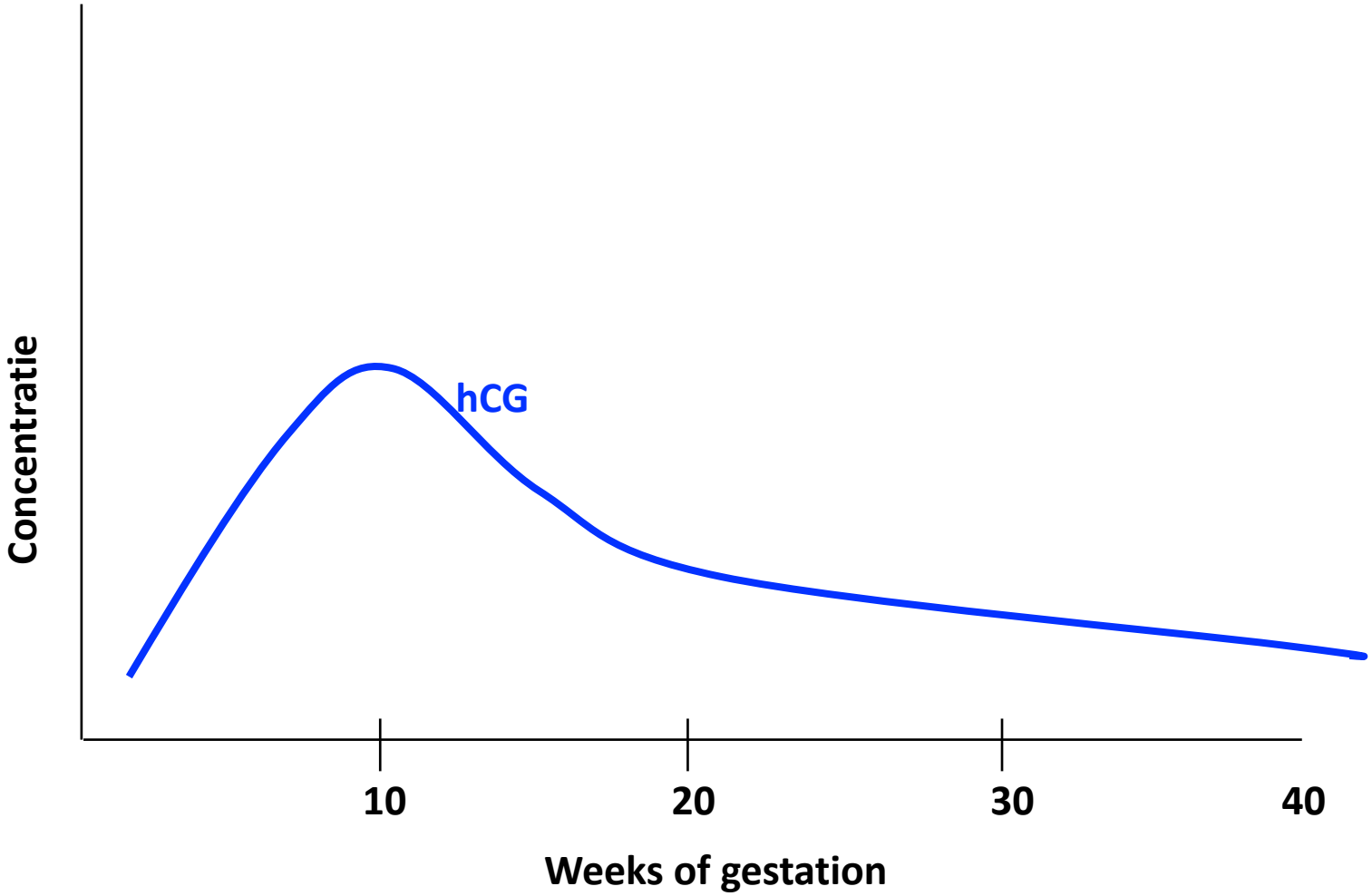
D Factitia

Casus 4

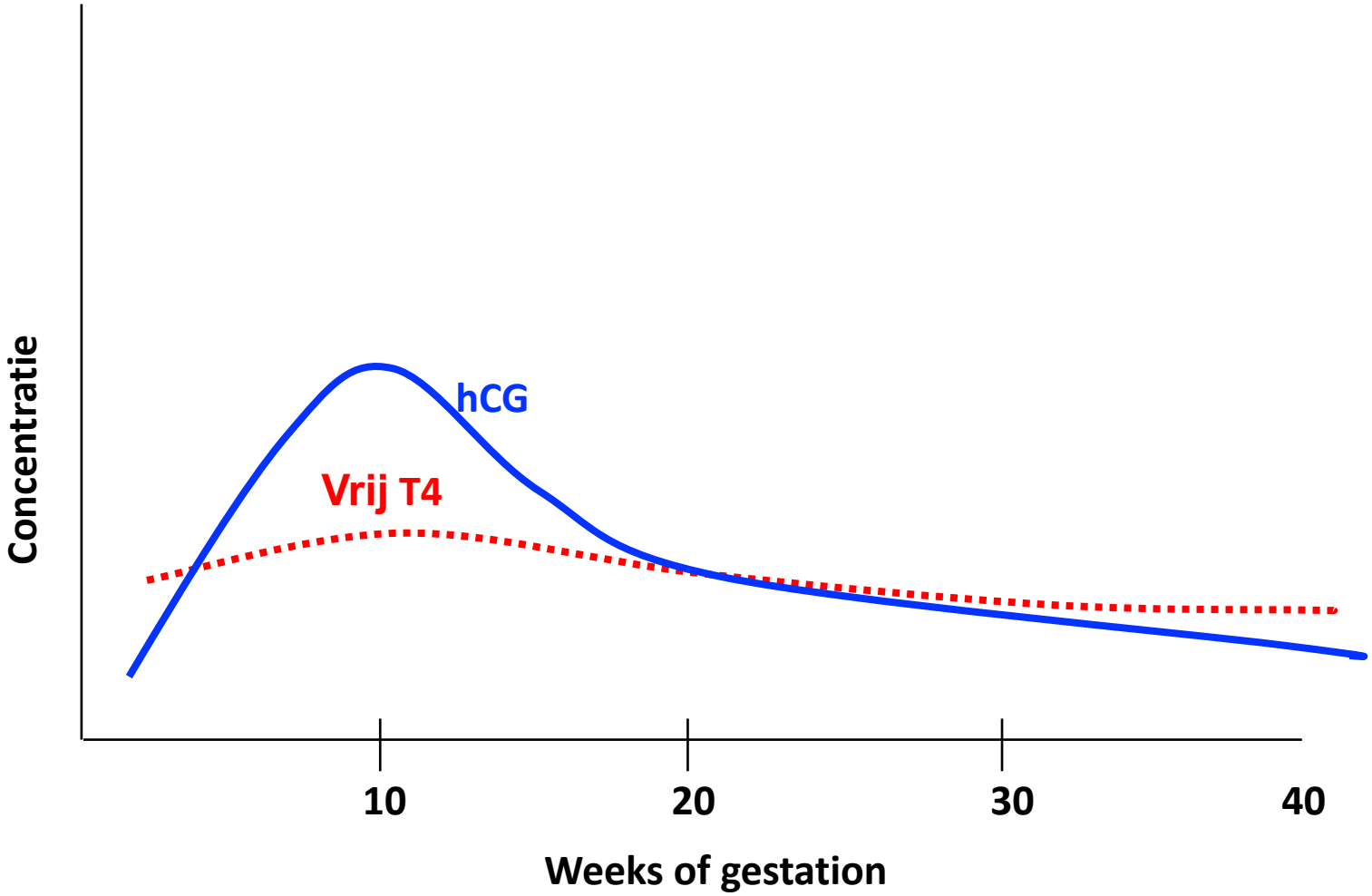
Vrouw, 28 jaar, zwanger, moe

		8 wkn	24 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	0.1	1.3
FT4	11 – 25 pmol/L	22	10.6
TSH-R	< 1.5 U/L	0	

