

Ajankohtaista kilpirauhasen sairauksista

Vesa Ilvesmäki

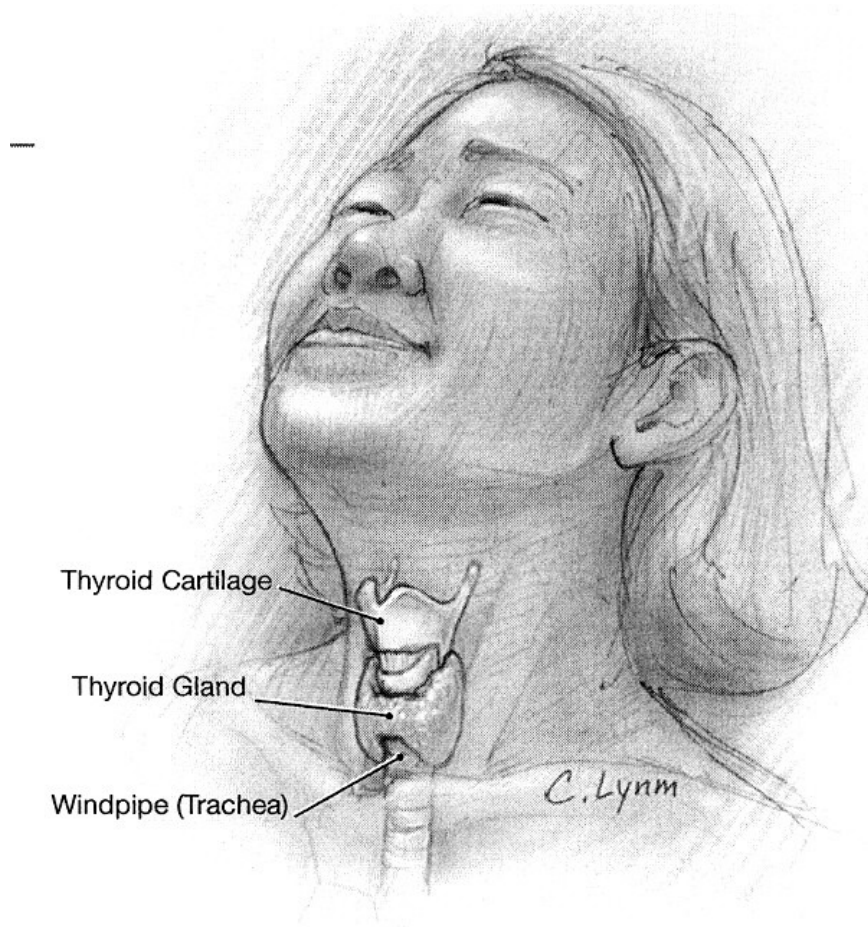
28.1.2009

Esityksen sisältö

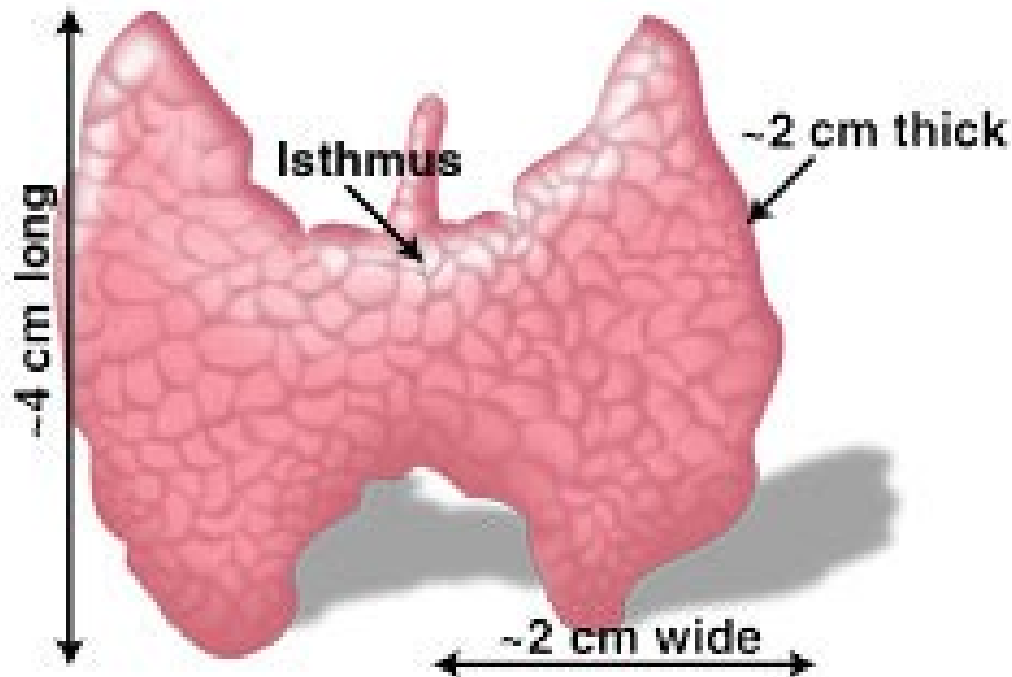
- Yleistä kilpirauhasesta
- Kilpirauhanen ja raskaus
- Kilpirauhasryhmy
- Kilpirauhasen syöpä

