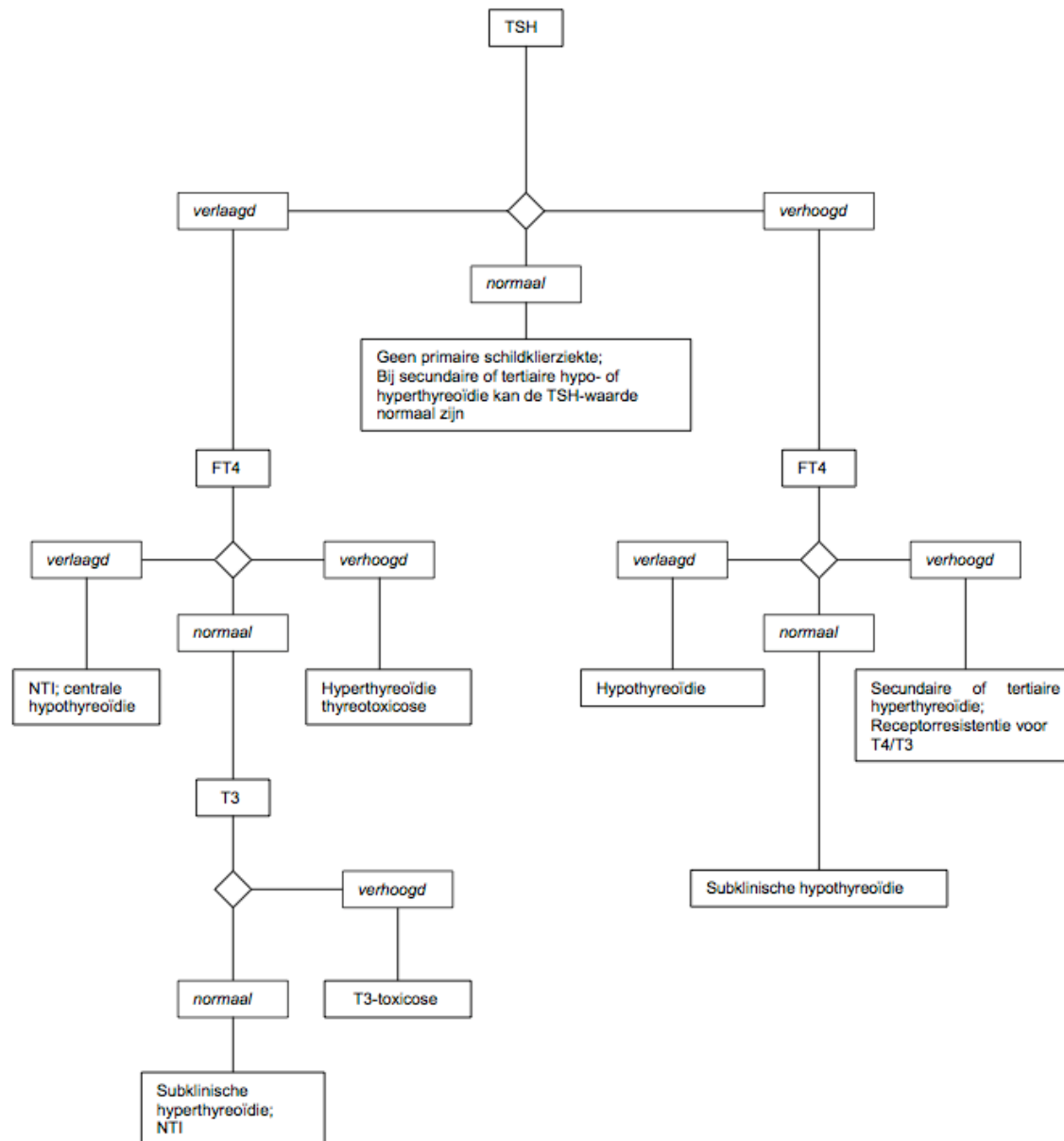


Schildklierfunctie stoornissen

Figuur 1. Interpretatie biochemische bepalingen van schildklierhormoonhuishouding



- **TSH is dé bepaling om een schildklierfunctiestoornis aan te tonen**
- **TSH: 0.03 mU/L** 

