

# Schildklierproblemen op de polikliniek



**J.W.A. Smit**  
*Afdeling Interne Geneeskunde*  
*Radboudumc*  
*Nijmegen*

# Casus

- Vrouw 35 jaar
- Sinds 6 maanden nodus, links in de hals
  - Heeft dit zelf opgemerkt, geen klachten
  - Geen bestraling, geen positieve familie geschiedenis voor schildklierkanker
- Lichamelijk onderzoek:
  - Solitaire nodus 2-3 cm. Linker schildklier kwab
  - Elastisch, mobiel
  - Geen lymfklieren

# Vraag

- Wat is de kans dat het hier een schildkliercarcinoom betreft?

# Incidentie

## Prevalentie schildkliernodi:

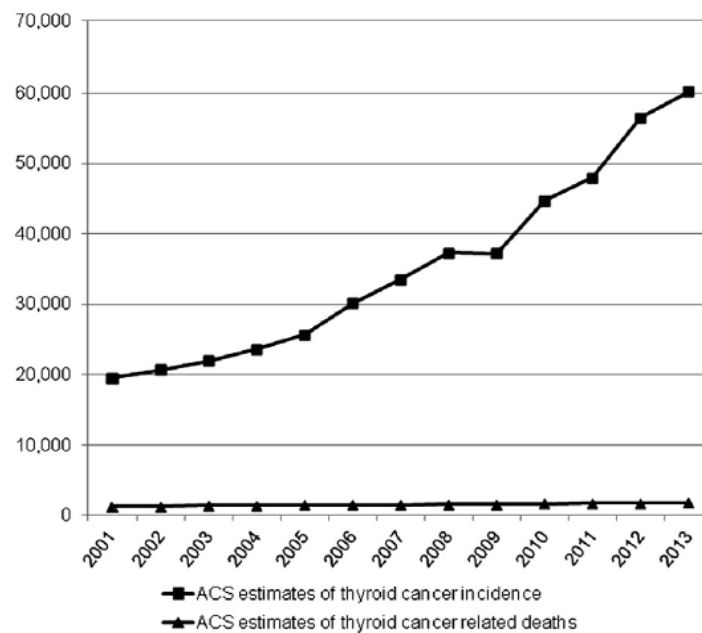
- Palpabel: 4-7%
- ECHO: 50-70%
  - > 1 cm: 23%
- Obductie 50%

## Kans schildklierkanker: 5%

*Gharib Endocrinol Metab Clin N Am 2007; Hegedus N Eng J Med 2004; Tan GH Ann Int Med 1997; Ezzat Arch Int Med 1994; Reiners Thyroid 2004; Deandrea, Endocr Pract 2002; Mazzaferri N Eng J Med 1993, Jun Ultrasound 2005; Sahin, Pathol, 2006; Filetti Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006*

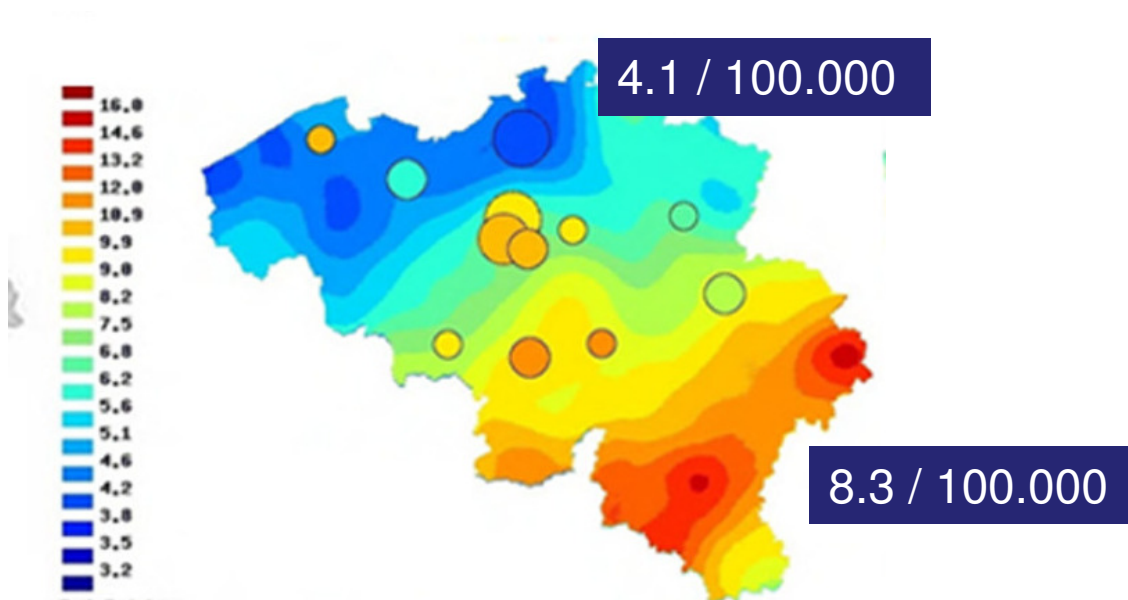
# Incidentie

- Incidentie schildkliercarcinoom neemt toe
- Mortaliteit blijft hetzelfde



# Incidentie

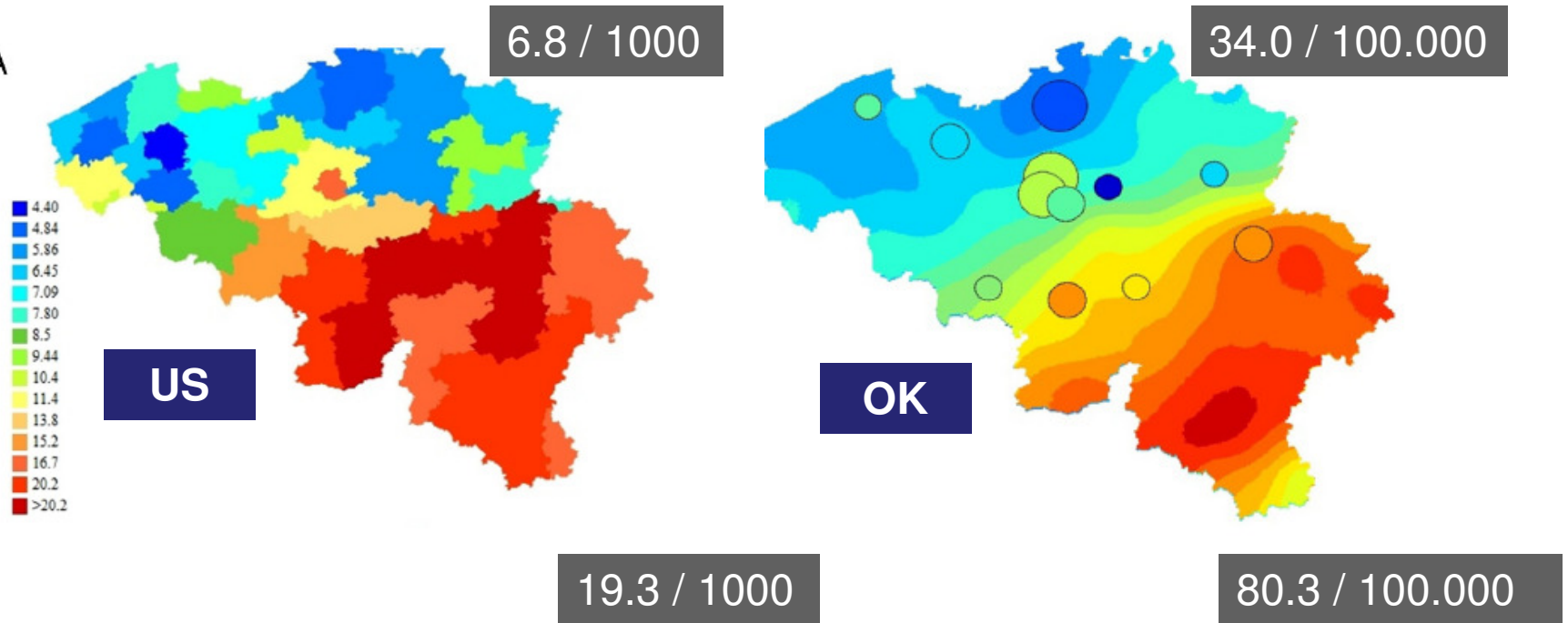
- België:
  - Toename schildklierkanker



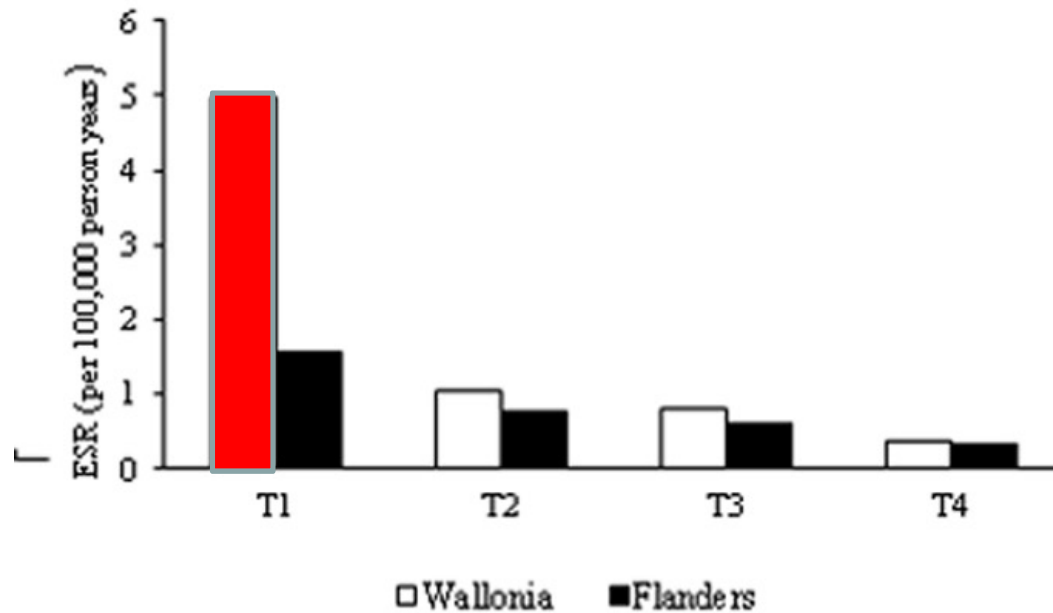
*Van den Bruel et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 98: 4063–4071, 2013*

# Incidentie

A



# Incidentie



*Van den Bruel et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 98: 4063–4071, 2013*



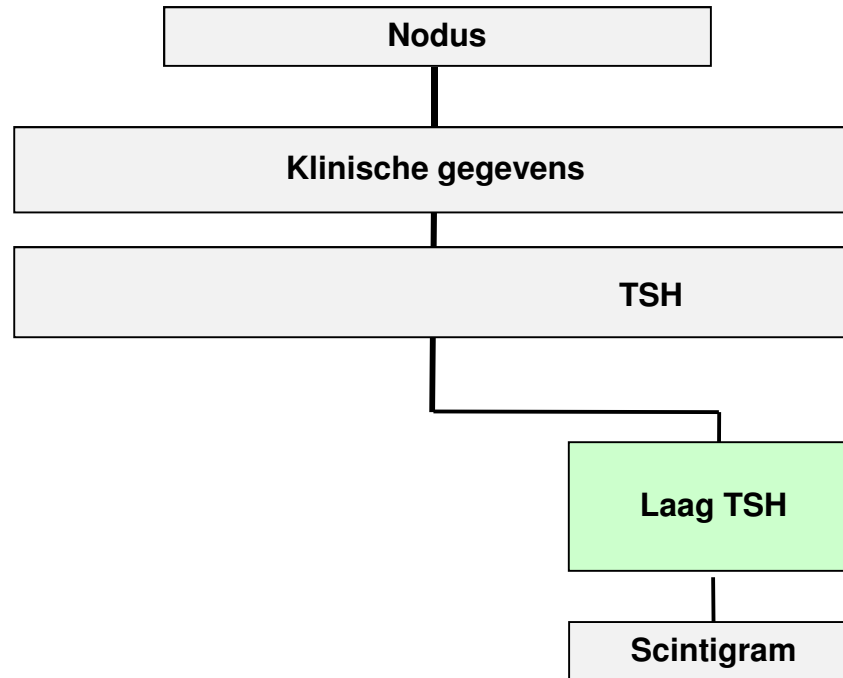
# Vraag

- Welke diagnostische procedure volg je?
  - Cytologische punctie (FNA)
  - ECHO
  - Scintigram
  - TSH

# Vraag

- Welke diagnostische procedure volg je?
  - Cytologische punctie (FNA)
  - ECHO
  - Scintigram
  - TSH 1.2 mU/L

