

Hoorcollegeaantekeningen blok 1.3 Hormonale stoornissen & Farmacologie

Week 4

Patiëntdemonstratie: hyperthyreoïdie

Patiënte, 43 jaar

In 2008 had de patiënte een miskraam. Waarschijnlijk zijn daarna de schildklierklachten begonnen. Ze voelde zich na de miskraam anders, gejaagder. Ze zweette veel en had last van een tremor. Ook had ze hoofdpijn, nu en dan hartkloppingen en was ze afgefallen, terwijl ze een toegenomen eetlust had. Dit zijn allemaal symptomen van **hyperthyreoïdie**.

De patiënte heeft in totaal 3 miskramen gehad, waarvan de laatste in 2009 was. Er is toen uitgebreid bloedonderzoek gedaan. Er bleek iets mis te zijn met de schildklier, deze werkte te snel. De patiënte kwam er toen ook achter dat er schildklierziekten in de familie voorkomen.

Er blijkt uit onderzoek dat er een relatie is tussen een overactieve schildklier en vruchtbaarheid. Dat zou voor de patiënte de miskramen kunnen verklaren.

Als arts moet je bij verdenking op schildklieraandoeningen altijd vragen of er oogproblemen zijn zoals dubbelbeelden, irritatie, tranenvloed, rode ogen en afwijkingen aan de oogleden. Vooral bij de **ziekte van Graves** komen oogafwijkingen voor.

De patiënte had inderdaad last van droge ogen en tranenvloed en is lichtschuw.

In de hals had de patiënte zelf niks opgemerkt. Nadat de diagnose bekend was bleek er wel een kleine zwelling (diffuus struma) in de hals te zitten. Ook had de patiënte al lang last van een kriebel in de keel.

In 2008 was de patiënte naar de afdeling gynaecologie gegaan en in 2009 kwam ze via de afdeling voortplantingsgeneeskunde bij endocrinologie terecht.

Haar **FT4** werd gemeten. Normaal is de waarde hiervan rond de 19, het hoogst meetbare is 70. Bij de patiënte was het onmeetbaar hoog, dus > 70 . Ook was de patiënte erg emotioneel en had ze een hoge hartslag, wat ook symptomen zijn van schildklieraandoeningen.

Het lichamelijk onderzoek in 2010 liet zien dat ze licht **thyreotoxisch** was. Ze was onrustig, veel aan het woord en had een hoge hartslag. Haar ogen vertonen het **teken van Graefe**; de oogbol staat iets naar voren (de grenswaarde hierbij is 20 mm.)

Aanvullend onderzoek wees uit dat haar TSH onmeetbaar laag, haar FT4 onmeetbaar hoog en haar **TBII** verhoogd was. TBII zijn schildklier stimulerend immunoglobulines, welke passen bij de ziekte van Graves. De diagnose was dan ook Graves hyperthyreoïdie.

De patiënte is gestart met het **thyrostaticum PTU** (propylthiouracil). Dit is een schildklierremmer en remt de hormoonsynthese. Ook kreeg ze **propranolol**, een bètablokker, tegen de symptomen (voornamelijk hartklachten).

Wanneer een patiënt die een thyrostaticum gebruikt koorts en keelpijn krijgt, zou dat kunnen wijzen op een **agranulocytose**. Het lichaam heeft dan geen granulocyten, waardoor veel heftige en progressieve ontstekingen kunnen ontstaan, welke zelfs kunnen leiden tot sepsis. Dit komt echter maar bij 1:100.000 mensen voor. Zodra het PTU gaat werken, kan de bètablokker afgebouwd worden.

In september 2010 kreeg de patiënte last van haar nek en spier- en gewrichtspijnen. Uit bloedonderzoek bleek dat haar lichaam waarschijnlijk op de medicijnen reageerde door antistoffen aan te maken, waardoor de patiënte gewrichtsklachten kreeg. Dit kwam door **ANCA**, een soort auto-antistoffen. Ze is toen gestopt met PTU, in de hoop dat de ziekte van Graves over was. Deze aandoening gaat namelijk vaak na verloop van tijd over. Helaas was dit bij haar niet het geval. Ze kreeg toen strumazol toegediend. Dit legt de complete schildklierhormoonsynthese plat. Daarnaast kreeg ze **thyroxine** als toevoeging om een hypothyreoïdie te voorkomen. Thyroxine is juist schildklierstimulerend en werkt dus averechts. Het gelijktijdig slikken van thyroxine en strumazol heet combinatietherapie.

De patiënte kreeg vier behandelingsopties: **operatie, radioactief jodium** (hiermee zou ze een halfjaar niet zwanger kunnen worden), **strumazol en propylthiouracil**. Ze heeft gekozen voor een operatie. De patiënte had inmiddels haar kinderwens al laten varen. Veel van de behandelingen zijn niet goed voor de vruchtbaarheid, en een afwijkende concentratie schildklierhormoon kan slecht zijn voor het ongeboren kind.

Hierna is het plan gemaakt voor een operatie. In maart 2011 heeft de patiënte een totale thyroidectomie ondergaan. Helaas hield ze aan de operatie wel wat complicaties over, zoals een zachte, hese stem en slikklachten. Echter dit wordt langzaam steeds beter.

In november 2011 heeft ze ook een orbitale decompressie operatie gehad. Om de druk op haar ogen wat te verlichten, zodat ze niet meer zo naar voren uitpuilen.

De schildklier

Het zenuwstelsel werkt snel, is specifiek en is kort aanhoudend. Het endocriene systeem werkt langzamer, werkt door het hele lichaam en houdt langer aan. Endocriene weefsels zijn de hypofyse, de hypothalamus, de bijnieren, de schildklier, de bijnieren, de pancreas, de gonaden, het maag-darmkanaal, de placenta, vetweefsel, het hart en de nieren. De laatste drie behoren niet tot de klassieke endocriene organen. Het hart scheidt een endocriene factor af die zorgt voor bloeddrukregulatie

Vroeger konden we minder goed de werking van hormonen onderzoeken door de lage concentraties. Die liggen vaak tussen de 10^{-9} en 10^{-12} mol/L. De laatste 15 jaar hebben we daar door nieuwe technieken veel vooruitgang op geboekt.

Endocriene klieren zetten organen tot verschillende acties (of juist het stoppen ervan) aan en regelen op die manier **homeostase** in het interne milieu.

