

20 jaar Schildklier het Salvatorzieken



FOTO ANNELES SNEYERS

Dr. Jean-Luc Coolens, nucleaire geneeskunde - endocrinologie

In de loop van het jaar 2005 viert de schildklierkliniek in het CAZ Salvator-St. Ursula te Hasselt haar 20-jarig bestaan. Voldoende reden om een update te maken van het diagnostisch en therapeutisch arsenaal in de schildklierpathologie, zoals dit toegepast wordt in onze instelling. Tengevolge van een relatief tekort aan jodium in de voeding in onze streken zijn schildklieraandoeningen niet zeldzaam. In ons land is er nog geen verplichte jodiumsupplementatie, noch in het drinkwater, noch in de voeding. Zonder het belang van een goede anamnese en een goed klinisch onderzoek te onderschatten, worden nieuwigheden besproken aangaande schildklierfunctiestoornissen, over goedaardige morfologische afwijkingen en over

kwaadaardige schildklierafwijkingen. In deze laatste categorie aandoeningen, laat de recente oprichting van het 'Multidisciplinair Oncologisch Consult (MOC)' de noodzakelijke multidisciplinaire (endocrinologie, nucleaire geneeskunde, heilkunde en anatomopathologie) aanpak toe.

Schildklierfunctiestoornissen

De diagnose van schildklierfunctiestoornissen (thyrotoxicose, hypothyroidie) steunt grotendeels op klinische bevindingen en op biochemische resultaten. Met name, is de bepaling van de concentratie van schildklierhormonen in het bloed, FT4 (vrije T4 of L-Thyroxine)

en FT3 (vrije T3 of Trijodothyronine), van belang om een definitieve diagnose te bevestigen, doch een TSH bepaling volstaat als screening om mogelijke schildklierfunctiestoornissen op te sporen. Op dit ogenblik beschikken we over een '3de generatie' TSH bepaling (definitie: assay met een functionele sensitiviteit gelijk aan of minder dan 0,02 mIU/mL) welke een aantal voordelen biedt t.o.v. de vroegere 2de (en 1ste generatie) TSH bepalingen.

Derde generatie TSH bepaling kan een onderscheid maken tussen enerzijds TSH onderdrukking bij thyrotoxische patiënten met een comorbiditeit en anderzijds een TSH onderdrukking bij euthyroidie patiënten met non-thyroidal illness (bv. bij pneumonie of leverfalen). Zij laat tevens een precieze titratie toe van schildklierhormoonsuppressie-therapie met Thyroxine en zij geeft een idee van de ernst van een subklinische hyperthyroidie. Er zijn evenwel een aantal omstandigheden waarbij TSH bepaling alleen misleidend kan zijn (zie tabel 1).

In de dagelijkse praktijk volstaat het, om bij een verhoogde TSH waarde, een FT4 of een FT4 index (FT4 index wordt berekend uit het totaal T4 en uit de bindingscapaciteit) te bepalen om de diagnose van hypothyroidie te bevestigen. Bij sterk verlaagde of onderdrukte TSH waarde, is een FT4 samen met een FT3 waarde noodzakelijk om de diagnose van thyrotoxicose te bevestigen. Of de vrije T4 meting moet verkozen worden boven een FT4 index bepaling is een academische discussie: belangrijk



kliniek in huis te Hasselt.

is dat men bij de interpretatie van de resultaten de mogelijkheden, maar vooral ook de beperkingen van de gekozen methode kent.

Schildklierfunctiestoornissen kunnen al of niet gepaard gaan met morfologische afwijkingen.

Goedaardige morfologische afwijkingen

Met schildklierfunctie-afwijkingen

De klassieke schildklierscintigrafie blijft een noodzakelijk onderzoek bij de differentiële diagnose van de verschillende vormen van thyrotoxicose. Waar het dikwijls klinisch zeer moeilijk is een onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van thyrotoxicose (tabel 2) kan een schildklierscintigrafie met ^{99m}Techne- tium en met captatie bepaling of in sommige gevallen met ¹²³Jodium de etiologie van de thyrotoxicose verduidelijken. De echte hyperthyroidie, met verhoogde productie van schildklierhormoon, gaat meestal gepaard met globaal of fokaal sterk verhoogde captatie (uitz. jodium geïnduceerde hyperthyroidie). Daarentegen, zal de thyrotoxicose zonder verhoogde schildklier-hormoonproductie (verschillende vormen van thyroiditis) gepaard gaan met een sterk verlaagde captatie van de schildklier. Kleurendoppleronderzoek tijdens echografie kan in sommige gevallen de differentiële diagnose vergemakke-

lijken tussen een hyperthyroidie en een thyrotoxicose ten gevolge van een destructieve thyroiditis (zoals in geval van Cordarone inname).