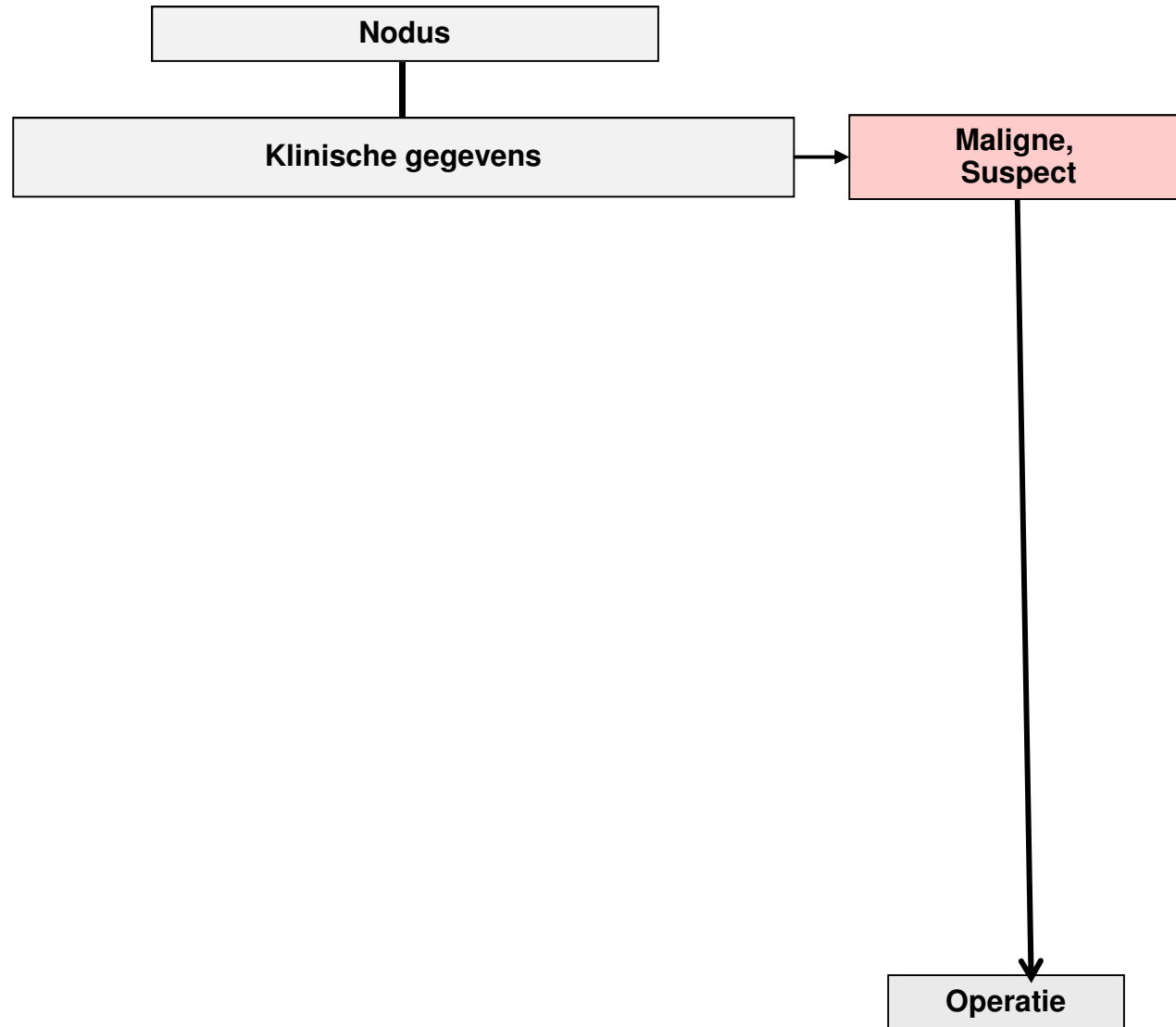
# Flow chart



# Risicofactoren

	Odds Ratio
• Fixatie aan omgeving	9.4
• Vergrote lymfklier	9.1
• Heesheid	2.6
• Leeftijd > 60 jaar	2.5
• Grootte > 4 cm	2.4
• Snelle groei	2.1
• Man	2.1

# Flow chart



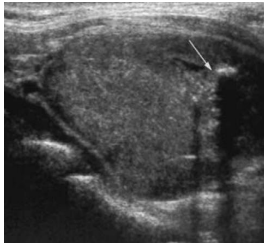
# Vraag

- Welke diagnostische procedure volg je?
  - Cytologische punctie (FNA)
  - ECHO
  - Scintigram
  - CT

# Vraag

- Welke diagnostische procedure volg je?
  - Cytologische punctie (FNA)
  - ECHO
    - Nodus links 2 cm
    - Nodus rechts 0.8 cm
  - Scintigram
  - CT

# ECHO



**Microcalcificaties**

**LR+**

**30**

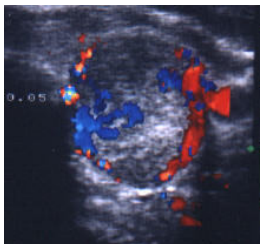


**Irregulaire grens**

**15**

**Irregulaire vorm**

**4**

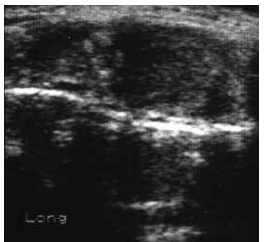


**Geen halo**

**2.3**

**Hypoechogeniciteit**

**2**



**Cyste**

**0.35**



# Vraag

- Welke diagnostische procedure volg je?
  - Cytologische punctie (FNA)
  - ECHO
    - Nodus links            2 cm            cyste
    - Nodus rechts           0.8 cm           microcalcificaties
  - Scintigram
  - CT

# Vraag

- Wat nu?
  - Expectatief
  - Punctie links
  - Punctie rechts
  - Punctie beide nodi

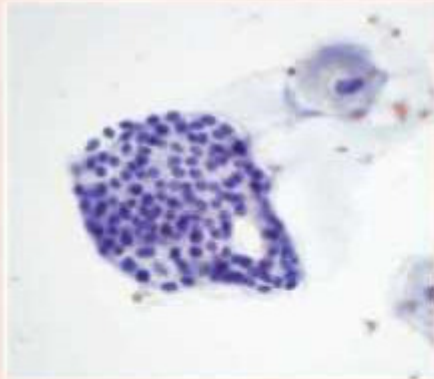
# Vraag

- Wat nu?
  - Expectatief
  - Punctie links
  - Punctie rechts
- Punctie beide nodi
  - Links: cysteinhoud, geen cellen
  - Rechts: Bethesda IV

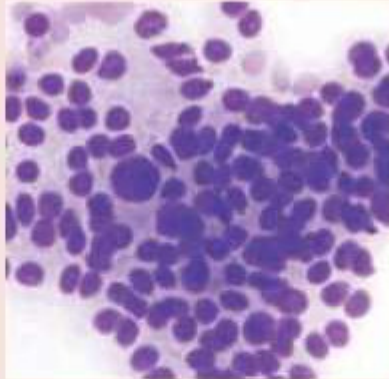
# Bethesda Classificatie

Categorie	Omschrijving	LR maligniteit
I	Niet diagnostisch	1-4%
II	Benigne	0-3%
III	Atypie of folliculaire laesie van onzekere betekenis (AUS / FLUS)	5-15%
IV	Folliculaire neoplasie	15-30%
V	Verdacht voor maligniteit	60-75%
VI	Maligne	97-99%

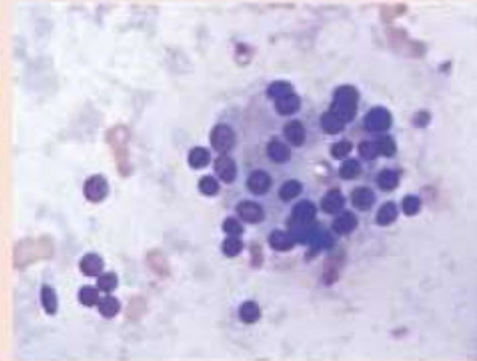
# Bethesda Classificatie



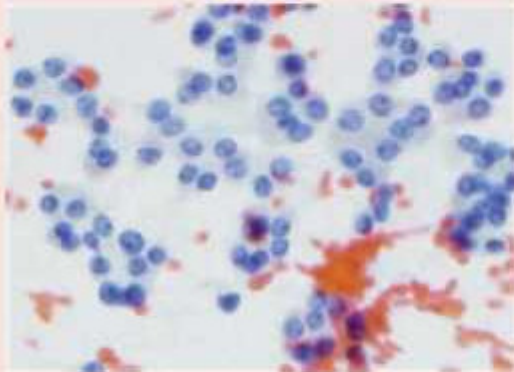
Bethesda II:  
benign



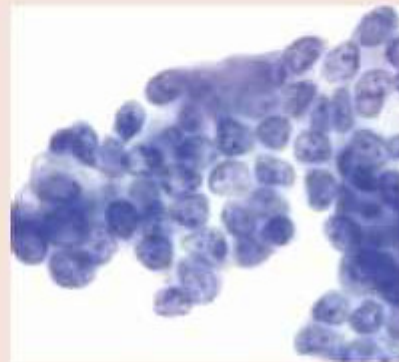
Bethesda III:  
follicular lesion of  
indeterminate significance