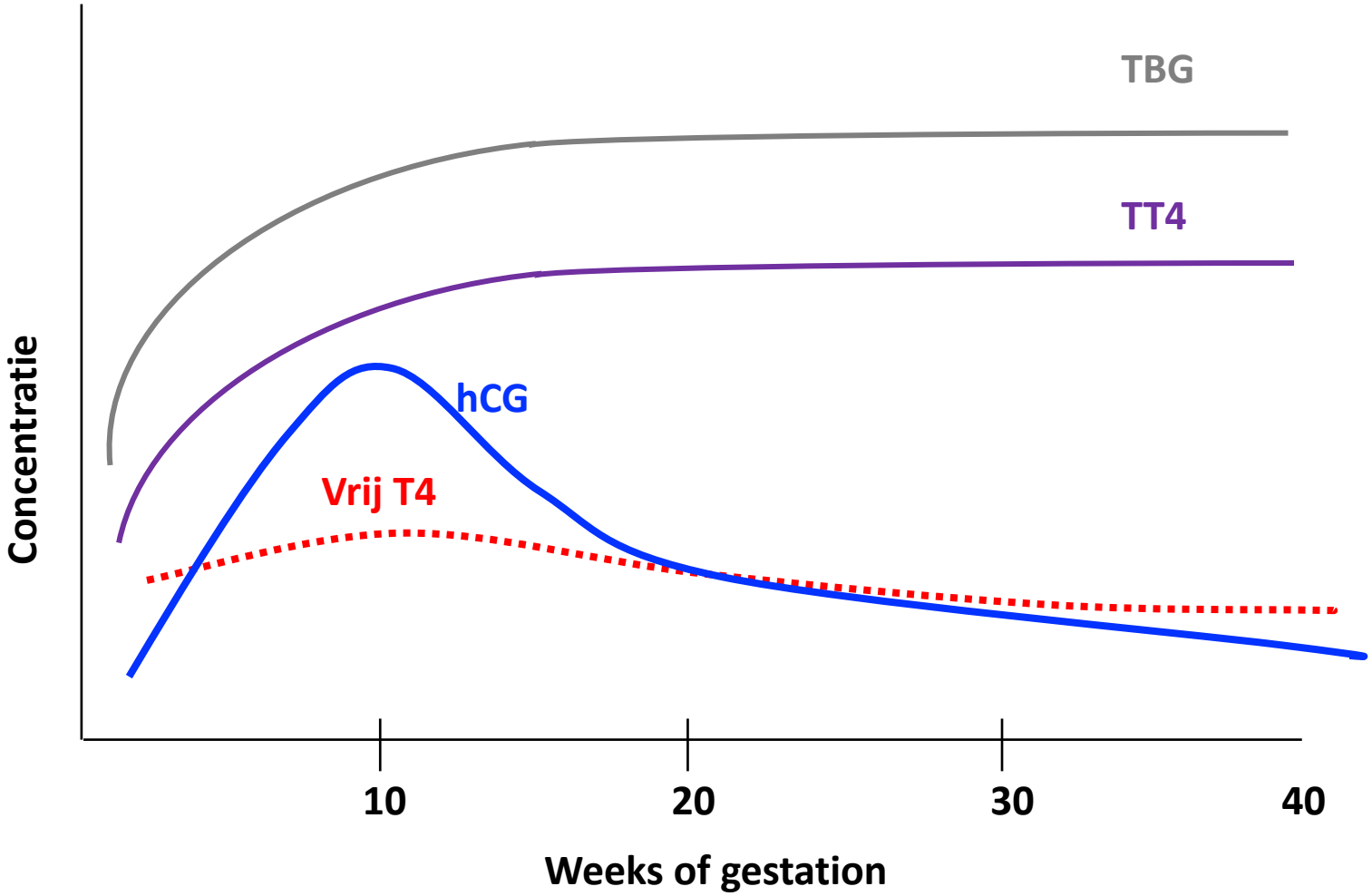
Zwangerschap – schildklierfysiologie



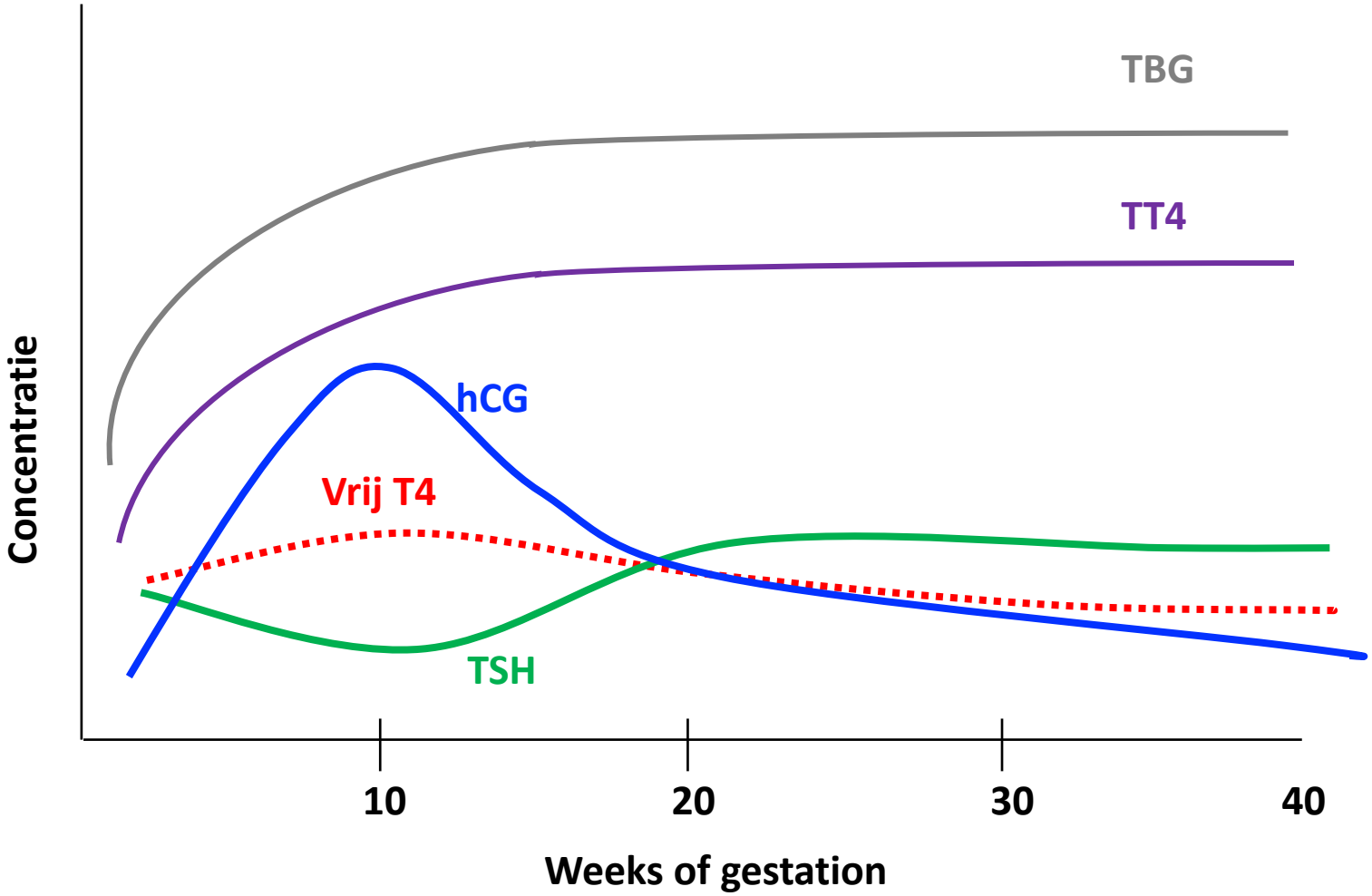
Zwangerschap – schildklierfysiologie



Zwangerschap – schildklierfysiologie



Zwangerschap – schildklierfysiologie



Zwangerschap – schildklierfysiologie

Verhoogde behoefte

Forse **stijging in TBG** concentraties

Verhoogd **transport en metabolisme** door de placenta

Foetale behoefte aan schildklierhormoon

Foetale schildklier = einde van 1e trimester

hCG -> + maternale schildklier

Casus 4

Vrouw, 28 jaar, zwanger

		8 wkn	24 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	0.1	1.3
FT4	11 – 25 pmol/L	22	10.6
TSH-R	< 1.5 U/L	0	

Wat gaat u doen?

Niets, follow-up; fysiologie

Casus 5

Vrouw, 28 jaar, al 5 jaar levothyroxine 88,5 ug/dag i.v.m. hypothyreoïdie (Hashimoto), altijd goed ingesteld

Belt blij: zwanger!

En nu?

Vraag – wat gaat u doen?

A TSH bepalen

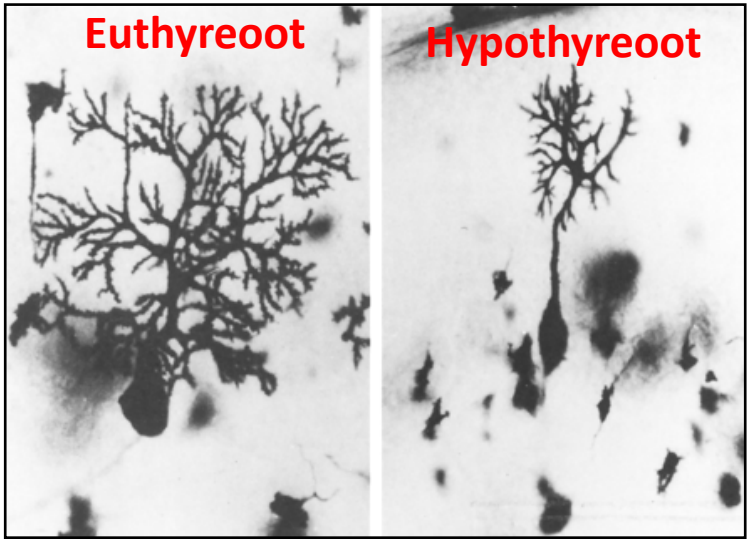
B TSH & FT4 bepalen

C TSH & FT4 & TSH-R antistoffen bepalen

D Verwijzen internist-endocrinoloog

E Ophogen levothyroxine

Zwangerschap – hypothyreoïdie



Wat is het probleem?

Kind

hersenontwikkeling

Test	Children of Treated Women with Hypothyroidism (N=14)	P Value†	Children of Untreated Women with Hypothyroidism‡ (N=48)	P Value§	Control Children (N=124)
Intelligence					
WISC-III full-scale IQ score	111	0.20	100	0.005	107
WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)	0	0.90	19	0.007	5

Oppenheimer, Endocr Rev 1997; Haddow, NEJM 1999

Zwangerschap – hypothyreoïdie

Wat is het probleem?

Kind

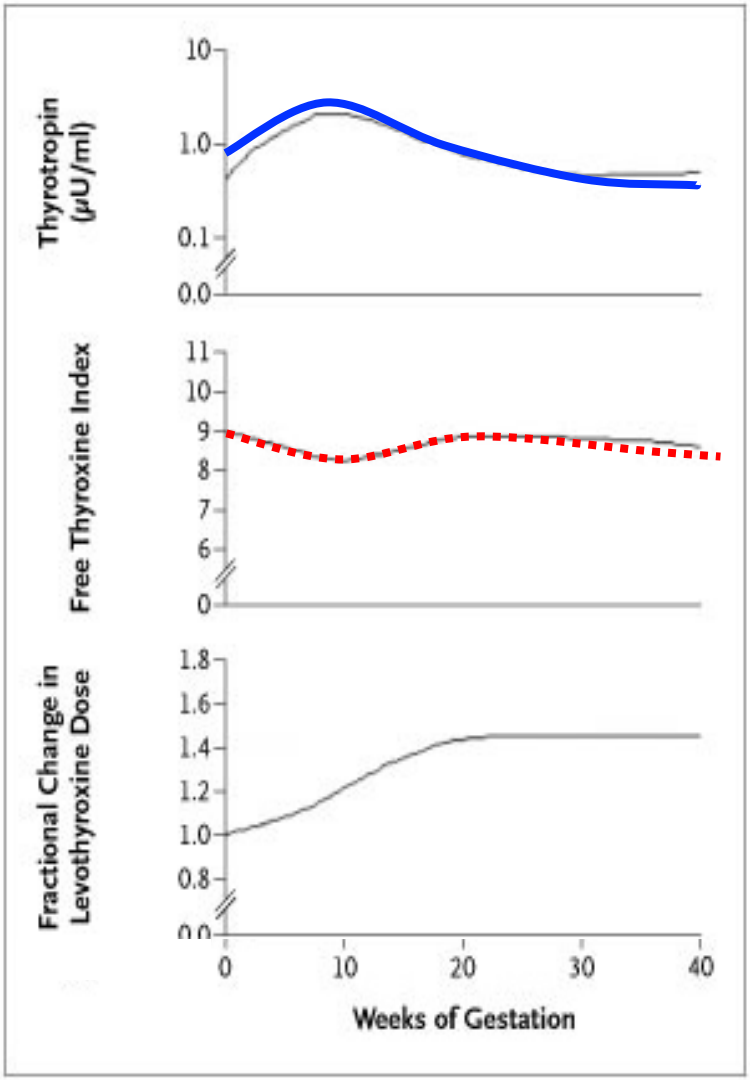
hersenontwikkeling

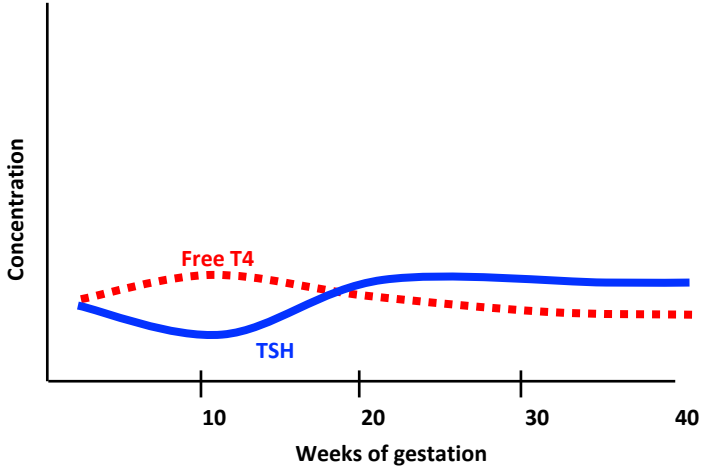
Moeder

Zwangerschapscomplicaties

(miskraam, pre-eclampsie …)

Zwangerschap – schildklierfysiologie





Ophogen levothyroxine met 25 – 50 % bij positieve zwangerschapstest

Alexander, NEJM 2004

Zwangerschap – hypothyreoïdie

Wat is het target TSH?