Zonder schildklierfunctieafwijkingen

Solitaire of multipole schildkliernoduli stellen een specifiek diagnostisch probleem. Immers in geval van verhoogd risico op maligniteit is heelkundige behandeling aangewezen.

Morfologische beoordeling door middel van echografisch onderzoek met een sonde met aangepaste frequentie (6-10mHz) laat een triage toe tussen vaste (met een hogere kans op maligniteit) en cystische noduli. Kleurendoppleronderzoek zal ook informatie verschaffen over de vascularisatiegraad van een nodulus. Scintigrafie met ^{99m}Techne- tium zal 'warme' noduli van 'koude' (met hoger risico op maligniteit) onderscheiden.

Schildklierscintigrafie met ²⁰¹Thallium of met ^{99m}Techne- tium-MIBI zal toelaten letsels met een verhoogde graad van cellulariteit (en verhoogde kans op maligniteit) op te sporen maar geeft evenmin volledig uitsluitel over eventueel kwaadaardig karakter van een schildkliernodulus.

Fijne naald aspiratie cytologisch onderzoek

De fijne naaldcytologie is een zeer adequaat onderzoek, enerzijds in het kader van screening van folliculaire en oncocytaire (oxyfiële of Hürthle cel) letsels en anderzijds als diagnostische test voor thyroiditis en maligniteit. Hoofddoel in de dagelijkse praktijk is detectie van tumoren die verder operatief ingrijpen vereisen, strikt in multidisciplinair overleg met endocrinoloog en chirurg. In ons centrum verkiezen we de gedroogde uitstrijktechniek met May Grunwald-kleuring in combinatie met cytospin en paraffineblok. Enkel de May Grunwaldkleuring kan colloid in het licht

TABEL 1

Omstandigheden waarin TSH bepaling alleen misleidend zou kunnen zijn

- autonome schildklierfunctie: nodulaire goiter
- thyroxinebehandeling: oversubstitutie/suppressie
- recente behandeling van thyrotoxicose
- 'non-thyroidal illness'
- medicaties (cortisone, dopamine)
- beginfase van de zwangerschap
- hypofyse aandoeningen:
 - secundaire hypothyroidie
- zeldzaam:
 - TSH secreterend hypofyse adenoom
 - schildklierhormoonresistentie



FOTO ANNELIES SNEYERS

Dr. Lieve Cappelle, patholoog

Kwaadaardige morfologische schildklierafwijkingen.

De jaarlijkse incidentie van schildklier-carcinoma wordt in ons land op 2 tot 4/100.000 geschat. De grote meerderheid hiervan zijn gedifferentieerde vormen (papillair en folliculair) met een zeer goede prognose (10 jaar overleving van 80 tot 90%). 5 tot 20 % van de patiënten ontwikkelen locale recidieven en 10 tot 15% metastasen op afstand, meestal in longen en skelet.

Door vroegtijdige detectie van schildklier-carcinoma, vallen de meeste patiënten in een vrij lage risicogroep, waardoor specifiekere follow-up protocols noodzakelijk werden. Na de initiële thyroidectomie en de postoperatieve ablatie met radioactief jodium, zal verdere follow-up dienen te gebeuren door middel van halsechografie, regelmatige thyroglobulinedosage en total body scintigrafie met ¹³¹Jodium of ¹²³Jodium. Bijkomende beeldvorming

stellen, wat in normaal schildklierweefsel en in benigne hyperplastische noduli wordt geproduceerd. Het omschrijvend protocol van deze cytologies besluit tot een klassieke Papanicolaou classificatie, steeds te interpreteren in het kader van kliniek en eventueel therapie (tabel 3). Klasse III letsels of hoger vereisen minstens een lobectomie. Twee opeenvol-

gende cytologies klasse II met 6 maanden tussentijd zijn minstens vereist om neoplasie uit te sluiten. Bij klasse II wordt soms in klinisch overleg toch tot ingreep beslist zoals bv. bij toename van 'kemprikkeling', cellulariteit bij follow-up of bij andere ongunstige factoren zoals volumetoename, pijn, drukgevoel, familiale belasting, voorafgaande bestraling.