Yleistä kilpirauhasesta

Kilpirauhasen sijainti kaulalla



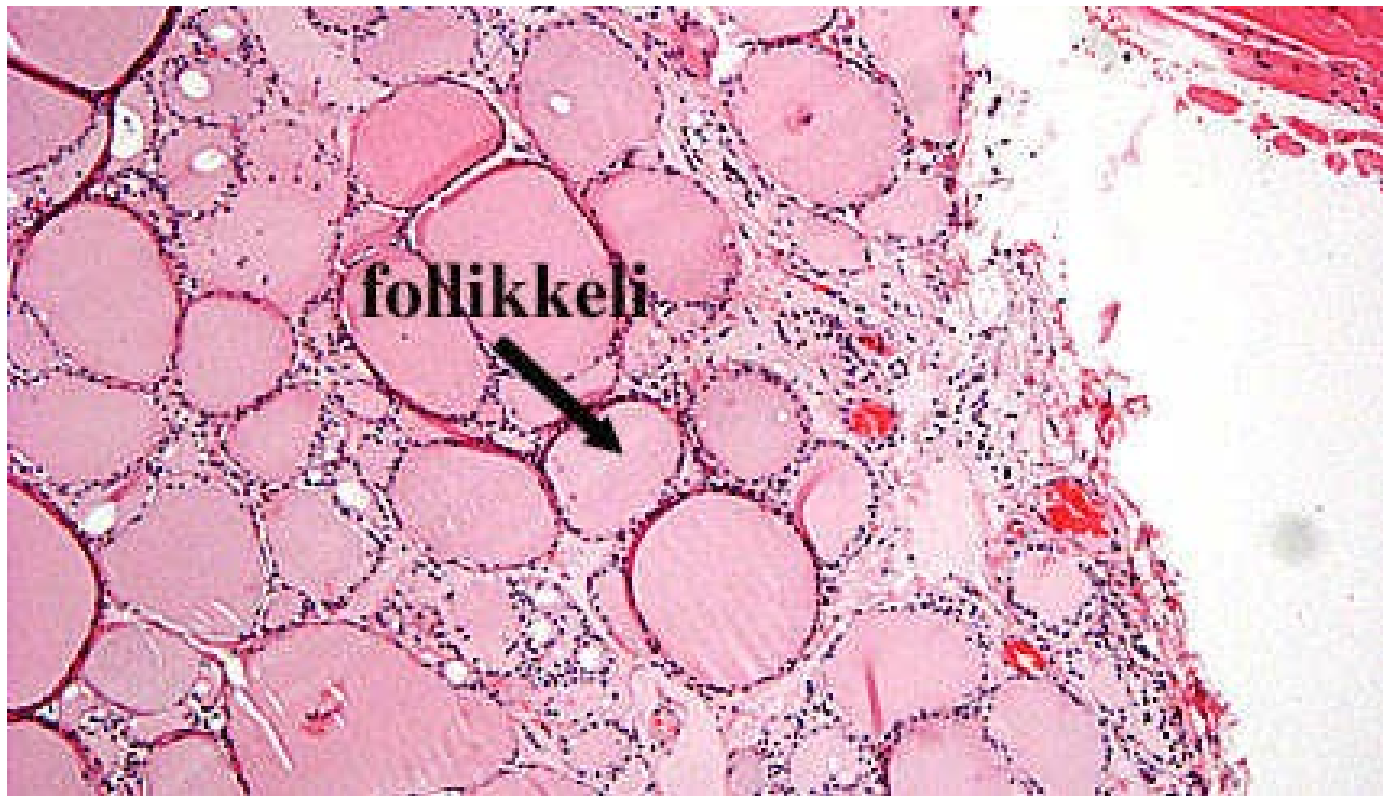
Normaali kilpirauhanen (20-25g)



Normaali kilpirauhanen



Kilpirauhasen histologinen rakenne



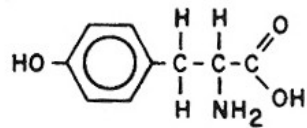
Kilpirauhasen tehtävät

- Erittää tyroksiinia (T4) ja trijodityroniinia (T3)
- Säätelee sokeri-, valkuais- ja rasva-aineenvaihduntaa
- Elämälle välttämätön

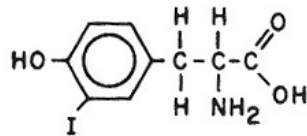
Kilpirauhashormonien tuotanto

- **T4**
 - 100 nmol/vrk
 - Puoliintumisaika 7 vrk
 - Vapaana verenkierrrossa 0.04%
 - T4v:n pitoisuus seerumissa 9-19 pmol/l
- **T3**
 - 10 nmol/vrk kilpirauhasesta
 - Suurin osa syntyy kilpirauhasen ulkopuolella dejodiotumalla T4:sta
 - Puoliintumisaika 5-6h
 - Vapaana verenkierrrossa 0.4%
 - T3v:n pitoisuus seerumissa 2.6-5.7 pmol/l

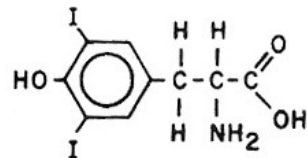
Kilpirauhashormonit: tyrosiiniaminohapon johdoksia