NHG
Streef TSH 1 – 2 mU/L

NIV
Streef TSH binnen normaalwaarden (0,4 - 4 mU/L)

ATA
Streef TSH onderste helft normaalwaarden

Zwangerschap – hypothyreoïdie

Ophogen LT4 met 25 – 50 % bij positieve zwangerschapstest

Streef TSH binnen normaalwaarden (onderste helft)

Controleer elke 4 wkn tot halverwege; daarna elke 6 wkn

Na bevalling: terug pre-zwangerschapsdosis + controle na 6 wkn

Casus 6: schildkliernodus – en nu?

Expectatief ?

Echo?

Bloedonderzoek?

Paracetamol?

Verwijzing?

Schildkliernodus - differentiaal diagnose

	Incidentie
Niet-functioneel	
Adenoom	
Cyste	
Dominante nodus in multinodulair struma	95%
Overige (inflammatoir)	
Maligniteit (carcinoom; lymfoom, metastase)	
Functioneel	
Autonome (‘hete’) nodus	5%

Schildkliernodus - differentiaal diagnose

	Incidentie
Niet-functioneel	
Adenoom	
Cyste	
Dominante nodus in multinodulair struma	95%
Overige (inflammatoir)	
Maligniteit (carcinoom; lymfoom, metastase)	
Functioneel	
Autonome (‘hete’) nodus	5%

Anamnese & LO

Anamnese

Familie

Bestraling hals

Heesheid

Thyreotoxische symptomen

LO

Schildklier: diffuus vergroot *vs* solitaire nodus *vs* MNS

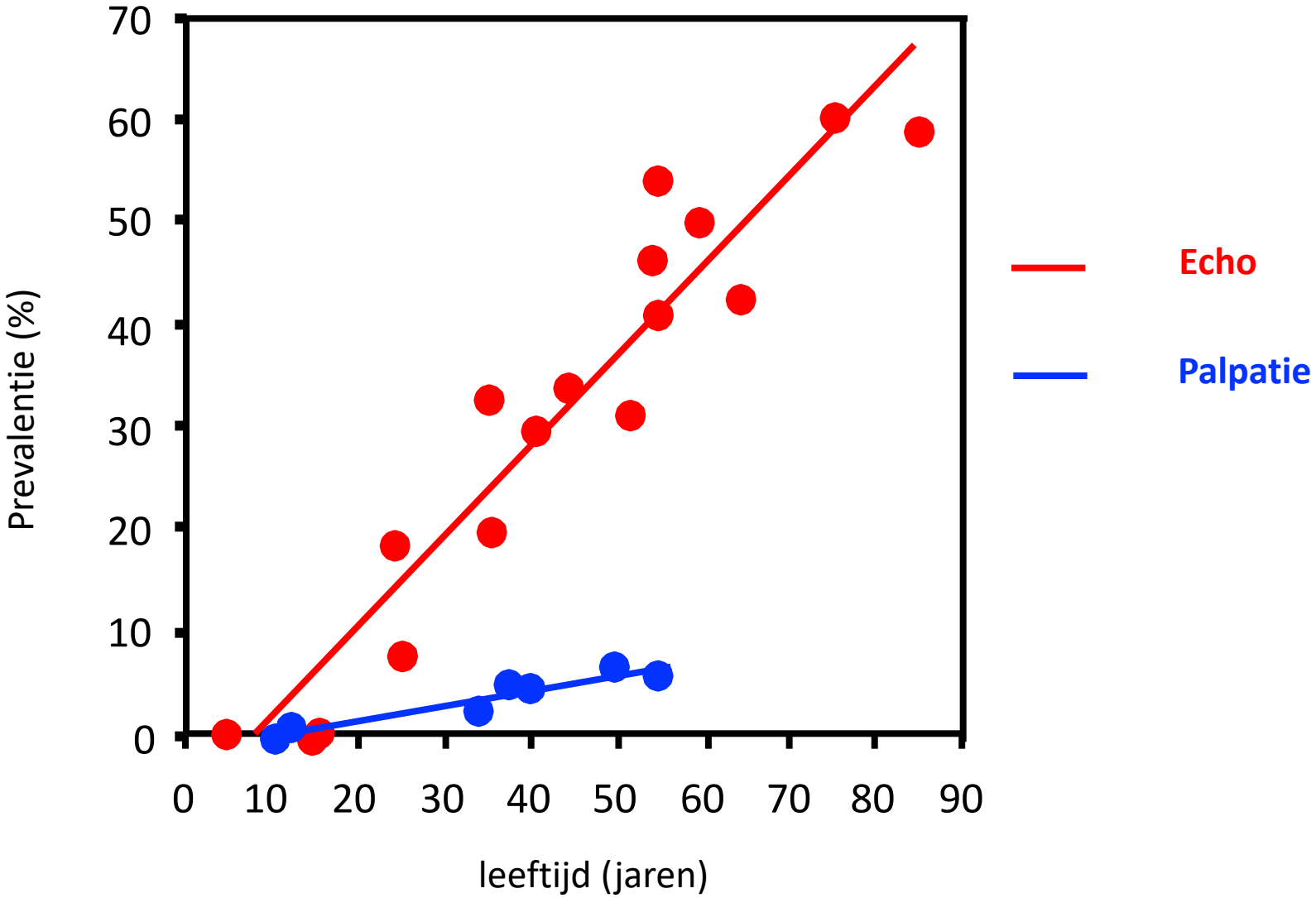
Fixatie

Lymfeklieren: aan/afwezig

Kenmerken – voorspellende waarde

kenmerk	sensitiviteit	specificiteit	LRpos	odds ratio
fixatie	12.8%	98.5%	**8.3**	**9.4**
lymfklier	16.1%	97.9%	**7.8**	**9.1**
heesheid	16.6%	92.8%	2.3	2.6
leeftijd >60jr	25.5%	87.9%	2.1	2.5
nodus >4cm	40.3%	86.4%	1.8	2.4
vast-hard	25.9%	85.9%	1.8	2.1
man	21.5%	88.5%	1.9	2.1
snelle groei	10.7%	94.5%	1.9	2.1
leeftijd <20jr	6.2%	95.7%	1.4	1.5
solitaire nodus	83.1%	36.7%	1.1	1.5

Nodulaire afwijkingen - echografie *versus* palpatie



Mazzaferri, N Engl J Med 1993

Analyse - wie?

Palpabele nodus: ALTIJD

Solitair

In multinodulair struma

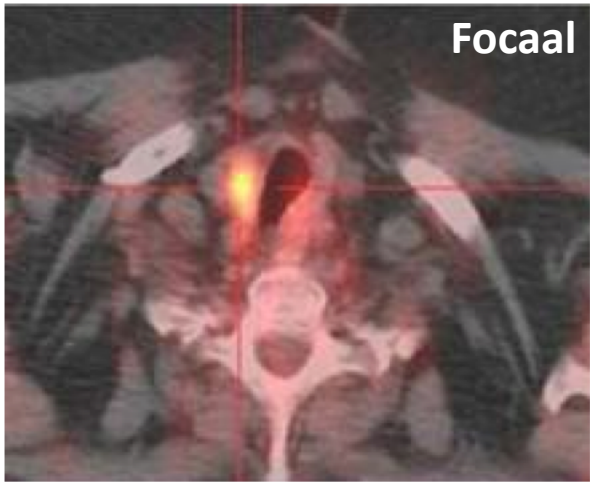
Incidentaloom

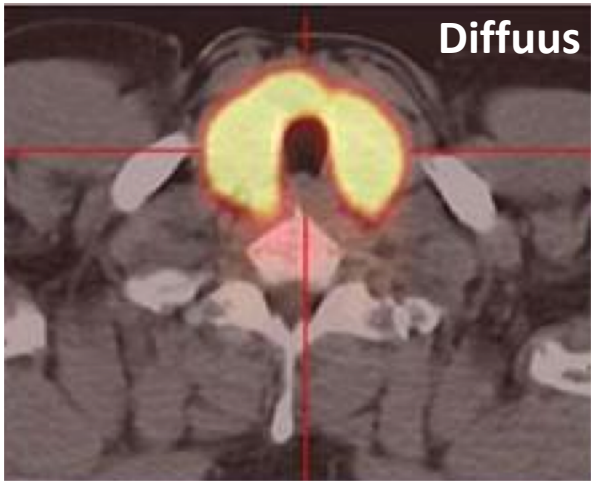
CT en MRI: **nee**, tenzij

FDG-PET: **ja**

Focaal ~ 30% maligniteit

Diffuus ~ 50% Hashimoto's





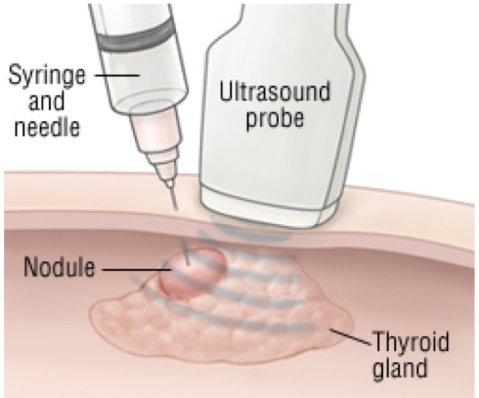
Analyse - wie?