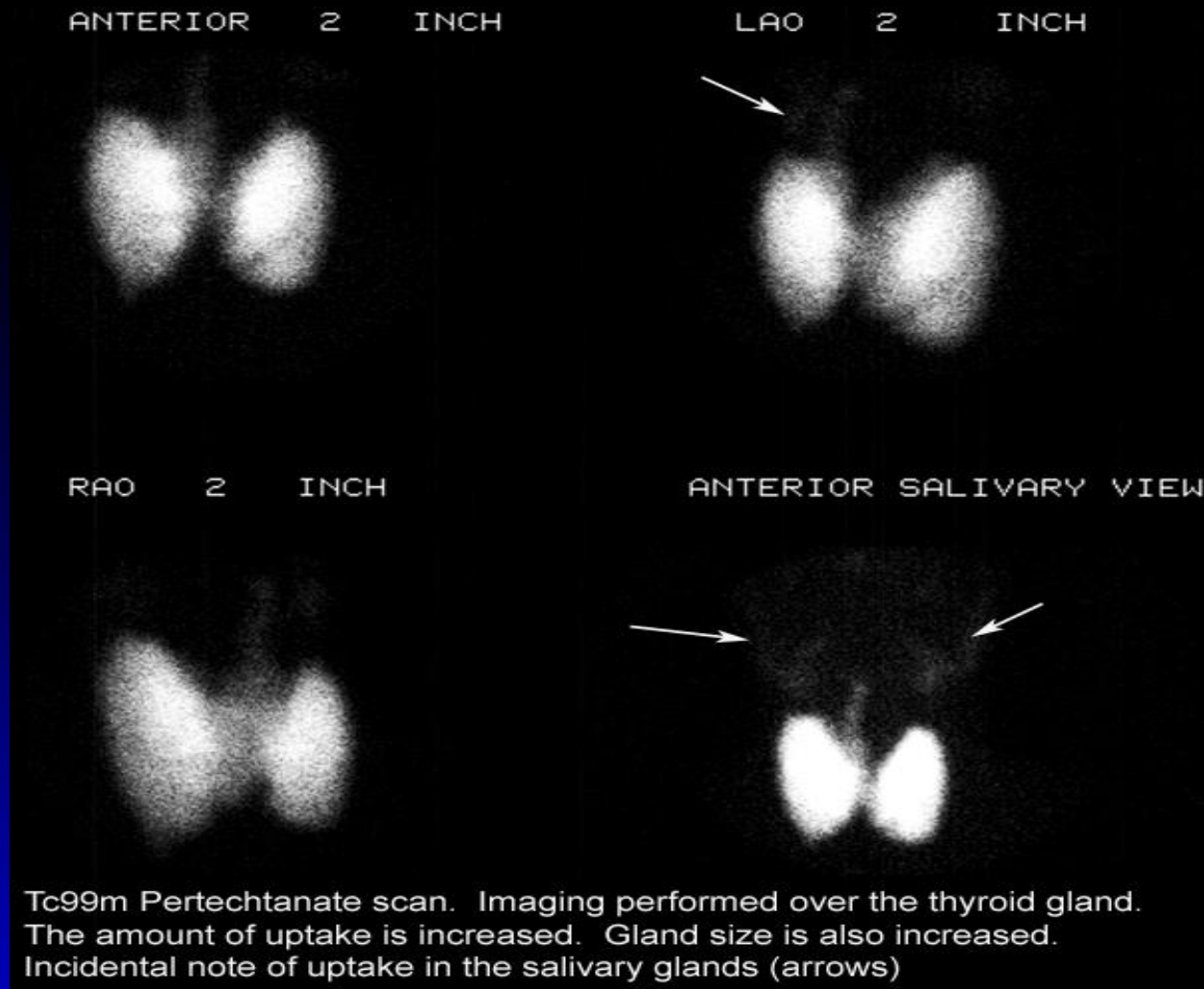
- Een bepaling van fT4 is pas aan de orde als een afwijkend TSH is aangetoond! NIET eerder.
- fT4: 66 pmol/L



D.D. thyrotoxicose

- **Hyperthyreoidie**
 - 1. diffuse hyperthyreoidie**
 - 2. nodulaire hyperthyreoidie (uni- of multinodulair)**
- **Destructie gemedieerde thyrotoxicose**





Een scintigram toont de oorzaak van de thyrotoxicose aan.

- **TPO Ab en TS-R Ab: positief**
- **In de context van een thyrotoxicose zijn positieve TSH-R-Ab's bewijzend voor een auto-immuun thyrotoxicose**



D.D. thyrotoxicose

- **Hyperthyreoidie**
 - 1. diffuse hyperthyreoidie**
 - 2. nodulaire hyperthyreoidie (uni- of multinodulair)**
- **Destructie gemedieerde thyrotoxicose**

Behandeling

M. Graves (doorgaans in de tweede lijn)

How to do it box 2.

Graves' disease: medical therapy of thyrotoxicosis.

- Methimazole starting dose 30 mg once daily (15;17;18).
- Check fT4 after 4-6 weeks, if in normal range add L-thyroxine full replacement dose.
- Adjust L-thyroxine dose on the basis of thyroid function test results every 6-8 weeks. If test on 2 consecutive visits stable check thyroid function every 3 months.
- Stop methimazole and L-thyroxine after 12-18 months (19-22).

fT4 denotes: free thyroxine

Behandeling

Toxisch multinodulair struma

- In elderly patients and in those with a cardiovascular history pretreat until euthyroidism is achieved.
- Stop methimazole 3 to 5 days and PTU at least 15 days prior to radioactive iodine treatment (24-28).
- In case of post-I¹³¹ hypothyroidism stop thyroxine 6 months after starting in order to diagnose transient post-I¹³¹ hypothyroidism (32).

How to do it box 11

Treatment of primary hypothyroidism

- Young and healthy patients: L-thyroxine full dose substitution: 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for autoimmune hypothyroidism and about 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after (near) total thyroidectomy
- Elderly (arbitrarily defined as >60 years) patients and those with cardiovascular morbidity: titrate more slowly: 25-50 μg starting dose
- Dose adjustments based on TSH every 4-6 weeks, aim for TSH in normal range
- When stable check TSH once yearly
- In case of persistent symptoms titrate TSH to low normal levels, exclude diseases that are associated with autoimmune hypothyroidism





