

Schilddrüsen-Diagnostik

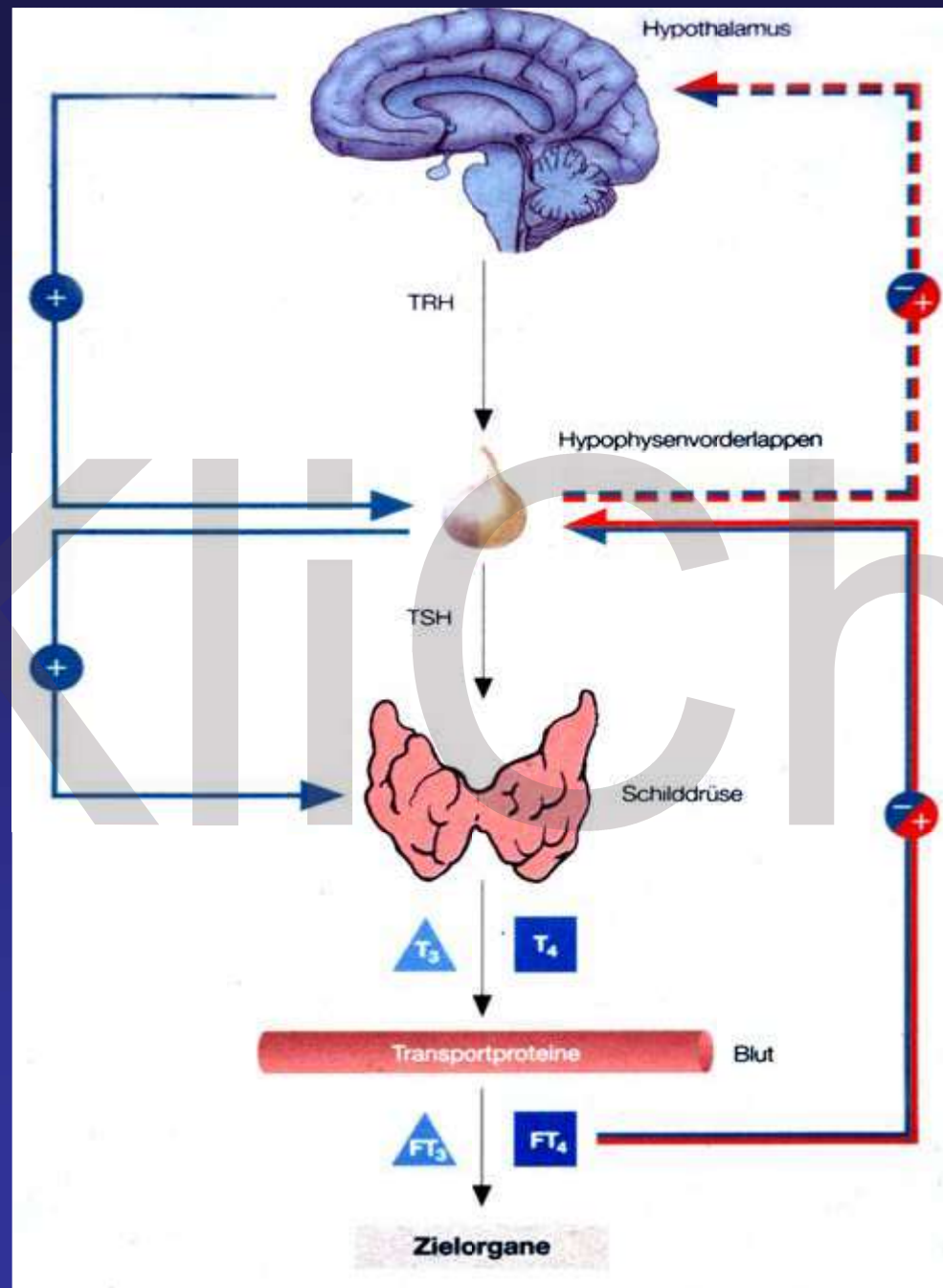
Seminar



Dr. Manfred Fobker
Centrum für Laboratoriumsmedizin-
Zentrallabor
Universität Münster



Regelkreis: Schilddrüsen- hormone



TSH nach TRH	Zeit	Einheit	Referenzwert	Ergebnis	Notiz
TSH nach TRH	0 min	µU/ml	0,35 - 4,5	0,18	- (1)
TSH nach TRH	30 min	µU/ml		0,18	(1)
TSH nach TRH	45 min	µU/ml		0,19	(1)
TSH nach TRH	60 min	µU/ml		0,17	(1)
TSH nach TRH	90 min	µU/ml		0,16	(1)
TSH nach TRH	120 min	µU/ml		0,17	(1)

Hyphophyseninsuffizienz: Ursache: Anorexia nervosa,
Alkoholismus, Zustand nach Hyphophysén-OP, Bestrahlung

Bestimmung von ACTH, LH, FSH, STH

Die Euthyreote Struma

- Vergrößerung der SD, normale Hormonproduktion
- >90 % aller SD-Erkrankungen
- Komplikationen: Tracheale Komplikationen
SD-Autonomie
- Worauf ist zu achten: Ausschluß einer Hyper- oder Hypothyreose, funktionellen Autonomie, Malignom

Checkliste Anamnese

Familienanamnese:

- Struma
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Malignome
- Autoimmunerkrankungen

Vorerkrankungen des Patienten:

- Schilddrüsenkrankheiten
- Autoimmunerkrankungen
- Stoffwechselstörungen
- Malignome

Vorbehandlung des Patienten:

- Operationen
- Radioiodtherapie
- Medikamente: SD-hormone, Thyreostatika, iodhaltige Medikamente
- Röntgenkontrastmittel

Checkliste Anamnese

Beschwerden

lokal:

- rasches Knotenwachstum
- Globusgefühl
- Schluckbeschwerden
- Heiserkeit
- Schmerzen

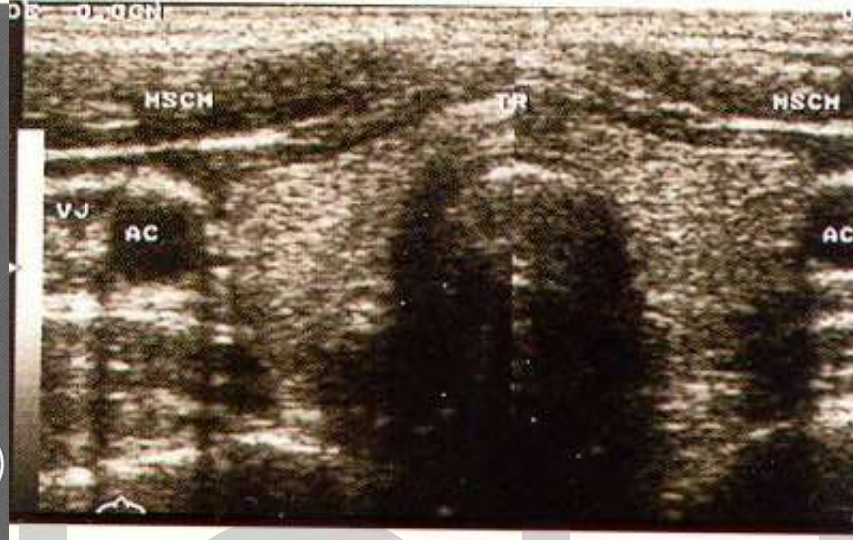
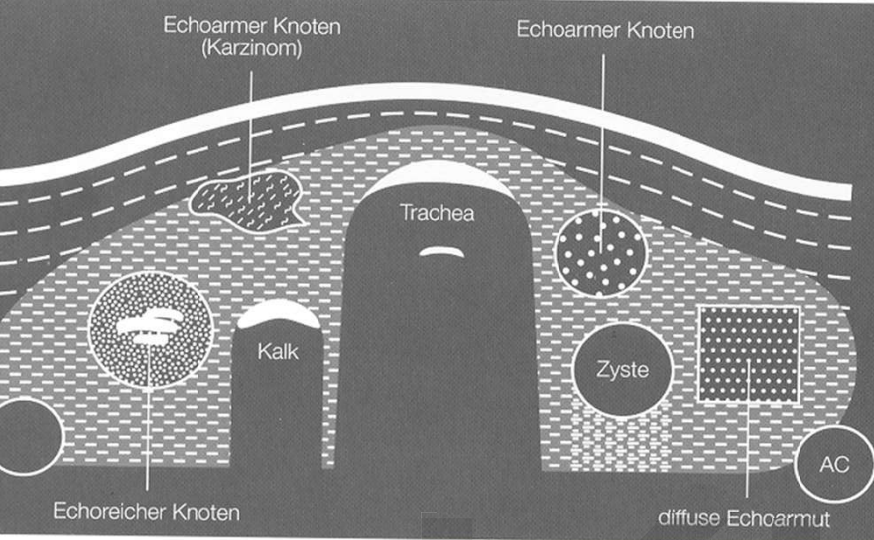
allgemein:

- Abnahme/Zunahme des Körpergewichts
- verstärkte Nervosität/Müdigkeit
- beschleunigter/verlangsamter Puls
- verstärktes Schwitzen/Frieren
- Trockene, struppige Haare/weiches dünnes Haar, Alopecia diffusa
- Trockene, rauhe, blasse Haut/**warm, samtig, feucht, gerötet**
- Augenbeschwerden (Exophthalmus, Doppelbilder)
- gesteigerte Stuhlfrequenz/Obstipation
- Zyklusstörungen, Sterilität, Aborte
- Depressionen/hysterische Zustände, Konzentrationsstörungen
- Tachykardie/Bradykardie/Arrhythmie
- Vergrößerte, schmerzhafte Halslymphknoten

Euthyreote Struma

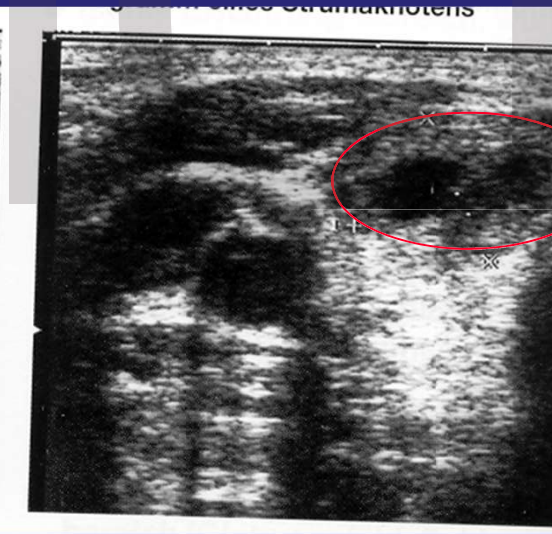
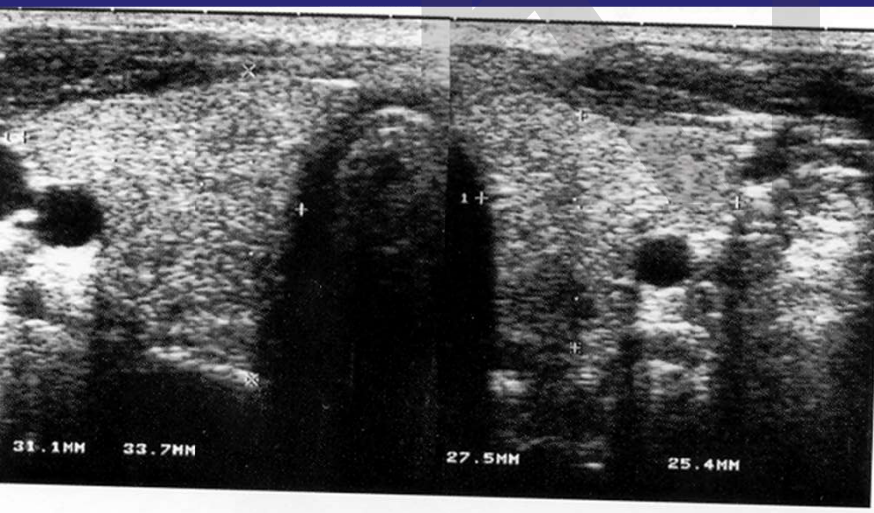
Diagnostik: Labor: **TSH**/fT3/fT4/TRH normal

Die Messung von TSH reicht zum Ausschluß einer SD-Funktionsstörung aus!



Normal

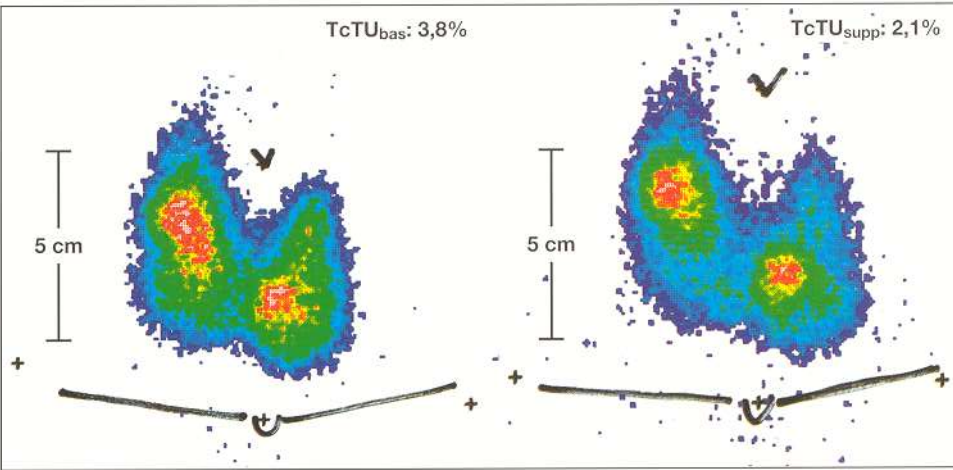
Vena jugularis Trachea Arteria carotis



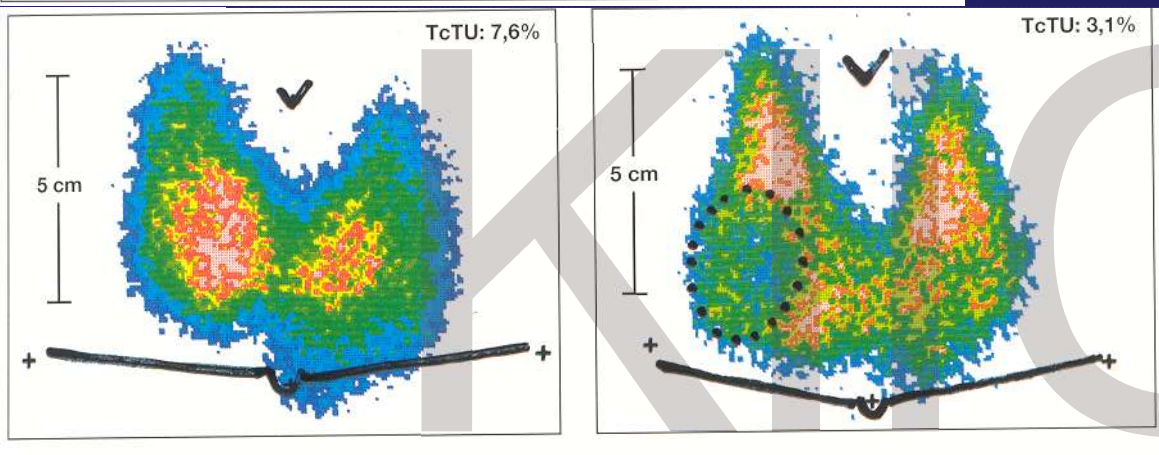
Strumaknoten
(echoarm)

Vergrößerte SD, homogen

Sono mit Szintigrafie korrelieren!