Nederland: ZEER terughoudend

Incidentaloom CT en MRI: nee, tenzij; FDG-PET: ja, mits

Palpabele nodus: vervolgonderzoek

TSH



Echo + Fine Needle Aspiration (FNA)

Aanvullend onderzoek - laboratorium

TSH

Aanvullend onderzoek – lab & imaging

TSH

verlaagd → TSH-R Ab

normaal → Echo + FNA

aanwezig → M. Graves

afwezig → Scintigrafie

Warm	Geen opname	Gemengd	Hete nodus
Normaal/ M. Graves	Thyreoiditis	Multinodulair struma	Autonome 'toxische' nodus

Aanvullend onderzoek - echografie

Afgrensbaarheid (regulair, irregulair)

Microcalcificaties

Echogeniciteit

Compositie

Vascularisatie

Halo rond nodus

Vorm (''taller than wide'')

Lymfeklieren

TiRADS - Thyroid Imaging Reporting and Data System

ACR TI-RADS

COMPOSITION (Choose 1)	
Cystic or almost completely cystic	0 points
Spongiform	0 points
Mixed cystic and solid	1 point
Solid or almost completely solid	2 points

ECHOGENICITY (Choose 1)	
Anechoic	0 points
Hyperechoic or isoechoic	1 point
Hypoechoic	2 points
Very hypoechoic	3 points

SHAPE (Choose 1)	
Wider-than-tall	0 points
Taller-than-wide	3 points

MARGIN (Choose 1)	
Smooth	0 points
Ill-defined	0 points
Lobulated or irregular	2 points
Extra-thyroidal extension	3 points

ECHOGENIC FOCI (Choose All That Apply)	
None or large comet-tail artifacts	0 points
Macrocalcifications	1 point
Peripheral (rim) calcifications	2 points
Punctate echogenic foci	3 points

Add Points From All Categories to Determine TI-RADS Level

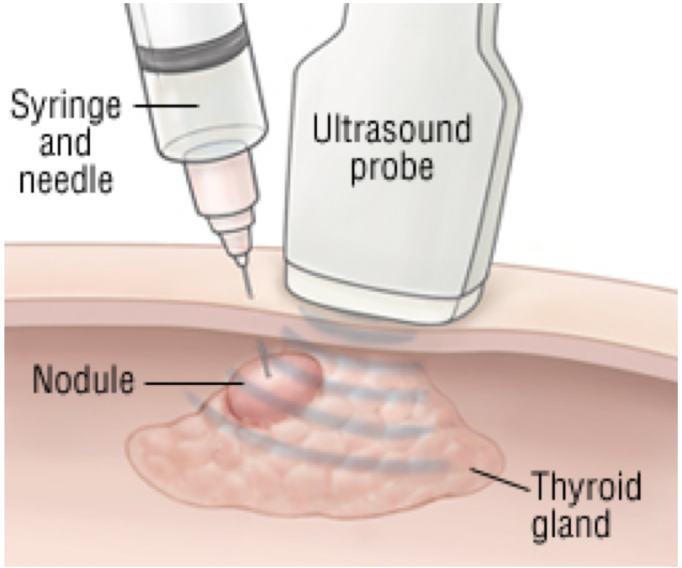
0 Points	2 Points	3 Points	4 to 6 Points	7 Points or More
TR1 Benign	**TR2** Not Suspicious	**TR3** Mildly Suspicious	**TR4** Moderately Suspicious	**TR5** Highly Suspicious
No FNA	No FNA	FNA if ≥ 2.5 cm Follow if ≥ 1.5 cm	FNA if ≥ 1.5 cm Follow if ≥ 1 cm	FNA if ≥ 1 cm Follow if ≥ 0.5 cm*

COMPOSITION	ECHOGENICITY	SHAPE	MARGIN	ECHOGENIC FOCI
Spongiform: Composed predominantly (>50%) of small cystic spaces. Do not add further points for other categories. *Mixed cystic and solid:* Assign points for predominant solid component. Assign 2 points if composition cannot be determined because of calcification.	*Anechoic:* Applies to cystic or almost completely cystic nodules. *Hyperechoic/isoechoic/hypoechoic:* Compared to adjacent parenchyma. *Very hypoechoic:* More hypoechoic than strap muscles. Assign 1 point if echogenicity cannot be determined.	*Taller-than-wide:* Should be assessed on a transverse image with measurements parallel to sound beam for height and perpendicular to sound beam for width. This can usually be assessed by visual inspection.	*Lobulated:* Protrusions into adjacent tissue. *Irregular:* Jagged, spiculated, or sharp angles. *Extrathyroidal extension:* Obvious invasion = malignancy. Assign 0 points if margin cannot be determined.	*Large comet-tail artifacts:* V-shaped, >1 mm, in cystic components. *Macrocalcifications:* Cause acoustic shadowing. *Peripheral:* Complete or incomplete along margin. *Punctate echogenic foci:* May have small comet-tail artifacts.

*Refer to discussion of papillary microcarcinomas for 5-9 mm TR5 nodules.

American College of Radiology

Aanvullend onderzoek - FNA



Fine Needle Aspiration (FNA)

Nederlandse richtlijn 2014: > 1 cm (tenzij volstrekt cysteus)

BTA 2014 echografische kenmerken

ATA 2016 echografische kenmerken & grootte

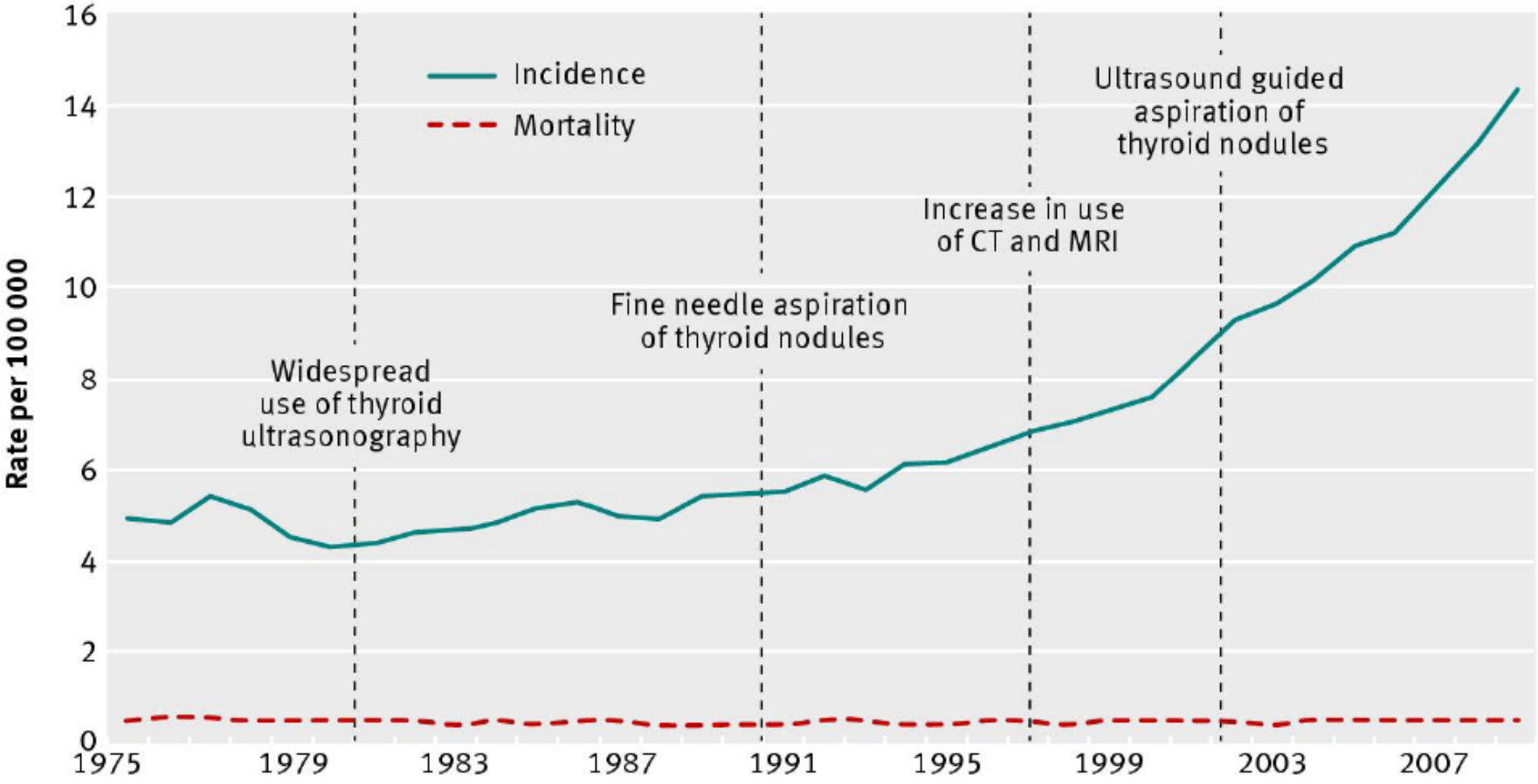
AMERICAN THYROID ASSOCIATION
FOUNDED 1923

FNA – Bethesda classificatie

Classi-ficatie	Categorie	Risico op maligniteit (%)	Beleid
I	Niet-diagnostisch	1-4	Herhaal FNA
II	Benigne	0-3	Klinische follow-up
III	Atypie of folliculaire lesie van onzekere betekenis	5-15	Herhaal FNA
IV	Folliculaire neoplasie	15-30	Diagnostische hemithyreoidectomie
V	Verdacht voor maligniteit	60-75	Diagnostische hemithyreoidectomie (soms totale)
VI	Maligniteit	97-99	Totale thyroidectomie