Leerdoelen

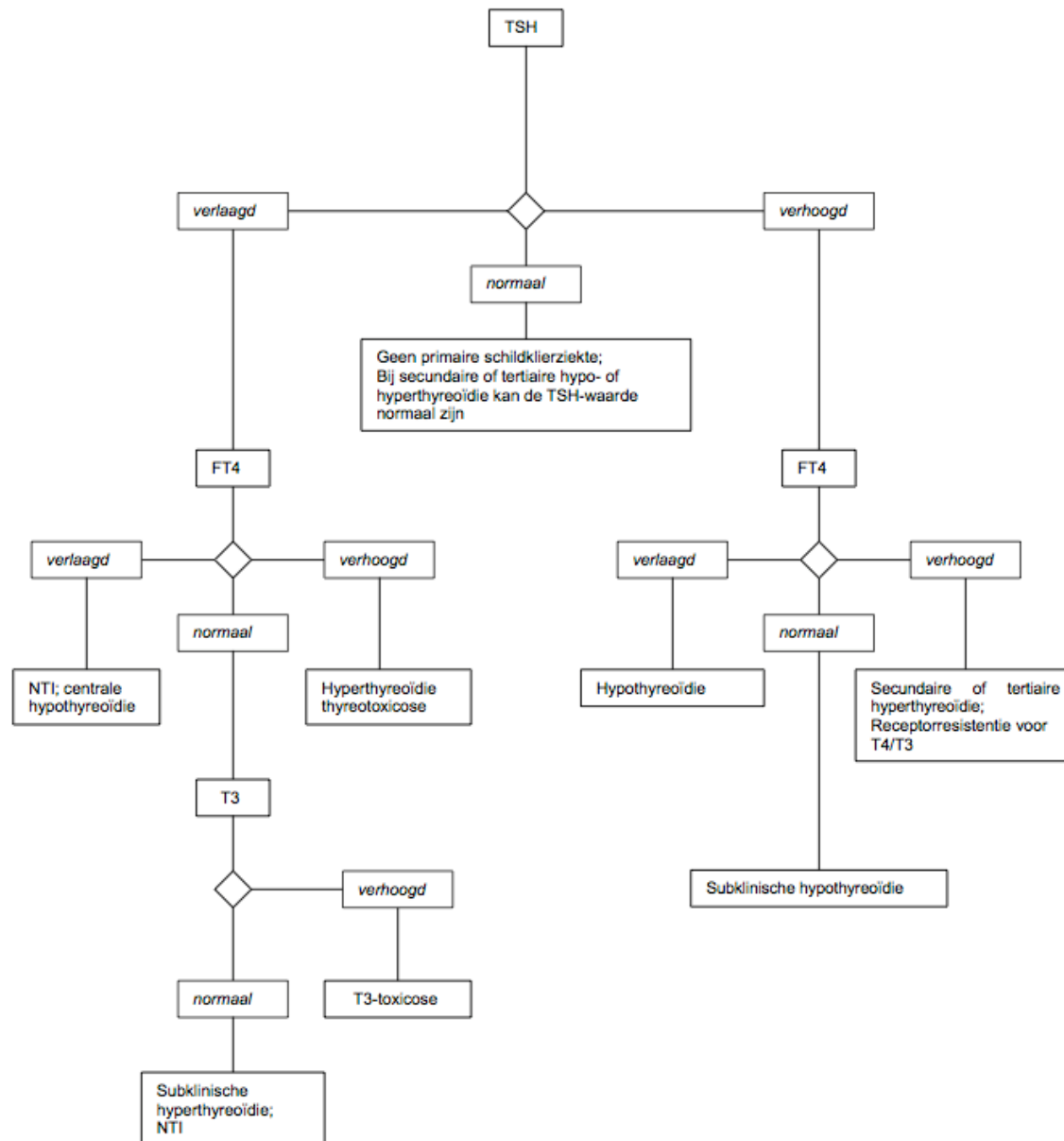
**Snellere en effectievere herkenning en
adequate behandeling van patienten
met schildklierfunctiestoornissen**

Toetsvragen

- **Wat is de eerste lab bepaling bij vermoeden van een schildklierfunctiestoornis?**
- **Bij welke TSH grenswaarde is het redelijk om een subklinische hypothyreoidie te behandelen**
- **Bij een subklinische hypothyreoidie is het TSH ____ en het fT4 ____?**
- **Welk advies geeft u aan een vrouw die goed gesubstitueerd is met LT4 en die zwanger blijkt te zijn?**
- **Welke aandoeningen komen vaker voor bij patienten met autoimmuun schildklierziekten?**



Figuur 1. Interpretatie biochemische bepalingen van schildklierhormoonhuishouding



- **NTI: non-thyroidal illness=euthyroid sick syndrome:**

Bij ernstige ziekte kunnen de schildklierhormoon waarden (T3, T4, TSH) afwijkend zijn terwijl de patient euthyreoot is (TSH is doorgaans normaal).

- **1. Thyrotoxicose I**
- **2. Thyrotoxicose II**
- **3. Hypothyreoidie**
- **4. Subklinische hypothyreoidie**
- **5. Subklinische hyperthyreoidie**
- **6. zwanger**



Anamnese

- Warmte intolerantie, haaruitval, oedeem
Vermagering bij toegenomen eetlust
Gejaagdheid/moeheid/depressie/labië/
slapeloos
Hartkloppingen/ dyspnoe
Oogklachten
Menstruatie, libido
Spierklachten

Kliniek

- **LO:**

- **Huid:** warm/klam, glad, dunner haar
- **H&V:** HF hoog, AF, grote polsslag
syst. hyperRR, tekenen van dec
cordis
- **Thyroid:** ruis hoorbaar, palp (pijnlijk?
Vergroot – diffuus,
multinodulair?)

D.D. thyrotoxicose

- **Hyperthyreoidie**
 - 1. diffuse hyperthyreoidie**
 - 2. nodulaire hyperthyreoidie (uni- of multinodulair)**
- **Destructie gemedieerde thyrotoxicose**

- **Bijzonderheden bij LO**
- **TSH**
- **fT4**
- **Antistoffen**
- **Scintigram**
- **Echo**
- **Diagnose**
- **Beleid**