Transport van hormonen kan in vrije of gebonden vorm in de circulatie. Uiteindelijk komt het in de **gefenestreerde capillairen**, waar de hormonen kunnen uittreden. De concentratie van **thyroxine** (T4) is 20×10^{-12} , 99% van deze stof is gebonden. Er zijn 3 manieren waarop stoffen overgedragen kunnen worden, welke allemaal tot het endocriene systeem gerekend worden: **endocrien, paracrien** en **autocrien**.

Bij de eerste gaan stoffen door het hele lichaam via de bloedbaan, bij de tweede hebben de hormonen effect op het eigen orgaan of weefsel en bij de derde vorm hebben hormonen invloed op dezelfde cel die ze gesynthetiseerd heeft.

Peptide-hormonen zijn meestal hydrofiel, terwijl **steroïde hormonen** juist lipofiel zijn. **Amine hormonen** kunnen zowel lipofiel (T3 en T4) als hydrofiel ((nor-)adrenaline) zijn. Lipofiele hormonen kunnen door membranen heen, hydrofiele kunnen dat niet. Eiwit-hormonen binden daarom aan membraanreceptoren op cellen. Via een G-proteïne brengen ze dan een cascade op gang. Steroïde hormonen binden aan kernreceptoren. Het hormoon-receptorcomplex gaat daarna de kern binnen en werkt daar als transcriptiefactor.

De schildklier is opgebouwd uit **follikels**, gevuld met colloid en pre-hormoon dat buiten de cellen wordt opgeslagen. Het kan worden opgenomen door de follikel-cellen voor de synthese van schildklierhormoon. Een follikel kan 20-900 micrometer groot zijn. Er zitten ook C-cellen in de schildklier. Deze grenzen niet aan het colloïd en maken dus geen schildklierhormoon. Wel geven ze **calcitonine** af.

T3 en T4 zijn **amine-hormonen**. Hoewel ze eiwitten zijn, zijn ze toch een beetje lipofiel.

TSH komt uit de hypofyse en stimuleert de schildklier, het geeft aanleiding tot jodiumtransport. Er is een **Na⁺/I⁻ cotransporter** in het membraan van folliculaire cellen, aan de kant van de bloedbaan. Hierdoor kan jodium opgenomen worden vanuit het bloed in de cellen. Aan de kant van de follikel zit een **Cl⁻/I⁻ uitwisselaar**. Via deze transporter komt jodide in de follikel terecht. Hier vindt de synthese van thyreoglobuline plaats.

In de follikels zitten grote moleculen met een **backbone** waar, door jodificatie, allemaal T3- en T4-structuren aan vast zitten. Zo'n groot molecuul is effectiever in de opslag in verband met de osmotische waarde. Er komt daardoor minder water in de follikel. In lysosomen wordt het T4 en T3, waarna het naar de bloedbaan getransporteerd kan worden.

T3 is het meest actief. De concentratie T4 is echter veel hoger dan de concentratie T3. Dat is handig omdat op die manier de concentratie T3 heel precies gereguleerd kan worden.

T3 en T4 binden aan **TBG, albumine** en **TTR**. 0,02% van het T4 is vrij en 0,5% van het totale T3 is vrij, het overgrote deel is dus gebonden..T4 heeft een aardig lange halfwaardetijd (8 dagen), tegenover de halfwaardetijd van ongeveer 24 uur van T3. De concentratie T4 in het bloed is ongeveer 100 nmol/L, die van T3 is 2 nmol/L. Een kleinere fractie van T4 is dus vrij, maar doordat de concentratie T4 zoveel hoger is, is T4 toch netto meer aanwezig.

De effectieve concentratie T4 is twee keer zo groot als de effectieve concentratie T3. Doelcellen kunnen T4 omzetten in T3, waardoor de concentraties van T3 en T4 gelijk worden T3 en T4 zijn belangrijk bij negatieve terugkoppeling. Ze koppelen terug naar de **adenohypofyse** en **hypothalamus**.

In cellen wordt T4 door deiodering omgezet in T3. Dit heeft effect op de **eiwitsynthese**. De Na/K-pomp, gluconeogenese enzymen, ademhalingsenzymen, β -adrenoceptoren enz. worden geactiveerd. Dit zorgt o.a. voor een **verhoogd basaalmetabolisme** en een **hogere hartfrequentie**.

Bij **hyperthyreoïdie** kan er door deze mechanismen sprake zijn van **tremor**, **onrustigheid**, **zweeten** en **hartkloppingen**. Hyperthyreoïdie is te vergelijken met een overgang van een warme naar koude omgeving. Daarbij gaat het basaal metabolisme ook omhoog. In de winter is het basaal metabolisme bijvoorbeeld hoger dan in de zomer. Zowel het koolhydraat-, eiwit- als vetmetabolisme gaat omhoog.

Het schildklierhormoon is belangrijk voor **thermogenese**. Het stimuleert thermogenese door stimulering van het **uncoupling proteïn** (UPC's). Daardoor wordt er meer O₂ verbruikt voor warmte-productie zonder dat er ATP wordt geproduceerd. Ook gaat de myosine (spier) activiteit omhoog.

Bij de ziekte van Graves (een vorm van hyperthyreoïdie) zijn er o.a. vaak hartafwijkingen en oogafwijkingen.

Schildklierziekten; hyper- en hypothyreoïdie

Bij een verdenking op een schildklierandoening, meet je het **TSH**. Het TSH (oftewel de hypofyse) is heel gevoelig en reageert sterk op kleine fluctuaties in het schildklierhormoon. Bij een **primaire hyperthyreoïdie** is het TSH verlaagd.

Het T4 is dan namelijk boven de referentiewaarden (20-25 pmol/L). Bij een normaal TSH hoef je geen T4 te meten, het komt amper voor dat het T4 wel afwijkt bij een normaal TSH.

Hyperthyreoïdie zorgt vaak voor specifieke symptomen, zoals moeheid. De oorzaak van hyperthyreoïdie is meestal de **ziekte van Graves**. Hierbij is **TSI of TBII** aanwezig. Dit is een thyroïdie stimulerend antilichaam. Soms echter, zijn de antilichamen juist remmend, waardoor er een **hypothyreoïdie** ontstaat. De antilichamen binden aan de **TSH-receptoren**.