Jo Am J Clin Pathol 2010

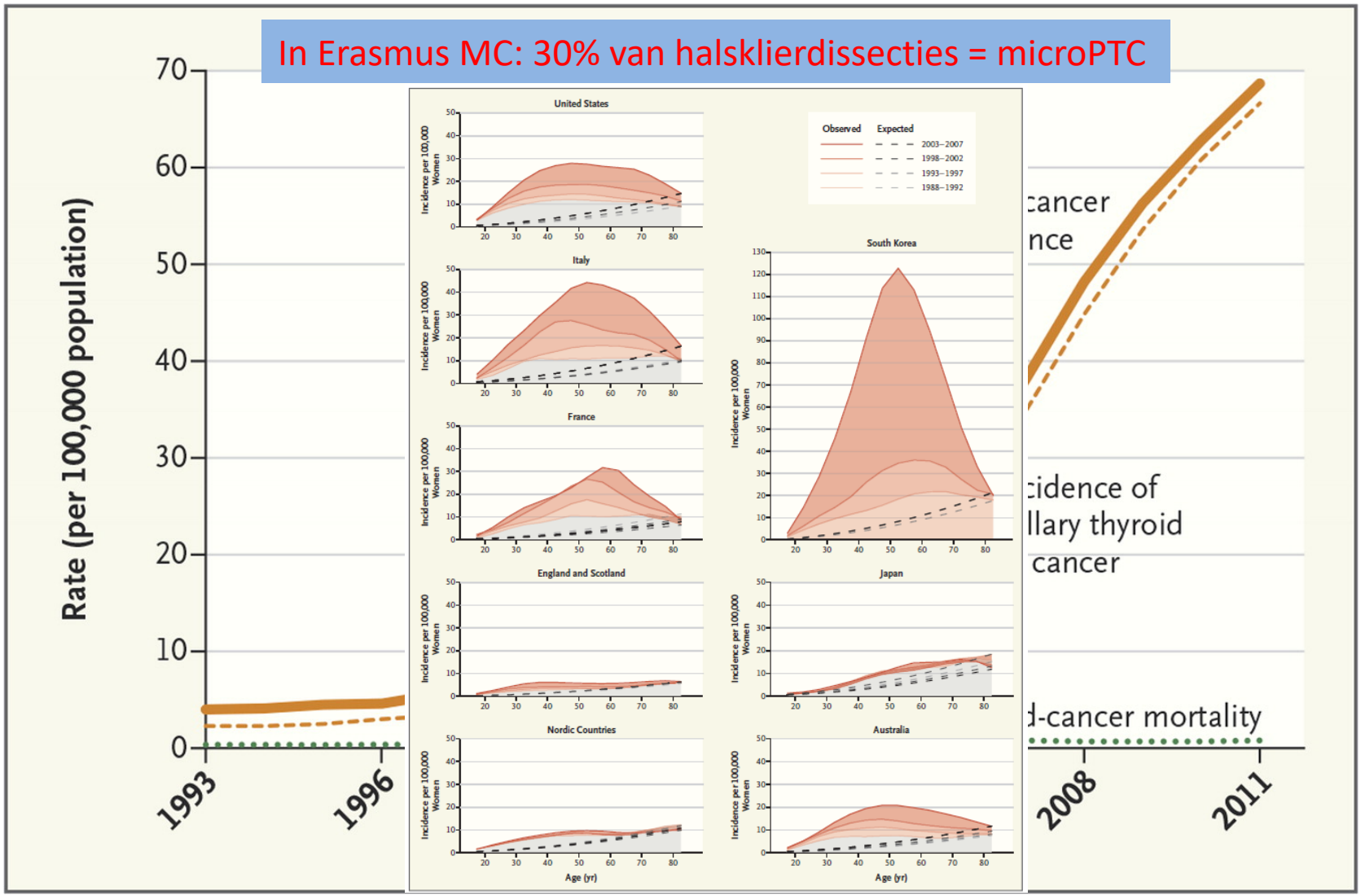
Overdiagnostiek



Brito, BMJ 2013

Overdiagnostiek – Zuid Korea

In Erasmus MC: 30% van halsklierdissecties = microPTC

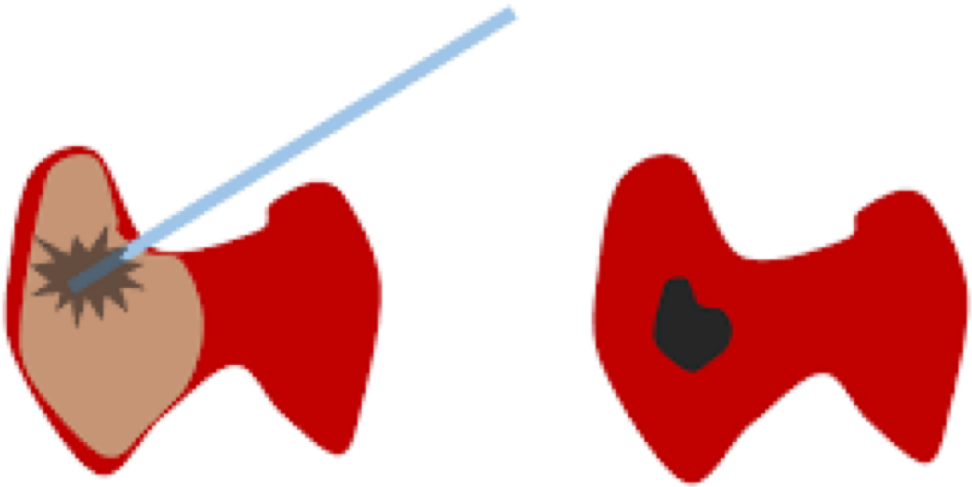


Ahn HS, NEJM 2014; Vaccarella, NEJM 2016

Benigne nodus – mechanische klachten

Hemithyreoïdie

Radiofrequente ablatie (RFA)



Multinodulair struma

Strumectomie

Radioactief jodium (I131)

Casus 7

Vrouw, 32 jaar

Afvallen, hartkloppingen

TSH	0.4 – 4.3 mU/L	< 0.01

Wat gaat er door uw hoofd?

A. Niets
B. Thyreotoxicose
C. Fysiologisch
D. Hypothyreoidie (Hashimoto)

Casus 7

Vrouw, 32 jaar

Afvallen, hartkloppingen

TSH	0.4 – 4.3 mU/L	< 0.01

Wat gaat er door uw hoofd?

A. Niets
B. **Thyreotoxicose**
C. Fysiologisch
D. Hypothyreoidie (Hashimoto)

Oorzaken thyreotoxicose

M. Graves

Thyreoiditis

Hete nodus

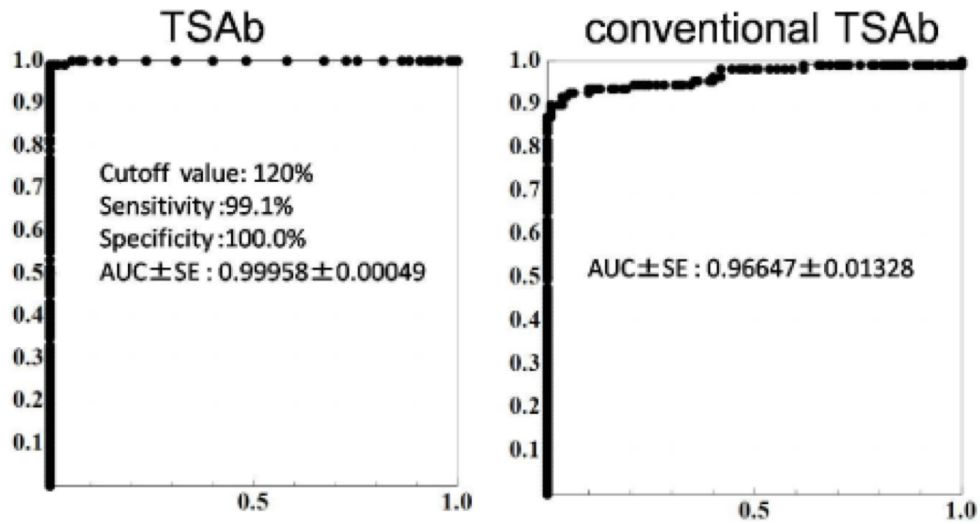
Multinodulair struma

Factitia

TSHoma

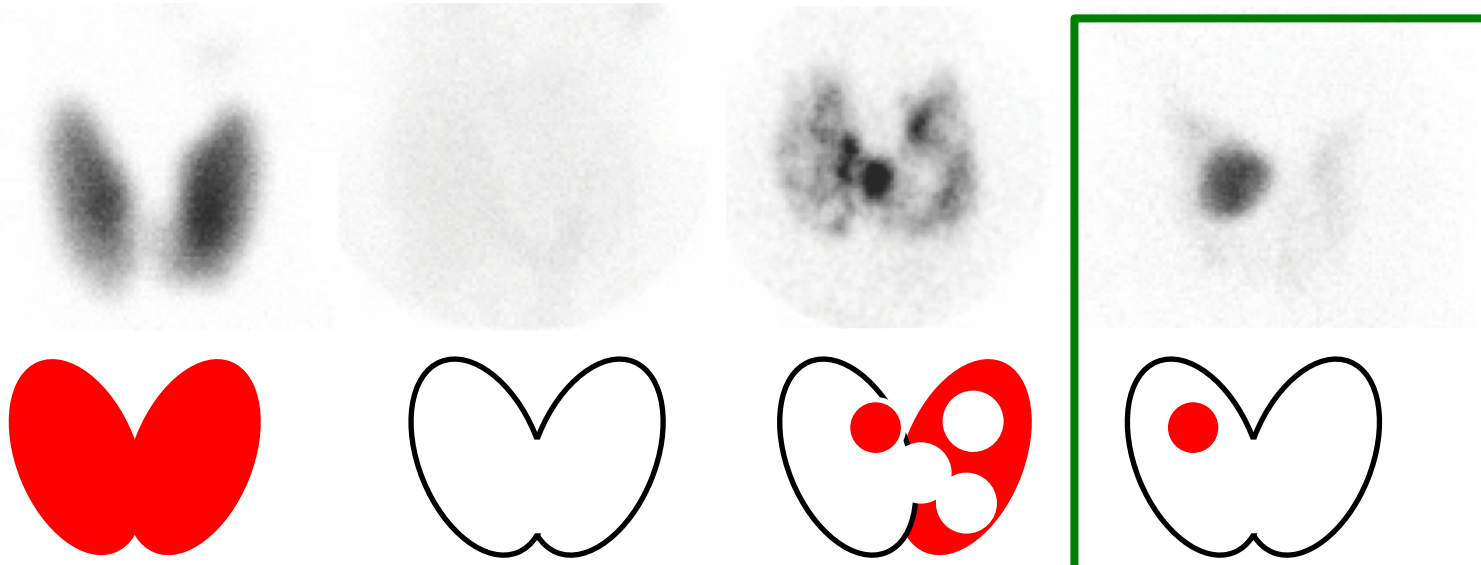
Struma ovarii

Diagnostische tools



Lab TSH-R Ab's

123-I scintigrafie



Warm

Geen opname

Gemengd

Hete nodus

Behandeling
I131 therapie

Normaal/ M. Graves

Thyreoiditis

Multinodulair struma

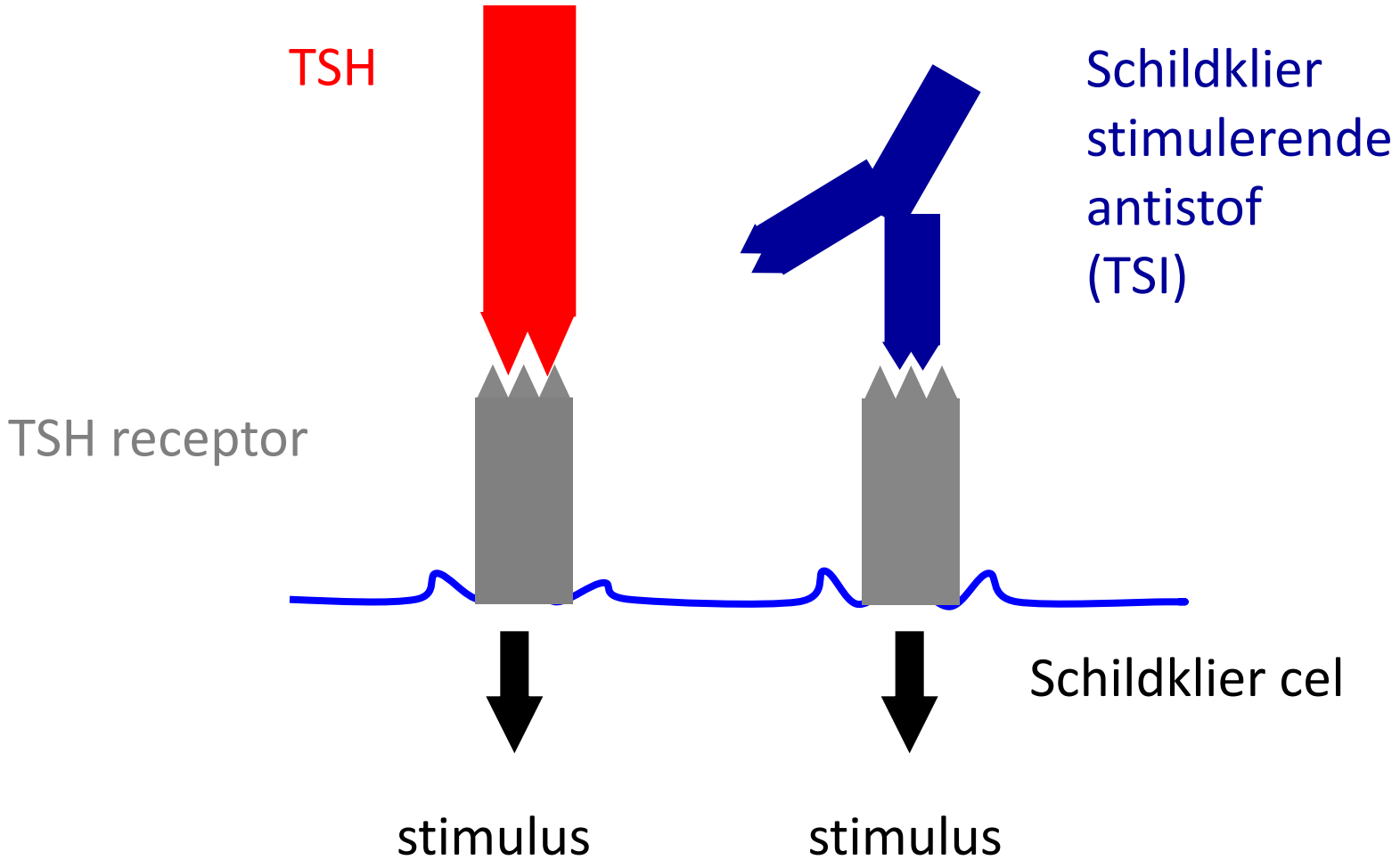
Autonome 'toxische' nodus

Casus 7

		T = 0
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	< 0.03
FT4	11 – 25 pmol/L	67
T3	1.4 – 2.5 nmol/L	7
TSH-R Ab's	< 1 IU/L	25

Suggesties voor behandeling?