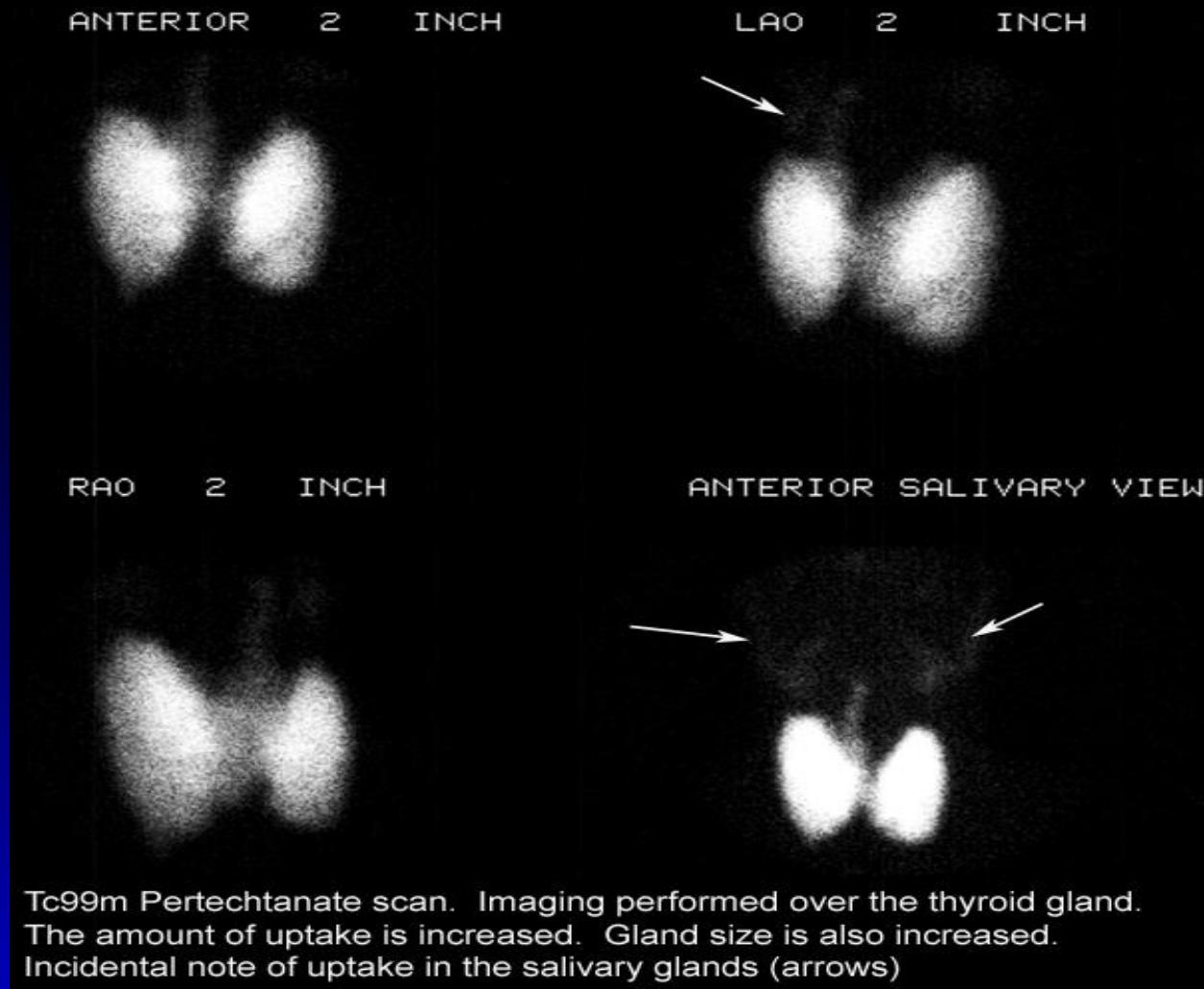
- **TSH is dé bepaling om een schildklierfunctiestoornis aan te tonen**
- **TSH: 0.03 mU/L** 

- Een bepaling van fT4 is pas aan de orde als een afwijkend TSH is aangetoond! NIET eerder.
- fT4: 66 pmol/L



- **TPO Ab en TS-R Ab: positief**
- **In de context van een thyrotoxicose zijn positieve TSH-R-Ab's bewijzend voor een auto-immuun thyrotoxicose**





Een scintigram toont de oorzaak van de thyrotoxicose aan.

- **Uninodulair – toxisch – struma: toxische nodus**
- **Multinodulair – toxisch – struma**
- **Diffuus – toxisch – struma: Ziekte van Graves**



- **Diffuus struma**



- **In de diagnostiek van schildklierafstoornissen heeft echografie – nog ? – geen plaats**

M Graves



Behandeling

M. Graves (doorgaans in de tweede lijn)

How to do it box 2.

Graves' disease: medical therapy of thyrotoxicosis.

- Methimazole starting dose 30 mg once daily (15;17;18).
- Check fT4 after 4-6 weeks, if in normal range add L-thyroxine full replacement dose.
- Adjust L-thyroxine dose on the basis of thyroid function test results every 6-8 weeks. If test on 2 consecutive visits stable check thyroid function every 3 months.
- Stop methimazole and L-thyroxine after 12-18 months (19-22).

fT4 denotes: free thyroxine

Take home M Graves

Typische oog symptomen bij een patient met een thyrotoxicose duiden op M Graves.

De diagnose kan bevestigd worden door een scintigram of TSH-R-Ab's

Behandeling doorgaans in de tweede lijn



Casus 2

- **Vrouw 52 jaar**
- **Blanco VG**
- **Gejaagd, hartkloppingen, gewichtsverlies en moeheid**

Hoe verder?

Kliniek

- **LO:**

- **Huid:** warm/klam, glad, dunner haar
- **H&V:** HF hoog, AF, grote polsslag
syst. hyperRR, tekenen van dec
cordis
- **Thyroid:** ruis hoorbaar, palp (pijnlijk?
vergroot?)

D.D. thyrotoxicose

- **Hyperthyreoidie**
 - 1. diffuse hyperthyreoidie**
 - 2. nodulaire hyperthyreoidie (uni- of multinodulair)**
- **Destructie gemedieerde thyrotoxicose**

- **TSH**
- **fT4**
- **Antistoffen**
- **Scintigram**
- **Echo**
- **Diagnose**
- **Beleid**



