

Kilpirauhassairauksilla on monimutkaisia yhteyksiä muihin sairauksiin

Turkia, Mika

2014-10-24

Turkia , M 2014 , ' Kilpirauhassairauksilla on monimutkaisia yhteyksiä muihin sairauksiin ' Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 69 , Nro 43 , Sivut 2774-2775 .

<http://hdl.handle.net/10138/136324>

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

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-määrityksiin 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-substituoitu 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]; taustasyyt 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 suoranaissilla somaattisilla syillä ja osin somaattisen sairauden aiheuttaman psyykkisen traumatisoitumisen, kuten kroonisesta uupumuksesta aiheutuvien elämänhallinnan ja toimintakyvyn ongelmien seurauksena.

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
- [2] P. Mustajoki. (2013, Oct.) Kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi). [Online]. Available: 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
- [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
- [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>