M. Graves - etiologie



M. Graves - kliniek

Struma

Ophtalmopathie

Dermopathie

Behandeling hyperthyreoidie

Thyreostatica Strumazol (thiamazol) Propylthiouracil (PTU) (beta-blokkers)	**Mechanisme** Remmen schildklierhormoonsynthese door interferentie met het organificatieproces (de jodering van tyrosine in het thyroglobuline en de koppelingsreactie)
Radioactief jodium (I-131)	Vernietiging schildklierweefsel door beta-straling
Thyreoidectomie (kaliumjodide)	Verwijdering schildklier

Casus 7

2 weken later: patiente belt i.v.m. jeuk

Wat nu?

Thyreostatica – milde bijwerkingen

Rash/Pruritus

- 5%, self-limiting
- strumazol >> PTU
- dosis-afhankelijk
- antihistaminica

Veranderde smaak/reuk

Misselijk/diarree

Arthralgie

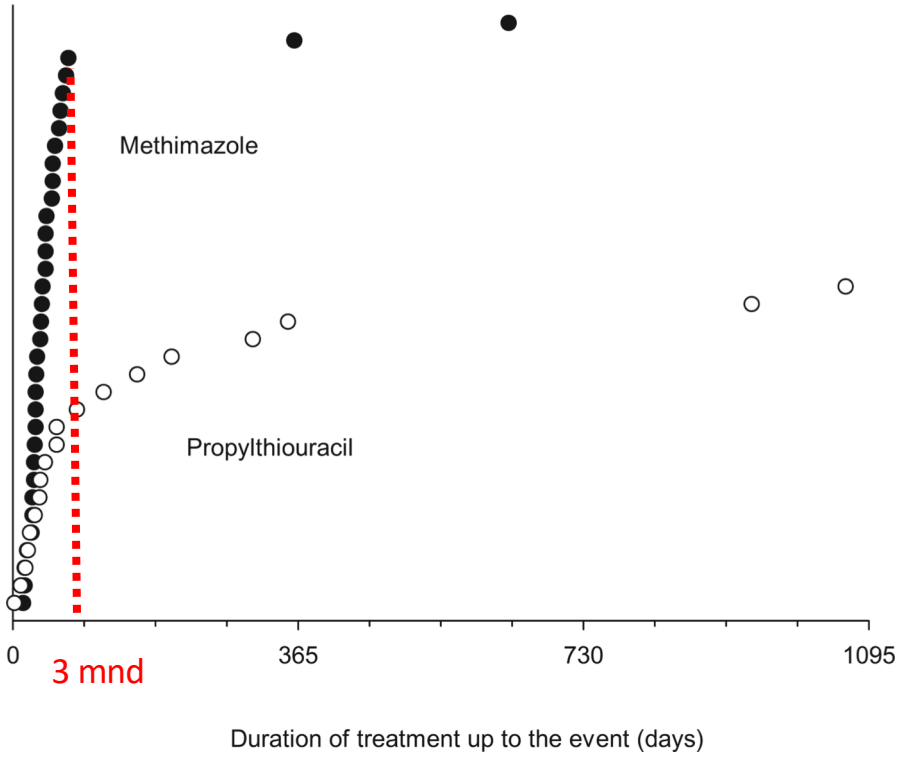
- 1 to 5% (hoge dosis)

Thyreostatica – ernstige bijwerkingen

Agranulocytose

1-5/1,000

Koorts (T > 38 C & keelpijn: check leuco's)



Mortaliteit agranulocytose ~ 4 - 10%

Leverfalen

PTU > Strumazol

(indicaties PTU: zwangerschap 1e trimester; intolerantie strumazol

Andersen JCEM 2016

Casus 7

Nieuwe uitslagen: reden om iets te doen?

		T = 0	3 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	< 0,03	< 0,03
FT4	11 – 25 pmol/L	67	18
T3	1.4 – 2.5 nmol/L	7	2.1
TSH-R Ab's	< 1 IU/L	25	

NHG

Controleer na 6 weken of het vrije T_4 normaal is;

het TSH hoeft niet te worden bepaald, deze is pas na 12 weken na aanvang van de behandeling genormaliseerd.[39)]

Herhaal de bepaling na 6 weken indien de vrije-T_4-waarde te hoog is.

Casus 7

Nieuwe uitslagen: reden om iets te doen?

		T = 0	3 wkn
TSH	0.4 – 4.3 mU/L	< 0,03	< 0,03
FT4	11 – 25 pmol/L	67	18
T3	1.4 – 2.5 nmol/L	7	2.1
TSH-R Ab's	< 1 IU/L	25	

T ½ T4 = 7 dagen

NHG

Controleer na ~~6~~ **3** weken of het vrije T_4 normaal is;

het TSH ~~**hoeft niet te**~~ **moet wel** worden bepaald, ~~deze is pas na 12 weken na aanvang van de behandeling genormaliseerd.[39)]~~

Herhaal de bepaling na ~~6~~ **3** weken indien de vrije-T_4-waarde te hoog is.

Praktische tips

Block and replace

Bijstarten Thyrax als FT4 in normale gebied zit!!

TSH < upper range: voorkom Graves orbitopathie

Duur: 12 – 18 maanden 50% relapse (meestal in 1e jaar)

Titratie-regimen

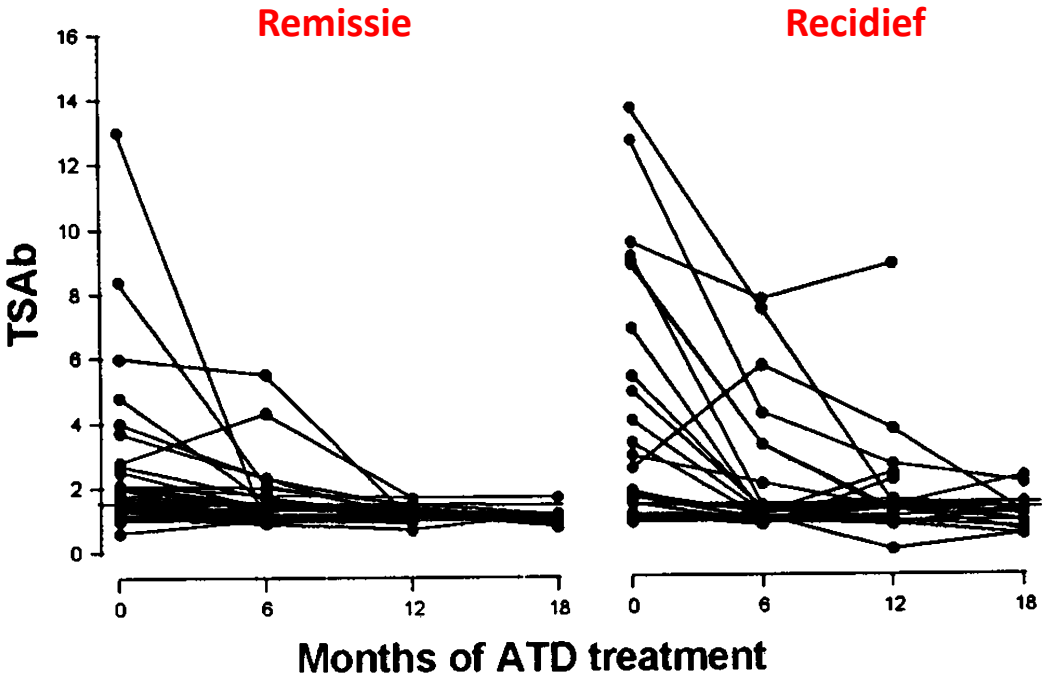
Wens pt

Zwangerschap

Borstvoeding

Ouderen

Meer controles

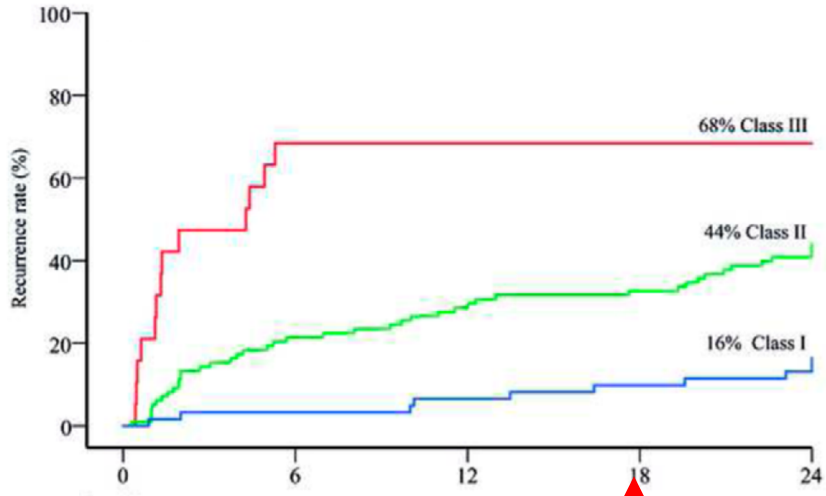


Michelangeli Thyroid 1998

Thyreostatica - recidiefkans

GREAT score

Age < 40 yr	0
Age > 40 yr	1
FT4 < 40 pmol/L	0
FT4 > 40 pmol/L	1
TSH-R < 6 U/L	0
TSH-R 6 - 20 U/L	1
TSH-R > 20 U/L	2
Struma 0 - I	0
Struma II - III	1