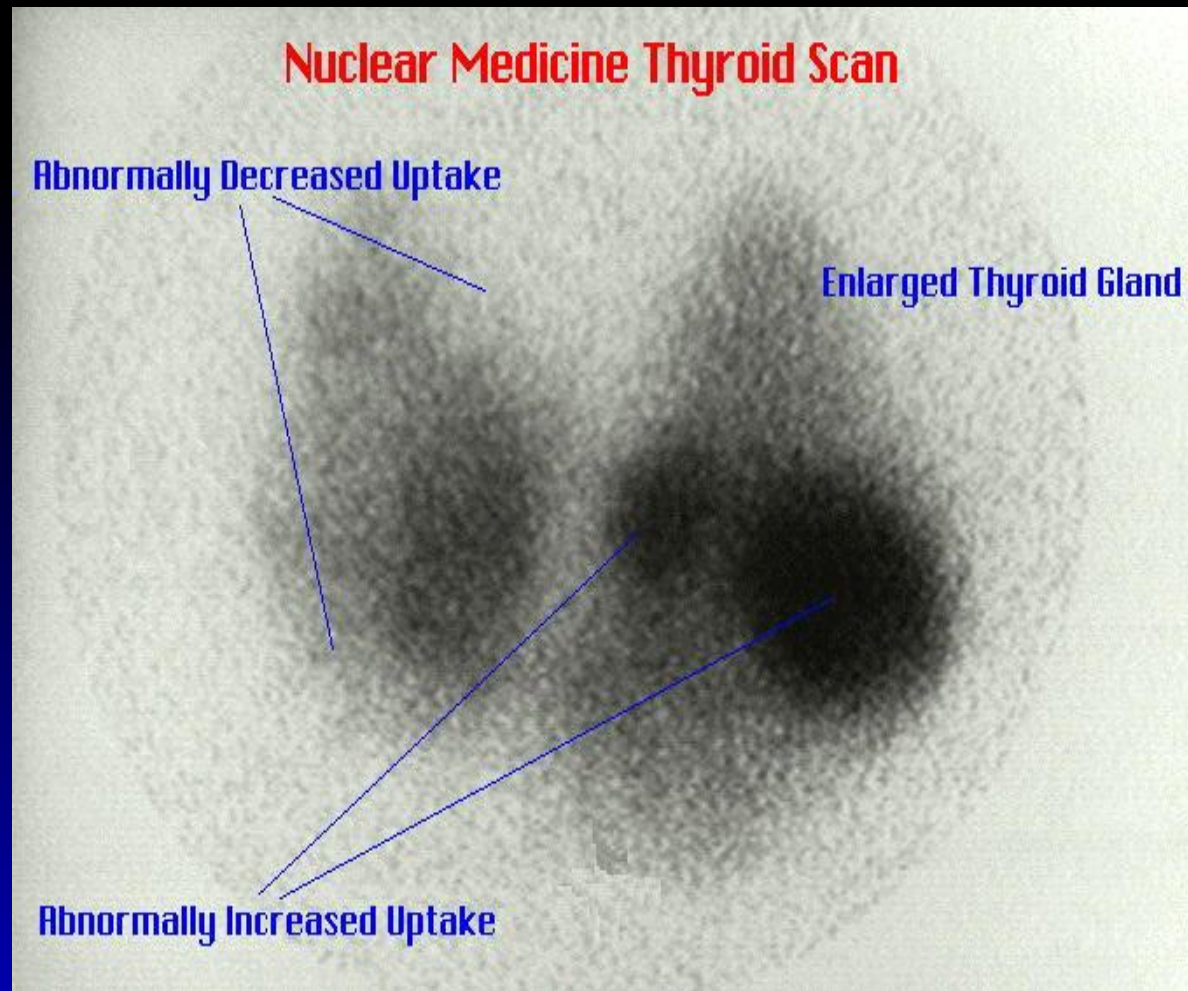
- **TSH is dé bepaling om een schildklierafstoornis aan te tonen**
- **TSH: 0.03 mU/L** 

- Een bepaling van fT4 is pas aan de orde als een afwijkend TSH is aangetoond! NIET eerder.
- fT4: 32 pmol/L



- **TPO Ab en TS-R Ab: negatief**





Een scintigram toont de oorzaak van de thyrotoxicose aan.

- **Uninodulair – toxisch – struma: toxische nodus**
- **Multinodulair – toxisch – struma**
- **Diffuus – toxisch – struma: Ziekte van Graves**



- **Multinodulair struma**
- **In de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen heeft echografie – nog ? – geen plaats**



Diagnose

Toxisch multinodulair struma



Behandeling

Toxisch multinodulair struma

- In elderly patients and in those with a cardiovascular history pretreat until euthyroidism is achieved.
- Stop methimazole 3 to 5 days and PTU at least 15 days prior to radioactive iodine treatment (24-28).
- In case of post-I¹³¹ hypothyroidism stop thyroxine 6 months after starting in order to diagnose transient post-I¹³¹ hypothyroidism (32).

Take home

Toxisch nodulair struma

**De diagnose kan bevestigd worden door
een scintigram**

Behandeling met radioactief jodium



Casus 3

- **Vrouw 40 jaar**
- **Blanco VG**
- **Moeheid en gewichtstoename**

Hoe verder?

- **Anamnese:**

Moe, overgewicht

- **Onderzoek:**

struma

- **D.D.:**

.....

hypothyreoidie

- **TSH** 
- **fT4** 
- **Antistoffen** 
- **Scintigram** 
- **Echo** 
- **Diagnose** 
- **Beleid** 

**Helaas het gaat
niet beter** 



- **TSH is dé bepaling om een schildklierfunctiestoornis aan te tonen**
- **TSH: 20 mU/L**



- Een bepaling van fT4 is pas aan de orde als een afwijkend TSH is aangetoond! NIET eerder.
- fT4: 5 pmol/L



- **TPO Ab en TSH-R Ab's: positief resp negatief**



- **Een scintigram heeft GEEN plaats in de diagnostiek van een verhoogd TSH**



- **Diffuus struma**
- **In de diagnostiek van schildklierafstoornissen heeft echografie – nog ? – geen plaats**



Primaire autoimmuun hypothyreoidie



How to do it box II

Treatment of primary hypothyroidism

- Young and healthy patients: L-thyroxine full dose substitution: 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for autoimmune hypothyroidism and about 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after (near) total thyroidectomy
- Elderly (arbitrarily defined as >60 years) patients and those with cardiovascular morbidity: titrate more slowly: 25-50 μg starting dose
- Dose adjustments based on TSH every 4-6 weeks, aim for TSH in normal range
- When stable check TSH once yearly
- In case of persistent symptoms titrate TSH to low normal levels, exclude diseases that are associated with autoimmune hypothyroidism



- **Helaas, blijft klachten houden**

Wat nu te doen?

- **Nog meer lab**
- **TSH**
- **fT4**
- **Dosering veranderen**
- **T3 toevoegen**



Denk aan met autoimmuun hypothyreoïdie geassocieerde aandoeningen

- **Diabetes mellitus type 1: glucose bepalen**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie: synactentest ("random" cortisol niet sensitief genoeg)**
- **Coeliakie: antitTg, antigliadine, antiendomysium en IgA**
- **Pernicieuze anemie: vitamine B12**



- **TSH: 4.5 mU/L**



- **fT4: 18.3 pmol/L**



Optimaliseren van het TSH:

Voor de praktijk is het verdedigbaar om bij patiënten met persisterende klachten te streven naar een TSH in het laag normale gebied.



Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen

Om die reden wordt T4/T3 combinatietherapie niet geadviseerd als standaardbehandeling voor patienten met primaire hypothyreoidie (17).