99Tc-Pertechnetat-Szintigramm vor (links) und nach Suppression (T4-Gabe) Rechts: Demaskierung zweier funktionell autonomer Herde



99Tc-Pertechnetat-Szintigramm links: vergrößerte SD mit hoher Iodaffinität Rechts: rechter unterer Lappen befindet sich Speicherdefekt (kalter Knoten)



Kalter Knoten, sonografisch echofrei = Zyste

Kalter Knoten, sonografisch nicht echofrei (echoarm) = Karzinomverdacht

Feinnadelpunktion, ²⁰¹Thallium-Szintigrafie, OP mit Histologie

Euthyreote Struma - Therapie

1. Iodsubstitution (bei jüngeren Patienten)
2. T4-Therapie (einschleichend, niedrig normales TSH, normales T3)
3. 1+2
4. OP
5. Radioiodtherapie

Hyperthyreose

Analyse	1.06.01	5.06.01
TSH (0.35-4.5 μ U/ml)	0.14 -	0.15 -
FT3 (2-4.5 pg/ml)		6.5 +
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)		2.34 +

2/3 aller Strumapatienten >45J. haben funktionelle Autonomie

80 % aller nichtimmunogenen Hyperthyreosen durch exogenes Iod

Latente Hyperthyreose

Analyse	5.06.03
TSH (0.35-4.5 μ M/ml)	0.15 -
FT3 (2-4.5 pg/ml)	4.1
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)	1.1

In den ersten 2-3 Monaten nach Therapiestart einer Hyperthyreose
(freie Hormone zur Therapiekontrolle)

Latente Hyperthyreose

Empfehlung der dt. Gesellschaft für
Endokrinologie:

“Grundsätzlich gilt, dass die subklinische
Hyperthyreose weiter abzuklären und ggf. zu
therapieren ist! (relative Indikation)

Exogene Zufuhr von Thyroxin

Analyse	6.07.06
TSH (0.35-4.5 μ M/ml)	0.8
FT3 (2-4.5 pg/ml)	6.2+
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)	8.1++

Blutentnahme vor Gabe des Medikamentes, Therapiekontrolle mit TSH

Hyperthyreose

Analyse	22.05.03	4.06.03	12.06.03
TSH (0.35-4.5 µU/ml)	<0.03 -	<0.03 -	<0.03 -
FT3 (2-4.5 pg/ml)	4,1	5,1 +	5,79 +
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)	1,01	1,21	2,21 +
Anti-Thyreoglobulin-AK (<100 U/ml)	<50	<50	
Anti-TSH-Rezeptor-AK (<10 U/l)	12.3 +	18.6 +	
Anti-TPO-AK (<100 U/ml)	205 +	207 +	
Thyreoglobulin (<50 ng/ml)	268 +		

Hyperthyreose

Analyse		5.06.01	
TSH (0.35-4.5 μ M/ml)		<0.03	-
FT3 (2-4.5 pg/ml)		5.5	+
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)		2.39	+
Anti-Thyreoglobulin-AK	(<100 U/ml)	<50	
Anti-TSH-Rezeptor-AK	(<10 U/l)	<5	
Anti-TPO-AK	(<100 U/ml)	<100	
Calcitonin	(<15 pg/ml)	<0.7	

Hyperthyreose

Analyse		5.06.01	
TSH (0.35-4.5 μ M/ml)		<0.03	-
FT3 (2-4.5 pg/ml)		5.6	+
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)		2.85	+
Anti-Thyreoglobulin-AK	(<100 U/ml)	<50	
Anti-TSH-Rezeptor-AK	(<10 U/l)	38.3	+
Anti-TPO-AK	(<100 U/ml)	<100	
Thyreoglobulin	(<50 ng/ml)	231	+

fT3↑, fT4↓, TSH→ : euthyreot, extremer Iodmangel

TSH↑, fT3/fT4↑: Zentrale Hyperthyreose (z.B. Hypophysenadenom)

Schilddrüsen-Hormonresistenz in der Hypophyse (bei klinischen Zeichen Hyperthyreose-Therapie)

Schilddrüsen-Hormonresistenz in peripheren Körperzellen

TSH/fT3/fT4 normal- häufig Euthyreose

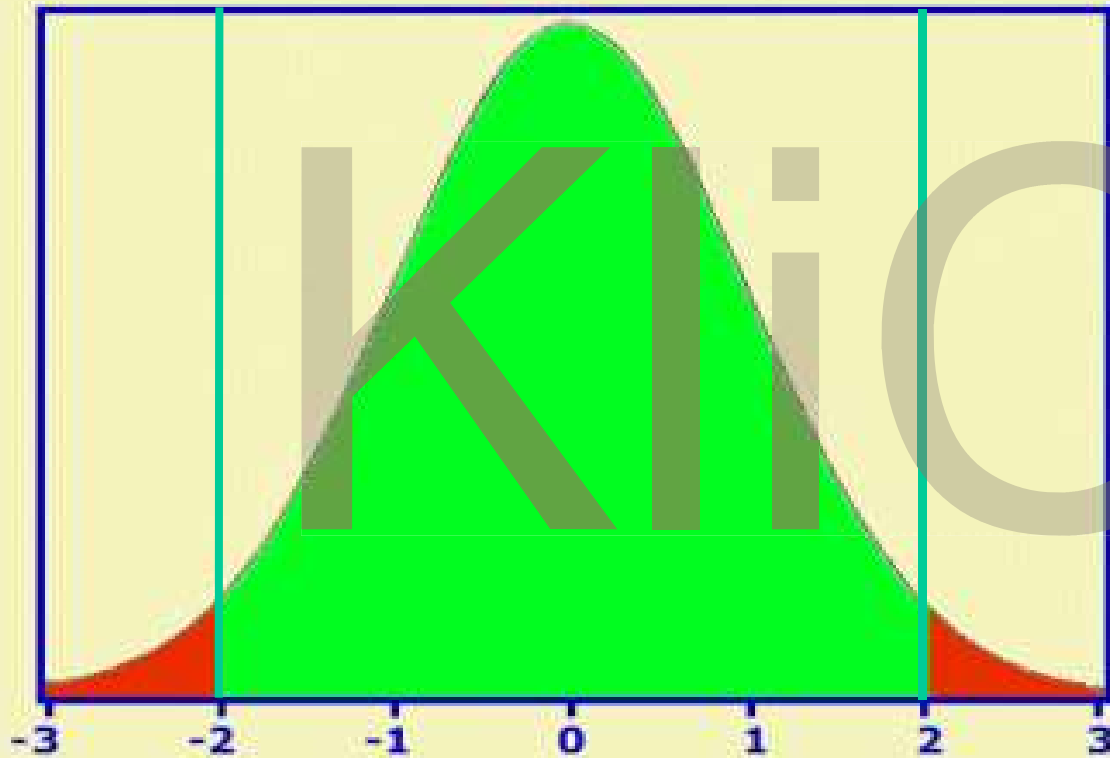
Beeinflussung der TSH-Sekretion

ausgeprägte zirkadiane und pulsatile Schwankung:

Erniedrigung: Alter, Fasten (-50%), Mangelernährung, Anorexia nervosa, schwere Allgemeinerkrankungen, Depression, Hyperkaliämie, Hypercortisolismus, Medikamente (Glucocorticoide, Thyroxin, Katecholamine, Amiodaron, Iod hochdosiert)

Erhöhung: Schlafentzug, Östrogene, Psychopharmaka, Hypocortisolismus, Hypokalzämie, nach schwerer Erkrankung, HIV-Infektion, Umweltfaktoren (Kälte, Höhe), HAMAs

Referenzbereich



Die Wahrscheinlichkeit in einer gesunden Population, einen Wert, außerhalb des Referenzbereiches zu finden, beträgt 5% (1 in 20)

$-2s$ ← MW → $+2s$

Schlussfolgerung

- Referenzbereich für TSH, der spezifisch für eine Methode und eine Population ist, soll nicht als Surogat einer medizinischen Entscheidungsgrenze benutzt werden
- Die Entscheidungsgrenze von 4.5 mIU/L TSH kann beibehalten werden
- Die Entscheidungsgrenze von 2.5 mIU/mL kann zur Einschätzung des Entwicklungsrisikos des Hypothyroidismus benutzt werden

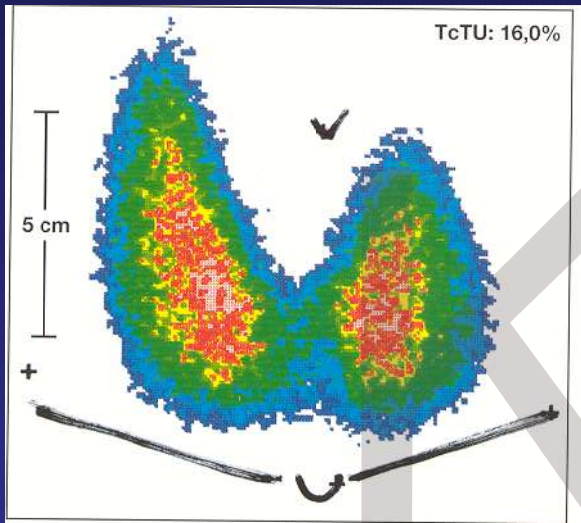
Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)

Suppression von TSH, Anstieg von fT3/fT4

Ursachen:

- Autonomes Adenom
- Morbus Basedow
- Hyperthyreote Phase einer Thyreoiditis
- Seltene Formen (Karzinom, HVL-Adenom, exogene Zufuhr v. Thyroxin, paraneoplastisch, Schilddrüsenhormonresistenz, TSH-Rezeptormutationen, Trophoblasterkrankungen (HCG), ...)