Soms is er ook een **toxisch adenoom**. Vaak is er dan sprake van een **toxisch multinodulair struma**. Er zitten dan knobbels in de schildklier die te hard kunnen gaan werken. Hierdoor ontstaat **autonome hormoonproductie**, en dus kan ook hierdoor hyperthyreoïdie ontstaan. De TSH-spiegel zal hierbij verlaagd zijn, door het hoge T4.

Hypothyreoïdie wordt meestal veroorzaakt door de **ziekte van Hashimoto**. Hierbij is er een antistof tegen een enzym (auto-immuniteit). Dit veroorzaakt een ontsteking en vervolgens het afsterven van cellen.

Ook in de oogkas kan de TSH-receptor tot expressie komen. Patiënten met de ziekte van Graves krijgen dan een ontstekingsreactie in de ogen. Weefsels zwellen op en de oogbollen worden naar voren geduwd. Ook zijn de ogen pijnlijk en geïrriteerd. Men spreekt bij zulke oogproblemen van **oftalmopathie**. Het uitpuilen van de ogen heet **exophthalmus**. Soms zijn de oogspiertjes verdikt, soms is het oogvet toegenomen en soms een combinatie hiervan. De patiënt krijgt vaak een andere gezichtsuitdrukking.

Een ander symptoom van de ziekte van Graves is lokaal **myxoedeem**. Dit zit meestal op de onderbenen en wordt gekenmerkt door een felrode huid. Dit wordt ook veroorzaakt door de auto-immune ontsteking. Ook is er soms **acropachy** aan een patiënt op te merken, dit is een afwijking aan de nagels.

De **CAS** is een clinical activity score en wordt gebruikt om de ernst van de oogaandoeningen te meten.

Een te kleine schildklier treedt op bij **atrofie** of **agenesie** van de schildklier. Bij een te grote schildklier is er vaak sprake van **struma**. Een schildklier die te weinig hormoon produceert leidt tot hypothyreoïdie. Produceert hij juist te veel hormoon, dan ontstaat er hyperthyreoïdie of zelfs thyreotoxicosis. Functioneert de schildklier normaal, ongeacht de grootte, dan noem je dit euthyreoidie.

Bij hyperthyreoïdie is er bijna altijd sprake van **primaire hyperthyreoïdie**. De oorzaak van de aandoening ligt dan in de schildklier zelf. Bij **secundaire en tertiaire hyperthyreoïdie** spreekt men ook wel van **centrale hyperthyreoïdie**. De oorzaak ligt dan ergens anders, zoals in het CNS. Het TSH kan dan normaal zijn bij een verhoogde T4 spiegel.

Omdat het TSH sterkt veranderd bij een kleine T4-verandering, is het diagnostisch van grotere waarde om het TSH te meten dan om het T4 te meten.

Bij een **subklinische hypothyreoïdie** is het TSH verhoogd terwijl het T4 (nog) normaal is. Bij **euthyreoidie** zijn zowel het TSH als het T4 normaal.

Ook hypothyreoïdie presenteert zich vaak met veel specifieke klachten. Sommige hersengebieden hebben bij hypothyreoïdie een verminderde glucose-opname. Deze hersengebieden, zoals bijvoorbeeld de amygdala, zijn belangrijk voor de emoties. Patiënten met hypothyreoïdie zijn dan ook vaak heel emotioneel. Verder kan de hippocampus worden aangetast, dit heeft invloed op het geheugen. Ook is er vaak sprake van ophoping van GAG's onder de huid.

Deze houden water vast en zorgen zo voor een pufferig uiterlijk.

Bij lichamelijk onderzoek zijn er een aantal punten die kunnen wijzen op hypothyreoïdie. Dit zijn bijvoorbeeld **traagheid**, een **langzame** en **krakerige stem**, **hypothermie**, een **dikke tong**, een vertraagde relaxatiefase van de **achillespeesreflex**, **struma** (dit kan bij zowel hyper- als hypothyreoïdie), een **lage pols** en **verhoogde bloeddruk**, een **droge en koude huid** en **myxoedeem**.

Hypothyreoïdie kan veroorzaakt worden door **jodiumdeficiëntie**. Dit komt zelden voor in Nederland, maar is wereldwijd gezien wel een belangrijke oorzaak van hypothyreoïdie. Bij een ernstige jodiumdeficiëntie ontstaat er een **endemisch struma** en hypothyreoïdie. Bij een minder ernstige deficiëntie ontstaat alleen een struma.

Hypothyreoïdie kan ook veroorzaakt worden door een chirurgische ingreep. Vaak was deze ingreep dan een **subtotale thyreoïdectomie**.

Ook **straling** kan een hypothyreoïdie veroorzaken. Vooral behandelingen van multinodulaire strumae met radioactief jodium kunnen hierin resulteren.

De meest frequente oorzaak van hypothyreoïdie is **auto-immuniteit**. Meestal zijn er dan **TPO-antistoffen**, welke kenmerkend zijn voor de ziekte van Hashimoto. De antistoffen komen veel voor in de populatie, en er worden dan ook discussies gevoerd over of er een screening ingevoerd zou moeten worden. Het komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De antistoffen veroorzaken een **lymfocyttaire ontsteking**. Dit heeft celdood tot gevolg, waardoor de hypothyreoïdie optreedt.

Bij ongeveer 5% van de vrouwen treedt na een zwangerschap **postpartum thyreoïditis** op. Meestal vindt herstel spontaan plaats. 25% houdt permanent een thyreoïditis. Er is 50% kans op herhaling van een postpartum thyreoïditis bij een volgende bevalling. Veel vrouwen met een **post-partum depressie** hebben een postpartum thyreoïditis. Dit wordt vaak over het hoofd gezien, omdat de depressie toegeschreven wordt aan de drukke en emotionele periode waarin de vrouw na de bevalling zit.

De **ziekte van De Quervain** is een zeldzame oorzaak van hypothyreoïdie. Het is een virale ontsteking, waarbij **pijn** in de hals, **koorts**, **leukocytose**, en een **hoog BSE** kenmerkend zijn. De ziekte verloopt in twee fases; eerst **thyreotoxicose**, gevolgd door **hypothyreoïdie**.

Ook **farmacologische middelen** kunnen een hypothyreoïdie veroorzaken. Zo zorgt **lithium** voor remming van de hormoonafgifte. Daarom moet men bij een lithiumbehandeling ook regelmatig het TSH controleren. Ook een **jodiumovermaat** kan leiden tot hypothyreoïdie.