- Behandeling met thyroxine heeft de voorkeur boven de behandeling met de combinatie levothyroxine met liothyronine.



Take home

Hypothyreoidie

- start met thyroxine
- dosering op geleide van tsh NIET op geleide van fT4
- restklachten ondanks biochemische optimale substitutie: andere ai aandoeningen?, TSH optimaal



Casus 4

- **Vrouw 32 jaar**
- **Blanco VG**
- **Moeheid en gewichtstoename**

Hoe verder?

- **Anamnese:**

Moe, overgewicht

- **Onderzoek:**

struma

- **D.D.:**

.....

hypothyreoidie

- **TSH**
- **fT4**
- **Antistoffen**
- **Scintigram**
- **Echo**
- **Diagnose**
- **Beleid**



**Helaas het gaat
niet beter**



- **TSH is dé bepaling om een schildklierafstoornis aan te tonen**
- **TSH: 10 mU/L**



- Een bepaling van fT4 is pas aan de orde als een afwijkend TSH is aangetoond! NIET eerder.
- fT4: 15.8 pmol/L



- **TPO Ab en TSH-R Ab's: positief resp negatief**



- **Een scintigram heeft GEEN plaats in de diagnostiek van een verhoogd TSH**



- **Diffuus struma**
- **In de diagnostiek van schildklierafwijkingen heeft echografie – nog ? – geen plaats**



Primaire subklinische – autoimmuun - hypothyreoidie



Behandelen ?

- **Ja ? : hoe, hoelang, controle, ...**
- **Nee ? : waarom niet?**

Aanbevelingen

De commissie acht het redelijk om personen met een TSH > 12 mU/l – gezien de grote kans op progressie naar manifeste hypothyreoïdie - te behandelen. Gezien het kleine aantal studies en de matige kwaliteit van deze studies wordt geadviseerd om personen met een TSH < 12 mU/l niet routinematig te behandelen.

In samenspraak met de patiënt kan een proefbehandeling van minimaal drie maanden worden gestart, een dergelijke behandeling dient alleen in geval van duidelijke verbetering van klachten te worden gecontinueerd.

Bij patiënten die niet met L-thyroxine worden behandeld, wordt jaarlijkse controle van het TSH geadviseerd.

Bij zwangerschap of zwangerschapswens wordt geadviseerd om een subklinische hypothyreoïdie wel te behandelen.

NB in de herziene richtlijn zal – waarschijnlijk – een TSH grenswaarde van 10 mU/L gehanteerd worden.



- **Helaas, blijft klachten houden**

Wat nu te doen?

- **Nog meer lab**
- **TSH**
- **fT4**
- **Dosering veranderen**
- **T3 toevoegen**



Denk aan met autoimmuun hypothyreoïdie geassocieerde aandoeningen

- **Diabetes mellitus type 1: glucose bepalen**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie: synactentest ("random" cortisol niet sensitief genoeg)**
- **Coeliakie: antitTg, antigliadine, antiendomysium en IgA**
- **Pernicieuze anemie: vitamine B12**



- **TSH: 4.5 mU/L**



- **fT4: 18.3 pmol/L**



Optimaliseren van het TSH:

Voor de praktijk is het verdedigbaar om bij patiënten met persisterende klachten te streven naar een TSH in het laag normale gebied.

Als er bij normaal TSH na 3 maanden geen verbetering is: overweeg substitutie te staken en ga op zoek naar een andere verklaring voor de Klachten



- **Als een proefbehandeling met T4 geen verbetering geeft, dan hier niet veel van te verwachten**

Om die reden wordt T4/T3 combinatietherapie niet geadviseerd als standaardbehandeling voor patienten met primaire hypothyreoidie (17).

- Behandeling met thyroxine heeft de voorkeur boven de behandeling met de combinatie levothyroxine met liothyronine.

Take home

Subklinische hypothyreoidie

- **overweeg eerste andere verklaring voor de klachten thyroxine**
- **niet behandeling op een 1-malig verhoogd TSH**
- **dosering op geleide van tsh NIET op geleide van fT4**
- **proefbehandeling van 3 maanden indien geen effect dan overwegen te stoppen**



Casus 5

- **Man 48 jaar**
- **VG: blanco.**
- **Beetje moe. Bij bloedonderzoek verlaagd TSH gevonden**

Hoe verder?

- **Anamnese:**

Beetje moe

- **Onderzoek:**

Geen afwijkingen

- **D.D.:**

.....

thyrotoxicose

Kliniek

- **LO:**

- **Huid:** warm/klam, glad, dunner haar
- **H&V:** HF hoog, AF, grote polsslag
syst. hyperRR, tekenen van dec
cordis
- **Thyroid:** ruis hoorbaar, palp (pijnlijk?
Vergroot – diffuus,
multinodulair?)

Nog specifieke dingen die u wilt weten?

Anamnese:

Oogklachten

“Jodium” expositie

Lichamelijk onderzoek:

Oogsymptomen

D.D. thyrotoxicose

- **Hyperthyreoidie**
 - 1. diffuse hyperthyreoidie**
 - 2. nodulaire hyperthyreoidie (uni- of multinodulair)**
- **Destructie gemedieerde thyrotoxicose**

- **TSH**
- **fT4**
- **Antistoffen**
- **Scintigram**
- **Echo**
- **Diagnose**
- **Beleid**



- **TSH is dé bepaling om een schildklierfunctiestoornis aan te tonen**
- **TSH: 0.05 mU/L**