Hyperthyreose



TcTU erhöht

Altershyperthyreose:
Gewichtsverlust/Kräfteverfall

Fehldiagnose: Tumor

Iodhaltige Kontrastmittelgabe bei einem
Hyperthyreoten - thyreotoxische Krise-
Intensivstation-Tod möglich

Hyperthyreose-Therapie

- Medikamentöse thyreostatische Therapie (jede bis Euthyreose)
- Operativ
- Radioiodtherapie (nach Wochen wirksam + Thyreostatika)

Freie Hormone zur Therapiekontrolle da TSH bei schwerer Hyperthyreose noch Monate lang erniedrigt sein kann.

Hypothyreose

Analyse	5.06.03
TSH (0.35-4.5 μ U/ml)	117,62 +
FT3 (2-4.5 pg/ml)	0,18 -
FT4 (0.7-1.65 ng/dl)	0,32 -

- **Angeborene Neugeborenen-Hypothyreose**
- **TSH-Gabe vor Radioiodtherapie**

Analyse	Referenzbereich	01.07.97 10:28 LNR 1028 E	10.09.97 10:34 LNR 0916 E	10.08.98 10:16 LNR 1073 E	11.11.98 10:18 LNR 0842 E	
Schilddrüsendiagnostik						
TSH basal	$\mu\text{U/ml}$	0,35 - 5,0	4,10	2,51	2,01	5,19 +
freies T4	ng/dl	0,70 - 1,65	1,06	1,03	1,36	1,36
freies T3	pg/ml	2,00 - 4,50	1,56	3,74	2,92	2,92
T3	ng/ml	0,65 - 1,9	404,0 +	199,0 +	392,5 +	386,0 +
anti-Thyreoglobulin-AK	U/ml	< 100,0	< 5	25,0 +	< 5	< 5
anti-TSH-Rezeptor-AK	U/l	< 10,0	2080,0 +	1391,0 +	2288,0 +	2696,0 +
anti-TPO-Antikoerper	U/ml	< 100,0				

TSH erhöht- fT3/fT4 norm

Latente Hypothyreose –Messung von TPO-AK erhöht: Hashimoto

Empfehlung der dt. Gesellschaft für Endokrinologie: TSH –Screening für alle Frauen über 35 Jahren/Sterilität/Zyklusstörungen

Persistierende TSH-Erhöhung in den ersten 6-8 Wochen der Thyroxin-Therapie-
TSH Wiederholungsmessung nach 2-4 Wochen

Thyroxin-Therapie –Dosis zu niedrig oder schlechte Compliance

Indikationen zur Therapie der subklinischen Hypothyreose

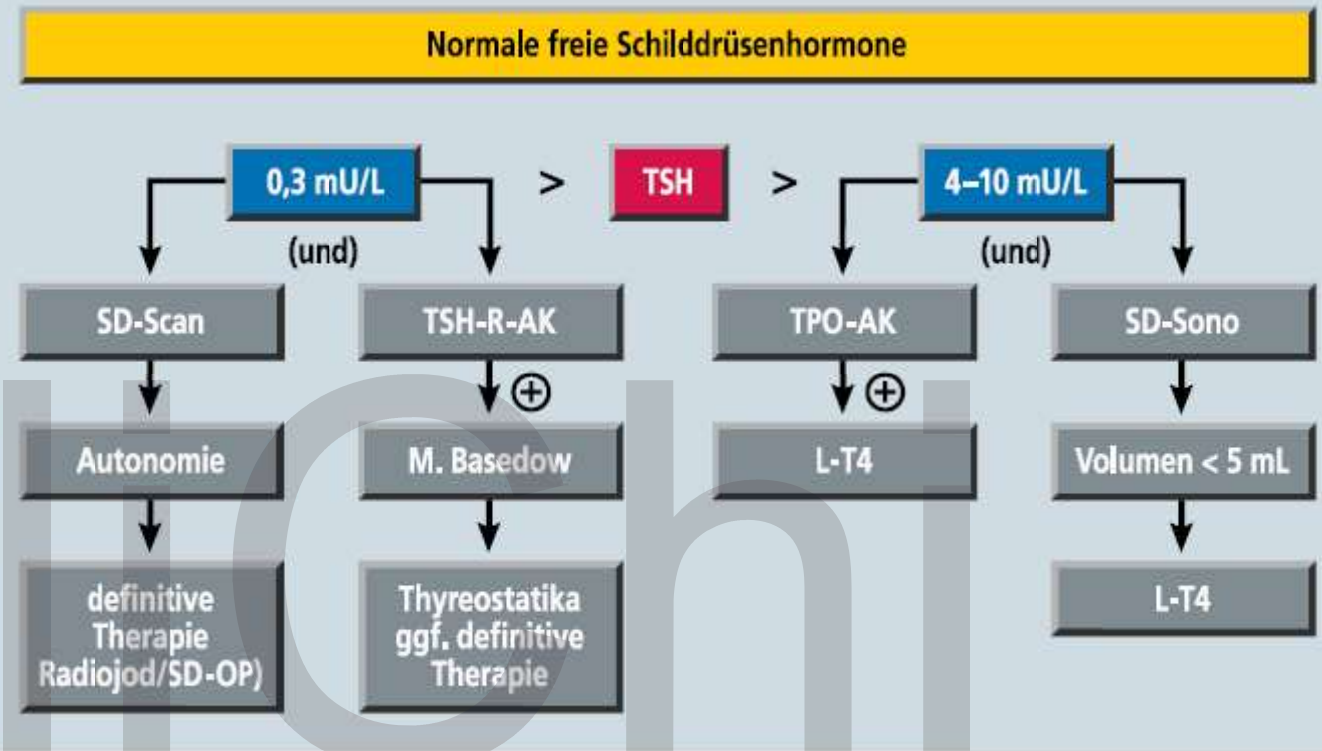
Sichere Indikationen

- Serum TSH > 10 mU/L
- Diffuse Struma
- Nach Schilddrüsenoperation oder Radiojodtherapie
- Nach externer Strahlenbehandlung der Halsregion
- Schwangerschaft/Kinderwunsch
- Schilddrüsenvolumen < 5 mL und hochtitrige TPO-Antikörper

Relative Indikationen

- Nachweis von TPO-Antikörpern
- Zyklus- und Fertilitätsstörungen
- Neugeborene, Kinder, Jugendliche (Pubertät)
- Hypercholesterinämie
- Hyperprolaktinämie
- Depression

Grafik



Praktisches Prozedere bei subklinischer, Schilddrüsen-Dysfunktion
 SD, Schilddrüse; TSH, Thyreotropin; TSH-R-AK, TSH-Rezeptor-Antikörper;
 TPO-AK, Thyreoperoxidase-Antikörper; L-T4, L-Thyroxin

Assoziation von TPO-Ak und Risiko einer Fehlgeburt
 auch bei normaler SD-Funktion