Great score →

Classification

0 - 1	I
2 - 3	II
4 - 6	III

Vos JCEM 2015

I-131 therapie

Praktisc

Stop Str

& hersta

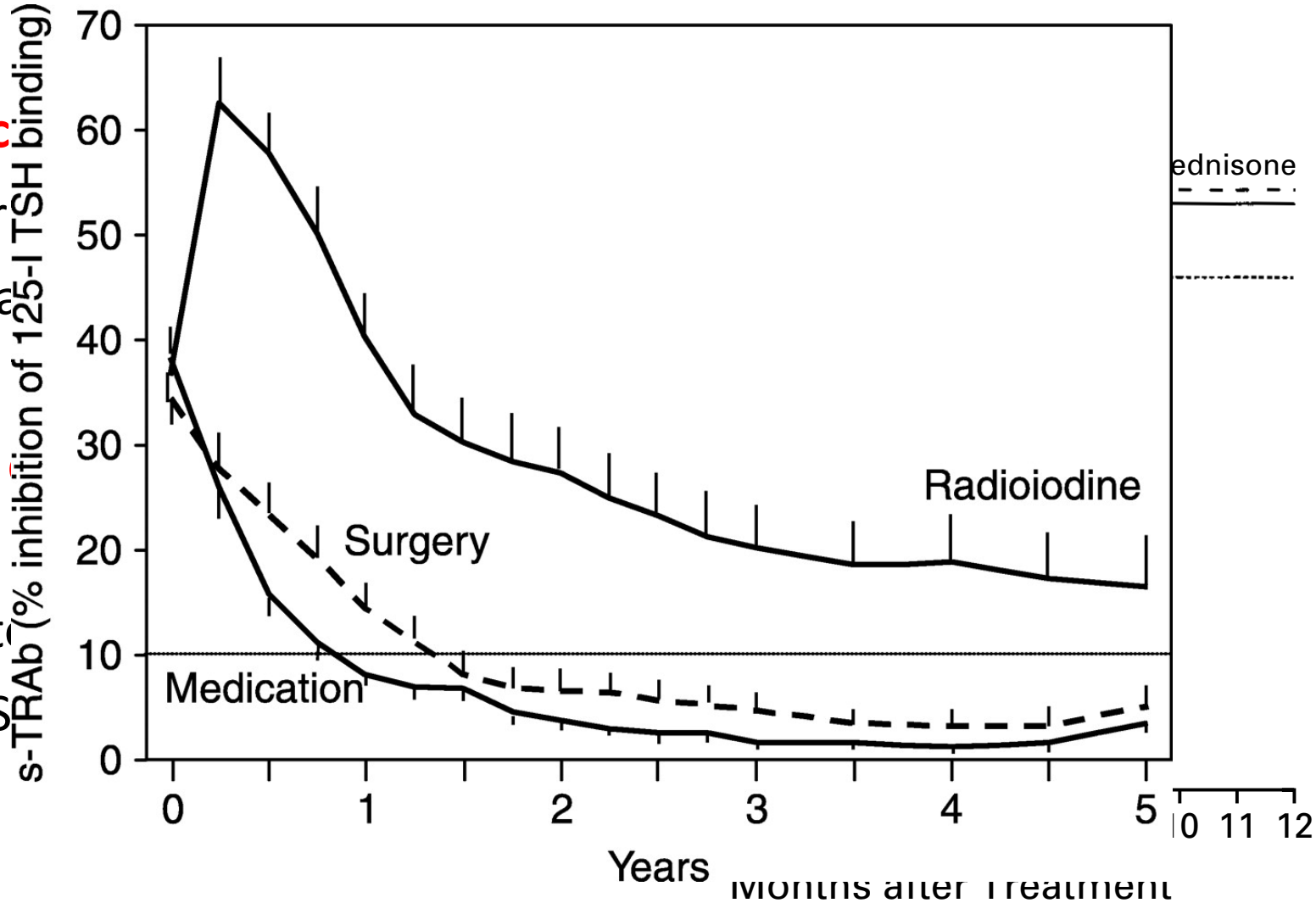
Steroid

Rokers

Thyreot

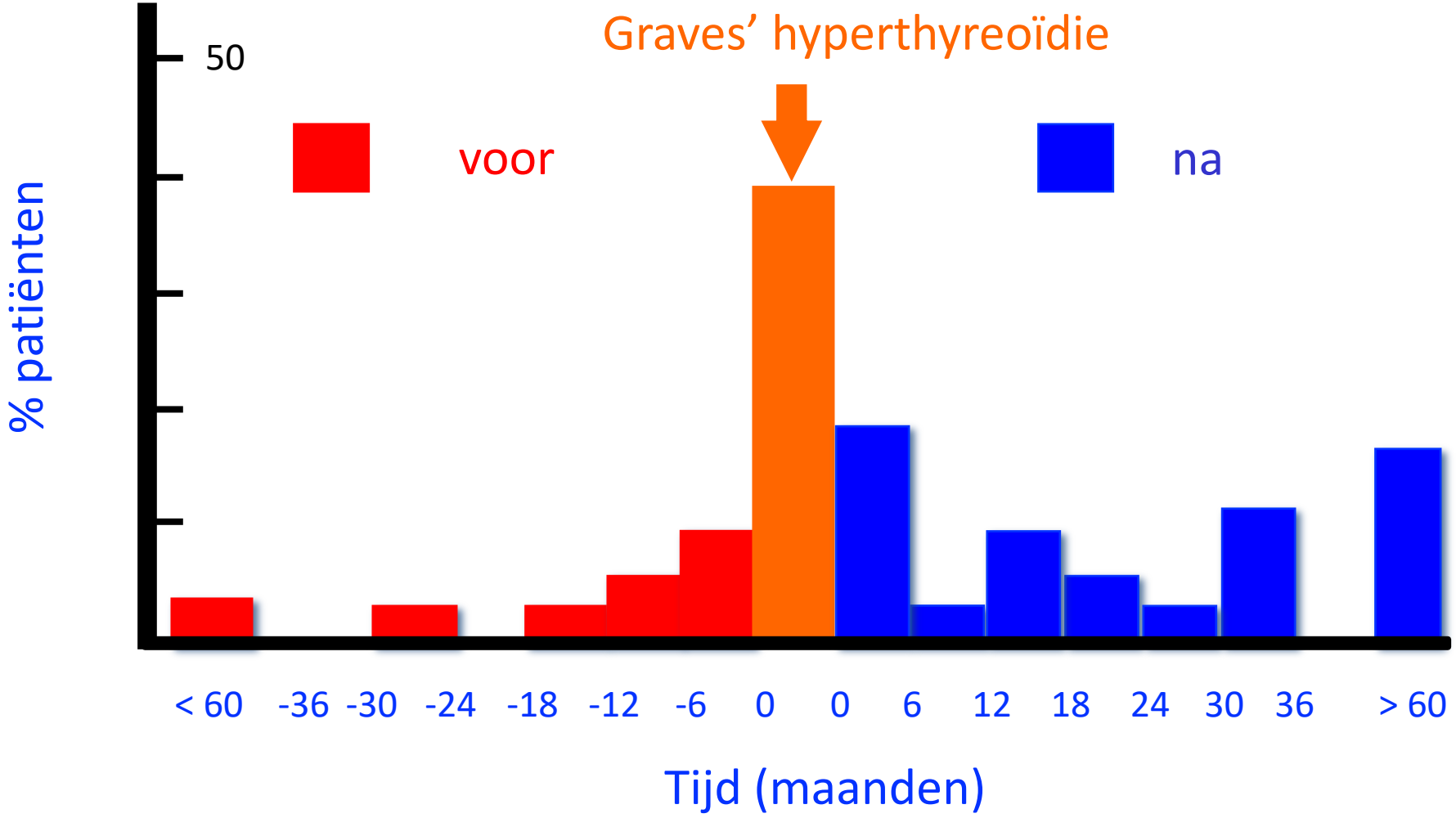
Hoge TS

GO



Bartelena NEJM 1998

Graves' orbitopathie



Burch et al., 1993

M. Graves orbitopathie – niet actief

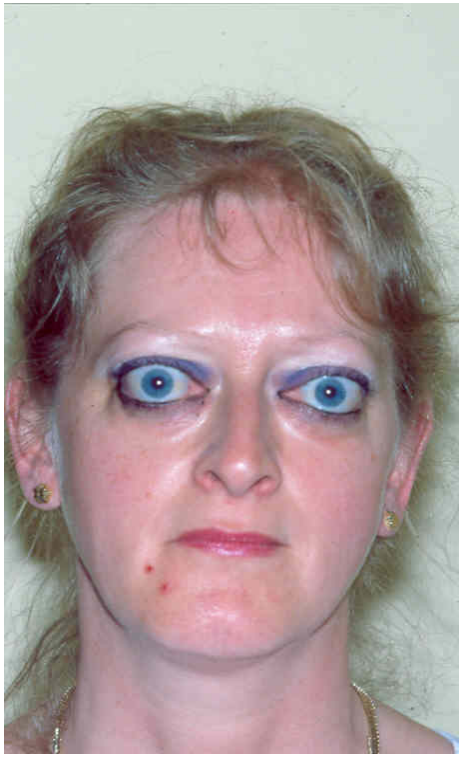
Uitgedoofde fase

Oedeem en roodheid verdwijnen

Zwelling en ooglid retractie kunnen afnemen

Exophthalmus persisteert, soms enige afname van 1-2 mm

Diplopie wordt vrijwel nooit minder



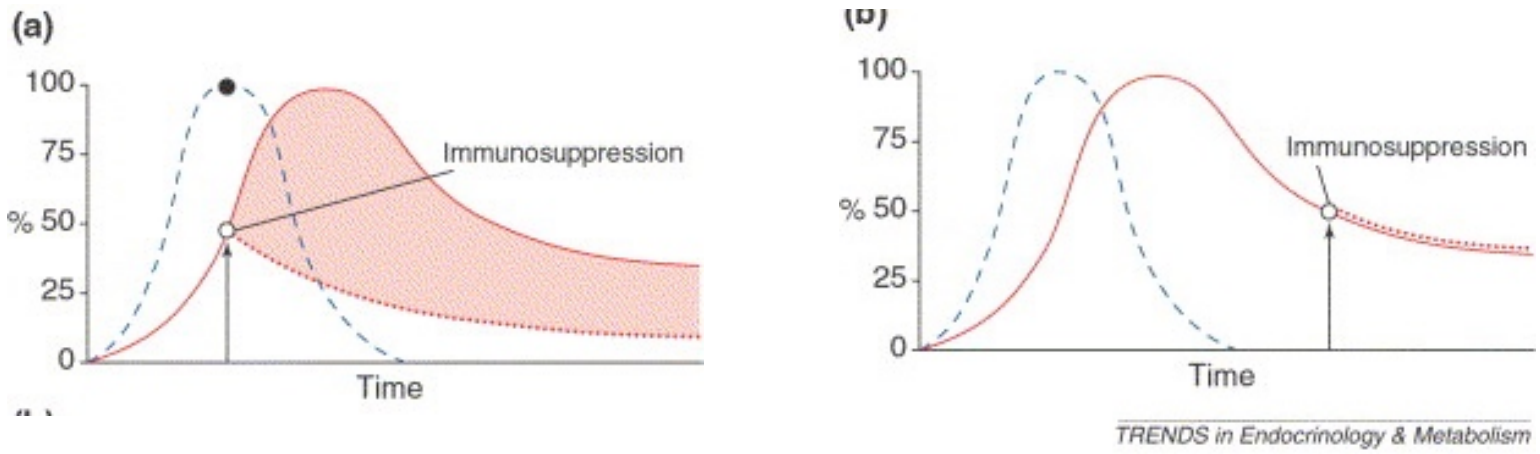
Graves orbitopathie

Risico	Maatregel
Roken	**Stop**
Thyreotoxicose	Behandel
TSH-R Ab's	Behandel
Hypothyreoidie	Thyroxine
RAI	Prednison

Graves orbitopathie - ernst & activiteit

ERNST
Mild
Matig - ernstig
Ernstig (DON)