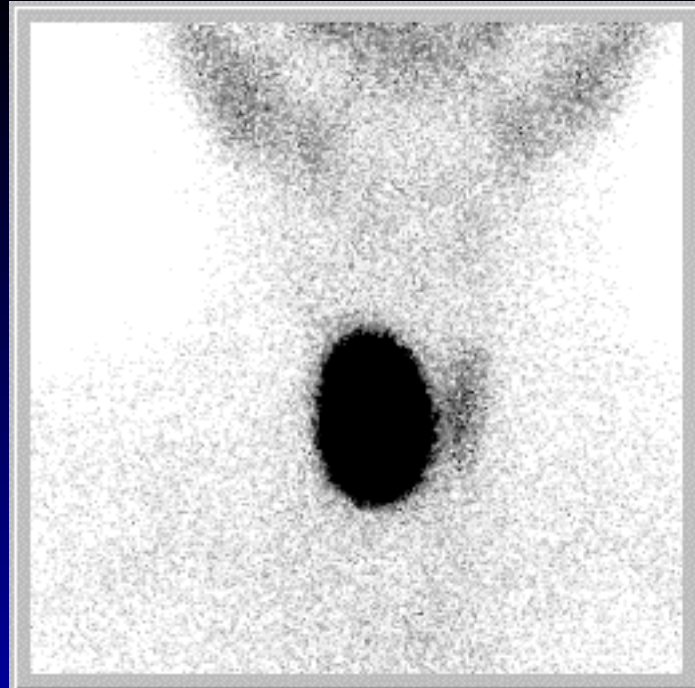


- Een bepaling van fT4 is pas aan de orde als een afwijkend TSH is aangetoond! NIET eerder.
- fT4: 15.8 pmol/L



- **TPO Ab en TSH-R Ab's: negatief**





- **Uninodulair – toxisch – struma: toxische nodus**
- **Multinodulair – toxisch – struma**
- **Diffuus – toxisch – struma: Ziekte van Graves**



- **Normale schildklier met een solide nodus**
- **In de diagnostiek van schildklierafwijkingen heeft echografie – nog ? – geen plaats**



Primaire subklinische hyperthyreoidie



Behandelen ?

- **Ja ? : hoe, hoelang, controle, ...**
- **Nee ? : waarom niet?**

Aanbevelingen

Naar de mening van de werkgroep dienen patiënten met een onderliggend schildklierlijden en een bij herhaling aangetoonde subklinische hyperthyreoïdie (m.n. indien de TSH-spiegel $< 0,1$ mU/l bedraagt) te worden behandeld indien er symptomen van hyperthyreoïdie bestaan, wanneer er atriumfibrilleren (en/of andere cardiale pathologie) aanwezig is, of wanneer er sprake is van een verminderde botdichtheid. Aan dit advies liggen pathofysiologische en epidemiologische overwegingen ten grondslag.

Naar de mening van de werkgroep zijn wel en niet behandelen bij overige patiënten met endogene subklinische hyperthyreoïdie beide te verdedigen opties. Bij het maken van een keuze dienen naar de mening van de werkgroep de menopauzestatus en de leeftijd van de patiënt te worden betrokken. De werkgroep adviseert postmenopauzale vrouwen en personen ouder dan 60 jaar te behandelen, m.n. indien de TSH-spiegel $< 0,1$ mU/l bedraagt.

Wanneer tot een expectatief beleid wordt besloten, wordt jaarlijkse controle aanbevolen.



Take home

Subklinische hyperthyreoidie

- overweeg eerste andere verklaring voor de klachten
- niet behandeling op een 1-malig verlaagd TSH
- laagdrempelig behandelen bij TSH < 0.1, leeftijd > 60 jaar, osteoporose, atriumfibrilleren. Scintigram maken!



Casus 6

- **Vrouw van 28 jaar, 8 weken zwanger**
- **Gebruikt schildklierhormoonsubstitutie**

Wat nu te doen?

- **Nog meer lab**
- **TSH**
- **fT4**
- **Dosering veranderen**
- **T3 toevoegen**