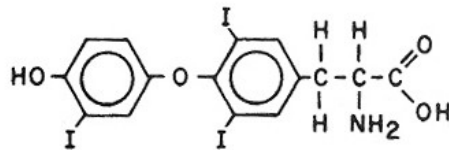
Tyrosine



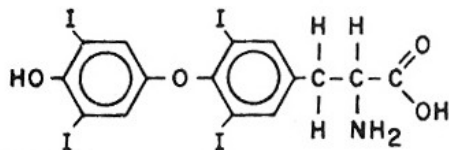
3-Moniodotyrosine



3,5-Diodotyrosine

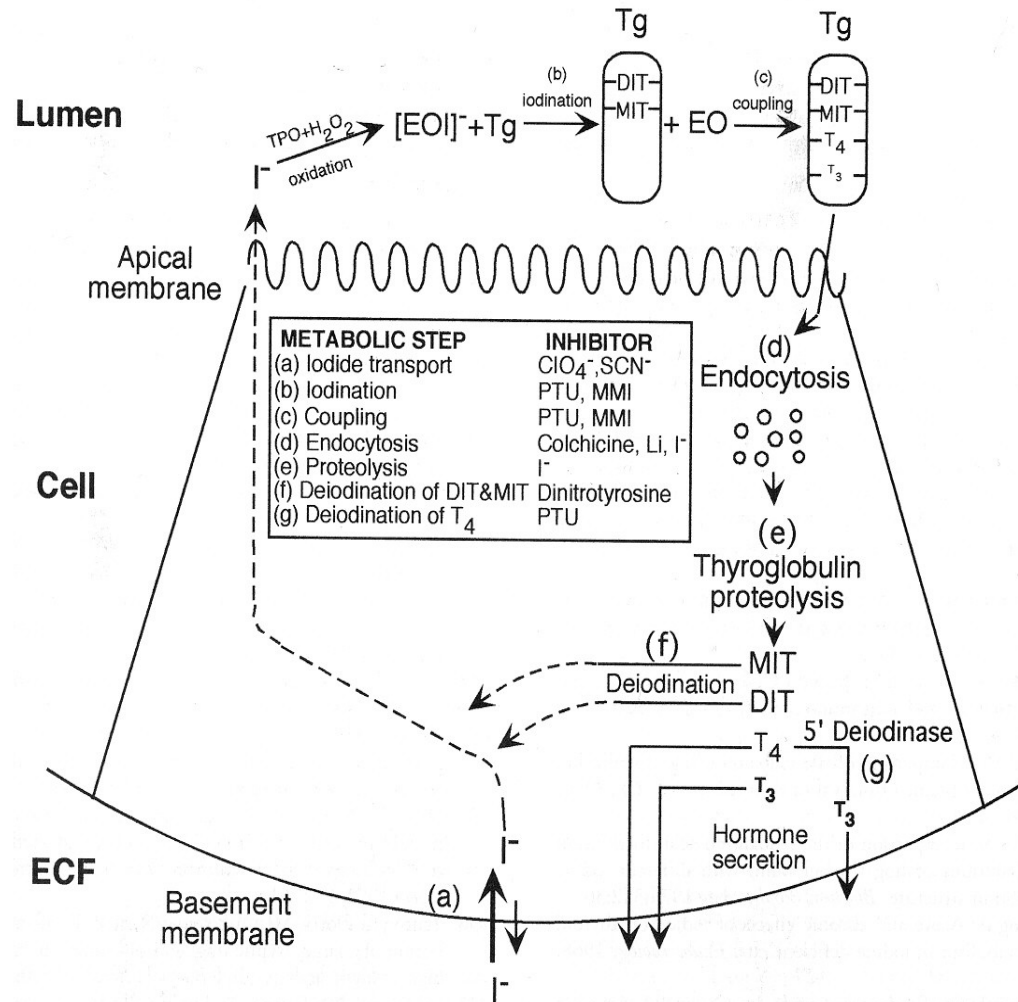


3',3,5-Triiodothyronine

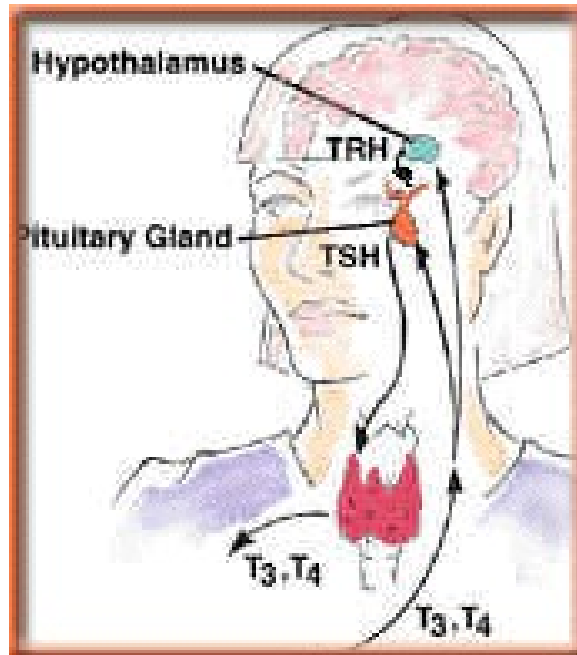


3',5',3,5-Tetraiodo-
thyronine
(Thyroxine)