Primäre Hypothyreose

- Autoimmune Thyreoiditis
- Radioiodtherapie, Strumaektomie

Sekundäre Hypothyreose

- HVL-Insuffizienz

Tertiäre Hypothyreose

- Hypothalamus-Läsion

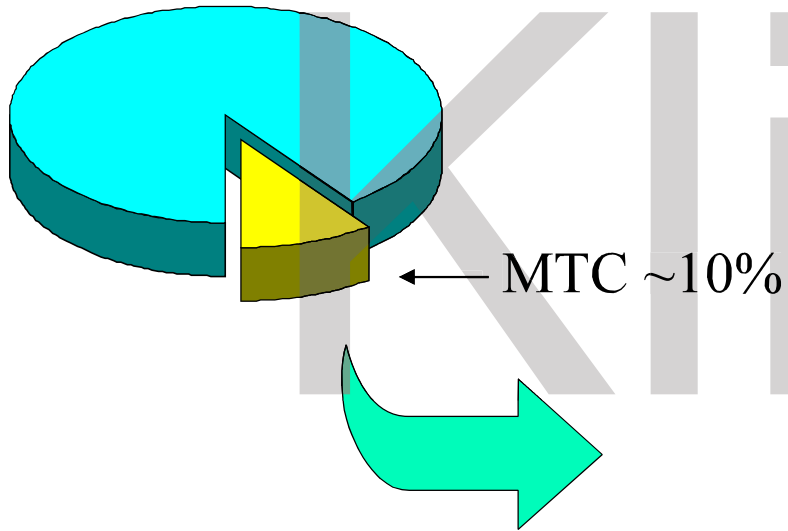
Angeborene Neugeborenen-Hypothyreose

Hypothyreose

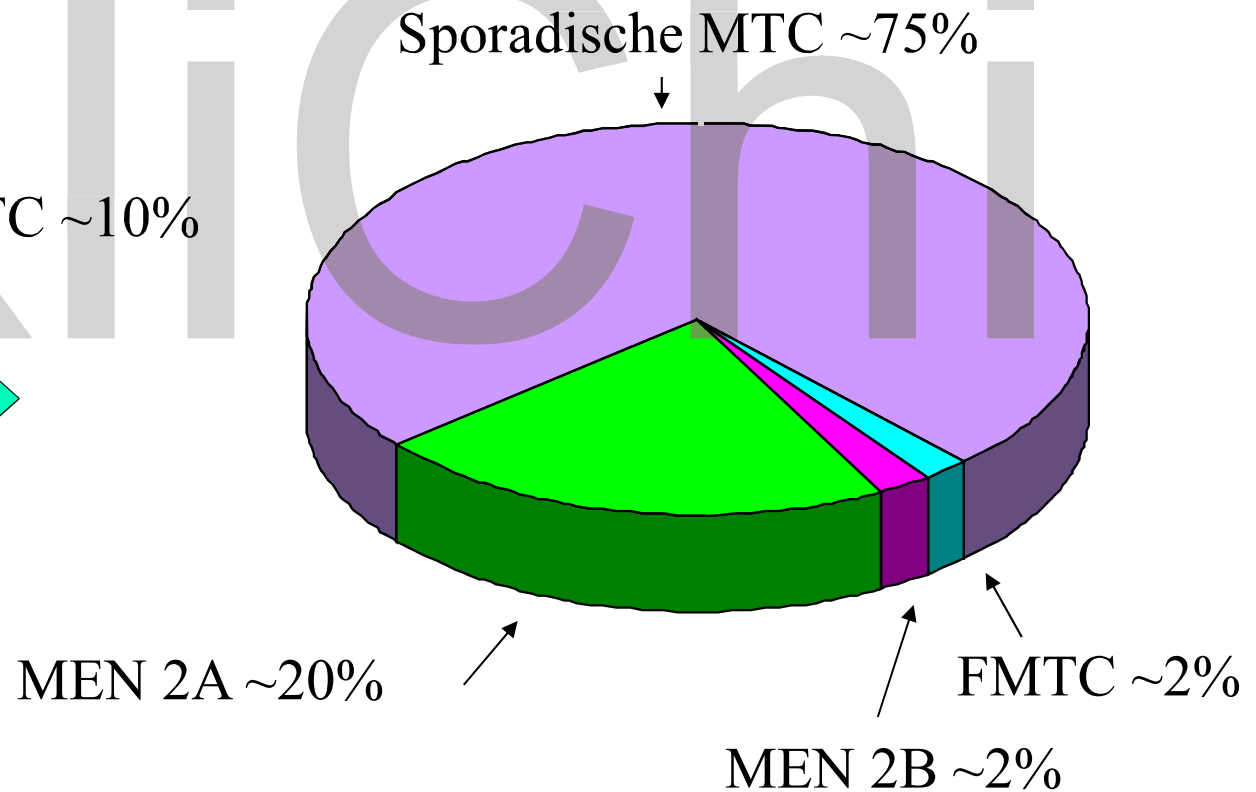
- Dauer-Substitution mit T4 (individuell, nach 3-6 Monaten erreicht)
- Lebenslange Kontrolle (TSH normal+Wohlbefinden)
- Je ausgeprägter Hypothyreose, desto langsamer Substitution (Herzrythmusstörungen)

Medulläre Schilddrüsen-Karzinome (MTC)

Alle Schilddrüsen CA



Alle MTC



Multiple Endokrine Neoplasien (MEN):

MEN 1

MEN 2

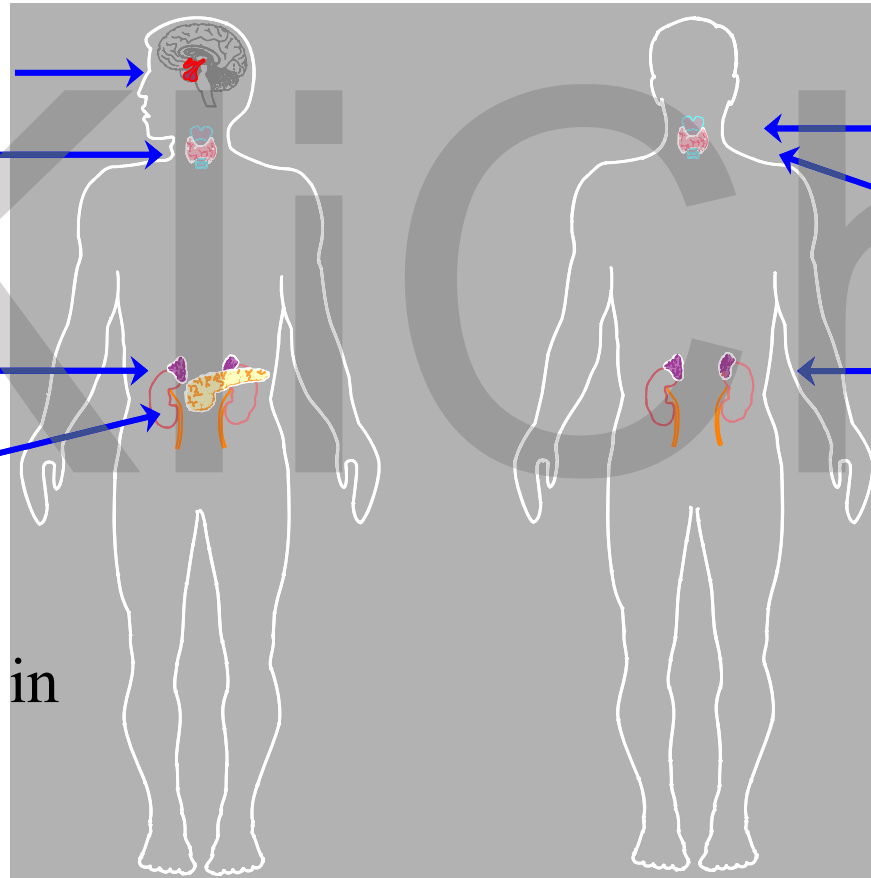
Vordere Hypophyse

Nebenschilddrüse

Nebennierenrinde

Pankreas

Keimbahnmutationen in *MEN1*, chr 11



Schilddrüse

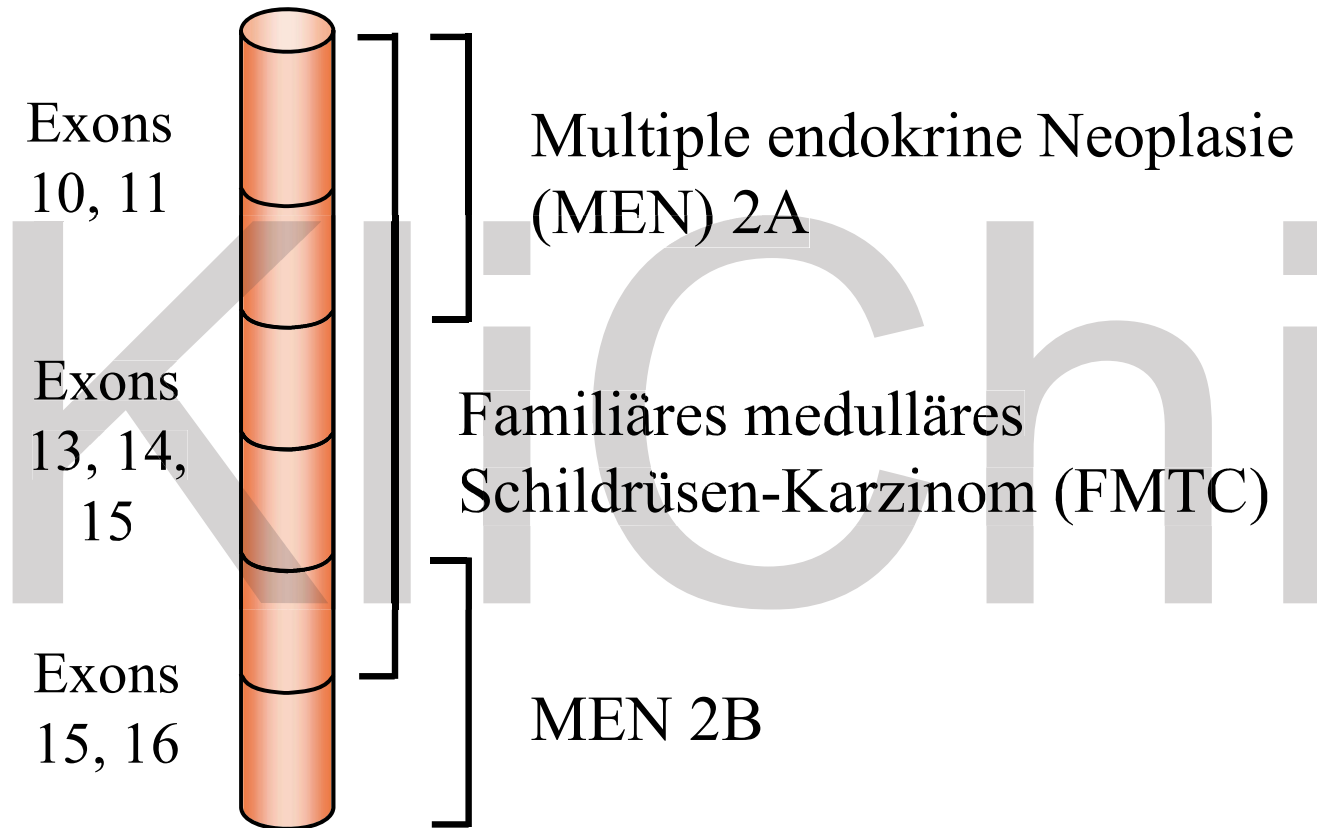
Nebenschilddrüse

Nebennierenmark

Keimbahnmutationen in *RET*, chr 10

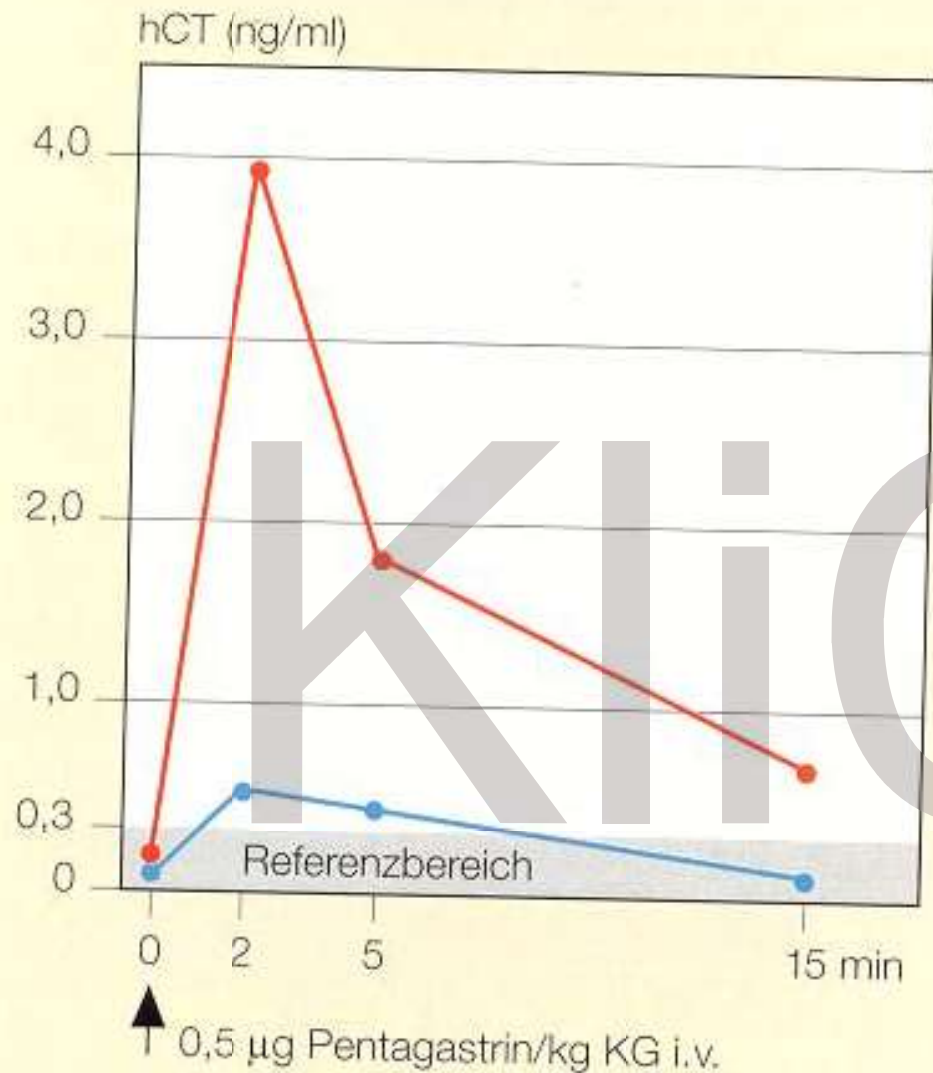
Genotyp/Phänotyp-Korrelationen

RET



Verschiedene Mutationen in demselben Gen können unterschiedliche Syndrome verursachen

Calcitonin Penta.	0 min	pg/ml	< 11,5	5,3	(4)
Calcitonin Penta.	1 min	pg/ml		23,9	(4)
Calcitonin Penta.	2 min	pg/ml		29,0	(4)
Calcitonin Penta.	5 min	pg/ml		21,4	(4)
Calcitonin Penta.	10 min	pg/ml		14,8	(4)
Calcitonin Penta.	15 min	pg/ml		13,6	(4)



Kalzitonin-Bestimmung nach Pentagastrin-Stimulation bei zwei Brüdern mit medullärem Schilddrüsenkarzinom: stark (●) bzw. mäßig (●) pathologisches Testergebnis.

Fall 1

Anamnese

14-jähriges Mädchen; seit einem Jahr Zunahme des Halsumfanges ohne lokale Beschwerden.

Klinischer Befund

Palpatorisch diffus vergrößerte Schilddrüse; keine tastbaren Knoten; klinisch keine Zeichen einer Hyper- oder Hypothyreose.



Labor: TSH 1,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (0,35-4,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$)

Bildgebung: Sono: SD vergrößert, Struktur homogen

Diagnose: Iodmangel-Struma

Therapie: 200-400 μg Iodid/Tag

Verlaufskontrolle nach 6 Monaten;
Rückgang der Struma?

Estradiol hemmt Iodidaufnahme
(Frauen+ Schilddrüsendysfunktionen)

Strumige
Lebensabschnitte:
Pubertät,
Neugeborenenperiode und
Schwangerschaft

Fall 2

Anamnese

25jährige Frau, 2. Schwangerschaft (12. Schwangerschaftswoche); Zunahme des Halsumfanges seit Beginn der Schwangerschaft; Nervosität und Einschlafstörungen.

Klinischer Befund

Palpatorisch diffus vergrößerte Schilddrüse ohne tastbare Knoten; Puls und Blutdruck sowie neurologischer Status unauffällig.



Labor: TSH 2,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (0,35-4,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$)

Bildgebung: Sono: SD mäßig vergrößert, Struktur homogen

Diagnose: Schwangerschafts-
Struma

Therapie: 200-400 μg Iodid/Tag

Verlaufskontrolle nach 3 Monaten; bis zum Abschluß der Stillperiode

Fall 3

Anamnese

35-jähriger Mann; beim Rasieren zufällig pflaumengroßen Knoten im Bereich des linken Schilddrüsenlappens festgestellt.

Klinischer Befund

Palpatorisch nicht sicher vergrößerte Schilddrüse; im linken Lappen pflaumengroßer, derber, eingeschränkt verschieblicher Knoten; klinisch keine Zeichen einer Hyper- oder Hypothyreose.



Labor: TSH 1,7 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (0,35-4,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$)

Bildgebung: Sono: SD grenzwertig vergrößert, linker Lappen mit solider echoarme Raumforderung ;Szintigrafie: Speicherdefekt von 2 cm Durchmesser

Zytologie: Knoten mit papillär geformte Zellverbände; Calcitonin normal; TG leicht erhöht

Diagnose: Kalter Knoten, Verdacht auf papilläres SD-karzinom

Therapie: totale Thyreoidektomie mit Radioiodtherapie, mit Tumornachsorge

Fall 4

Anamnese

72jährige Patientin mit seit mehr als 30 Jahren bestehender Knotenstruma; insulinpflichtiger Diabetes mellitus; kompensierte Herzinsuffizienz.

Klinischer Befund

Palpatorisch Struma mit multiplen, mäßig derben Knoten; reduzierter Allgemeinzustand; leichte Verwirrtheit; Tachyarrhythmie.