De behandeling van een hypothyreoïdie gaat meestal met **levothyroxine (T4)** of met **liothyronine (T3)**. Een nadeel van de laatste is dat de halfwaardetijd hiervan korter is, waardoor je het vaker moet innemen en er meer fluctuaties ontstaan. De dosis van de middelen moet je langzaam opbouwen. Vaak resulteren de medicijnen in een verandering in uiterlijk, als de hypothyreoïdie tot bepaalde gelaatskenmerken heeft geleid.

Vaak is het probleem nog niet opgelost als je met medicatie een goed TSH-level hebt bereikt. Veel behandelde patiënten met hypothyreoïdie hebben alsnog een slechtere kwaliteit van leven dan gezonde mensen. Soms kan een kleine dosisverandering van het medicijn daar al een stuk verbetering in geven.

Het lijkt zo te zijn dat mensen met een bepaald **polymorfisme** in het gen **OATP1C1** die ook hypothyreoïdie hebben, meer psychische klachten hebben. Dit gen codeert voor een transporter die thyreoïde hormonen kan transporteren in de hersenen.

Congenitale schildklierziekten

Een baby komt in het ziekenhuis binnen met geelzucht. Bij de geboorte had de patiënte al een **gele gelaatskleur**. Ze wilde niet drinken lag met twee kruiken in bed, omdat ze zo **koud** was, terwijl het toch warm weer was. Ze kreeg een via een infuus vocht en voeding toegediend. Haar bloed werd afgenomen voor onderzoek. Zowel uit het bloedonderzoek in het ziekenhuis als uit de hielprik bleek dat de patiënte niet genoeg schildklierhormoon had.

De gele gelaatskleur is niet specifiek maar kan wel wijzen op hypothyreoïdie. De hypothermie en het **weinige drinken** wijzen ook op hypothyreoïdie. Ze had ook alleen maar geslapen, ze had totaal **geen energie**. Daarbij kwam dat ze ook **geen ontlasting** had gehad, terwijl de eerste ontlasting (**meconium**) binnen 48 uur moet komen. Dit wijst ook allemaal op hypothyreoïdie.

Uit het lichamelijk onderzoek kwam dat de patiënte een bolle buik met een navelbreuk had. Verder waren er geen afwijkingen. Navelbreuken komen veel voor bij congenitale hypothyreoïdie. Veel baby's vertonen ook nog een aantal andere kenmerken zoals een grote tong, 'kikkerhouding', geelzucht en heel veel slapen. De verloskundige heeft destijds niets aan de patiënte gemerkt. De kraamverzorgster vond de symptomen wel raar, maar kon het ook niet plaatsen.

In het ziekenhuis deed de patiënte na een paar dagen voor het eerst haar ogen open en begon ze levendig te worden. Dit kwam door de **thyrox** die ze toegediend had gekregen met een spuitje. Nu krijgt ze elke dag **thyroxpilletjes**. Deze neemt ze 's ochtends, een half uur voor het ontbijt.

Bilirubine is het afbraakproduct van hemoglobine. Dit wordt afgebroken door de lever. In dat proces leken geen afwijkingen te zitten en ook een ontsteking was niet te vinden. Het T4 was 22nmol/L, wat -3,5 SD was. Het TSH was meer dan 240 mE/L. Er was dus een **verlaagd vrij T4** en een **verhoogd TSH**. Dat wijst op **primaire hypothyreoïdie**.

De **hyperbilirubinemie** werd behandeld met fotherapie en vocht. Ook werd thyroxine toegediend, om het schildklierhormoon aan te vullen. Thyroxine is T4, dus het prohormoon van T3. T3 is het actieve hormoon en heeft een jodiumatoom minder dan T4. T4 kan door de jodinasen omgezet worden in actief of inactief T3. In het lichaam fluctueert het TSH een beetje, maar het T4 wordt steeds constant gehouden.

Het schildklierhormoon is belangrijk voor het basaal metabolisme, groei en hersenontwikkeling, ook al voor de geboorte. T3 gaat niet makkelijk over de placenta, maar T4 wel. Een kind zonder schildklier kan dus wel T4 in utero krijgen van de moeder.

Congenitale hypothyreoïdie is aangeboren thyreoïdie en leidt tot mentale retardatie. Het gemiddelde IQ, onbehandeld, ligt onder de 80, maar kan zelfs lager zijn dan 55 (dit is rond het niveau van patiënten met het syndroom van Down). Het komt minder voor bij zwarte mensen (tenminste in Amerika, daar is dat getest) en meer bij vrouwen.

Permanente **congenitale hypothyreoïdie** (CH) komt het meeste primair voor. Er zijn dan vaak stoornissen in de **aanleg**, zogenaamde **dysgenesie**. Of (iets minder vaak) stoornissen in de **synthese, dyshormonogenese**. Ook kan de oorzaak centraal liggen, dan is er sprake van een **besturingsstoornis**.

Voorbijgaande oorzaken van congenitale hypothyreoïdie zijn blootstelling aan veel jodium, thyreostaticagebruik van de moeder, overdracht van blokkerende antistoffen van moeder op kind of een jodium-deficiëntie (maar dit komt onder de Nederlandse bevolking eigenlijk niet voor). De eerste twee komen het meeste voor in Nederland. Bij congenitale hypothyreoïdie moet je altijd eerst kijken of er een schildklier is, in geval van een aanlegstoornis. Een aanlegstoornis is meestal niet genetisch te verklaren. Synthesestoornissen zijn vaak wel erfelijk te verklaren.

Bij besturingsstoornissen gaat het vaak om bijvoorbeeld aanmaakstoornissen van TSH of aanlegstoornissen van de hypofyse of hypothalamus. Dit is lang niet altijd genetisch te verklaren.

Meestal hebben kinderen met congenitale hypothyreoïdie niet meteen de symptomen daarvan. In de meeste landen vindt daarom screening op TH plaats. In Nederland **screenen** we niet op TSH maar op **T4**. Als dat afwijkt kijken we ook naar het **TSH** en **TBG**. Hierdoor merken we ook centrale hypothyreoïdie op. Bij een sterk verhoogd TSH is er sprake van een primaire hypothyreoïdie. Als het TSH normaal is, ligt de oorzaak waarschijnlijk secundair.