T4:n ja T3:n tuotanto kilpirauhassolussa



Aivolisäkkeen TSH säätelee kilpirauhasen toimintaa



Kilpirauhanen ja raskaus

Kilpirauhanen ja raskaus

- Kilpirauhasen tilavuus kasvaa
- Kyhmystruuman todennäköisyys lisääntyy
- TBG \uparrow estrogeenin vaikutuksesta
 - kokonais-T4 \uparrow
 - kokonais-T3 \uparrow
- Alkuraskaudessa T4v \uparrow ja T3v \uparrow , TSH \downarrow
 - HCG-stimulaatio
- Loppuraskaudessa T4v \downarrow
- Jodin tarve \uparrow
 - lisääntyvä munuaispuhdistuma
 - lisääntyvä kilpirauhasen jodinotto

Kilpirauhasen toimintahäiriöt raskaudessa, yleistä

- Diabeteksen ohella yleisin endokriininen häiriö raskausaikana
- 1-2%:lla odottavista äideistä
- + 2-3% subkliinisiä häiriöitä (jopa ad 10% yhteensä)
- Sekä yli- että alitoiminnalla voi olla vaikutusta äitiin ja lapseen
- Vaikutukset lapseen voivat jäädä pysyviksi

Hypertyreoosi

- Prevalenssi raskausaikana 0.1-0.2%
- Hoitamaton hypertyreoosi →
 - äidin:
 - kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
 - tyreoidemyrsky
 - ennenaikainen synnytys
 - pre-eklampsia
 - sikiön kasvuhidastuma
 - perinataalikuolleisuuden riski ↑
 - neonataalikuolleisuuden riski ↑

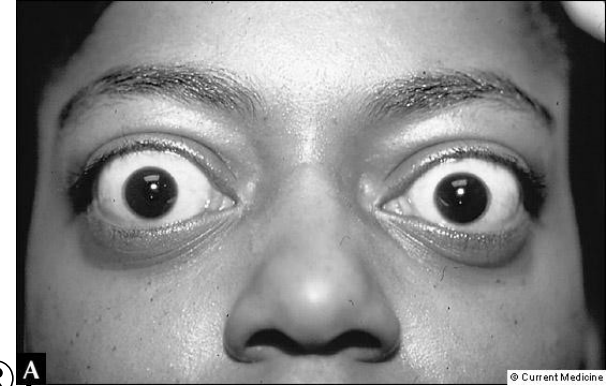
Hypertyreoosin syyt raskausaikana

- Raskaushypertyreoosi (=gestational transient thyrotoxicosis, GTT)
- Basedowin (Gravesin) tauti
- Muut syyt
 - subakuutti tai hiljainen tyreoidiitti
 - toksinen adenooma
 - toksinen kyhmystruuma
 - jodin indusoima tyreotoksikoosi

Raskaushypertyreoosi, GTT

- Tavallisin raskauden ajan hypertyreoosin syy
 - 10 kertaa tavallisempi kuin Basedow
 - rypäleraskaudessa tavallinen
- Alkuraskaudessa
- Liittyy usein alkuraskauden pahoinvointiin
- Syy HCG:n aiheuttama kilpirauhasen stimulaatio
- Usein beetasalpaaja tai pelkkä seuranta riittää

Basedowin tauti



- Vaatii usein tyreostaattia ($T4v > 25$)
 - Suomessa tavallisesti karbimatsoli (Tyrazol®)
 - Joskus propyltiourasiili (Tiotil®) erityisluvalla
 - Tyrazolia parempi teoriassa
 - Hoida pelkällä tyreostaatilla!
- Joskus beetasalpaaja yksinomaan tai lisänä
 - Metoprololi tai bisoprololi (ei atenololi)
- Tautiaktiiviteetti rauhottuu usein itsestäänkin raskausaikana
- TSAb perusteltua tutkia loppuraskaudessa jos aktiivitauti
 - neonataalihypertyreosin riski

HYPOTYREOOSI

- Etiologia
 - 95% kilpirauhastauti, 5% sentraalinen
 - autoimmuunityreoidiitti, RaJ, leikkaus
- Diagnoosi
 - TSH, T4_v, (TPO- tai mikrosomaali-va)
- Hoito: tyroksiini
 - annosmuutokset raskauden aikana!

Hypotyreoosi, taustaa hoidolle

- Äidin tyroksiini kulkeutuu sikiöön
 - ennen sikiön oman kilpirauhastoiminnan käynnistymistä
 - sen jälkeen
 - 2. trimesterin aikana aivojen arkkitehtuuri kehittyy
 - 2. trimesterin aikana fetaalinen tyroksiini tulee lähes yksinomaan äidiltä!
 - äidin hypotyreoosi voi johtaa palautumattomaan lapsen aivovaurioon
- Rajapintainenkin (TSH 4-10) äidin hypotyreoosi altistaa sikiön neuropsykologisille kehityshäiriöille

Raskaudenaikaisen TSH-seulonnan aiheet (Endocrine Society 2007)