Labor: TSH $<0,1 \mu\text{U/ml}$ ($0,35-4,5 \mu\text{U/ml}$)

Bildgebung: Sono: SD deutlich vergrößert, Struktur inhomogen mit teils echoarmen, teils echodichten Raumforderungen; Szintigrafie: deutlich vergrößerte SD, im linken und rechten SD-Lappen, kalte und heiße Bezirke

Zytologie: kein Anhalt für Malignität bei kalten Knoten, fT3+fT4 deutlich erhöht

Diagnose: Altershyperthyreose mit multifokaler funktioneller Autonomie

Therapie: Thyreostatische Behandlung (Kontrolle von fT3, fT4, TSH) bis Euthyreose, danach Entscheidung OP bzw. Radioiodtherapie,

33 - jährige Patientin.

Anamnestisch: seit 6 Monaten Müdigkeit, Unruhe, Wärmeempfindlichkeit, Gewichtsverlust bei gutem Appetit.

Klinische Untersuchung: Pulsschlag 130/min, Tremor, mäßiger Exophthalmus, Struma diffusa.

Laboruntersuchungen:

- T4 11.3 ng/dL (Normwert: 0.8 - 1.65)
- TSH < 0.1 mU/L (Normwert: 0.35 - 4.5)

Welcher Funktionszustand der Schilddrüse liegt vor? **Hyperthyreose**

Welche Laboruntersuchungen könnten zur Diagnose beitragen?

TRAK 76 U/mL (Normwert <10) – Morbus Basedow

45 - jähriger Patient

Anamnestisch: ohne Beschwerden

Bei der Suche nach Ursachen der sekundären Hypercholesterinämie wurden folgende Laborwerte festgestellt:

- T4 0,4 ng/dL (Normwert: 0.8 - 1.65)
- TSH 0.1 mU/L (Normwert 0.35 - 4.50)

Wie kann man diese Befunde interpretieren?

TRH Test wurde durchgeführt.

Zeit TSH (mU/L)

0 min 0.1/20 min 0.1/60 min 0.1

Welche Diagnose kann man stellen?

**Hypophyseninsuffizienz
(sekundäre Hypothyreose)**

25-jähriger Mann

Anamnestisch.

Gewichtsverlust, Tremor, Unruhe, Tachicardie 150/min,
Halluzinationen

Laboruntersuchungen:

- fT4 1.7 ng/dL (normal)
- TSH <0.1 mU/L (erniedrigt)

Welcher Funktionszustand der Schilddrüse liegt vor? Welche
anderen Tests sollte man durchführen?

Hyperthyreose fT3

25-jährige Frau

Anamnestisch: seit kurzer Zeit Tachycardie, Unruhe, Fieber,
Schmerzen im Halsbereich

Laboruntersuchungen:

- T4 5.4 ng/dL +
- TSH < 0.1 mU/L -
- CRP 5mg/dL + , BSG ++
- Leukozyten 10.6 Tsd/ μ L

Welche Diagnose kann man stellen?

Subakute Thyreoiditis de Quervain

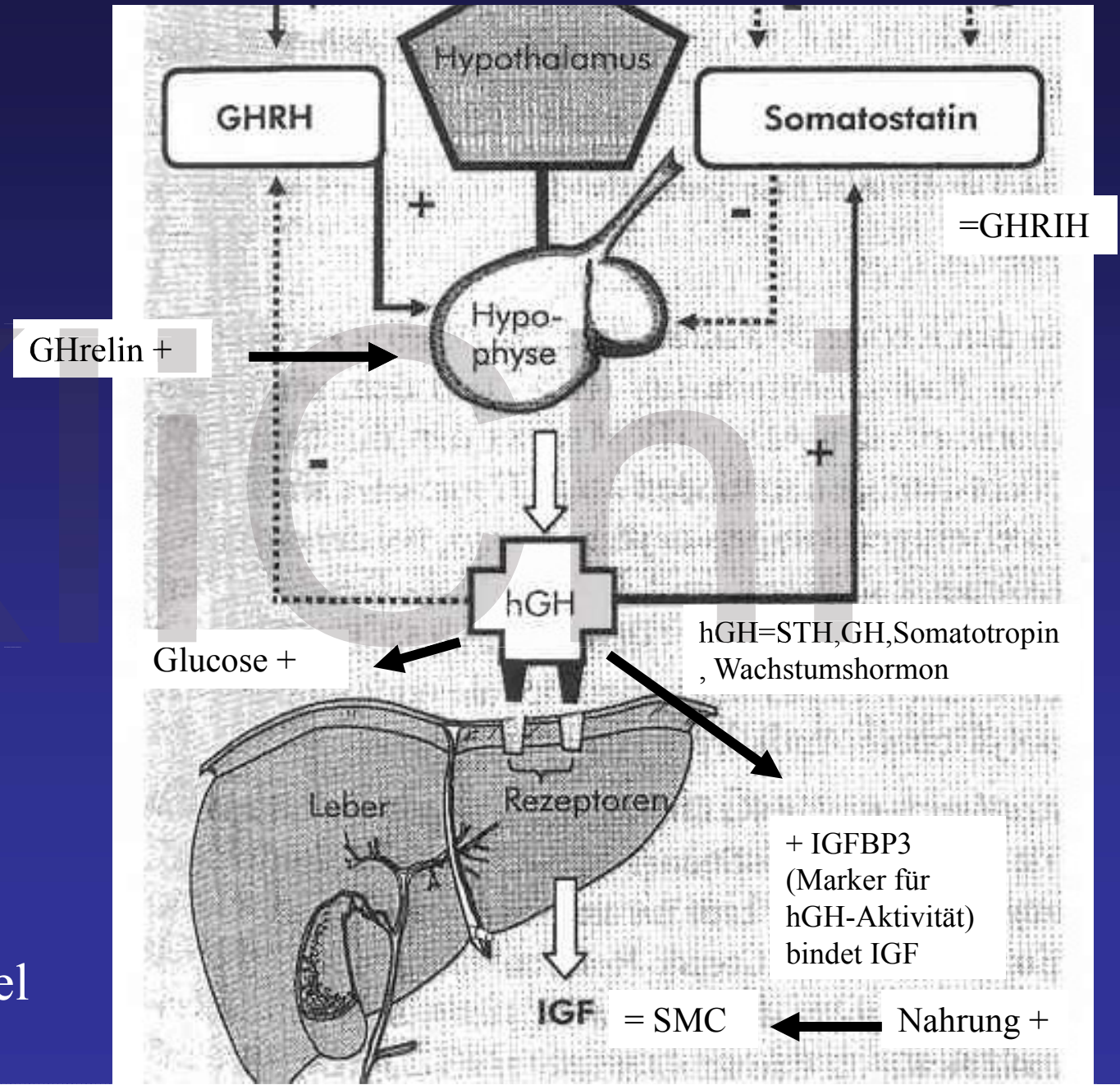
Minderwuchs

IGF1 ern.

hGH ern.

hGH n. Insulin-Stimulation ern.