Bij schildklierafwijkingen kan men een **echo** doen, **I-uptake**, het **thyreoglobuline meten**, **jodiumexcretie** of **genetisch onderzoek**. De schildklier neemt goed radioactief jodium op en is dan dus goed te zien bij **beeldvorming**.

Bij te vroeg geboren kinderen kijkt men niet naar het T4 maar naar het TSH. De schildklier is bij hen meestal nog niet helemaal ontwikkeld, dus het T4 zal sowieso te laag zijn.

De **therapie** bestaat uit **hormoonsuppletie**. Hierbij moeten bepaalde babyvoedingen vermeden worden.

Het IQ van een baby daalt nu gemiddeld zo'n 4 tot 5 punten als gevolg van de congenitale hypothyreoïdie, sinds de screening is ingevoerd. Dit komt door het verschil in schildklierhormoon vlak na de geboorte. Wel is het een hele verbetering met het gemiddelde van een IQ van 80 vergeleken met patiënten van vroeger.

Struma, nodi, nodus

TSH bevordert **schildklier groei**. Een overmaat van dit hormoon zou dus kunnen leiden tot het ontstaan van de nodus. Bij elke nodus is het belangrijk je af te vragen wat de aard is (**goedaardig** of **kwaadaardig**, dit is belangrijk voor zowel de behandeling als de prognose) en of hij **hormonen produceert** (om hierachter te komen kun je het TSH meten).

Overwegingen die je maakt bij een knobbel in de hals zijn; **adenoom**, **carcinoom**, **cyste**, **lymfoom** (dit is zeldzaam) en **multinodulair struma**.

Bij de anamnese moet je proberen de aard van de nodus te achterhalen. Carcinomen komen slechts heel weinig voor. Een goede vraag is of de nodus snel is **gegroeid** (dit kan wijzen op een carcinoom) en of er **bestraling** is geweest. Bij **stemverandering** kan er ingroei van de tumor in andere weefsels zijn. Dat kan wijzen op een maligniteit. Ook moet je vragen of er in de **familie** hyper- of hypothyreoïdie voorkomt.

Bij het lichamelijke onderzoek zijn mensen met hyperthyreoïdie vaak **zenuwachtig** of **onrustig**. De nodus kan **solitair** of **multinodulair** zijn. Een goedaardige tumor voelt vaak zachter aan dan een kwaadaardige. Eventuele metastasen zitten vaak in het halsgebied.



Regel alles met JoHo korting!

- Baangarantie programma's
- Au pair
- Work & travel australië
- Werken in horeca spanje
- Cursus werken in horeca Curacao & bonaire
- Teaching English as a Foreign Language (TEFL)
- Taalcursussen
- Vrijwilligerswerk
- Vliegtickets
- en meer!

Met de verdiensten van Wereldactief worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



De meest afgesloten verzekering voor lange reizen, wereldreizen, vrijwilligerswerk, tijdelijk werk, stage en studie in het buitenland

- ✓ Dekking bij negatief reisadvies
- ✓ Geen eigen risico voor medische kosten
- ✓ Ingeschreven staan bij bevolkingsregister niet nodig
- ✓ Geen zorgverzekering in Nederland nodig
- ✓ Tot 4 jaar af te sluiten
- ✓ Meermaals verlengen en per verlenging betalen
- ✓ Bij verlengingen geen nieuwe uitsluitingen
- ✓ Avontuurlijke sporten meeverzekerd
- ✓ Rechtsbijstand mee te verzekeren
- ✓ Claims in buitenland direct uitbetaald

Met de verdiensten van deze verzekering worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



Global Medicine

Official IFMSA-NL magazine on Global Health

www.globalmedicine.nl



Ben jij geïnteresseerd in:



gezondheidszorg wereldwijd



ontwikkelingssamenwerking



reizen & buitenland?

Neem dan nu een abonnement op Global Medicine. Voor maar € 10,- per jaar (€ 15 voor niet-studenten) krijg je 3x per jaar Global Medicine thuisgestuurd.

Ga naar www.globalmedicine.nl voor meer informatie of het afsluiten van een abonnement

Het **anaplastisch carcinoom** is **zeer agressief** en heeft een slechte prognose. De 10-jaars-overleving is lager dan 5%. Dit carcinoom komt vaker voor bij ouderen en wordt gekenmerkt door polymorfe kernen.

Het **medullair carcinoom** gaat uit van de **C-cellen** en kan sporadisch of familiair voorkomen, zoals bijvoorbeeld bij het **MEN-2-syndroom**. Soms is er c-celhyperplasie. De tumorcellen zitten in velden bij elkaar en er is veel tussenstof. De diagnose wordt gesteld door **calcitoninekleuring**.

Andere, minder vaak voorkomende maligniteiten van de schildklier kunnen nog zijn: een maligne lymfoom, een angiosarcoom of metastasen.

De componenten van een normale schildklierpunctie zijn **colloïd, follikelepitheel** en soms **macrofagen**. Bij veel aandoeningen zijn deze componenten echter ook aanwezig. Je kan dan onderscheid maken tussen de verschillende aandoeningen door te letten op bijvoorbeeld wisseling in follikelgrootte en kernmorfologie. Met een punctie kan je niet beoordelen of iets omkapseld is of niet. Het verschil tussen een folliculair adenoom en een folliculair carcinoom is daardoor vaak niet te zien. Een papillair en medullair carcinoom zijn wel goed te onderscheiden.

Diagnostiek en behandeling van schildkliernodus

De schildklier zit vast aan het strottenhoofd. Als een zwelling in de hals meebeweegt met slikken, is het dus waarschijnlijk de schildklier.

Een **multinodulair struma** kan veroorzaakt worden door jodium deficiëntie. In Nederland komt jodium deficiëntie echter maar amper voor. De reden voor multinodulair struma is hier dan ook vaak onbegrepen. Het sporadische non-toxische struma kan echter wel familiair voorkomen. Het komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Het struma groeit vaak geleidelijk, er kunnen gebieden zijn die minder of juist harder gaan werken. Daardoor kan een autonome hormoonproductie ontstaan, wat kan leiden tot hyperthyreoïdie. Dat kan een reden zijn voor ingrijpen. Ook kan de belemmering van een zwelling in het dagelijks leven een reden zijn voor chirurgisch ingrijpen. Een zwelling in de hals valt vaak snel op en kan storend zijn. Een gezwollen schildklier kan de luchtpijp dichtdrukken en slikklachten veroorzaken.