- **?, wat dan?**



- **TSH: 0.05 pmol/L**

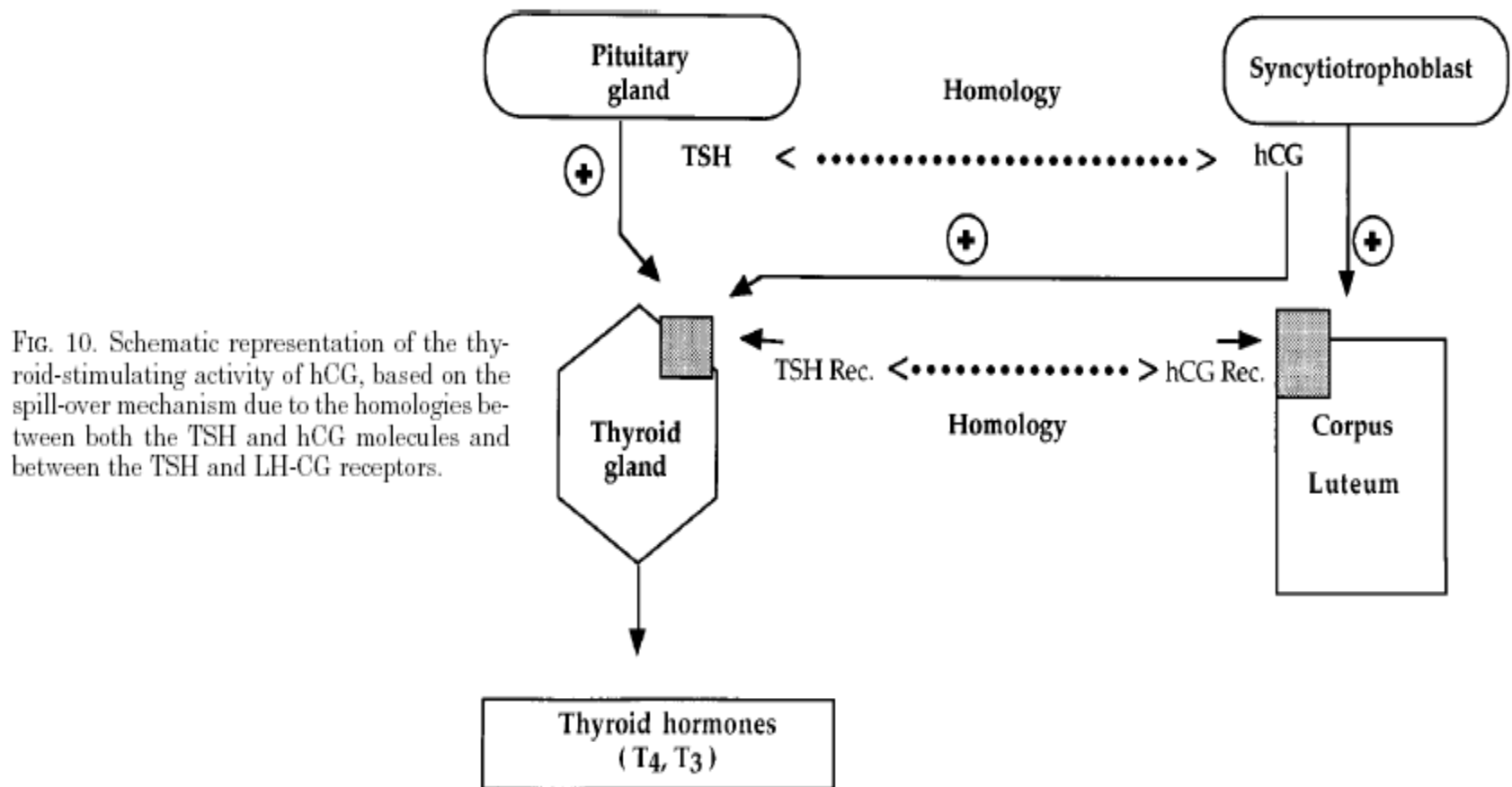
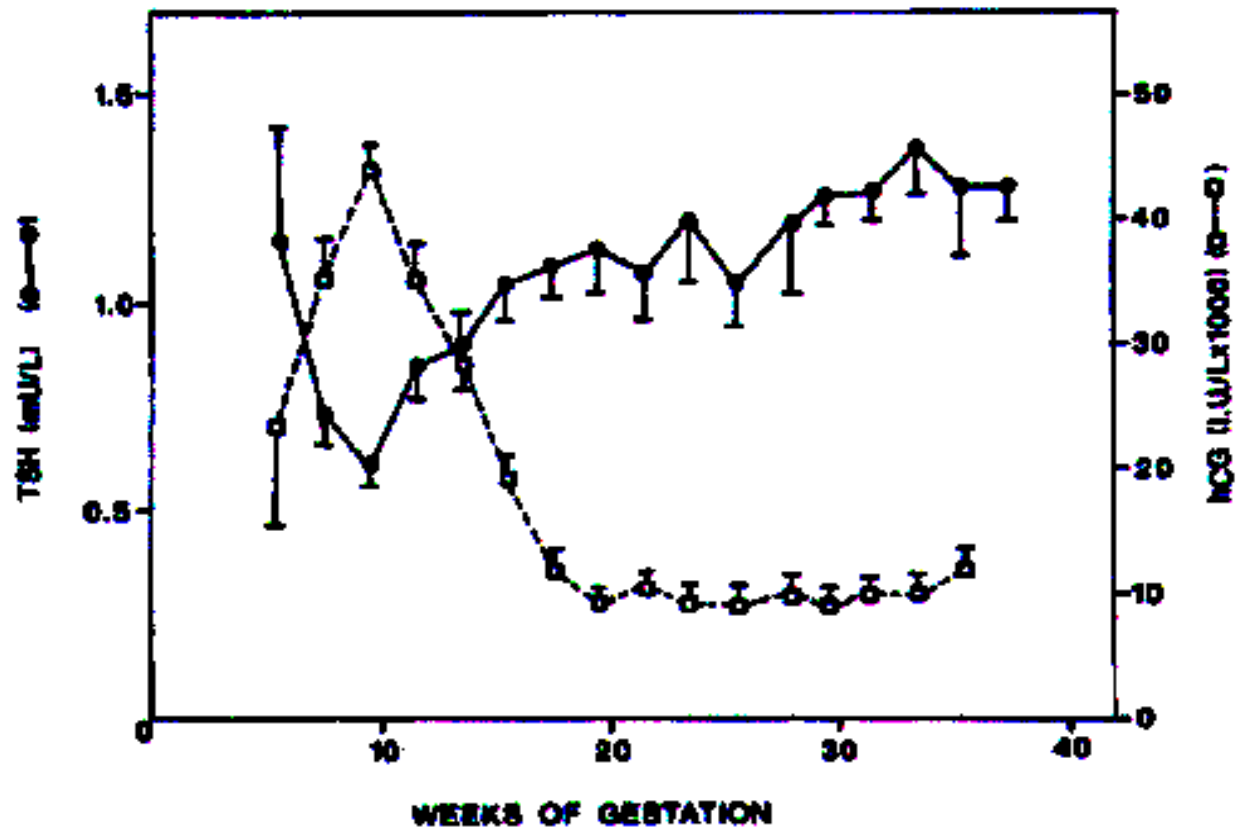


FIG. 10. Schematic representation of the thyroid-stimulating activity of hCG, based on the spill-over mechanism due to the homologies between both the TSH and hCG molecules and between the TSH and LH-CG receptors.



Glinoe D et al., JCEM 71: 276-87, 1990



- **fT4: 11 pmol/L**



- **Aan adequaat gesubstitueerde vrouwen die zwanger zijn moet geadviseerd worden op 2 van de 7 weekdagen de dagdosering te verdubbelen**
- **HIERNA moet dan de controle op geleide van het TSH plaats vinden (doorgaans in de tweede lijn)**



- **NIET in de zwangerschap**



Take home

Hypothyreoot en zwanger

- Aan adequaat gesubstitueerde vrouwen die zwanger zijn moet geadviseerd worden op 2 van de 7 weekdagen de dagdosering te verdubbelen
- HIERNA moet dan de controle op geleide van het TSH plaats vinden (doorgaans in de tweede lijn)



Toetsvragen- Antwoorden

- TSH
- $\text{TSH} > 10 - 12 \text{ mU/L}$
- TSH verlaagd en het fT4 normaal
- Om op 2 van de 7 weekdays de dagdosering te verdubbelen
- DM I, coeliakie, bijnierschorsinsufficiëntie, pernicioze anemie



Literatuur

- **www.internisten.nl → kwaliteit → richtlijn schildklierfunctiestoornissen (2007, revisie in voorbereiding)**
- **Neth J Med 2008; Mar (66)3: 134-42**

- **TSH is dé bepaling om een schildklierafstoornis aan te tonen**
- **TSH: 0.03 mU/L** 