Hypophysärer
Wachstumshormonmangel



Akromegalie

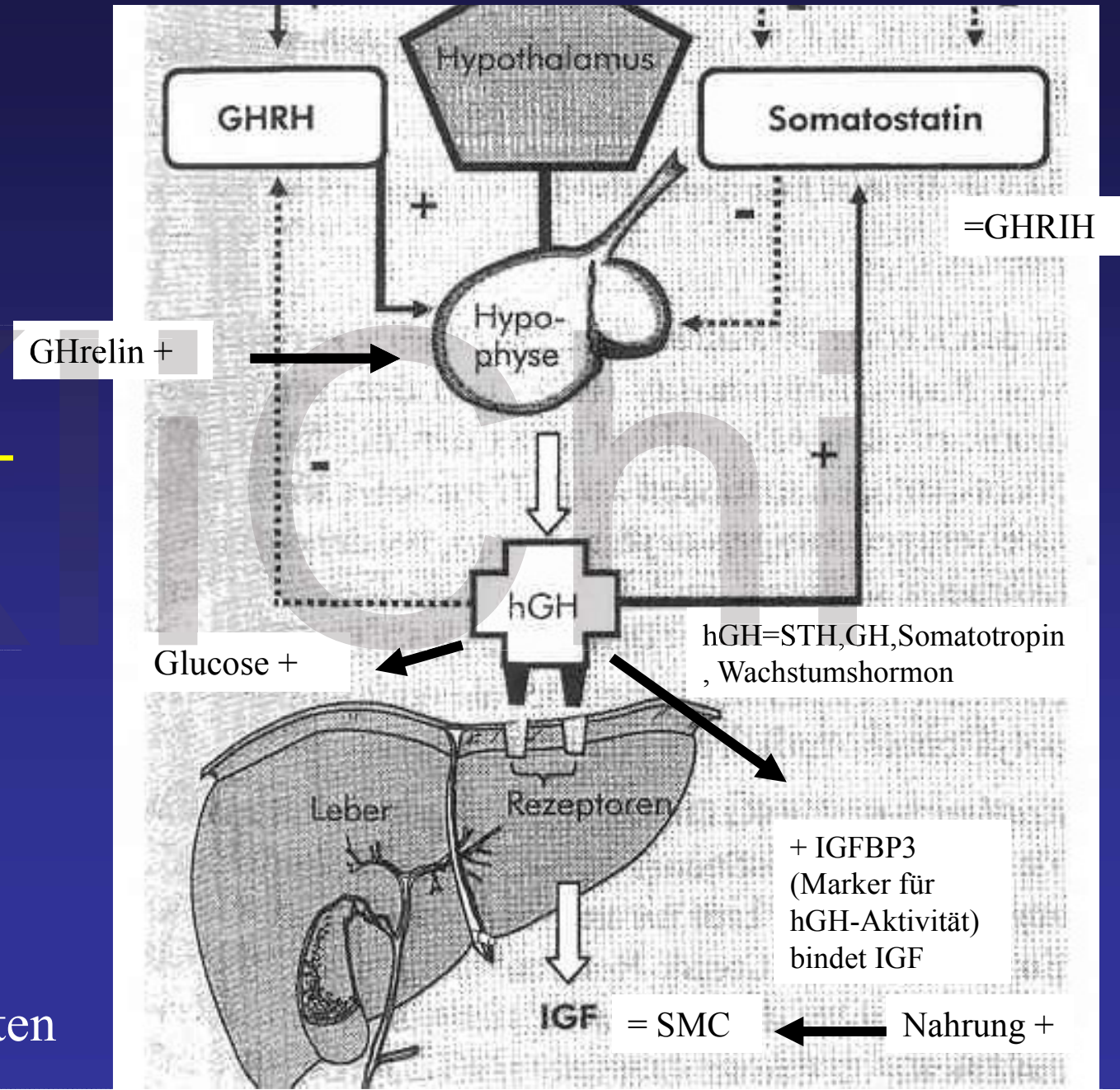
IGF1 erh.

hGH erh.

Glucosesuppressions-
test: keine
Supression

TRH-
Stimulationstest:
starke Erhöhung

HVL-Adenom am häufigsten



Diagnostik

Cushing-Syndrom

- Cortisol im Urin
- Aufhebung der zirkadianen Rhythmik des Serumcortisols
- Erhöhtes Plasma-Cortisol oder Speichel-Cortisol um 24 Uhr

Diagnostik	Zentrales C.	ektop	adrenales C
ACTH	n-↑	↑ -↑↑	↓
ACTH n.CRH	ja	nein	nein
Cortisolabfall	ja	nein	nein

n. Dexamethason

Morbus Addison

Bräunliche Hautpigmentierung

Niedriger Blutdruck

Schwäche

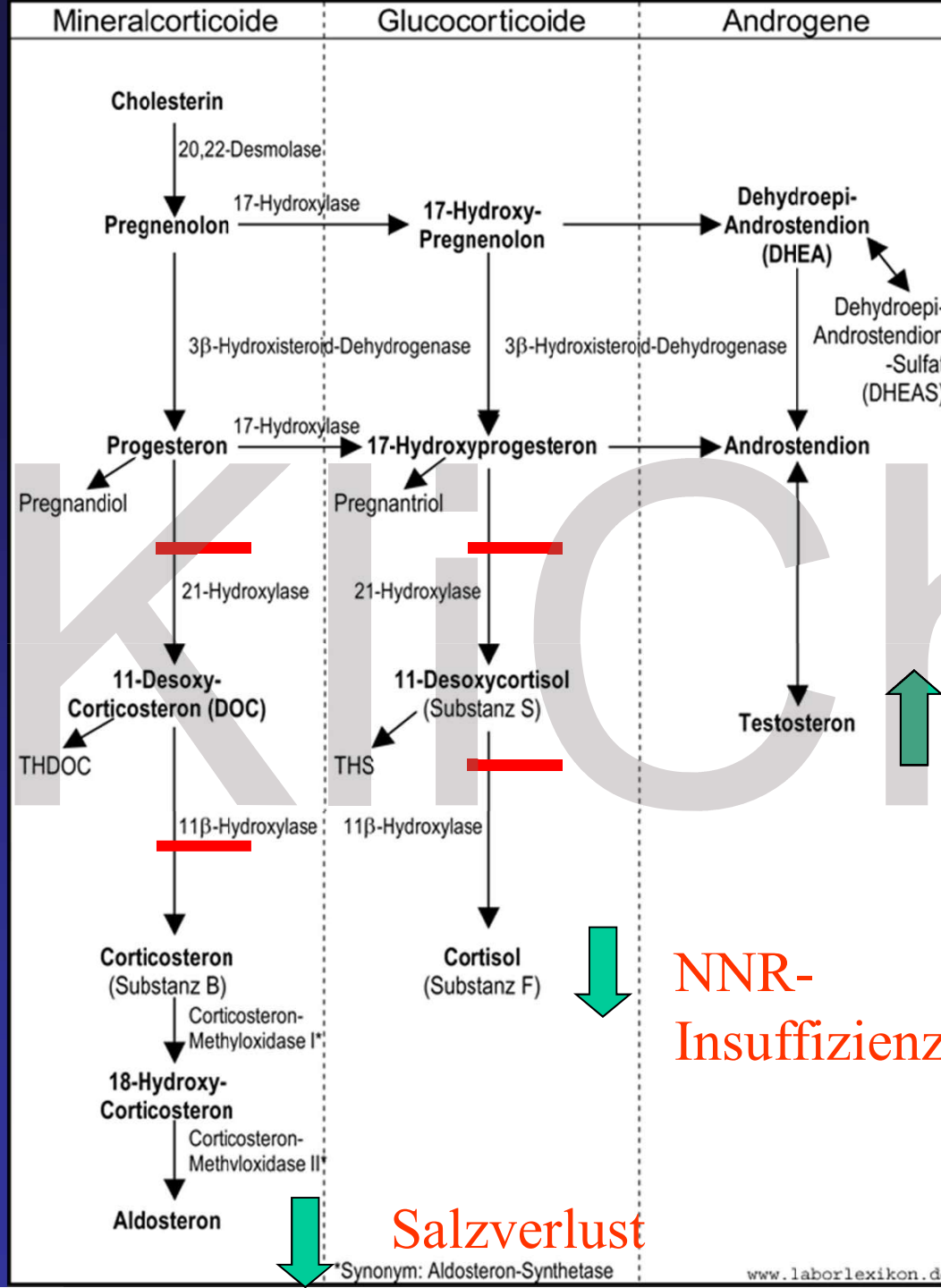
Rasche Ermüdbarkeit

Anorexie

Cortisol im ACTH-Stimulationstest (bei primären +sekundären kein Anstieg des Cortisols)

Adrenogenitales Syndrom

- autosomal rezessiv; Störung der Cortisolsynthese
- Cortisol ↓
- ACTH ↑
- ACTH-Stimulationstest bei Late Onset-AGS oder unklaren Verlaufsformen, heterozygote Träger (genet. Beratung)



Hypertonie +
Virilisierung
(11-β-Defekt)

Frau: Virilisierung,
möglicher
Salzverlust, Amenorrhö
(21-Hydrox-Defekt)

**NNR-
Insuffizienz**

Salzverlust

Adrenogenitales Syndrom/ Polycystisches Ovarialsyndrom

Frau 35 J. Hirsutismus, unerfüllten Kinderwunsch

Testo (leicht erhöht), Androstendion, 17-OHP, Cortisol normal

- a) Morbus Cushing
- b) Androgen-produzierender Tumor
- c) POS
- d) AGS
- e) POS oder AGS

Late-onset AGS= 17-0HP-Anstieg nach ACTH

POS= LH/FSH-Quotient erhöht

Primärer Hyperaldosteronismus (autonome Produktion von Aldosteron, Renin supprimiert= erhöhte Aldo/Renin-Ratio als Screening

Hypertonie

Kopfschmerzen

Müdigkeit

Hypokaliämie

Metabolische Alkalose

Hyperkaliurie

Orthostasetest kein Anstieg des Aldos bei PH

Pseudo Hyperaldosteronismus (Aldosteron+ Renin
supprimiert)

AGS (11 β), Cushing, DOC-produzierender Tumor, Morbus
Liddle (mutierter aktivierter Na-Kanal)