Bethesda IV: suspicious for  
Hurthle cell neoplasm

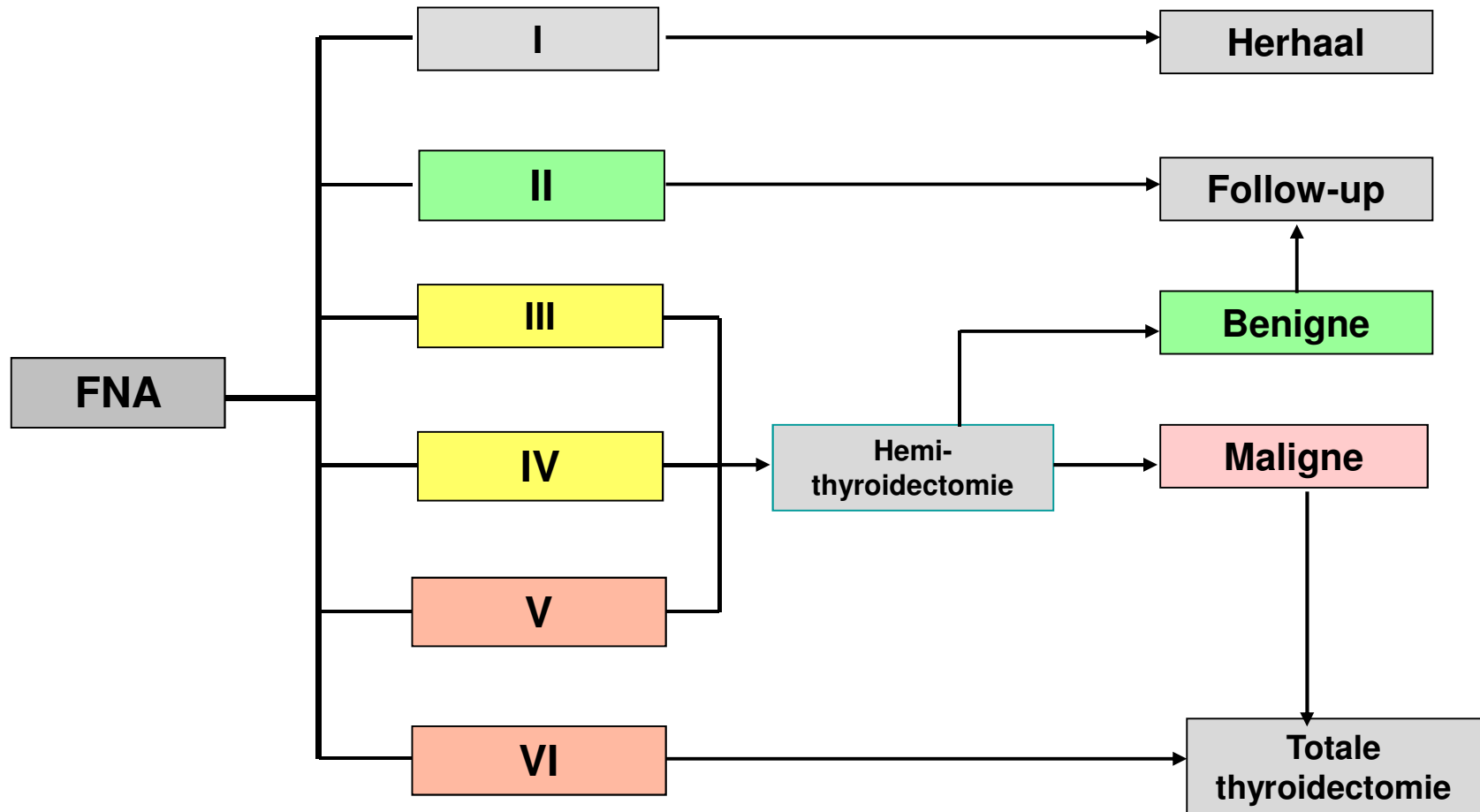


Bethesda IV: suspicious for  
papillary thyroid cancer

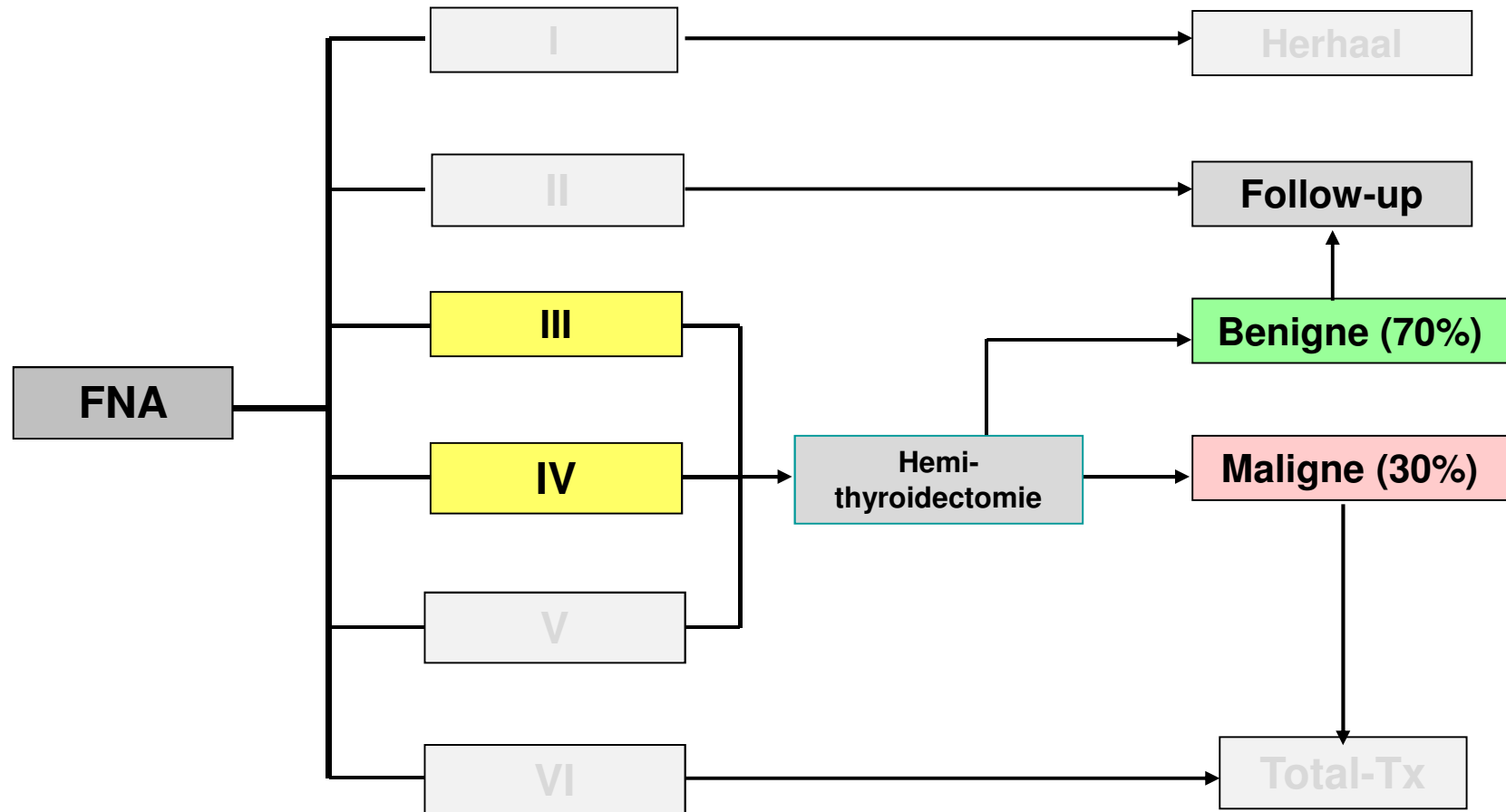


Bethesda VI: papillary  
thyroid cancer

# FNA

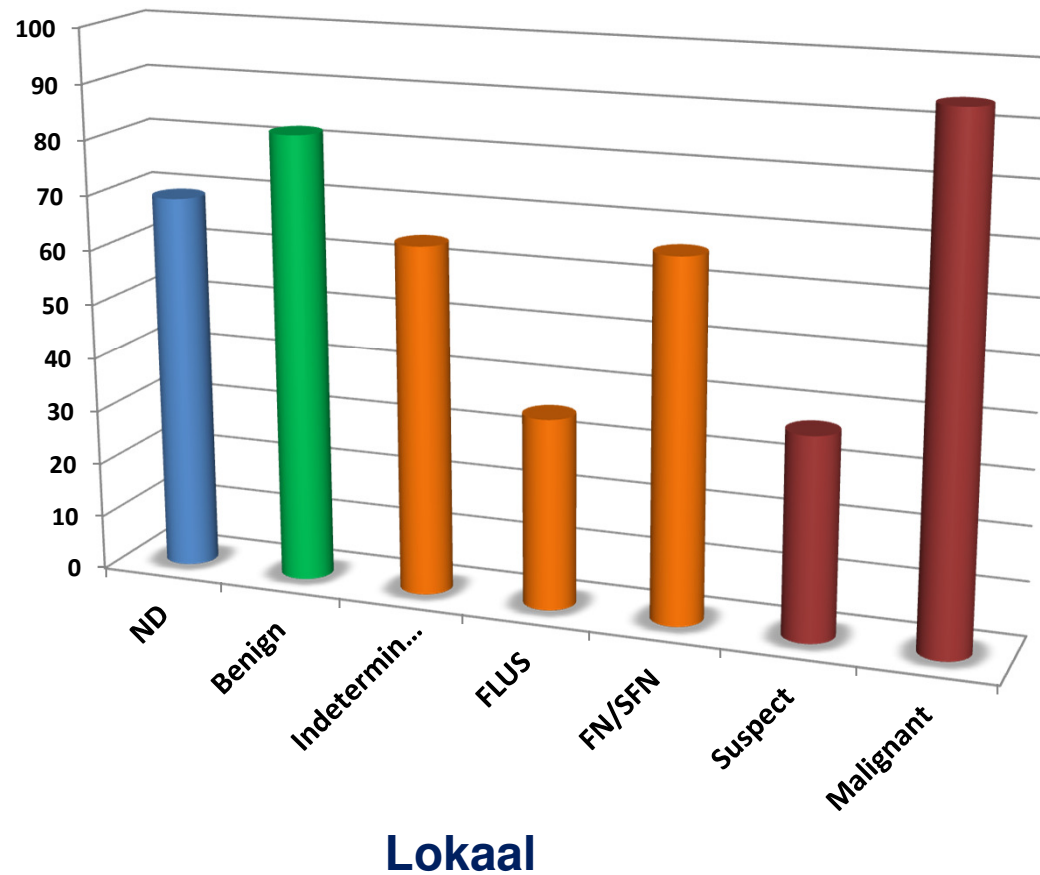


# Probleem 1



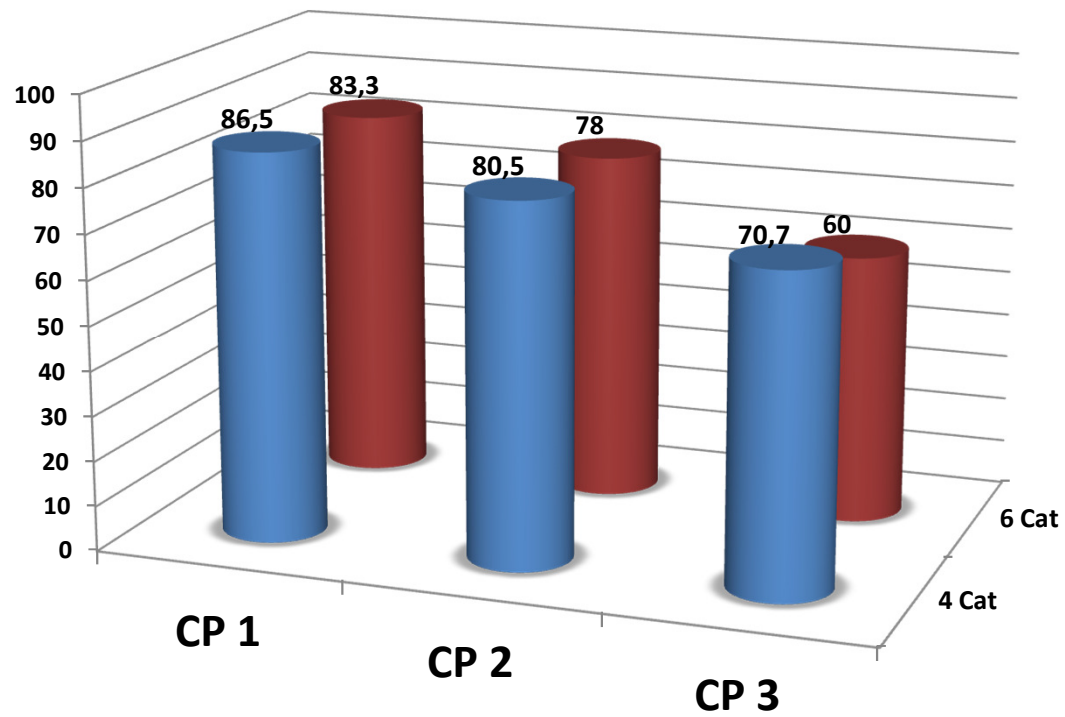
# Interobserver

Centraal





# Intraobserver



Cibas et al, *Ann Int Med* 2013; 159: 325-332

# Vraag

- Wat nu?
  - Hemithyreoidectomie rechts
  - Totale thyreoidectomie
  - Expectatief
  - Radiofrequency ablation rechts

# Vraag

- Wat nu?
  - Hemithyreoidectomie rechts
    - Folliculair schildkliercarcinoom T1N0Mx
  - Totale thyreoidectomie
  - Expectatief
  - Radiofrequency ablation rechts

# Besliskunde

- Doel:
  - Reduceren onnodige operaties
- Test moet met grote zekerheid maligniteit uitsluiten
- Hoge Negatief Voorspellende Waarde (NPV)

Test – bij mensen *zonder* ziekte

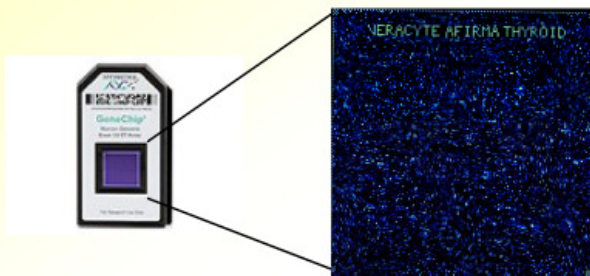
---

Test – bij mensen *zonder* en *met* ziekte

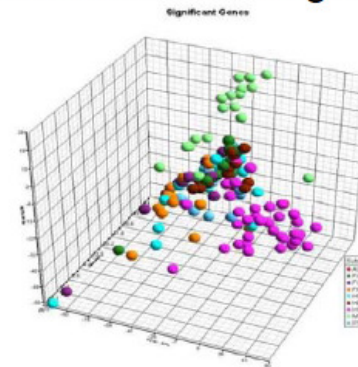
# RNA gen expressie

- 50-200 mRNA transcripts
- Binair (benigne of maligne)
- Hypothese vrij

Measure expression of 22,000 genes  
(mRNA) in tissue samples



Calculations via a  
multidimensional algorithm



# Afirma Gene Expression Classifier

- 164 genen; hoge NPV
- Prospectieve, blinde studie; 49 centra; central review, Gouden standaard histologie, >n=3700 nodi > 1 cm

## Cytologie

Alle indeterminate nodi

AUS / FLUS

FN

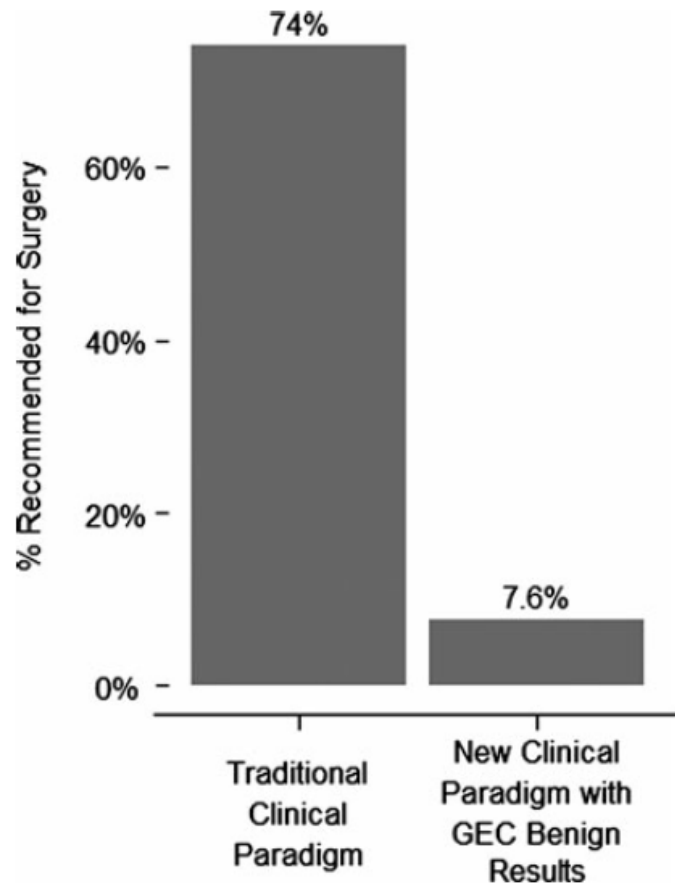
## NPV

93%

95%

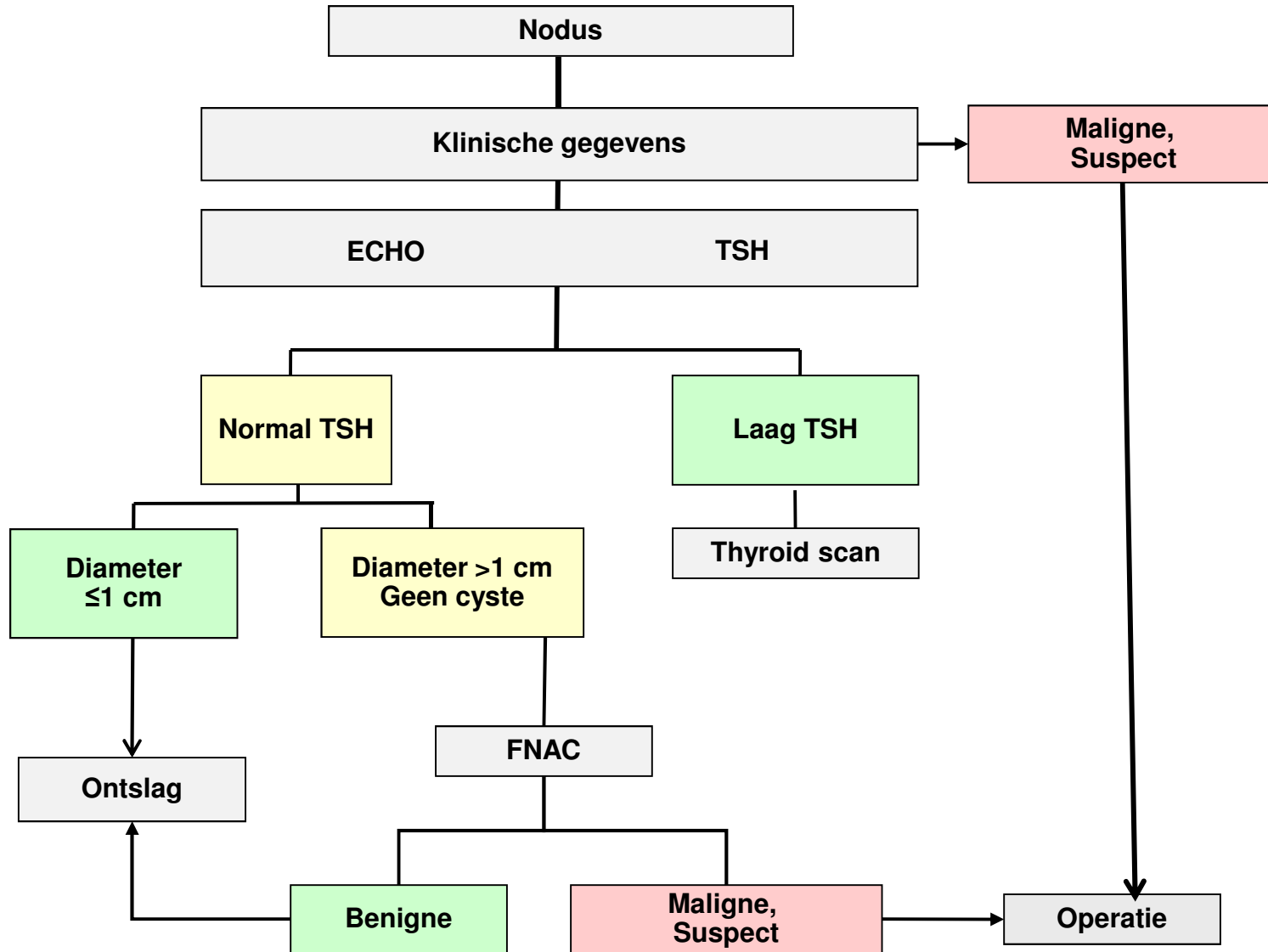
94%

# Afirma Gene Expression Classifier



*Duick Thyroid 2012*

# Flow chart





# Programma

- Schildkliernodi
- Schildklierfunctiestoornissen

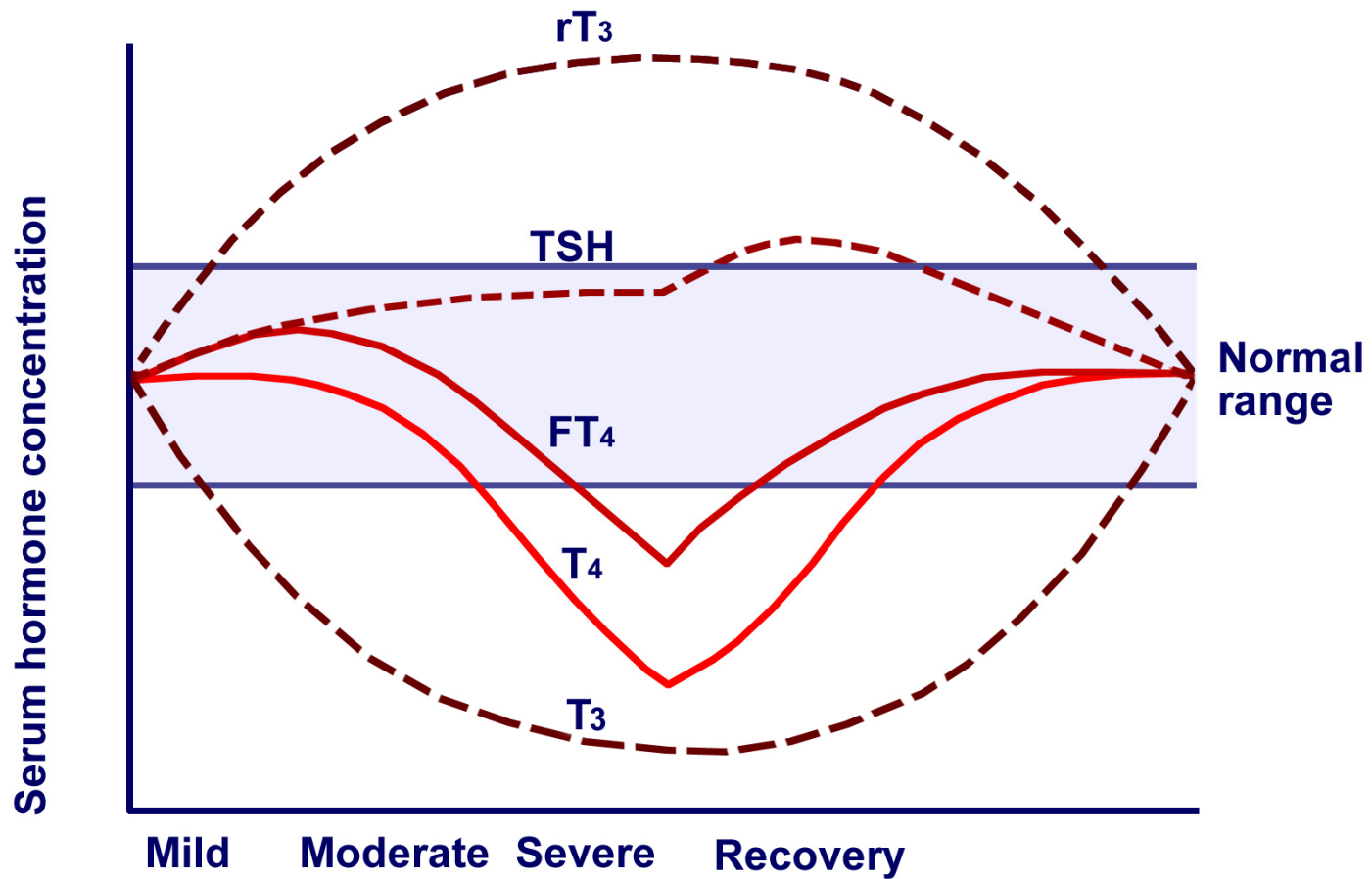
# Casus

- Vrouw 72 jaar
- 2 weken geleden pneumonie, behandeld met amoxicilline, nu geen koorts of respiratoire klachten
- Vermoeid, traag, dikke oogleden, enkeloedeem
- Lab
  - TSH huisarts: 12 mU/L
  - Vrij T4: 11 pmol/L

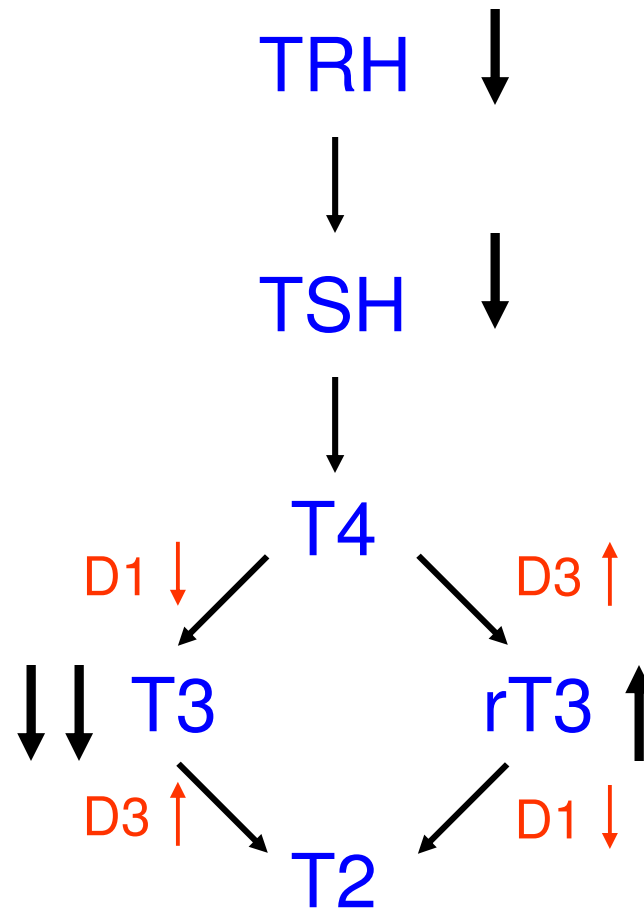
# Wat doet u?

- TPO antistoffen bepalen
- Herhalen TSH na 4 weken
- Aanvang levothyroxine 25 ug/dag
- T3 bepalen

# Laag T3 syndroom



# Laag T3 syndroom



# Casus

- Vrouw 72 jaar
- Vermoeid
- Lab
  - TSH: 12 mU/L
  - Vrij T4: 11 pmol/L

# Casus

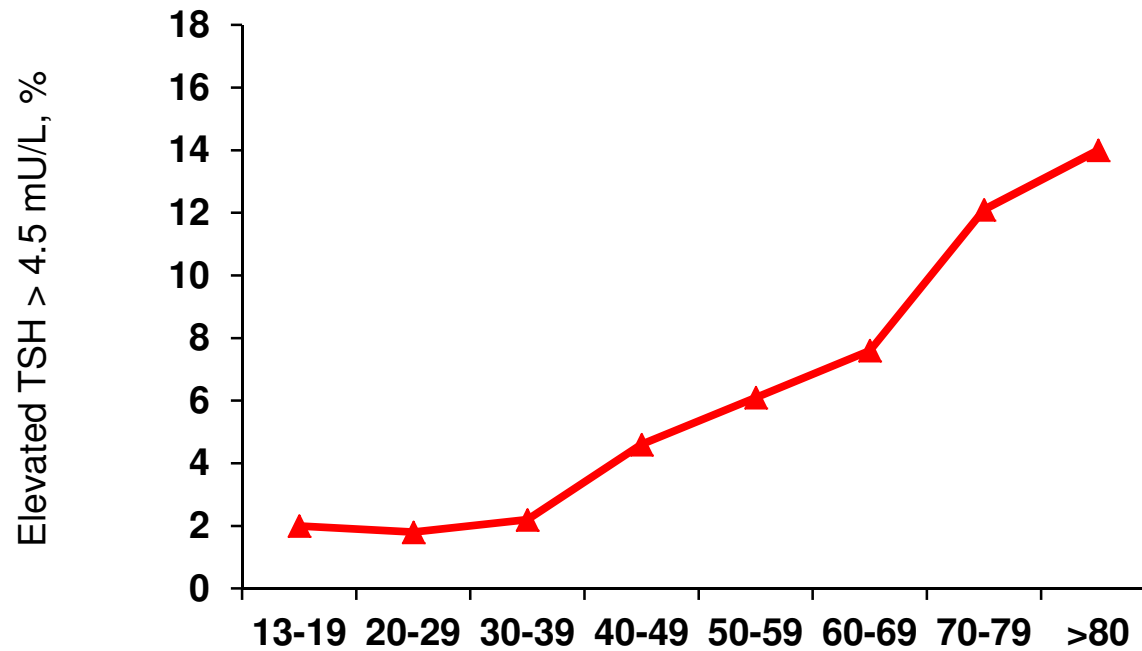
- Subklinische hypothyreoïdie
  - Definitie
  - Wat is een normaal TSH?
  - Differentiaal diagnose
  - Natuurlijk beloop
  - Ziekte?
  - Behandelen?

# Definitie

Schildkliertoestand	TSH	fT4	T3
• Manifeste hyperthyreoidie	↓	↑	↑
• Subklinische hyperthyreoidie	↓	N	N
• Euthyreoidie	N	N	N
• Subklinische hypothyreoidie	↑	N	N
• Manifeste primaire hypothyreoidie	↑	↓	↓



# Normaal TSH

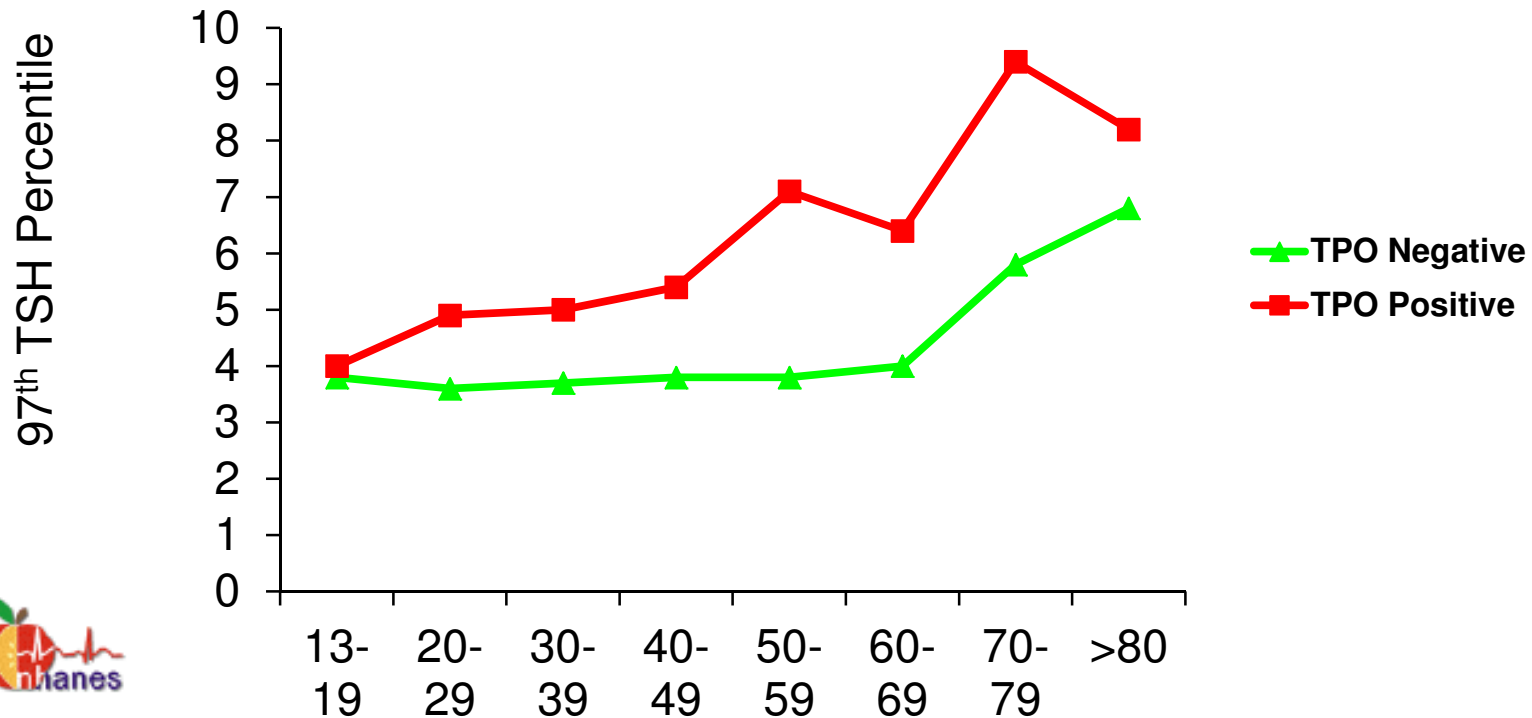


Holowell JCEM 2002  
N=17353  
NHANES III Study  
Cross Sectional

*Colorado (65-74 yr) 16%*  
*Parle 1991 (>60 yr) 18%*  
*Gusseko 2004 (>85) 12%*

# Normaal TSH

NHANES III Study (N=17 353)



N=17353  
NHANES III Study  
Cross Sectional

# Schildklierziekte?

- Geen schildklierziekte:
  - Analytisch:
    - Heterofiele antistoffen tegen TSH
  - Farmacologisch:

# Medicatie

## TSH secretie ↓:

- Dopamine
- Glucocorticoïden
- Octreotide

## T4 secretie ↓:

- Amiodarone
- Lithium
- TKI

## Dissociatie T4-TBG:

- Amiodarone
- Jodium

## T4 absorptie ↓:

- Sucralfaat
- Cholestyramine
- Glucocorticoïden

## TBG ↑:

- Oestrogenen
- Opiaten

## TBG ↓:

- Glucocorticoïden
- Androgenen

## T4 secretie ↑:

- Furosemide
- Heparine

## 5'Deiodinase activiteit ↓:

- Amiodarone

## 5'Deiodinase activiteit ↑:

- TKI

# Schildklierziekte?

- **Geen schildklierziekte:**
  - Analytisch:
    - Heterofiele antistoffen tegen TSH
  - Farmacologisch:
    - Metoclopramide, Domperidone, Mifepristone
  - (Patho)fysiologisch:
    - (herstel van) NTI
    - Bijnierschorsinsufficiëntie
    - TSH met lagere biologische activiteit
    - Nierinsufficiëntie
    - Veroudering

# klachten?

- Waarom heeft de ene patient geen klachten en de andere wel bij gelijk FT4?
  - Individueel bepaald "set-point" hypofyse-schildklieras

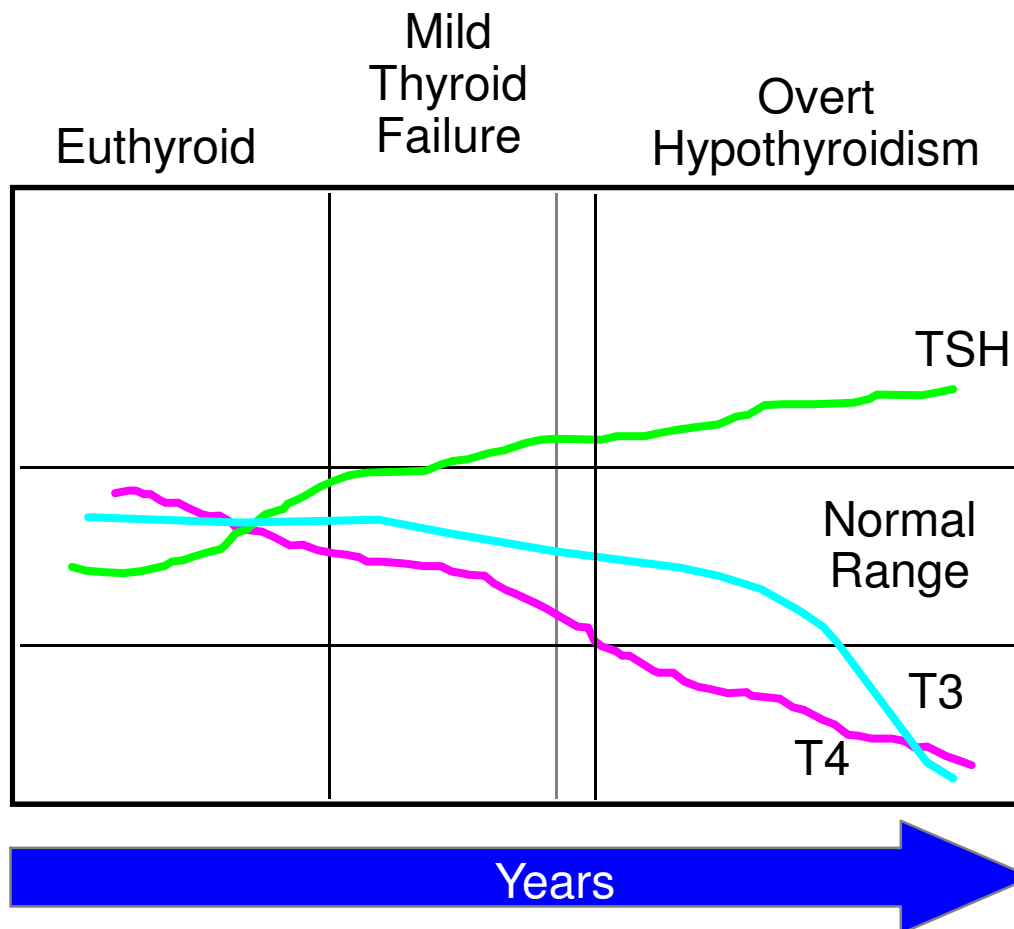
*(Andersen, JCEM 2002).*

# Klachten?

	<i>patient A</i>	<i>patient B</i>
• FT4	12	12
• setpoint FT4	18	15
• daling FT4	33%	16%

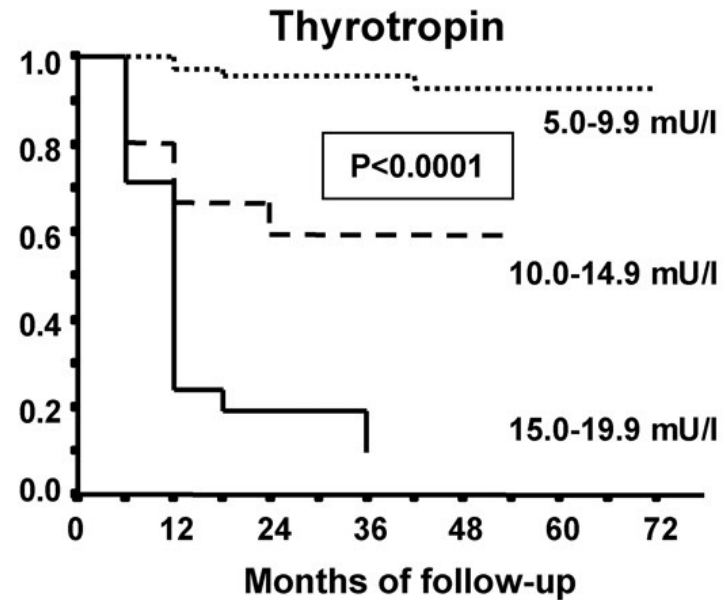
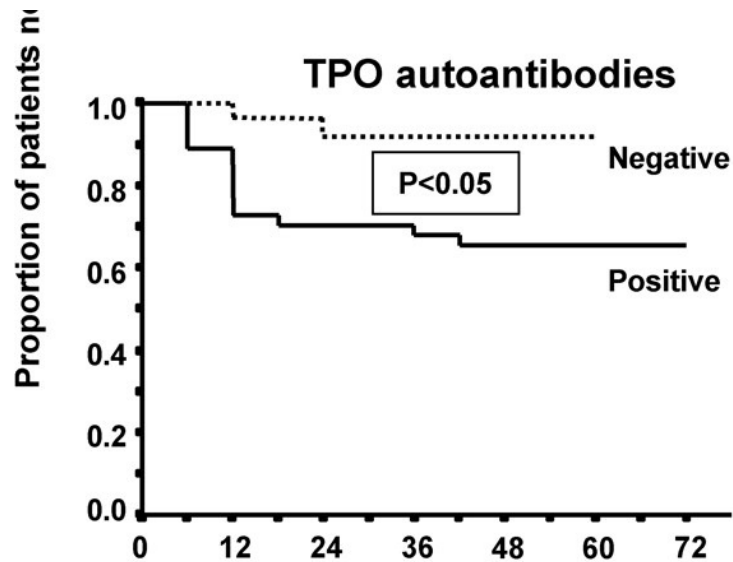
- Dus: subklinisch ≠symptoomloos!  
beter = subklinische/milde/manifeste

# Natuurlijk beloop





# Natuurlijk beloop

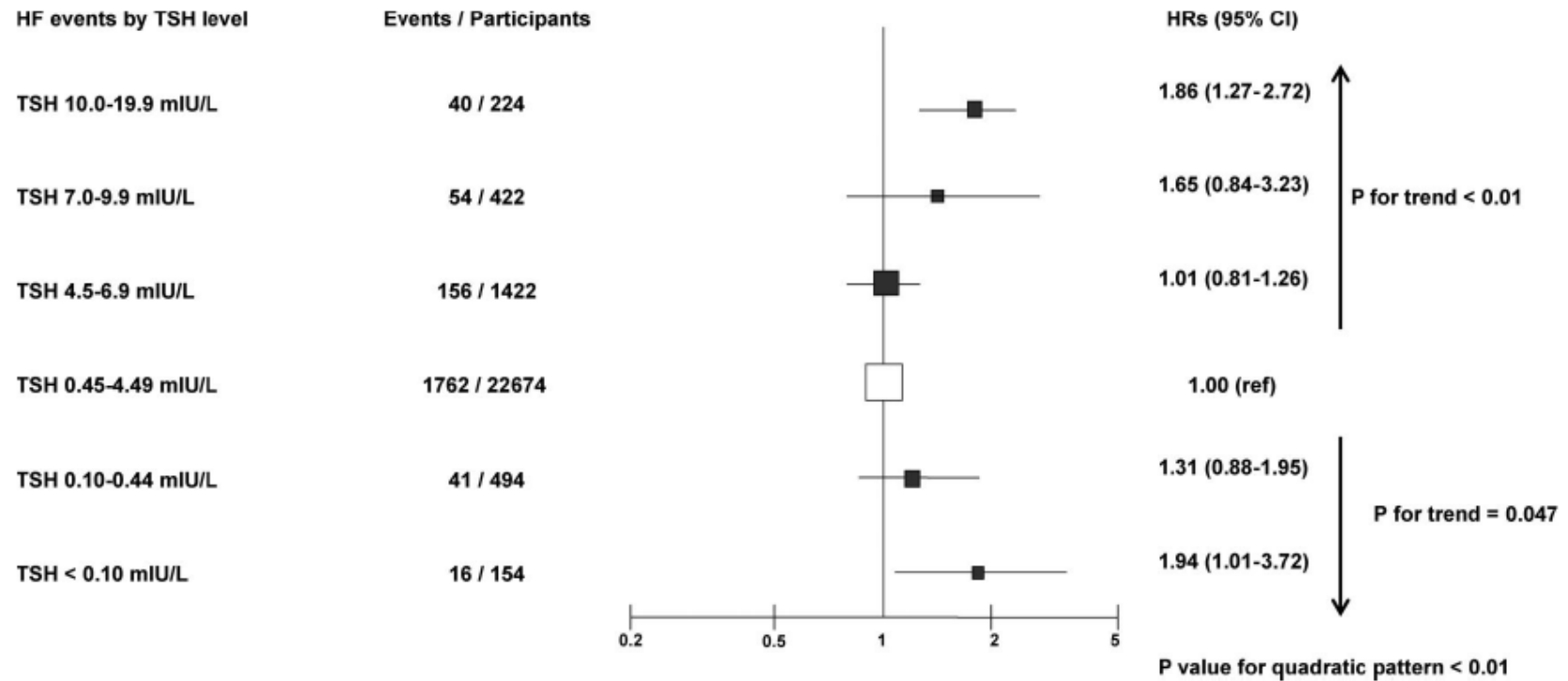


N=107  
Age 55-83 yr  
Subclin hypothyroid  
Observational, 6 yr

MV: only TSH levels

Diez, J. J. et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4890-4897

# Ziekte?



# Behandelen?

- Lipids
  - No effects on HDL, Tg, Apo-A, Apo-B, Lp-a
  - Borderline effect on LDLc
- No effects on systolic, diastolic cardiac function
- QoL, Mood, Symptom scores
  - No effect

Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism  
(Review)

Villar HCCE, Siconolfi H, Valente O, Atallah AN



This is a register of a Cochrane review prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library  
2007, Issue 3

<http://www.thecochranelibrary.com>



Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism (Review)  
Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd

# Behandelen?

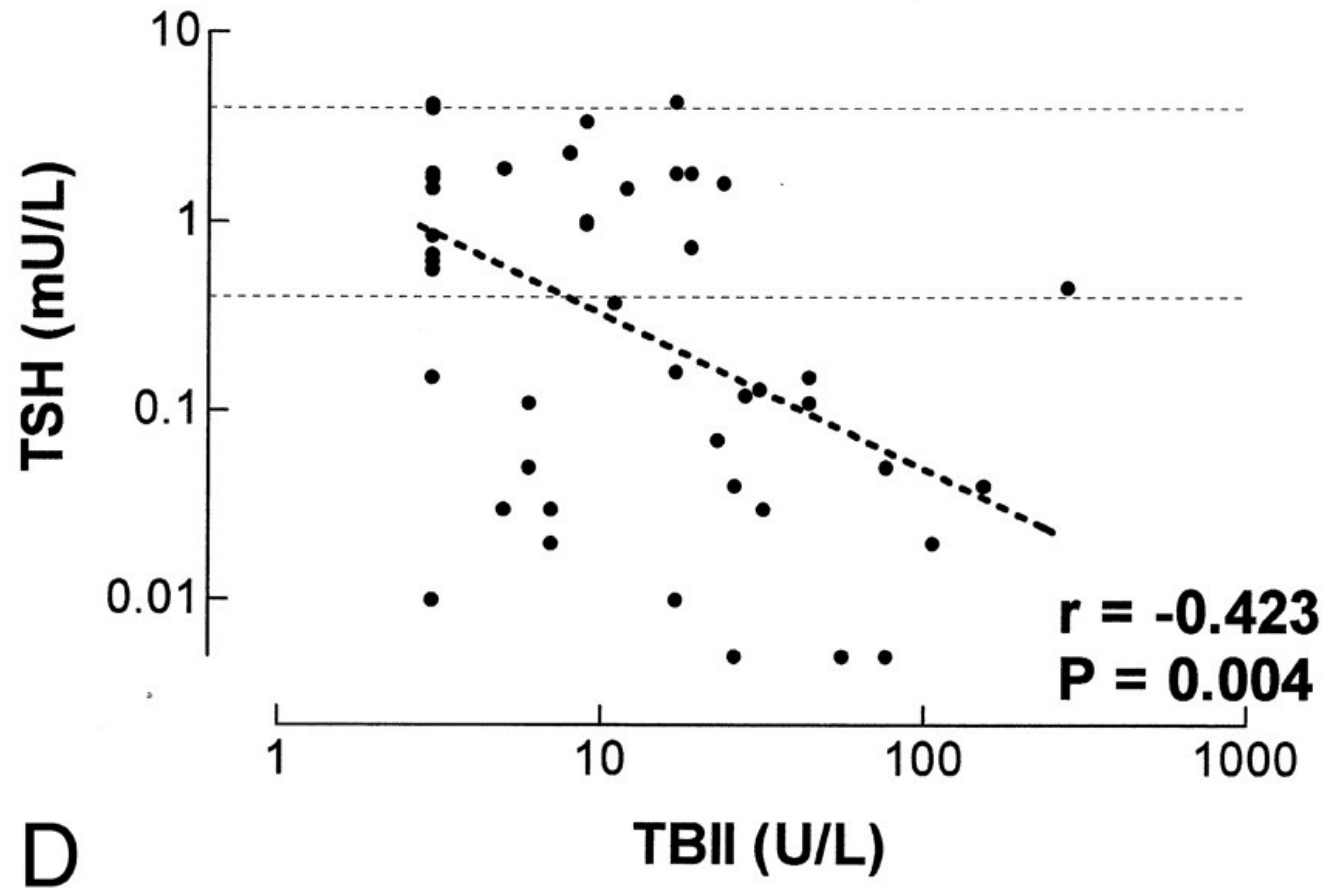
## **CBO schildklierfunctiestoornissen 2012**

Gezien het ontbreken van bewijs voor positieve effecten van toediening van levothyroxine op belangrijke klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire events, mortaliteit) , wordt geadviseerd om personen met subklinische hypothyreoïdie niet routinematig te behandelen.

# Casus

- 43 jarige vrouw
- Voorgeschiedenis M. Graves
- Na 1 jaar medicamenteuze therapie
- TSH 0.1 mU/l; FT4 19 pmol/L
  - Diagnose?

# TSHRab



# Casus

- 43 jarige vrouw
- Voorgeschiedenis M. Graves
- Genezen na 1 jaar medicamenteuze therapie
- TSH 10 mU/l; FT4 11 pmol/L
  - Diagnose?

# Casus

- Voorgeschiedenis M. Graves
- Genezen na Radioactief Jodium
  - Hoe lang controle?



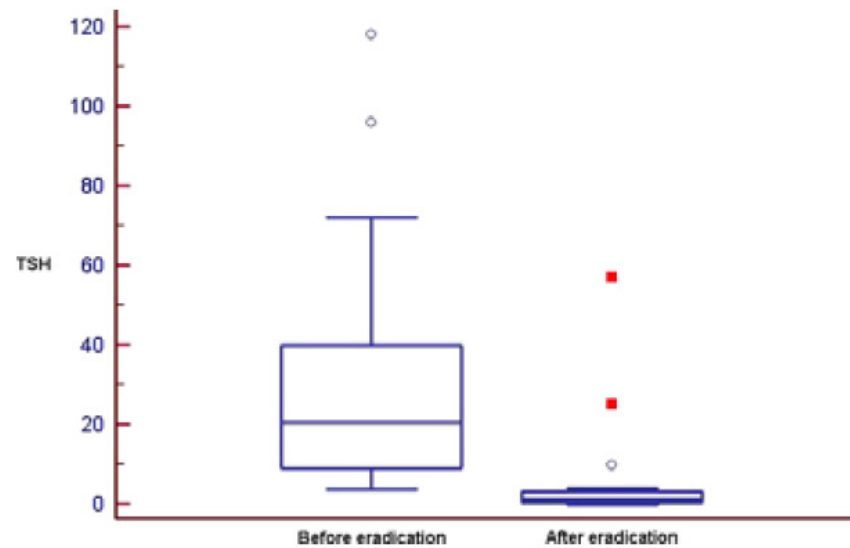
# Casus

- 43 jarige vrouw
- Voorgeschiedenis M. Hashimoto
- Levothyroxine 125 ug/dag
- TSH altijd goed, nu 7 mU/L

# Casus

- Herhalen TSH
- Ophogen levothyroxine
- ???

# Helicobacter pylori



Test	Pre	Post	<i>p</i>
TSH (IU/mL)	30.5 ± 28.8	4.2 ± 10.6	<.001
FT3 (pg/mL)	2.64 ± 0.56	3.02 ± 0.61	.002
FT4 (ng/mL)	0.92 ± 0.32	1.3 ± 0.34	<.001

*Centanni M et al. N Engl J Med 2006, p 1787*

- **Doel:**

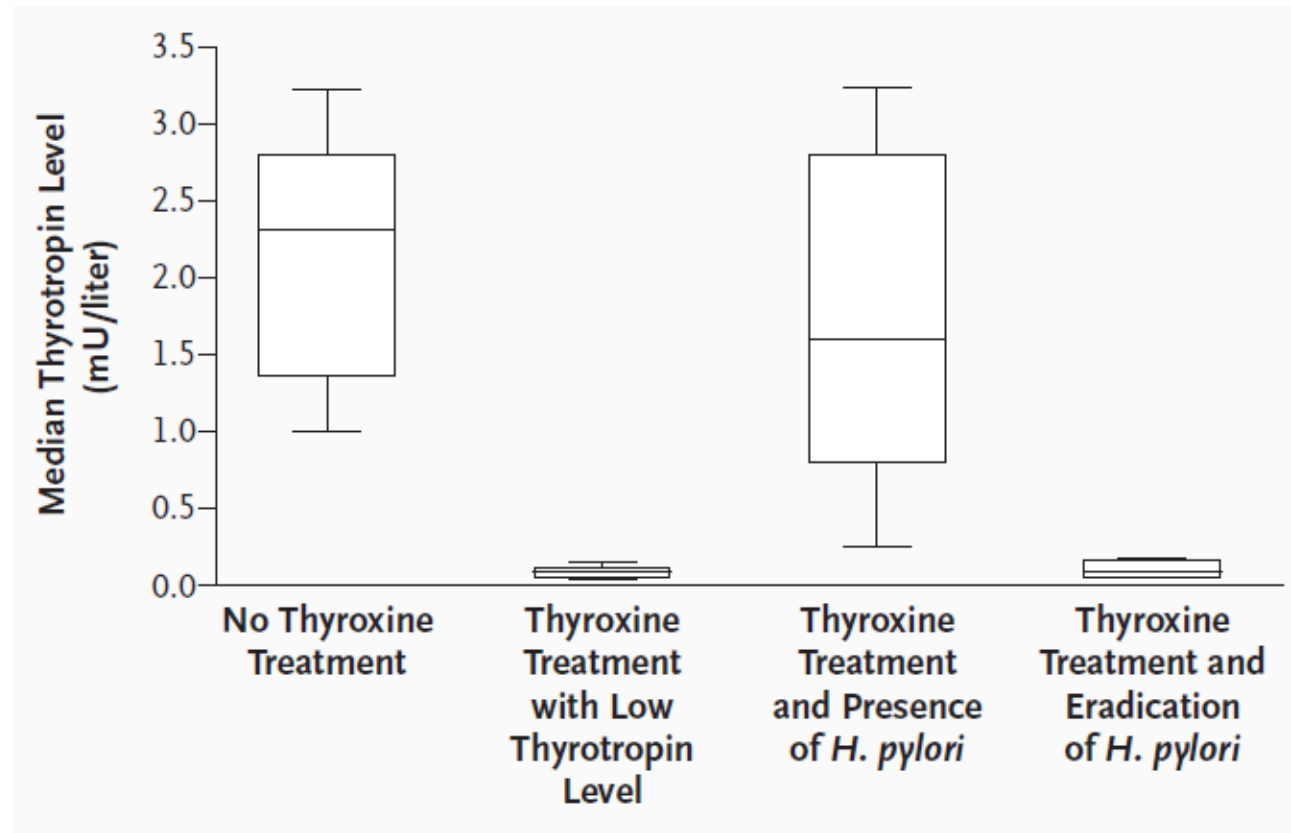
- Relatie HP en maagzuur op schildklierhormoonsubstitutie

- **Methoden:**

- Euthyroid MNG, T4 treatment for volume reduction

- MNG N=135
- MNG + HP N=84
- MNG + HP + Er N=11
- MNG + omeprazole N=10

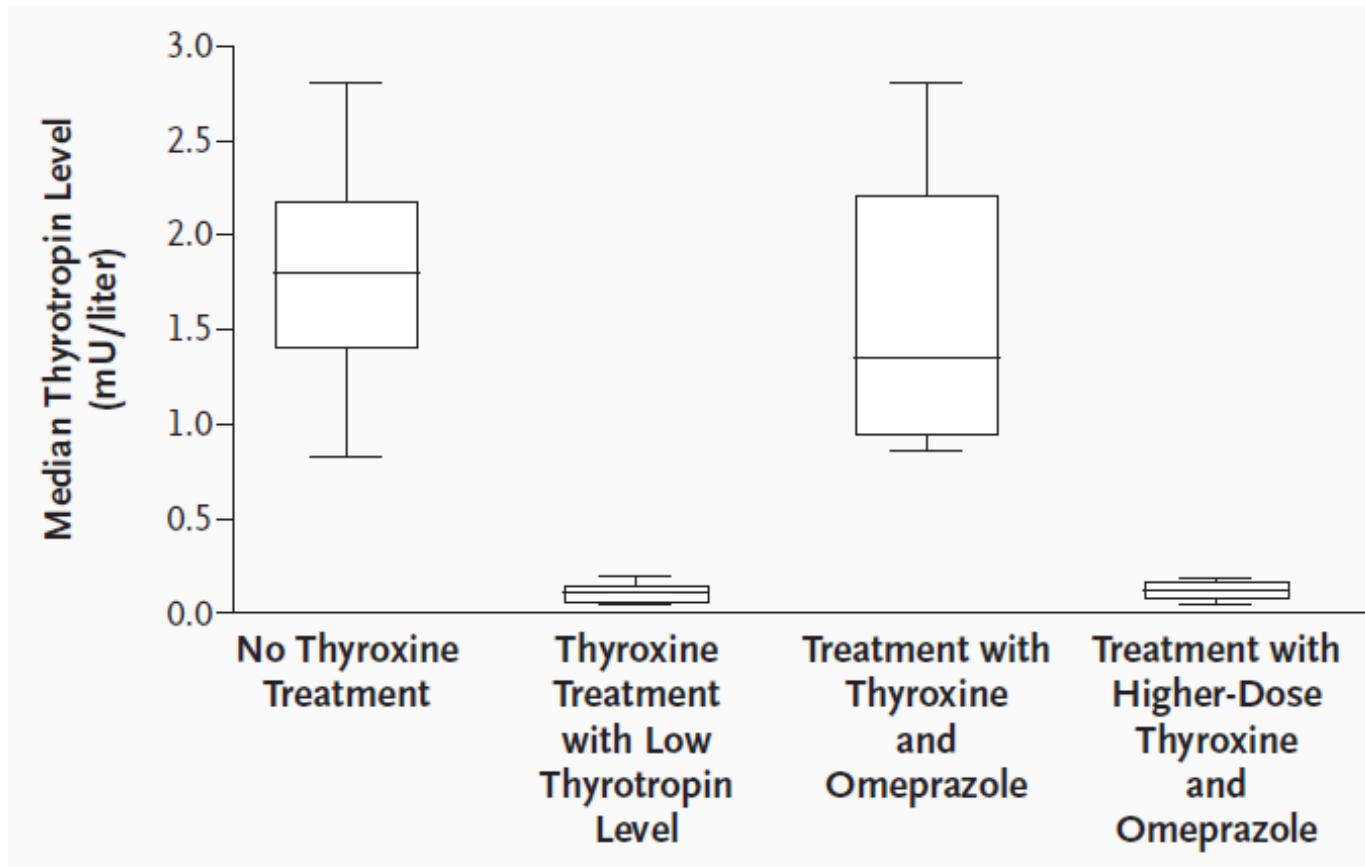
# Helicobacter pylori



**Figure 1.** Effect of Newly Diagnosed *Helicobacter pylori* Infection on Thyrotropin Levels in Patients with Multinodular Goiter Treated with Thyroxine.

Centanni M et al. *N Engl J Med* 2006, p 1787

# Omeprazol



**Figure 2.** Effect of Long-Term Omeprazole Treatment on Thyrotropin Levels in 10 Patients Simultaneously Treated with Thyroxine.

*Centanni M et al. N Engl J Med 2006, p 1787*

# Helicobacter pylori

## **Conclusie:**

- Denk aan HP en omeprazol bij moeilijke substitutie!

# Casus

- Dhr. C. 53 jaar
- Verwezen door cardioloog voor analyse schildklierfunctie i.v.m. mogelijke hypothyreoidie (ivm palpitaties:
- FT4: 3.9 pmol/L, TSH 0.591 mU/L)
- Anamnese
  - VG: 2004 myocardvoorwandinfarct met goede LV-functie
  - Palpitaties
  - Fam: vader hypothyreoidie



# Casus

- normaal behaarde man, 182 cm, 86 kg
- RR: 147/89, pols 80 ra,
- geen struma

# Laboratorium

- FT4: 3,9 2,6 pmol/l
- TSH: 0,591 0,798 mU/l
- T3: 1,2 1,6 nmol/l (1,3-2,7)

# Laboratorium

- Testosteron (9uur): 2,8 nmol/l (7-26)
- SHBG: 24 nmol/l (12-75)
- FSH 2,6 U/L
- LH 3,0 U/L
- Prolactine 8,1 ug/l (2,6-25)
- Cortisol 8.50h: 571 nmol/l (138-635)
- ACTH: 36 ng/l (7-50)
- IGF-1: 158 ug/l (108-270)
- Groeihormoon: 1,9 mE/l (<15)

# MR

Normale sella, geen (micro) adenoom.

# Laboratorium

Firma	DPC	Bayer	Abbott	
instrument	Immulite 2500	Centauer	Architect	
FT4 (10-24)	< 2,6			pmol/l
TSH (0,4-4)	0,94			mU/l
T3 (1,3-2,7)	1,2			nmol/l

# Laboratorium

Firma	DPC	Bayer	Abbott	
instrument	Immulite 2500	Centauer	Architect	
FT4 (10-24)	< 2,6	17,8	11,3	pmol/l
TSH (0,4-4)	0,94	1,81	2,38	mU/l
T3 (1,3-2,7)	1,2	1,36	1,3	nmol/l
TT4 (60-160)	72			nmol/l

# Casus

- 33 jarige vrouw
- Bevalling 5 maanden geleden
- Moe
- TSH 7 mU/L

# Casus

- Herhalen TSH
- Start levothyroxine



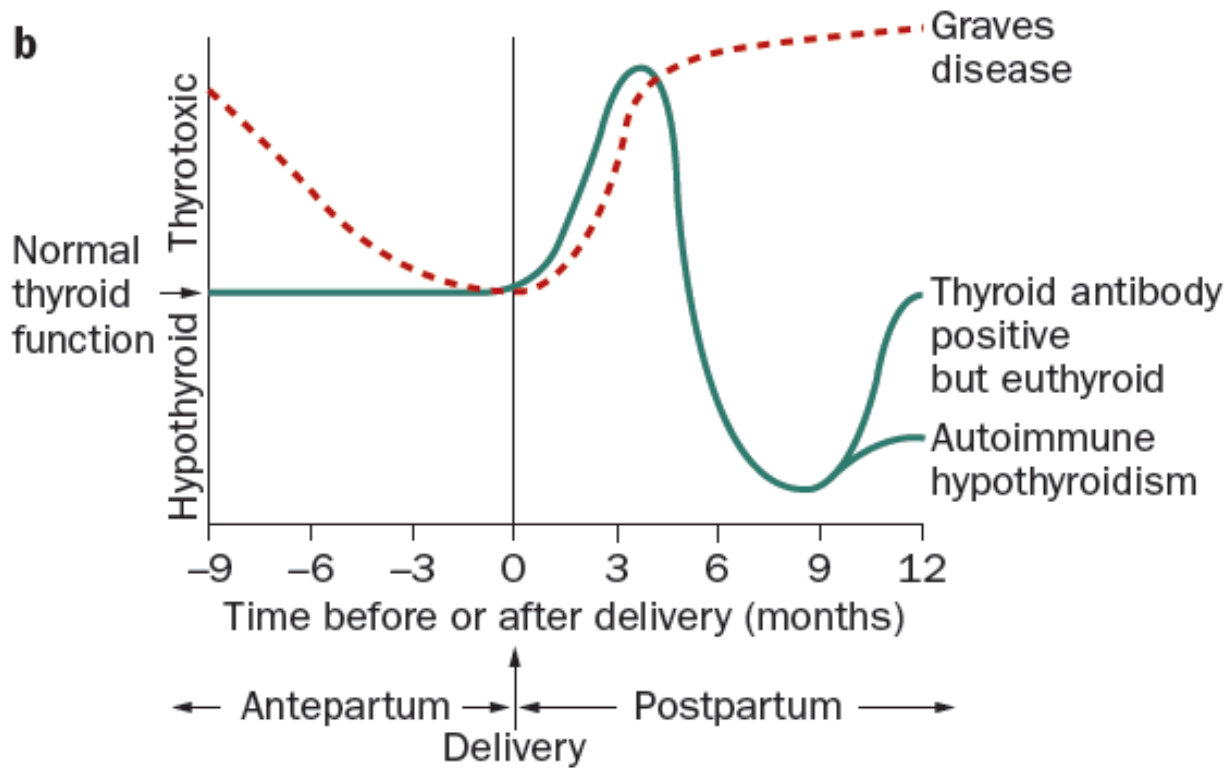
# Postpartum

## Historie

- 1948 Nieuw Zeeland
- 1976 *6 vrouwen (Amino et al)*
- 1977 *typisch 2-fasen beloop*

## Epidemiologie

- Incidentie vrouwen: 7%
- Andere autoimmunititeit: 25%
- TPO ab: 40-60%
- Eerder PPT: 42%



# Casus

- 33 jarige vrouw
- Zwanger, 1<sup>e</sup> trimester
- Familie hypothyreoidie
- Moe

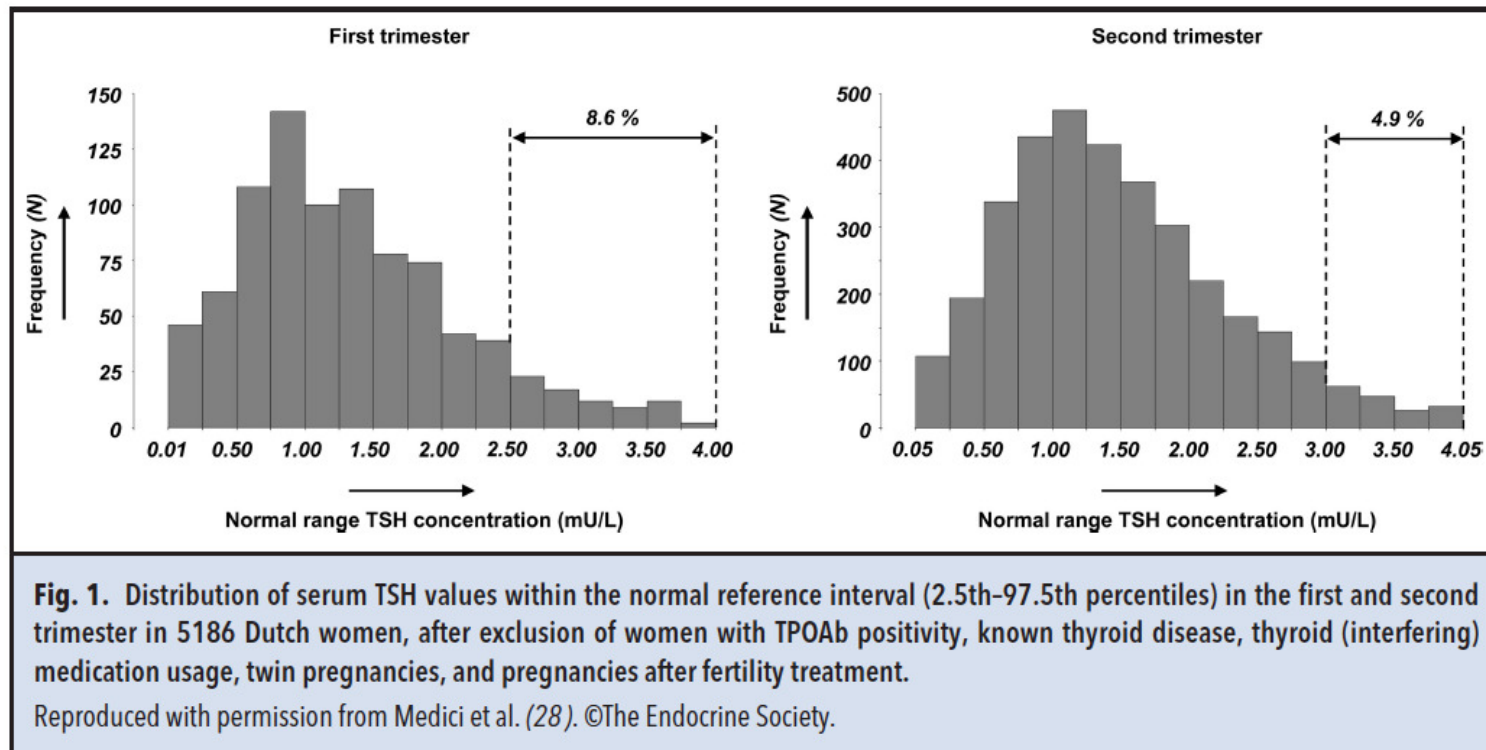
Alle zwangeren moet bij het eerste bezoek vanwege de zwangerschap worden gevraagd naar een eventueel verleden van schildklierfunctiestoornissen en/of belaste familiegeschiedenis en/of gebruik van schildklierhormoon (LT4) of thyreostatica (MMI, carbimazol, of PTU). [CBO 2012](#)

- TSH 3.5 mU/L

# Beleid

- TPO antistoffen bepalen
- Aanvang levothyroxine 25 ug/dag
- Afwachten en controleren
- Geen verdere actie

# Casus



# Casus

Er is onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine aan te bevelen voor euthyreote vrouwen met antistoffen (TPOAb+).

[2012]De meeste, maar niet alle studies, wijzen op een groter risico op ongunstige uitkomsten van de zwangerschap bij subklinische hypothyreoïdie indien een **bovengrens van 4 mU/L** voor de normaalwaarde van TSH wordt gehanteerd.<sup>13</sup>

Samengevat kan worden gesteld dat een associatie tussen maternale subklinische hypothyreoïdie en complicaties bij de foetale neurocognitieve ontwikkeling biologisch plausibel is (de Escobar et al, 2004), [2012]maar dat de enige klinische, vergelijkende studie die tot nu toe beschikbaar is geen bewijs levert dat interventies zinvol zijn.<sup>15</sup>

# Casus

- 33 jarige vrouw
- Wil zwanger worden
- hyperthyreoidie

# Beleid

- Mag zwanger worden met lage dosis propylthiouracyl
- Definitieve behandeling met operatie
- Definitieve behandeling met radioactief jodium
- Mag zwanger worden met block en replace therapie



# Casus

Thyrotoxische vrouwen dienen bij [2012]voorkeur een definitieve behandeling te ondergaan voordat pogingen tot zwangerschap worden ondernomen. [2012]Naar de mening van de commissie is operatieve behandeling een goede keuze.

[2012]Zowel PTU als MM kan gebruikt worden als monotherapie bij de behandeling van M graves in de zwangerschap. Monotherapie (PTU of MM) dient in laagst mogelijke dosering te worden gegeven.

# Casus

- 58 jarige man
- Myocardinfarct (PTCA)
- Tachycardieën
  - Cardioversie niet succesvol
- Cardioloog
  - Vrij T4 37 pmol/L
  - TSH 0.03 mU/L
- Verwijzing naar endocrinoloog

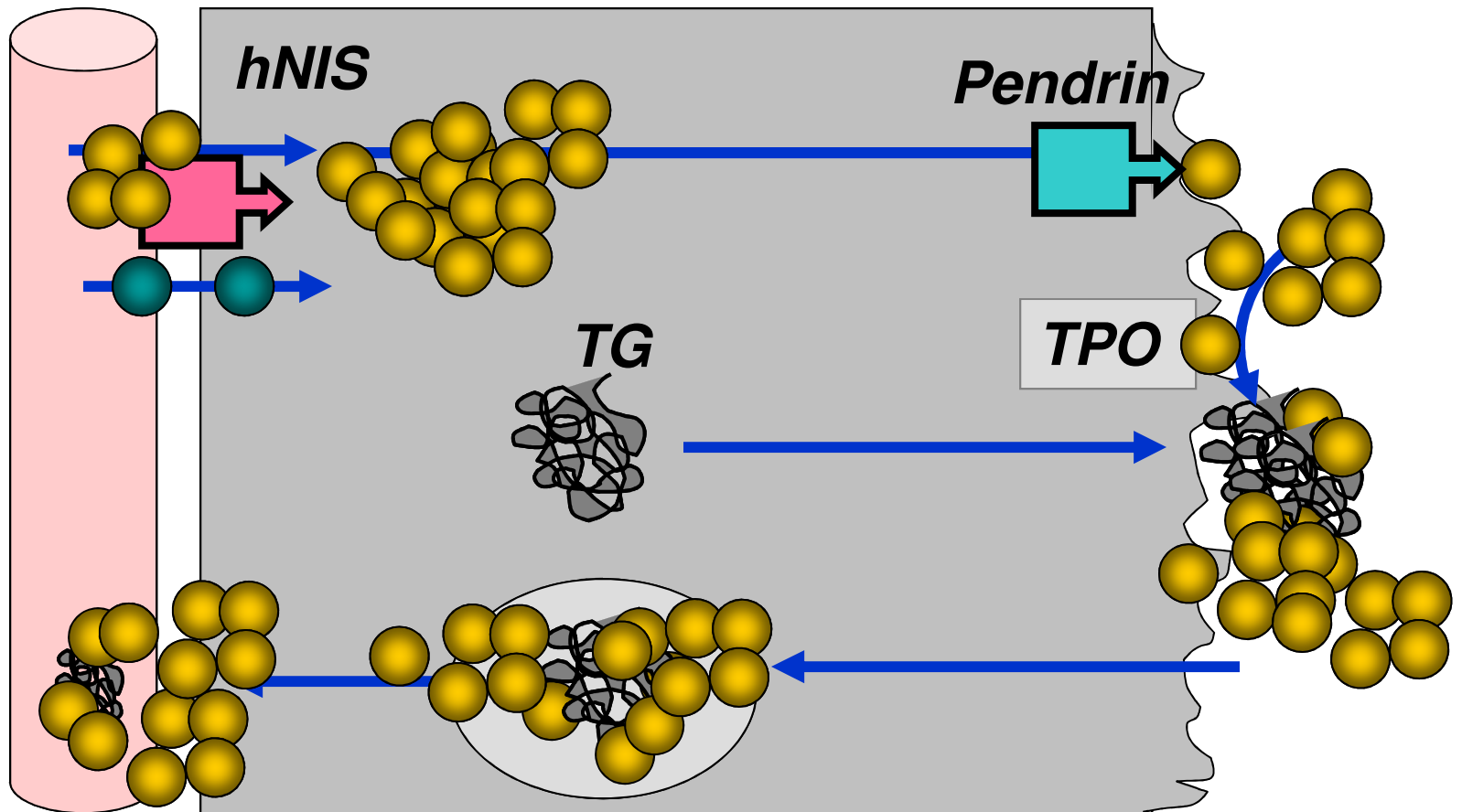
# Casus

- Anamnese:
  - Geen klachten van hyperthyreoidie
  - Geen eerdere schildklierziekte
  - Angiografie 4 weken geleden
- Medicatie:
  - Amiodarone 200 mg 1 dd 1
  - Metoprolol 100 mg 1 dd 1
  - Clopidogrel 75 mg 1 dd 1
  - Acetylsalicylzuur
- Lichamelijk onderzoek:
  - Euthyreoid
  - Schildklier niet vergroot

# Casus

- Anamnese:
  - Geen klachten van hyperthyreoidie
  - Geen eerdere schildklierziekte
  - **Angiografie 4 weken geleden**
- Medicatie:
  - **Amiodarone 200 mg 1 dd 1**
  - Metoprolol 100 mg 1 dd 1
  - Clopidogrel 75 mg 1 dd 1
  - Acetylsalicylzuur
- Lichamelijk onderzoek:
  - Euthyreoid
  - Schildklier niet vergroot