Wanneer er geen **mechanische** of **esthetische klachten** zijn en er euthyreoïdie is, hoeft er geen behandeling ingesteld te worden en hoeft de patiënt alleen één keer per jaar gecontroleerd te worden.

Als er toch een behandeling gewenst is, zijn er een aantal mogelijkheden.

Een **chirurgische behandeling** werkt erg snel. Bij een ervaren chirurg is de kans op bijwerkingen meestal ook erg klein. Er zijn echter een aantal risico's. De bijschildklieren zijn daar 1 van, deze moeten gespaard worden. Ook is er kans op heesheid door schade aan een stemband. En er is kans op een recidief indien de schildklier niet geheel verwijderd is. Maar vaker zal er een **hypothyreoïdie** ontstaan door de beschadigde en/of gedeeltelijk verwijderde schildklier.

Een behandeling met **radioactief jodium** is iets minder effectief maar minder belastend voor de patiënt. Het zorgt voor zo'n 30% volumereductie. Ook deze therapie kan leiden tot **hypothyreoïdie**. Verder kan het leiden tot een ontsteking, waardoor juist hyperthyreoïdie zou kunnen ontstaan.

De incidentie van schildkliercarcinoom in Nederland ligt tussen de 2 en 4 per 100.000 inwoners. De sterfte aan schildkliercarcinomen beslaat 0,3% van de totale kankersterfte. Dit komt door het weinige vóórkomen van schildkliercarcinomen en de effectieve therapie.

Het **papillaire** carcinoom komt het meeste voor, gevolgd door het **folliculaire carcinoom**. Deze vormen zijn goed gedifferentieerd, nemen jodium op en maken thyreoglobuline. Voor de **therapie** kan men bij deze carcinomen **jodium** gebruiken. Het papillaire carcinoom heeft de beste prognose. Daarna komt het folliculaire carcinoom, gevolgd door het medullaire. Bij het anaplastische carcinoom ligt de 10-jaarsoverleving onder de 5%.

Een carcinoom presenteert zich meestal met een **koude nodus**, soms met meerdere **nodi** of met **metastasen** (lymfogeen of hematogeen). Een koude nodus heeft geen jodium uptake, want het produceert geen schildklierhormoon. Een **koude nodus** neemt ook minder **pertechnaat** op, wat je kunt zien op een scan.

Bij alle carcinomen is de behandeling van **eerste keus chirurgisch**. Als er na een chirurgische behandeling nog thyreoglobuline aan te tonen is, is er nog een stukje tumor of een andere, producerende tumor aanwezig.

Radiotherapie is vooral effectief tegen de **symptomen**, niet tegen de ziekte zelf. Het medullair carcinoom neemt geen jodium op en kan dus alleen chirurgisch behandeld worden. Dit moet zo snel mogelijk gebeuren, om metastasering te voorkomen.

Wanneer schildkliercarcinomen in de familie voorkomen, kan bij jonge kinderen de schildklier verwijderd worden ter preventie.

Calcitonine kan gebruikt worden als tumormarker bij medullaire carcinomen.

Thyreoglobuline kan niet gebruikt worden als tumormarker, omdat deze tumor dat niet maakt. Als er bij deze tumor al metastasen aanwezig zijn, is de 10-jaarsoverleving 50%.

Bij anaplastische carcinomen is chirurgische operatie al meestal niet meer zinvol.

Radio-actief jodium komt via een **Na/I-symporter** de cel in. Het wordt getransporteerd naar de apicale kant en in een hormoon gebouwd. **Technetium** kan ook via dezelfde symporter de cel binnenkomen. Dit stofje wordt echter niet ingebouwd in het hormoon. Meestal gebruikt men technetium en geen jodium, o.a. omdat technetium altijd aanwezig is en goedkoper is.

γ-straling wordt gebruikt voor beeldvorming en **β-straling** voor therapie. B-straling heeft een kortere dracht en zal omliggend weefsel dus vernietigen, terwijl γ-straling daar gewoon doorheen gaat.

¹²³**I-isotopen** zenden alleen γ-straling uit en zijn dus alleen geschikt voor **diagnostiek**.

De halfwaardetijd van deze stof is 13 uur. ¹³¹**I** zendt β- en γ-straling uit. Deze stof kan dus gebruikt worden voor **therapie** en **diagnostiek** (eventueel tegelijkertijd). De halfwaardetijd is 8 dagen. De stof zit dus langer in het lichaam en is ook lang werkzaam. ^{99m}**TcO₄** zendt alleen γ-straling uit. De halfwaardetijd is 6 uur. Vanwege de korte halfwaardetijd is deze stof erg gewenst voor **diagnostiek**.

Op een schildklier **scintigram** zijn vaak ook speekselklieren zichtbaar, omdat die ook radioactieve stof opnemen. De lobben van de schildklier zijn zo'n 4 cm. lang en zitten aan weerszijden van het strottenhoofd.

Bij een **groot contrast** (een erg donkere schildklier) op een scintigram heeft de schildklier veel jodium opgenomen. Dit is het geval bij hyperthyreoïdie, bijvoorbeeld bij de **ziekte van Graves**. Het TSH is dan laag en het FT4 hoog. De speekselklieren zijn dan vaak ook niet echt te zien.

Bij een '**lege**' **schildklier** is er sprake van **thyreoïditis**. Ook hierbij is het TSH laag en het FT4 hoog. Maar er is geen I-uptake, omdat de schildklier op dat moment niet actief is.

Een **warme nodus** is **zwart**, een **koude nodus** is juist **lichtgekleurd** bij radioactieve beeldvorming. Een multinodulair struma geeft een warrig beeld met warme en koude gebieden.

Bij behandeling van schildklierkanker worden met een operatie de tumor en de hele schildklier verwijderd. Wel moet je daarbij voorzichtig zijn andere structuren niet te beschadigen. Vaak blijft er wel een klein restje tumor of schildklier zitten. Na de chirurgische behandeling behandel je het gebied met radioactief jodium (**ablatiedosis**). Dit verwijderd het laatste restje schildklierweefsel. Voordat je aan de therapie begint moet je eerst zorgen dat de patiënt een hoog TSH heeft, dan werkt de therapie beter.