ACTIVITEIT
Actief
Inactief



Graves orbitopathie - activiteit

CAS (Clinical Activity Score)

1. spontane retrobulbaire pijn
2. pijn bij opzij/naar boven/beneden kijken
3. roodheid van oogleden
4. roodheid van conjunctiva
5. zwelling van oogleden
6. zwelling van carunkel en/of plica
7. chemosis

Actief CAS ≥ 3

Graves orbitopathie - behandeling

ACTIEF

Altijd

Donkere zonnebril/kunsttranen

Euthyreoidie

Mild

Selenium 2 dd 100 mg

Matig-ernstig

Glucocorticoiden (12 wk schema)

Zeer ernstig

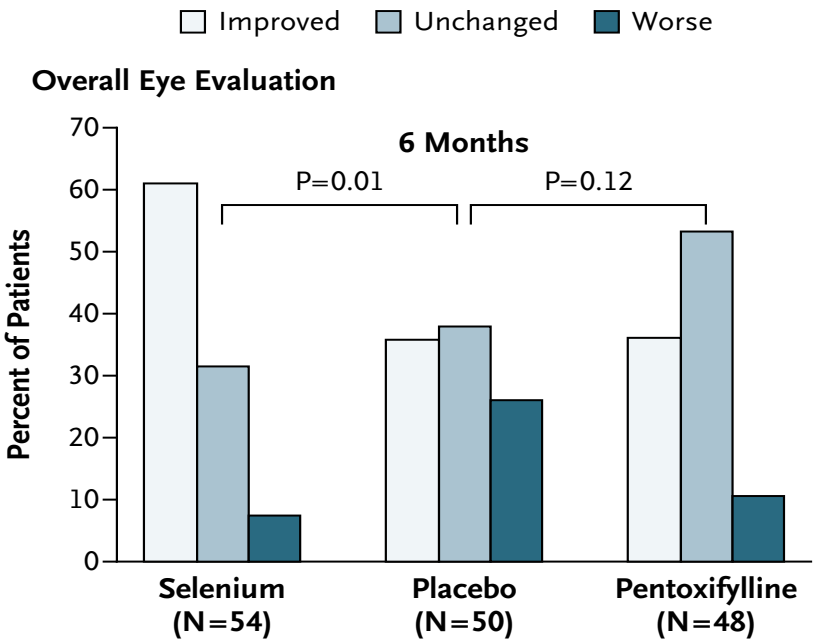
Spoed oogarts (decompressie?)

INACTIEF

Orbita decompressie

Oogspier

Ooglid



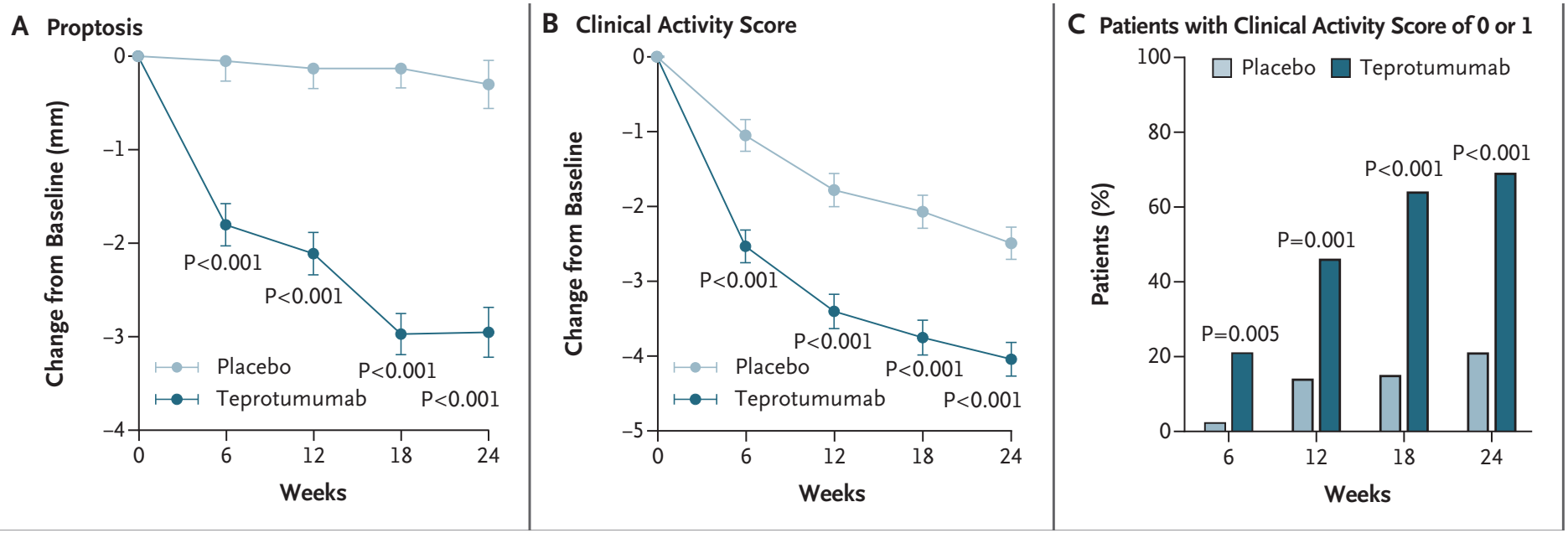
Marcocci NEJM 2011

Graves orbitopathie - behandeling

Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy

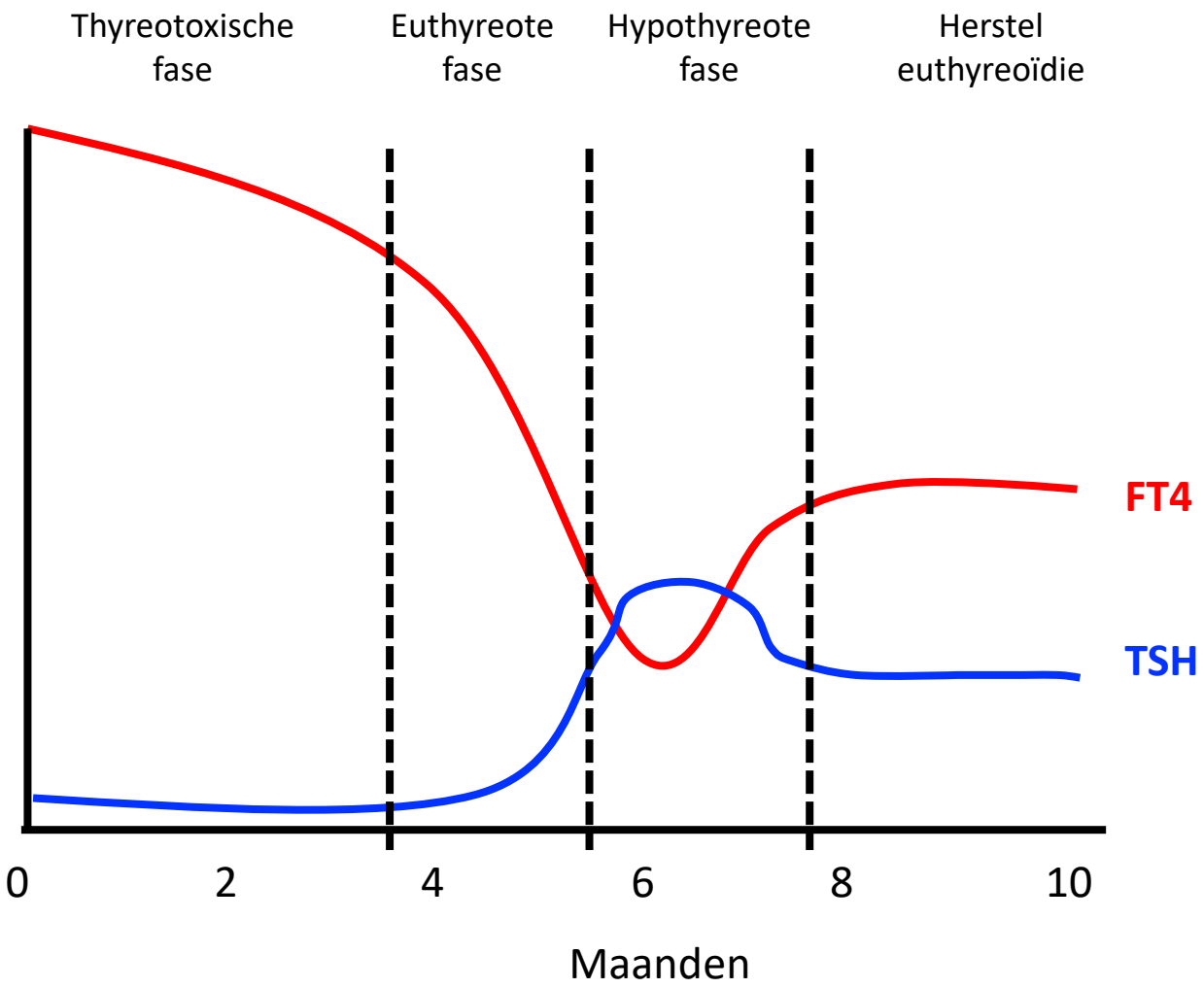
Terry J. Smith, M.D., George J. Kahaly, M.D., Ph.D., Daniel G. Ezra, M.D., James C. Fleming, M.D., Roger A. Dailey, M.D., Rosa A. Tang, M.D., Gerald J. Harris, M.D., Alessandro Antonelli, M.D., Mario Salvi, M.D., Robert A. Goldberg, M.D., James W. Gigantelli, M.D., Steven M. Couch, M.D., Erin M. Shriver, M.D., Brent R. Hayek, M.D., Eric M. Hink, M.D., Richard M. Woodward, Ph.D., Kathleen Gabriel, R.N., Guido Magni, M.D., Ph.D., and Raymond S. Douglas, M.D., Ph.D.

IGF1-R antibody



Smith NEJM 2017

Thyreoïditis - beloop



Thyreoïditis – viraal (De Quervain)

Etiologie

Viraal

Bevindingen

Pijnlijke schildkliervergroting

Koorts

Hoge bezinking bloed, verhoogd CRP

Aanvullend

I^{123} schildklierscintigrafie: geen opname

Behandeling

Spontaan herstel in weken – maanden

PCM/Diclofenac bij pijn

Thyreoïditis – postpartum

Incidentie ~5%

~70% kans op recidief bij 2e zwangerschap

Meestal < 3 mnd postpartum (tot 12 mnd)

DD M. Graves (TSH-R antibodies)

Permanente hypothyreoïdie 10-20%

(TSH > 30: zeer grote kans)

Thyreoïditis – behandeling

Thyreotoxische fase (mild)

Expectatief; betablokker

Check TSH elke 6 wkn

Hypothyreote fase

Overweeg levothyroxine bij symptomen of TSH > 10 mU/L

Afbouwen na 6 – 12 mnd

Jaarlijkse TSH check 10-50% hypothyreoïdie

Take home message - thyreotoxicose

M. Graves

block-and-replace of titratie

Bijstarten levothyroxine als FT4 in normale gebied

Voorkom TSH > referentiegebied

Stop roken!

Zwangerschap!

itis

schildkliercentrum@erasmusmc.nl
w.e.visser@erasmusmc.nl
Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam