

NÄKÖKULMA: KILPIRAUHASSAIRAUKSIEN, YLEISSAIRAUKSIEN AIHEUTTAMIEN  
KILPIRAUHASHORMONIMUUTOSTEN JA PSYKIATRIAN YHTYMÄKOHDISTAMika Turkia  
FM

Kilpirauhasongelmien hoidosta T3-monoterapialla ja T4+T3-yhdistelmähoidoilla on tehty Valviraan useita ilmoituksia vuonna 2013. Suomen Endokrinologiyhdistys on antanut asiassa lausunnon [1], johon viitataan Duodecimin terveyskirjaston hypotyreoosin hoitoa käsittelevässä oppimateriaalissa [2]. Asiaa on käsitelty myös Suomen Lääkärilehdessä [3].

Lausunnon mukaan hypotyreoosin diagnosointiin tai poissulkemiseen riittävät TSH ja T4-V. TPOAb mitataan ainoastaan, jos lievä subkliininen hypotyreoosi on todettu. Edelleen T3-V- ja rT3-määritykset eivät ole tarpeen, eikä hormonikorvaushoitoa tule käyttää masennuksen tai jaksamattomuuden hoitoon [1].

Hoitokäytännössä hypo-, eu- ja hypertyreoottisuus määritetään pääosin TSH-viitearvoihin perustuen. Viitearvoalueen ylärajaksi on esitetty arvoja väliltä 2,5-3,2 mU/L. Yksilötason vaihtelun on esitetty olevan populaatiotason viitearvoaluetta suppeampaa. Toisaalta T4-V:n viitealueen on esitetty olevan kaksiuolotteinen ja riippuvan TSH-arvosta, jolloin esimerkiksi TSH-arvolla 2 mU/L viitearvoalue T4-V:lle olisi noin 9-20 pmol/L ja TSH-arvolla 4 mU/L noin 12-17 pmol/L [4].

rT3-määrittäisiin liittyvä kiistely liittyy keskeisesti siihen, että vakiintunutta hoitolinjaa edustavat tahot katsonevat perinteisen hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhanen-mallin riittäväksi, kun taas vaihtoehtoisia hoitolinjoja edustavat tahot käyttävät laajempia useamman palautesilmukan malleja kuten Dietrich et. al. [4]. Näissä eräiksi keskeisistä ilmiöistä nousee ns. Non-Thyroidal Illness -syndrooma (NTIS).

Medscape Reference määrittää NTI-syndrooman tilaksi, jossa toimintahäiriötä itse kilpirauhasessa ei ole, mutta joidenkin kilpirauhashormonien toiminta elimistössä on poikkeavaa muun somaattisen syyn vuoksi [5]. Ilmiössä on pääosin kyse elimistön sopeutumisesta sitä rasittavaan sairauteen. Muutokset tapahtuvat osin kudostasolla, joten seerumin pitoisuudet eivät kuvaa solunsäistä tilannetta [6], [7]. Kilpirauhashormonien metabolia vaihtelee syndroomassa sekä sairauden tilan (akuutti vs. krooninen) mukaan että elinkohtaisesti [8]. T3/rT3-suhteen on todettu korreloivan somaattisen sairauden vakavuusasteen kanssa [9]. rT3-pitoisuudet eivät seuraa T4- tai T4-V-pitoisuuksia [5], [7]. T4-substituitio saattaa kohottaa rT3-pitoisuutta.

T4-V laskee viiterajan alapuolelle vasta sairauden vakavimmassa vaiheessa, ja TSH kohoaa väliaikaisesti vasta remissiovaiheessa [5]. Ennen remissiota TSH pysyy keinotekoisella alhaalla vähentyneen TRH-tuotannon ja tulehdussytokiinien vaikutuksen vuoksi [10], [11]. NTI-syndroomassa siis esiintyy hypotyreoosia, joka ei ole todettavissa TSH-määrityksellä, ja T4-V-määrityksellä vain sairauden vakavimmassa vaiheessa. Vastaavasti mittaamattomankaan matala TSH ei indikoi hypertyreoosia [11]. rT3-määritysmahdollisuuden puuttuessa paras NTI-syndrooman indikaattori saattaa olla kokonais-T3-määritys [10].

Hypotyreoosin neuropsykiatriset ilmentymät sisältävät mm. masennuksen, kognitiivisen toiminnan häiriöt, apatian, psykomotorisen hitauden ja jopa dementiaoireet, ja hypertyreoosin ilmentymät vastaavasti dysforian, ahdistuneisuuden, ärtyneisyyden, epävakauden ja keskittymiskyvyttömyyden [12], [13]. Masennuksessa selkeä hypotyreoosi on harvinaista mutta subkliinisten muotojen esiintyneisyydeksi masennuksessa kokonaisuutena on arvioitu 8-17 % ja hoitoresistentissä masennuksessa jopa 50 % [13]. Hoitoresistenttiä voi liittyä autoimmuuniteetin tai muun somaattisen syyn diagnosoimatta jäämiseen. Aiemmassa suomalaisessa tutkimukses-

sa kohonneita rT3-arvoja todettiin bipolaarisilla ja unipolaarisesti masentuneilla naisilla [14]; taustasyöt jäivät tällöin selvittämättä.

Autoimmuunireoidiitissa voi esiintyä vaihteittain tai päällekkäin sekä hypo- että hypertyreoosiin liittyviä oireita. Se voi liittyä laajempaan autoimmuunisairauskokonaisuuteen tai ilmetä vain psykiatrisina oireina [12], [13]. Endokrinologiyhdistyksen lausunto [1] esittää TPO-vasta-aineiden mittaamista ainoastaan jos TSH ja T4-V eivät ole viitearvoalueilla, mikä jättäisi suurimman osan autoimmuunireoidiittipotilaista diagnosoimatta. Myös psykiatrian hoitosuosituksissa mainitut seikat jäävät huomiotta. On kyseenalaista, onko autoimmuuni- tai NTIS-peräisten psykiatristen oireiden hoitaminen tavanomaisin psykiatrisin käytännöin tuloksellista.

Vallitseva käytäntö jättää itse autoimmuunitulehdus hoitamatta on myös ongelmallinen [15], [16]. Vasta-aineiden tulkintaa ainoastaan myöhemmän hypotyreoosialttiuden indikaattoriksi ei voida pitää perusteltuna. Vaikka toimivaksi todistettua hoitomenetelmää ei tällä hetkellä ole, sitä tulisi etsiä myös kliinisessä työssä. Esimerkiksi seleenilisän on todettu laskevan vasta-ainetasoja [17], [18]; tutkimuksissa ei tässä vaiheessa selvitetty yhteyttä potilaiden vointiin.

NTI-syndrooman soveltuva hoidosta ei ole yksimielisyyttä [5]. Näyttö varsinkin T4-substituution toimivuudesta on heikohkoa [11]; muiden vaihtoehtojen vaikuttavuudesta tarvitaan jatkotutkimuksia. Joissakin tutkimuksissa paras tulos saavutettiin TRH:n ja kasvuhormonistimulantin yhdistelmällä [19], joissakin lehtiinillä [10].

Tämänhetkisen hoitokäytännön kannalta ensisijaista lienee perusteellinen paneutuminen somaattisten syiden etsintään ja hoitoon (esim. krooniset infektiot, joita ei voi todeta CRP-pohjaisilla indikaattoreilla). Tyypillisesti sivuutettu kroonista uupumusta aiheuttava infektioyhtymä ovat suolistoparasiitti-infektiot, joita yleisestä käsityksestä poiketen esiintyy myös Euroopassa.

rT3-mittauksen lisäksi toinen huonosti tunnettu epäspesifi piilevän somaattisen sairauden indikaattori voi olla kalsitrioli (D-1,25) [20], jonka on todettu toimivan hormonin tavoin immuunijärjestelmän modulaattorina. Teorian mukaan krooniset solunsäiset bakteeri-infektiot laskevat D-25-arvoa ja nostavat D-1,25-arvoa. Masennus- ja autoimmuunisairauspotilailla todetut matalat D-vitamiinitasot saattavat olla piilevien infektioiden seuraus.

NTI-syndrooman, infektiotautien, hypotyreoosin sekä psykiatristen oireiden verkko näyttää vahvasti päällekkäiseltä, mikä edellyttää käytäntöjen uudelleenmäärittelyä ja erikoisalojen välistä yhteistyötä. Epämääräisesti tai psykiatrisesti oireilevilta potilailta tulisi selvittää ainakin autoimmuunireoidiitin ja NTI-syndrooman esiintyvyydet. Psykiatriset oireet voivat selittyä osin suoranaistulla somaattisilla syillä ja osin somaattisen sairauden aiheuttaman psyykkisen traumatisoitumisen, kuten kroonisesta uupumuksesta aiheutuvien elämänhallinnan ja toimintakyvyn ongelmien seurauksina.

## VIITTEET

- [1] Suomen Endokrinologiyhdistys. (2013) Kilpirauhaspotilaat ansaitsevat näyttöön perustuvaa hoitoa. Suomen Endokrinologiyhdistyksen lausunto 3.6.2013. [Online]. Available: [http://endokrinologiyhdistys.yhdistysavain.fi/@Bin/176262/hypotyreoosilausunto\\_030613\\_final.pdf](http://endokrinologiyhdistys.yhdistysavain.fi/@Bin/176262/hypotyreoosilausunto_030613_final.pdf)
- [2] P. Mustajoki. (2013, Oct.) Kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi). [Online]. Available: [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00667](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00667)
- [3] U. Järvi. (2013, Jun.) Endokrinologiyhdistys varoittaa hypotyreoosin yhdistelmähoiton riskeistä. [Online]. Available: [http://www.laakarilehti.fi/uutinen.html?opcode=show/news\\_id=13600/type=1](http://www.laakarilehti.fi/uutinen.html?opcode=show/news_id=13600/type=1)
- [4] J. W. Dietrich, G. Landgrafe, and E. H. Fotiadou, "TSH and thyrotropic agonists: Key actors in thyroid homeostasis," *J Thyroid Res*, vol. 2012, p. 351864, 2012. [Online]. Available: <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2012/351864/>
- [5] S. Aytug, L. E. Shapiro, and R. Khardori, "Euthyroid sick syndrome," in *Medscape Reference*. WebMD LLC., 2014. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/118651-overview>
- [6] J. Kwakkel, E. Fliers, and A. Boelen, "Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level," *Neth J Med*, vol. 69, pp. 224–228, 2011. [Online]. Available: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=10000720>
- [7] F. Roelfsema and J. D. Veldhuis, "Thyrotropin secretion patterns in health and disease," *Endocrine Reviews*, vol. 34, no. 5, pp. 619–657, 2013, PMID: 23575764. [Online]. Available: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2012-1076>
- [8] A. Boelen, J. Kwakkel, and E. Fliers, "Beyond low plasma T3: Local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection," *Endocrine Reviews*, vol. 32, no. 5, pp. 670–693, 2011, PMID: 21791567. [Online]. Available: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2011-0007>
- [9] R. P. Peeters, P. J. Wouters, H. van Toor, E. Kaptein, T. J. Visser, and G. Van den Berghe, "Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, no. 8, pp. 4559–4565, 2005, PMID: 15886232. [Online]. Available: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2005-0535>
- [10] M. H. Warner and G. J. Beckett, "Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update," *Journal of Endocrinology*, vol. 205, no. 1, pp. 1–13, 2010. [Online]. Available: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/205/1/1.abstract>
- [11] E. Boonen and G. Van den Berghe, "Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 99, no. 5, pp. 1569–1582, 2014, PMID: 24517153. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4115>
- [12] M. Hage and S. Azar, "The link between thyroid function and depression," *J Thyroid Res*, vol. 2012, p. 590648, 2012. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/590648>
- [13] A. Z. Feldman, R. T. Shrestha, and J. V. Hennessey, "Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 42, no. 3, pp. 453 – 476, 2013, endocrine and Neuropsychiatric Disorders. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852913000406>
- [14] M. Linnoila, B. Lamberg, W. Potter, P. Gold, and F. Goodwin, "High reverse T3 levels in manic and unipolar depressed women," *Psychiatry Res*, vol. 6, pp. 271–6, 1982. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6955817>
- [15] M. Välimäki and C. Schalin-Jäntti. (2010) Kilpirauhaspotilaan tutkiminen. [Online]. Available: [http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/koti?p\\_artikkeli=inf04489&p\\_selaus=16083](http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=inf04489&p_selaus=16083)
- [16] M. Välimäki, "Hypotyreoosin hoito - useimmiten helppoa, joskus vaikeaa," *Suomen Lääkärilehti*, vol. 65, pp. 797–799, 2010. [Online]. Available: <http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2010/SLL92010-797.pdf>
- [17] S. M. Reid, P. Middleton, M. C. Cossich, C. A. Crowther, and E. Bain, "Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013, vol. 5. [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007752.pub3/abstract>
- [18] E. J. van Zuuren, A. Y. Albusta, Z. Fedorowicz, B. Carter, and H. Pijl, "Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013, vol. 6. [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010223.pub2/abstract>
- [19] G. V. D. Berghe, P. Wouters, F. Weekers, S. Mohan, R. Baxter, J. Veldhuis, C. Bowers, and R. Bouillon, "Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 84, no. 4, pp. 1311–1323, 1999, PMID: 10199772. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.4.5636>
- [20] J. C. Waterhouse, T. H. Perez, and P. J. Albert, "Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1173, no. 1, pp. 757–765, 2009. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04637.x>