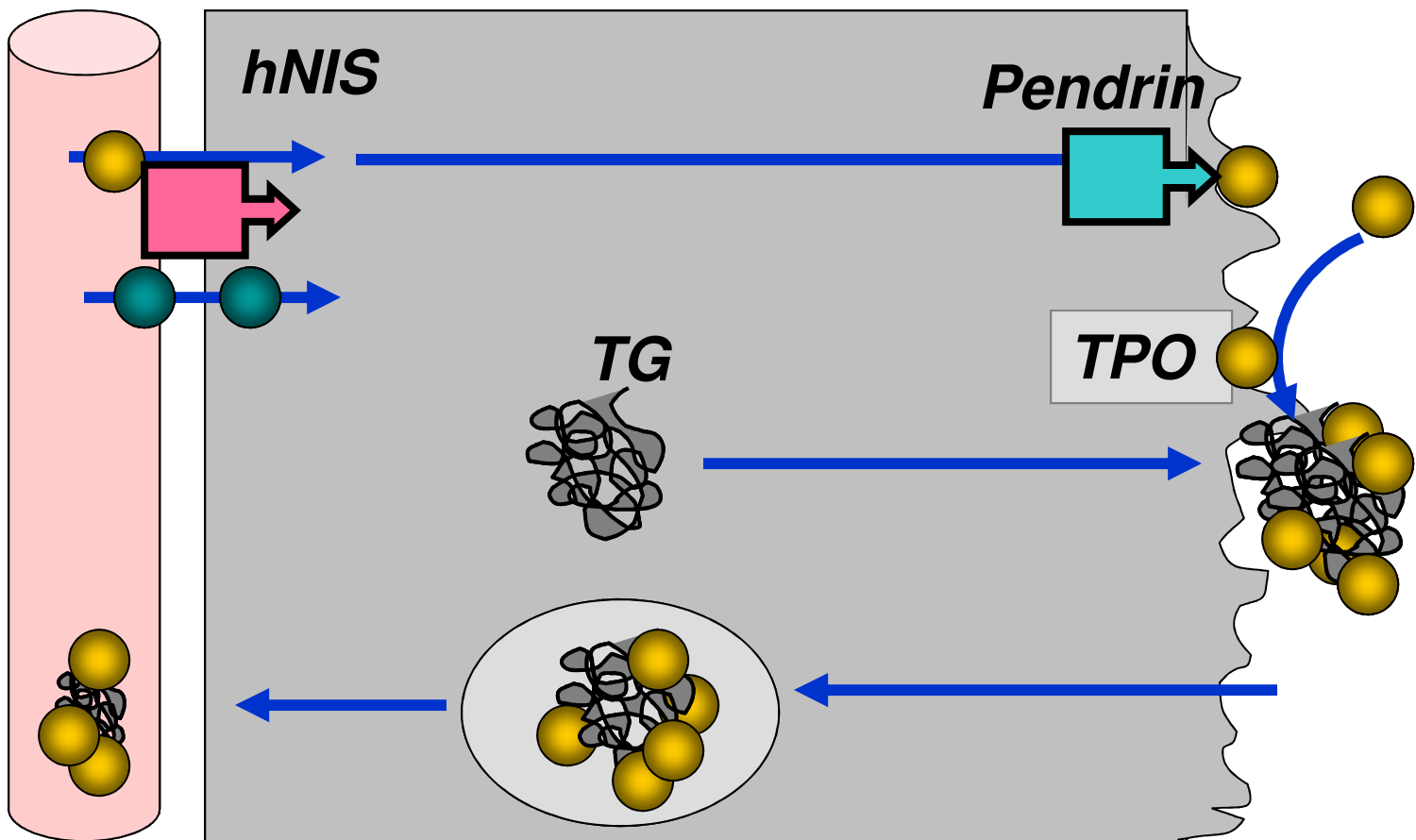
# Angiografie



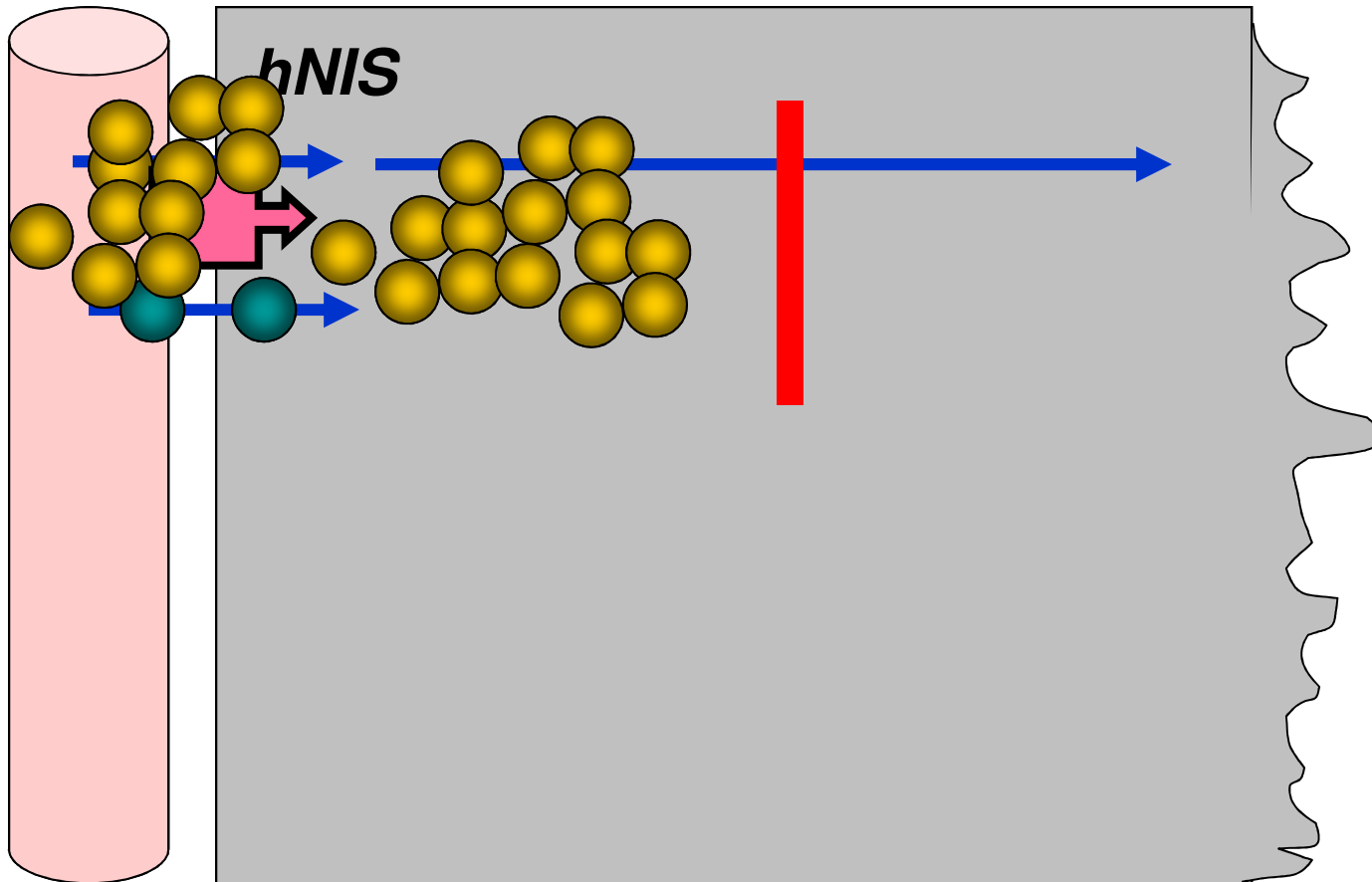
Iod Basedow effect

# Amiodarone

- Effecten op de schildklieras
  - Hypothyreoidie

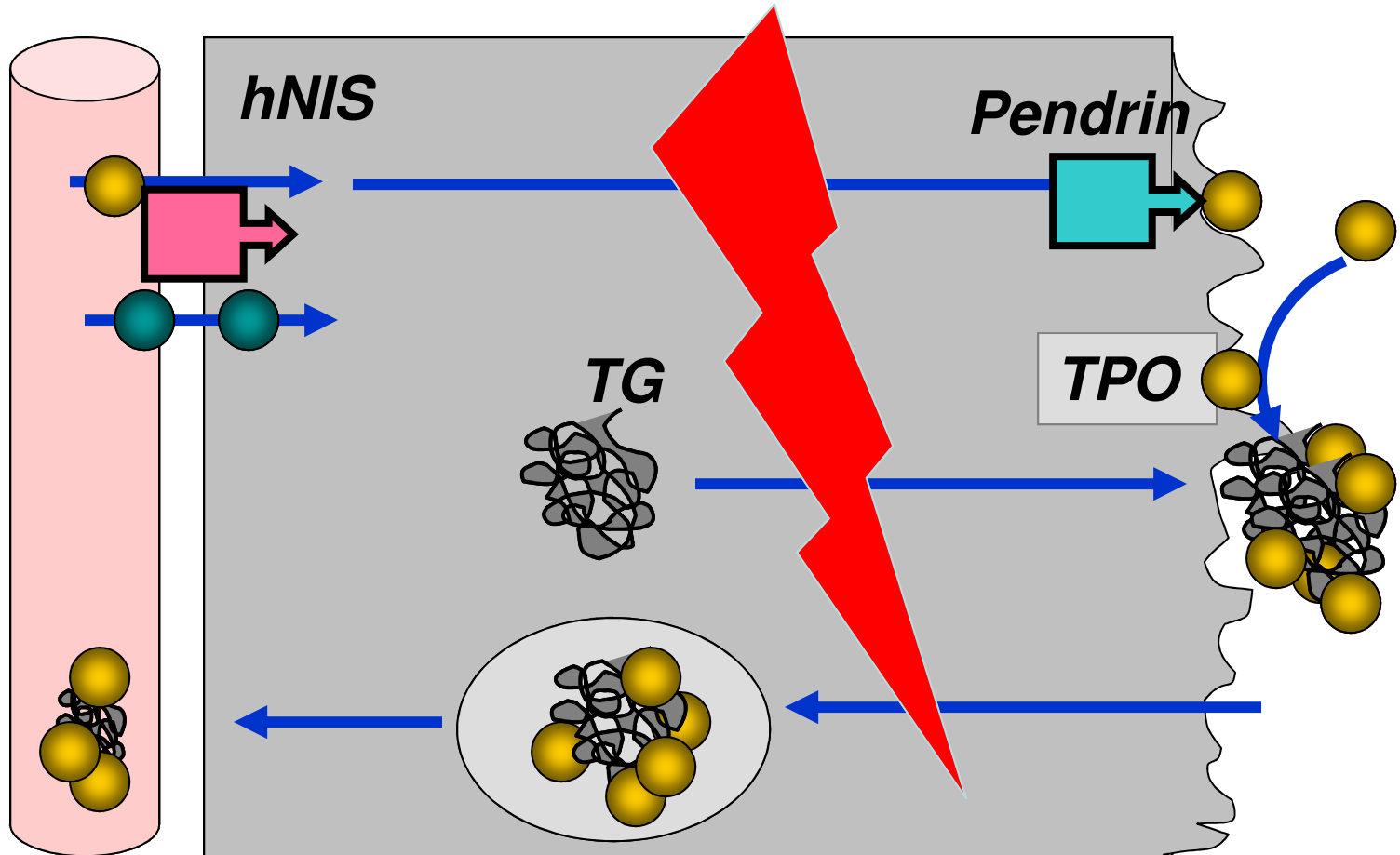


# Wolff-Chaikoff





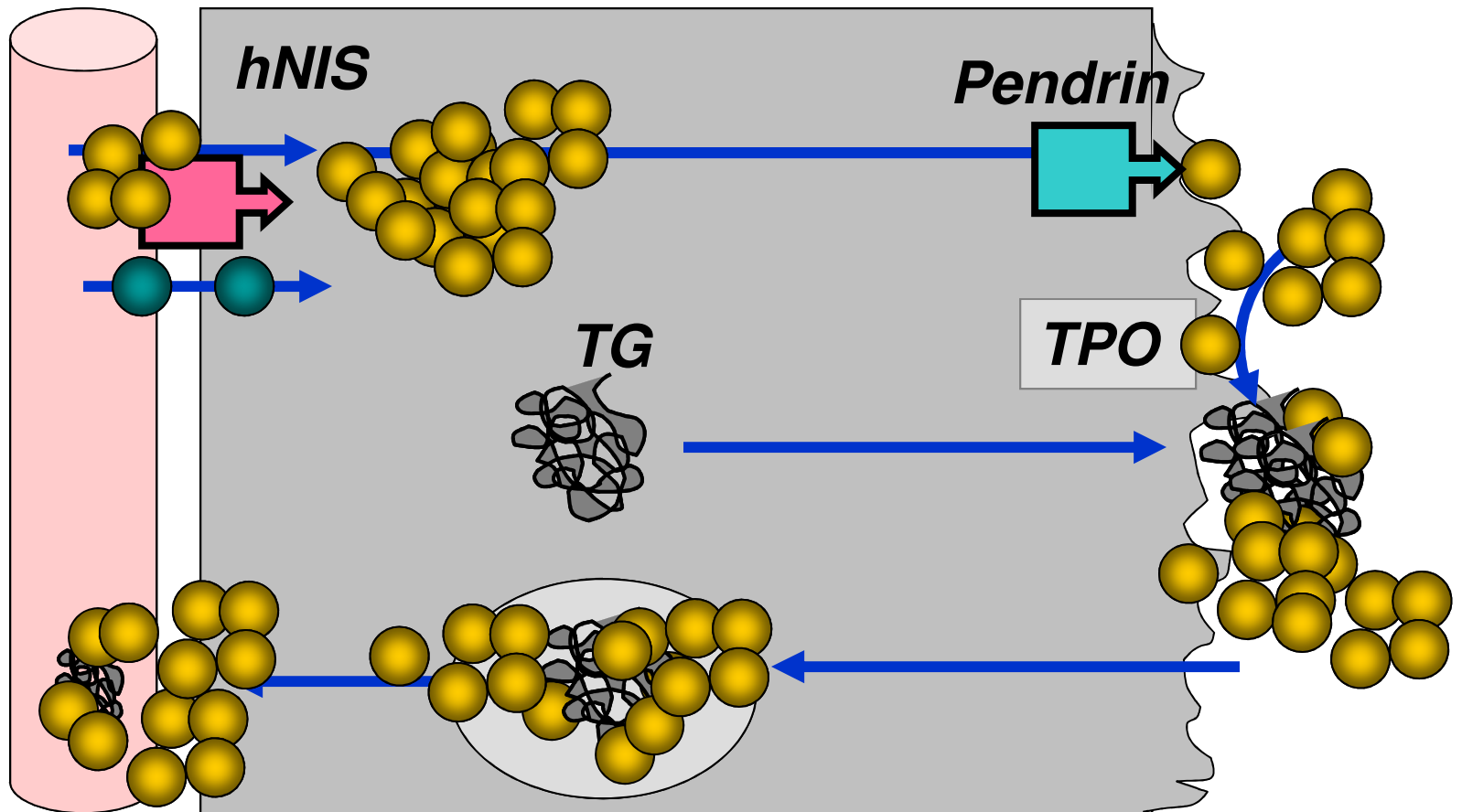
# Thyroiditis



# Hyperthyreoidie

- Type I
  - Multinodulair struma
  - Graves disease




# Iod-Basedow Type I



# Hyperthyreoidie

- Type I
  - Multinodulair struma
  - Graves disease
- Type II
  - Geen onderliggende schildklierziekte (thyreoiditis)

# Diagnostiek

	Hypo	Type I	Type II
•Kenmerkend		Struma Graves	
•Laboratorium – T4 – T3 – TSH	↓ ↓ ↑	↑= ↑ ↓	↑= ↑ ↓
•Scintigrafie			

# Casus

- Welke behandeling wilt u geven?

# Behandeling?

- Hypothyreoidie
  - TSH normaal

# Behandeling?

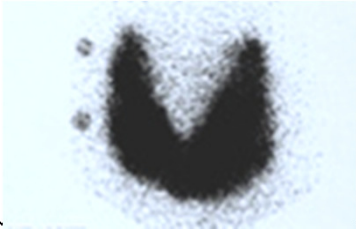
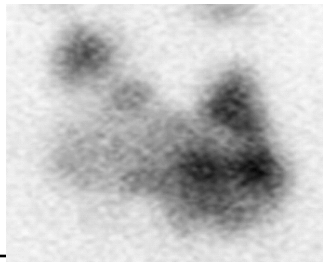

- Type I
  - Thionamides
- Type II
  - Thionamides
  - Perchloraat
  - Prednison



# Amiodarone

- Resultaten: TSH normaal
  - Thiamides + Prednison  
100%

# Hyperthyreoidie

	<b>Graves</b>	<b>Toxisch MNS</b>	<b>Thyreoiditis</b>
•Kenmerkend	Oogklachten	Struma	Struma, pijn, koorts
•Laboratorium – T4 – TSH – Overig	↑ ↓ TSH receptor antistoffen	↑ ↓	↑ ↓
•Scintigrafie			
•Therapie	- Medicatie - Radioactief jodium - Operatie	- Radioactief jodium - Operatie	afwachten

# Stroomdiagram functiestoornis