Carcinomen nemen meestal minder jodium op, jodium wordt alleen opgenomen door de schildklier. Celen waarin jodium ligt vernietigen omliggende cellen door de β -straling die het radioactieve jodium uitzendt. Hoe kleiner de schildklierrest, hoe beter de jodiumverdeling en hoe beter het laatste restje weefsel verwijderd wordt. Jodium komt ook voor in de lever. Dat orgaan speelt een rol in de jodering. Verder zie je op een scan weinig plekken waar jodium zich ophoopt. Wel kan er jodium in de blaas zitten. Bij een **diffuus gemetastaseerd carcinoom** van de longen (wat bij veel vormen van beeldvorming niet te zien is) zullen ook de longen zwart aankleuren. Van tevoren kun je TSH toedienen om de jodiumopname te bevorderen.

Patiënten die met radioactieve stoffen behandeld worden, worden enkele dagen opgenomen wegens de γ -straling, tot de straling voldoende gedaald is. Anders zou de straling die zij uitzenden voor stralingsbelasting bij anderen zorgen.

Minisymposium subklinische hypothyreoïdie

Vermoeiheid kan door heel veel uiteenlopende factoren veroorzaakt worden. Zo kan het komen door het moeten runnen van een druk, jong gezin of het slikken van de pil. Ook vitaminegebrek, infectieziekten of psychosociale problemen kunnen vermoeidheid veroorzaken.

Bij **bloedonderzoek** bij een patiënt die moe is kun je testen op **BSE, Hb, leucocytdifferentiatie, glucose** en **TSH**. Als het TSH afwijkt wordt ook gelijk het T4 getest. Ook kun je **urine-onderzoek** doen, waarbij je op leucocyten en bacteriën kan testen. Als je daarbij 1 à 2 leucocyten per gezichtsveld ziet, is dat normaal.

Subklinische hypothyreoïdie

Bij een **subklinische hypothyreoïdie** is er een **verhoogd TSH** (boven de 5,0 mE/L) en een **normaal vrij T4**. Het komt heel vaak voor, bij zo'n 5% van de populatie. Het komt vaker voor bij vrouwen en vaker op hogere leeftijd. Het geneest meestal spontaan.

TSH komt uit de hypofyse. De afgifte hiervan wordt geregeld door TRH uit de hypothalamus. De afgifte hiervan wordt weer geregeld door schildklierhormoon. Dit is een heel gevoelig systeem, er zijn amper fluctuaties in het T4-gehalte.

De beginfase van een hypothyreoïdie is subklinisch. Er is dan een stijging van het TSH, een lichte stijging van het T3 en een lichte daling van het T4. Die daling is echter niet zodanig dat het T4-gehalte afwijkt. Uiteindelijk kan dit veranderen naar een hypothyreoïdie, waarbij het TSH veel te hoog is en zowel het T3 als het T4 te laag zijn.

Bij een subklinische hypothyreoïdie kan je alleen een **biomedische diagnose** geven. Deze aandoening geeft namelijk geen klachten. Wel kan ervoor gekozen worden alvast een behandeling te starten.

De oorzaak van een subklinische hypothyreoïdie is meestal **chronische auto-immuun thyreoïditis**.

Ook komt het vaak voor als gevolg van radiatie, medicatie of inadequaat behandelde hypothyreoïdie. Het is uiteraard ook mogelijk dat er in het lab een foutje is gemaakt en het TSH eigenlijk helemaal niet verhoogd is.

De referentiewaarden van een te hoog of te laag TSH zijn zo ingesteld dat 95% van de bevolking binnen de referentiewaarden valt. 2,5% heeft dus een te hoge waarde en 2,5% een te lage waarde, terwijl dit nog helemaal niet wil zeggen dat die personen ziek zijn.

Bij een verhoogd TSH en aanwezigheid van TPO-antistoffen is er een grote kans op hypothyreoïdie binnen 10 jaar (40-80% kans). Hoe hoger het TSH, hoe groter de kans op ontwikkeling van hypothyreoïdie.

Er is een onderzoek gedaan waarbij mensen met subklinische hypothyreoïdie 8 jaar gevolgd zijn. Bij 53% had zich in die tijd een hypothyreoïdie ingesteld, dit was altijd met aanwijsbare oorzaak, zoals een ¹³¹I-behandeling of lithium-gebruik. Bij 47% was de hypothyreoïdie nog steeds subklinisch.

Het behandelen van een subklinische hypothyreoïdie leidt tot het verminderen van klachten, het verbeteren van het geheugen en het verlagen van het LDL-cholesterol. Het medisch voordeel is echter beperkt. Het is dus niet gewenst iedereen met een subklinische hypothyreoïdie te behandelen. Een verhoogd TSH kan bij oude mensen juist **beschermend** werken en leiden tot een langer leven.

Een subklinische hypothyreoïdie moet je **wel behandelen** wanneer het **TSH boven de 10** zit (er is dan een zeer grote kans op het instellen van een hypothyreoïdie), als de **TPO-as positief** is, bij een **zwangerschap** (een hoog TSH geeft risico's voor de ontwikkeling van het ongeboren kind) en bij een duidelijk aanwijsbare oorzaak.

Als je niet zeker weet of je een behandeling moet geven, kun je een **proefbehandeling** geven. Je weet dan alleen niet of een eventuele verbetering ligt aan het medicijn of het placebo-effect.

Hormoonsystemen veranderen naarmate mensen ouder worden. Dit zou een negatieve invloed op het lichaam kunnen hebben, maar ook juist een positieve, zoals het geval blijkt te zijn met een verhoogde TSH-spiegel.

Er is een discussie gaande of alle zwangere vrouwen op TSH gescreend zouden moeten worden. Daarbij moet men rekening houden met of dit wel kosteneffectief is, of het niet leidt tot medicaliseren en of men dan alle vrouwen zou moeten screenen of alleen risicogroepen.

Symptoomperceptie

Vermoeidheid, kouwelijkheid en **oedeem** zijn een paar van de symptomen die veel voorkomen bij hypothyreoïdie. Deze klachten komen echter ook veel voor onder gezonde mensen of als symptomen van een heel andere aandoening.

Hypothyreoïdie is niet vast te stellen op de symptomen, maar kan alleen vastgesteld worden op basis van **biologische indicatoren**. De hoogte van het TSH is niet in direct verband met de klachten.