- Potilaalla kilpirauhassairaus tai sen aikaisempi hoito
- Suvussa kilpirauhassairauksia
- Suurentunut kilpirauhanen
- Hypo- tai hypertyreoosiin sopivia oireita
- Potilaalla TPO-vasta-aineita veressä
- Tyypin 1 diabetes tai muu autoimmuunisairaus
- Aikaisempi keskenmeno tai ennenaikainen synnytys
- Aikaisempi pään/kaulan alueen sädehoito

Ongelma

- Jos TSH-seulonta kohdistetaan vain korkean riskin naisiin, 30% hypotyreooseista jää toteamatta (Vaidya, JCEM 2007)
- Pitäisikö TSH tutkia kaikilta raskaana olevilta?
- USA:ssa (Maine) tutkitaan TSH 48%:lta raskaana olevilta 1. raskauskolmanneksessa (Haddow, Am J Obstet Gynecol 2006)

Tuore hypotyreoosi raskauden aikana

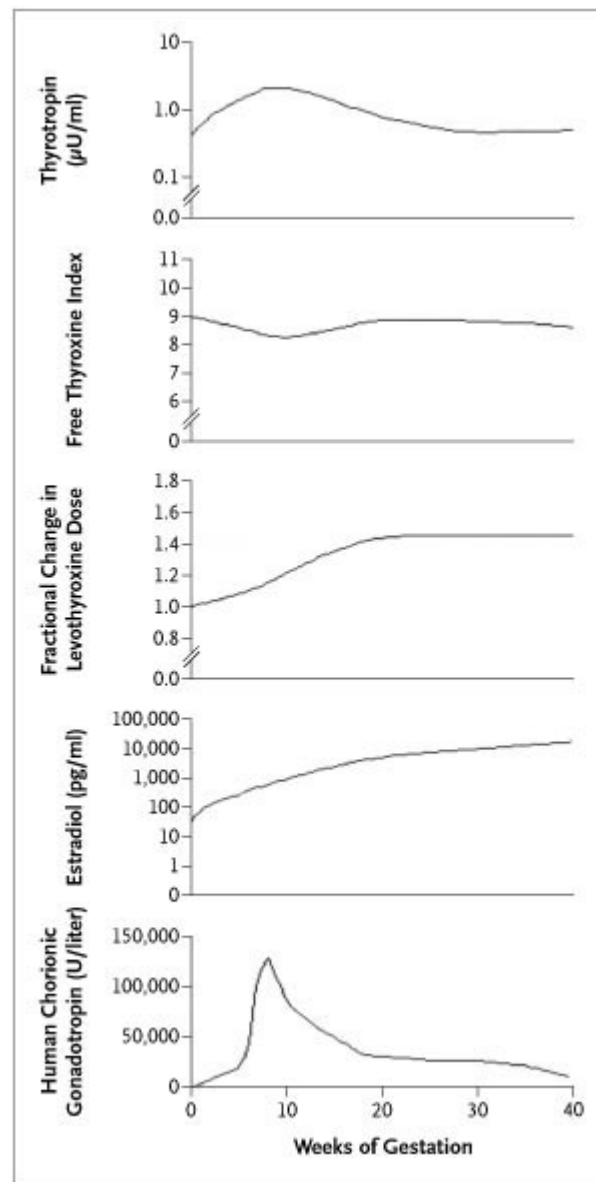
- Tyroksiini suoraan 100-150 ug/vrk
- Vaikeassa hypotyreoosissa kaksinkertainen annos muutaman päivän ajan
- TSH:n tarkastus 4 viikon kuluttua
- TSH-seuranta 6-8 viikon välein koko raskauden ajan

Kuinka tyroksiiniannos muuttuu raskauden aikana?

- Alexander et al, NEJM 2004;351:241-9
 - hypotyreoosia potevat, raskautta suunnittelevat naiset
 - kaikilla tyroksiinisubstituutio
 - 6 hoidettua syöpää: tyroksiiniannoksen muutos kun TSH-taso >0.5 mU/l, muilla >5 mU/l
 - 19 naista, 17 täysiaikaista synnytystä
 - prospektiivinen, tiheä seuranta

Tyroksiiniannos ja raskaus

- TSH lisääntyi H 10 mennessä
- 17/19 naista (85%) tarvitsi T4-annoslisää H 4.4-16
- Lisä 29% (SD 25) H 10 ja 48% (SD 18) H 20
- Sen jälkeen annos vakaa



Tyroksiinikorvaushoidon toteutus raskaudessa (aikaisempi hypotyreoosi)

- 30% (25 $\mu\text{g/p}$) annoslisä heti kun raskaus on todettu
- TSH-seuranta 4-6 viikon välein
- TSH 4-10: lisää 25-50 $\mu\text{g/vrk}$
- TSH >10: lisää 50-75 $\mu\text{g/vrk}$
- TSH >20: lisää 75-100 $\mu\text{g/vrk}$
- Synnytyksen jälkeen palataan raskautta edeltäneeseen substituutioannokseen jos se on ollut adekvaatilla tasolla

TSH-tavoite raskauden aikana

- 1. raskauskolmannes: <2.5 mU/l
- 2. ja 3. raskauskolmannes: $<2.5-3$ mU/l

Autoimmuunityreoidiitti ja raskaus

- Eutyreoottiseen krooniseen autoimmuunutyreoidiittiin liittyy 3.5-kertainen keskenmenoriski
- Diagnoosi: S-TPO-vasta-aineet

Tyroksiinihoito TPO- vastainepositiivisilla raskauden aikana

(Negro ym., JCEM 2007)

- 984 raskaana olevaa naista
- S-TPO-va suurentunut 11.7%:lla
- Puolelle aloitettiin tyroksiinihoito, puolelle ei
- TSH-taso oli korkeampi vasta-ainepositiivisilla ja nousi raskauden aikana ilman tyroksiinihoitoa
- Hypoteesi: kroonisessa autoimmuunityreoidiitissa kilpirauhanen ei aina kykene lisäämään hormonituotantoaan riittävästi.