Een **klacht** is in de eerste plaats een **signaal** voor een persoon dat er iets mis is. Daardoor kan iemand hulp gaan zoeken, bijvoorbeeld naar de huisarts gaan. De klachten die een persoon heeft kunnen de arts dan helpen in het stellen van een diagnose, het bepalen of een behandeling werkt en of de patiënt beter wordt.

Een klacht of symptoom is een **verandering is de fysiologische of emotionele toestand** van een persoon. Deze verandering wordt dan als abnormaal en mogelijk schadelijk ervaren. Heel veel verschillende processen kunnen aan klachten ten grondslag liggen. Een klacht is een ervaren verandering en is dus **subjectief**. Ook **psychologische processen** spelen een belangrijke rol in het ervaren van klachten.

Zonder aandacht voor een verandering (dus zonder dat deze verandering echt wordt waargenomen) is er **geen klacht**. Dit komt veel voor in de oncologie, de patiënt is wel degelijk ziek, maar ervaart zelf geen klachten door de ziekte.

Iedere dag krijgen we heel veel informatie, zowel van buitenaf als van binnenin. Aan sommige informatie schenken we aandacht, aan andere niet. Wanneer iemand veel externe informatie krijgt aangeboden, zal hij minder aandacht hebben voor wat zich in zijn lichaam afspeelt. Wanneer iemand juist minder externe informatie krijgt aangeboden, zal zijn aandacht voor de interne informatie toenemen, en zal hij eerder klachten ervaren. Sporters bijvoorbeeld besteden soms zoveel aandacht aan externe informatie, bijvoorbeeld in wedstrijden, dat ze niet doorhebben dat ze een blessure hebben opgelopen.

Mensen geven **meer aandacht** aan veranderingen als deze **pijn** veroorzaken, **nieuw** zijn, **langere tijd** aanhouden of horen bij een (bekende en/of ernstige) **ziekte**. Het toekennen van een betekenis, of **attributie**, aan een klacht is het koppelen van deze klacht aan een oorzaak, bijvoorbeeld een ziekte.

Neuroticisme zorgt voor 'doemdenken', men gaat uit van een erge oorzaak van de klacht.

Ook hangt de betekenis die aan een klacht wordt toegekend af van de media. Als er veel **media-aandacht** voor een bepaalde aandoening is, zullen veel mensen hier last van denken te hebben. Ook kan het zijn dat je over een bepaalde ziekte leest en jezelf daarin denkt te herkennen (dit hebben geneeskundestudenten vaak).

De aandacht voor of waarneming van een klacht wordt dus bepaald door de '**due of competition**' (strijd tussen **interne** en **externe informatie**). De **interpretatie** van een klacht wordt bepaald door ziekte-theorie of het referentiekader.

Het is niet goed te veel aandacht te besteden aan klachten. Op die manier worden de klachten alleen maar erger. Te weinig aandacht voor klachten is echter ook niet goed. Dat kan leiden tot uitstelgedrag en daardoor tot ziekteprogressie. Bij de juiste mate van aandacht gaat iemand op tijd naar de dokter en heeft therapietrouw.

Bij **cognitieve gedragstherapie** ga je na hoe iemand omgaat met klachten en probeer je een gevoel van begrip te creëren en de levensstijl te veranderen.

Naamgeving van ziektes

Voordelen van het **benoemen van ziektes** zijn o.a. dat de ziekte dan **legitiem** is. Dat houdt in dat men weet wat je hebt en dus erkent dat je ziek bent. Ook krijg je de **aandacht** die je nodig hebt en kun je zo nodig **geoorloofd verzuim** krijgen.

Een nadeel van naamgeving van ziektes is **stigmatisering**. Mensen kunnen soms geen promotie meer krijgen als bekend is dat ze een bepaalde ziekte hebben of worden niet beschouwd als volwaardige gesprekspartner (dit speelt ook al als je bijvoorbeeld in een rolstoel zit). Ook kan je een negatief imago krijgen als je bijvoorbeeld een psychose hebt gehad.

Iatrogenese is schade aangebracht door de gezondheidszorg zelf. Deze schade kan **klinisch**, **sociaal** en **structureel** zijn. Wanneer iemand voor een onderzoek een tijd in het ziekenhuis moet zijn, loopt hij sociale schade op doordat hij gedurende die tijd van de buitenwereld gescheiden is. Klinische schade zijn bijwerkingen van medicatie of therapie.

Naamgeving van ziekte leidt ook tot **medicalisering**. Steeds meer zaken vallen onder het medisch regime. Artsen moeten en mogen steeds meer en krijgen toegang tot taboegebieden.

Steeds meer zaken vallen onder de oordeelsbevoegdheid van artsen. Een steeds groter deel van het menselijk bestaan wordt onder ziekte en gezondheid gerekend. Iedereen moet al zo vroeg mogelijk zo gezond mogelijk zijn en als arts moet je dat naar je beste kunnen proberen te bereiken.

Ziektes zijn **tijds- en plaatsbepaald**. Vroeger had men heel andere ziektes, zoals pokken en de mazelen. Ook had men toen andere behandelmethodes. De bof is ook een ziekte van vroeger, maar lijkt nu weer terug te komen. Door een verandering in het virus of een slechte respons op een vaccinatie kan zo'n oude ziekte weer terug komen. Er zijn naast **oude ziektes** ook **nieuwe ziektes**, zoals Aids, de mexicaanse griep, whiplash en eetstoornissen als anorexia.

Ook zijn er **oude diagnoses**. Zo was homoseksualiteit vroeger een diagnose, het werd als ziekte gezien. Het **tijdsbeeld** bepaalt dus hoe mensen tegen ziektes aankijken. Als ouders hun kinderen niet in de hand kunnen houden, wordt al snel gedacht dat de kinderen misschien ADHD hebben. Een ander voorbeeld is depressie, dat werd in de jaren '70 toegeschreven aan maatschappelijke oorzaken, in de jaren '80 en '90 gaven artsen er medicatie voor. In het begin van de nieuwe eeuw kwam men ook met andere methodes, zoals veel sporten.

Dat een ziekte **evidence-based** is geeft nog geen zekerheid en soms kan je er eigenlijk helemaal niks mee als een diagnose gesteld is. Een naam geeft ook niet altijd een 'hard' label, soms weet men nog niet wat men met de ziekte aan moet.