Keskenmenoriski Negron(2007) tutkimuksessa

- TPO+, ei tyroksiinia: 13.8%
- TPO+, tyroksiinihoito: 3.5%
- TPO-: 2.4%

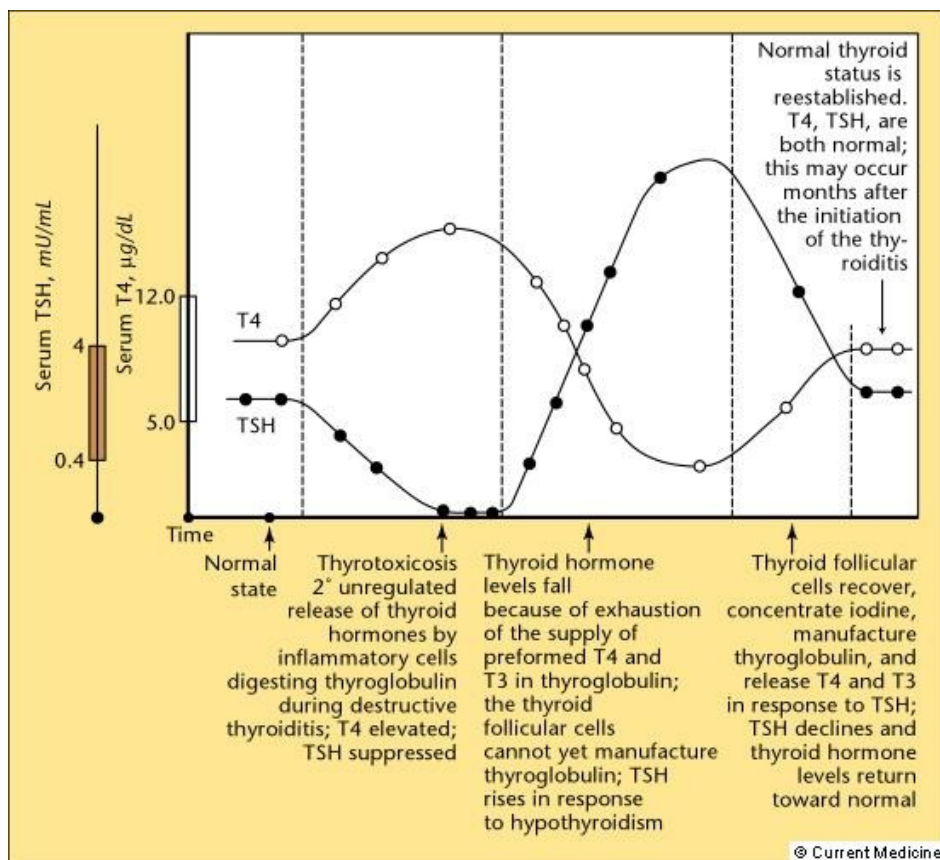
Ennenaikaiset synnytykset Negrin (2007) tutkimuksessa

- TPO+, ei tyroksiinia: 22.4%
- TPO+, tyroksiinihoito: 7%
- TPO-: 8.2%

Pohdintaa Negrón (2007) tutkimuksesta

- Pitäisikö TPO-vasta-aineet tutkia kaikilta raskaana olevilta?
- Perusteet olemassa yleiselle seulonnalle, toistaiseksi ei ole vielä missään käytössä
- Tavoite: kaikki hypotyreoosin hoitoa tarvitsevat odottavat äidit tulee saada hoidon piiriin.

Postpartum tyreoidiitti

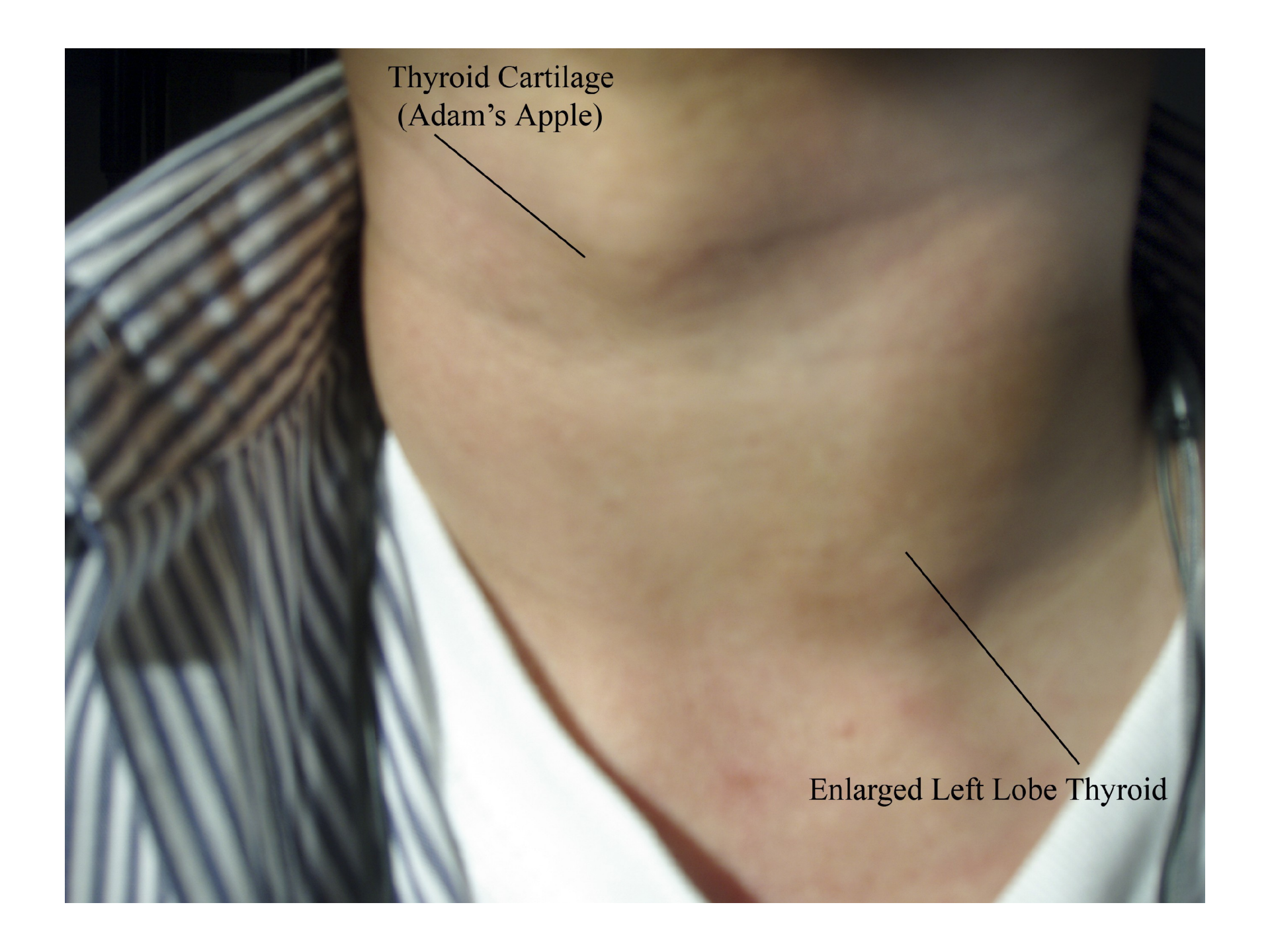


- Subakuutti
lymfosytäärinen
tyreoidiitti
- Ohimenevä
hypertyreoosi (6-12
vkkoa pp) →
hypotyreoosi →
eutyreoosi (6-9 kk)

Kilpirauhasryhmä

Kilpirauhasryhmä

- Hyvänlaatuinen 95%
 - Hyperplastinen 85%
 - Adenooma 15%
 - Kysta <1%
- Pahanlaatuinen (karsinooma) 5%
 - Papillaarinen 81%
 - Follikulaarinen 14%
 - Medullaarinen 3%
 - Anaplastinen 2%

A clinical photograph of a patient's neck. The patient is wearing a blue and white striped shirt. The thyroid gland is visible, with the left lobe appearing significantly enlarged. The thyroid cartilage (Adam's apple) is also visible. A stethoscope is partially visible on the right side of the neck.

Thyroid Cartilage
(Adam's Apple)

Enlarged Left Lobe Thyroid

Struuminen kilpirauhanen



Kilpirauhaskyhmyn merkitys

- Onko syöpä?
- Aiheuttaako vaivaa?
- Onko kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta?
- Suurin osa kyhmyistä on vaarattomia eivätkä edellytä mitään toimenpiteitä

Kilpirauhaskyhmien yleisyys

- Valikoimattomassa materiaalissa uä:llä todettuja kyhmyjä vaihtelevasti (naisilla 20-76%:lla)
- Saksassa 96278 kilpirauhasen uä tutkimusta
 - naisilla 32%:lla/miehillä 33%:lla kyhmyjä
 - > 1cm kyhmyjä **11,9%:lla** väestöstä
 - Iän myötä määrä lisääntyy (nainen/mies)

26-30 v	2,7% / 2,0%
36-40 v	8,7%/6,7%
45-50 v	14,1%/12,4%
> 55v	18,0 %/ 14,5%
- Obduktiossa 37-57%:lla kyhmyjä

- Suurin osa kyhmyistä $< 10\text{mm}$
- Laiteteknologian kehittyessä yhä pienemmät kyhmyt esiin
- Palpaatiossa 4-9%:lla kyhmyjä
- Jos 1 palpoituva kyhmy \rightarrow uä:ssä 20-48%:lla muitakin kyhmyjä

Kilpirauhaskyhmyn syöpäriski

- Kaikista kyhmyistä 4-6,5% syöpä
- Catania, Italia 2327 kyhmypotilaasta neulanäytteellä 391 selekoitiin operaatioon- > 28:ssa ca, kokonaismäärästä 5%
- Mikrokarsinooma (<10mm) yleisempi
 - USA:ssa obduktiossa 6-13%:lla
 - Suomessa 36%:lla

European consensus 2006 (Eur. J. Endocrinol 2006:154:787)

- Kilpirauhasen uä, jos palpoituva yksittäinen kyhmy
- Onb > 1 cm kyhmystä, mikäli ei liity liikatoimintaan (matala TSH)
- Gammakuvaus, jos matala TSH tai monikyhmystruuma
 - Kylmistä kyhmyistä onb

Kilpirauhaskyhmyn tutkiminen

- Kaikukuvaus (ultraääni) ja sen avulla ohjattu ohutneulabiopsia (onb) kyhmystä
- Yli 1.0-1.5 cm kyhmystä onb-näyte
- Jos useita kyhmyjä, otetaan onb yleensä suurimmasta
- Myös kyhmyn ulkonäkö uä-tutkimuksessa saattaa herättää epäilyn pahanlaatuisuudesta (rtg-lääkäri arvioi)
- Jos kyhmy on hyvänlaatuinen, ultraääniseuranta 3-6kk, onko kasvutaipumusta?

Kilpirauhakyyhmy ultraäänitutkimuksessa



Syöpään viittaavia löydöksiä kilpirauhasen uä-tutkimuksessa (European consensus 2006)

- Matala/vähäkaikainen pesäke
- Mikrokalkkeumat
- Perifeerisen halon puuttuminen
- Epätarkat reunat
- Hypervaskulaarisuus
- Samanaikainen kaulan lymfadenopatia

Kilpirauhaskyhmyn hoito

- Karsinoomat ja adenoomat leikataan
- Hyvänlaatuaista häiritsevää kyhmyä voidaan yrittää pienentää tyroksiinihoidolla (25-30% pienenee)

Kilpirauhassyöpä

Kilpirauhassyöpä:yleistä

- Papillaarinen tai follikulaarinen 85-95%
 - Ennuste erinomainen, 10v kuluttua elossa 95-95% (pap) ja 85-90% (fol)
- Medullaarinen ja anaplastinen 5-15%
- Suomessa 350 uutta tapausta/vuosi
- Naisilla 2-4 kertaa yleisempi
- Keskimääräinen sairastumisikä 40-45v
- Ionisoiva säteily altistaa, muut syyt tuntemattomia

Kilpirauhassyövän hoito

- Leikkaus, jossa koko kilpirauhanen pyritään poistamaan
- 4 viikkoa leikkauksen jälkeen annetaan radiojodiablaatiohoito 30-100 mCi
 - Edeltävästi 2 viikon jodiköyhä dieetti
- Radiojodihoidon jälkeen aloitetaan Thyroxin-hoito, tavoitteena TSH-taso ≤ 0.1 mU/l
- Tulos tarkastetaan 6-12 kk kuluttua ablaatiosta tutkimalla TSH-stimuloitu tygl-pitoisuus ja tekemällä kaulan ultraäänikuvaus
- Yleensä tehdään samalla myös gammakuvaus

Mikrokarsinooma

- Yksittäinen <1 cm kasvain
- Hoidoksi riittää kilpirauhasen lohkon poisto
- Ei radiojodiablaatiohoitoa
- Ei suuriannoksista tyroksiinihoitoa
- Seuranta: kilpirauhasen uä ja tygl aluksi vuoden välein

Hoitotuloksen arviointi (6-12kk)

- Tygl >2 ug/l tai kertymä
gammakuvauksessa: uusi radiojodihoito
- Tygl 1-2 ug/l tai hento kaulakertymä: uusi arvio 12 kk kuluttua
- Tygl <1 ug/l tai gammakuvaus normaali:
tyroksiiniannoksen pienentäminen, seuranta
vuoden välein: tygl ja kaulan uä-tutkimus

Kilpirauhassyövän uusiutuminen

- Uusiutumista 15-40%:lla potilaista eri tutkimusaineistoissa
- 80-90% kaulan alueella
- Suurin osa uusiutumisista kymmenen vuoden aikana

Humaanirekombinanttityreotropiini (rhTSH, Thyrogen)

- Kehitetty 1990-luvun alussa, käyttöön 1999
- Käyttö: riittävän TSH-stimulaation aikaansaaminen (TSH >30 mU/l) syöpäpotilailla gammakuvauksen, tygl-mittauksen tai ablaatiohoidon valmistelun yhteydessä
- Vaihtoehto tyrokseenin tauottamiselle (yleensä 4 viikkoa)
- Voidaan välttää tyrokseenitauon aiheuttamat haitat: hypotyreoosi, elämänlaadun huononeminen, työkyvyttömyys, muiden sairauksien paheneminen (sydäntaudit, psykiatriset häiriöt)

rhTSH-esihoidon käyttö diagnostiikassa ja hoidossa

- 1. päivä rhTSH 0.9mg lihakseen
- 2.päivä rhTSH 0.9mg lihakseen
- 3.päivä ¹³¹I suun kautta, TSH-mittaus
- 4.päivä
- 5.päivä Gammakuvaus, tygl-mittaus

- Kallis hoito: n. 1500e

Kiitos!