TABEL 2

Verschillende vormen van thyrotoxicose:

Met verhoogde hormoonproductie ('hyperthyroidie')

- ziekte van Graves
- multinodulaire toxische goiter
- toxisch adenoom
- jodium geïnduceerde hyperthyroidie

Zonder verhoogde hormoonproductie

- postpartum/silent thyroiditis
- subacute thyroiditis van De Quervain
- thyroxine overconsumptie
- amiodarone behandeling

TABEL 3

Fijne Naald Aspiratie Cytologie

- Klasse 0:** onvoldoende celrijk, niet representatief.
- Klasse I:** celarm of beeld van normaal schildklierparenchym met wat colloid en enkele regelmatige folliculaire epitheelcellen.
- Klasse II:** alle goedaardige veranderingen type hyperplasie, metaplasie, inflammatie, involutie.
- Klasse III:** folliculaire neoplasie: alle folliculaire letsels waarbij cytologisch folliculair of oncocytair carcinoma niet kan worden uitgesloten gezien deze diagnose berust op histologische kapsel- en/of vatinvasie.
- Klasse IV:** sterk suggestief doch onvoldoende diagnostisch voor maligniteit.
- Klasse V:** diagnostisch voor maligniteit (typische kenmerken voor papillair, medullair of anaplastisch carcinoma, lymfoom of metastase).



met andere technieken wordt bepaald in functie van de bevindingen.

Nieuw (en sedert een jaar door het RIZIV terugbetaald voor deze indicatie) is het gebruik recombinant human TSH (THYROGEN®) bij de diagnostische total body jodiumscintigrafie en thyroglobuline bepaling.

Waar men vroeger verplicht was gedurende een 6-tal weken de substitutie/suppressie therapie met thyroxine te onderbreken om voldoende radiojodium captatie te krijgen in eventuele metastasen, kan men 2 dagen achtereen THYROGEN® intramusculair toedienen en de 3e dag een diagnostische dosis ¹³¹Ijodium toedienen.

Twee dagen nadien wordt een total body jodiumscintigrafie uitgevoerd, alsook een thyroglobuline dosage.

Deze techniek heeft het comfort van de patiënt enorm verhoogd, aangezien deze niet meer verplicht is gedurende een aantal weken in een onaangename hypothyroïde toestand te vertoeven. De techniek is nog niet toepasbaar bij therapie met hoge dosis ¹³¹Ijodium. Wanneer schildkliercarcinomen niet meer gedifferentieerd zijn en geen jodium meer opstapelen (met slechtere prognose), zijn er, naast klassieke beeldvormingstechnieken, andere scintigrafische technieken zoals total body scintigrafie met ^{99m}Tc-Mibi of tetrofosmine en, last but not least, PETscintigrafie (positron emissie tomografie) met ¹⁸FDG (fluoro-deoxyglucose). ¹⁸FDG-pet zal vooral nuttig zijn in geval van een verhoogd thyroglobuline in aanwezigheid van een negatieve total body scintigrafie met ¹³¹Ijodium.

Behandeling van schildklier-aandoeningen.

Medicale therapie.

De medische behandeling van schildklier-aandoeningen is de laatste 20 jaar weinig gewijzigd. Bij thyrotoxicose blijft het basisproduct Strumazol® aan 30 - 60mg/dag in geval van diffuse toxische goiter (Graves-Basedow) of in geval van een multinodulair toxische goiter wanneer een snelle klinische verbetering gewenst is. Bij zwangerschap of bij Strumazolallergie wordt Propylthiouracil® 3 x 100mg tot 3 x 200mg/dag toegediend. Er zijn op dit ogenblik geen medische alternatieven voor langdurige behandeling. Wanneer

FOTO ANNELIES SNEYERS



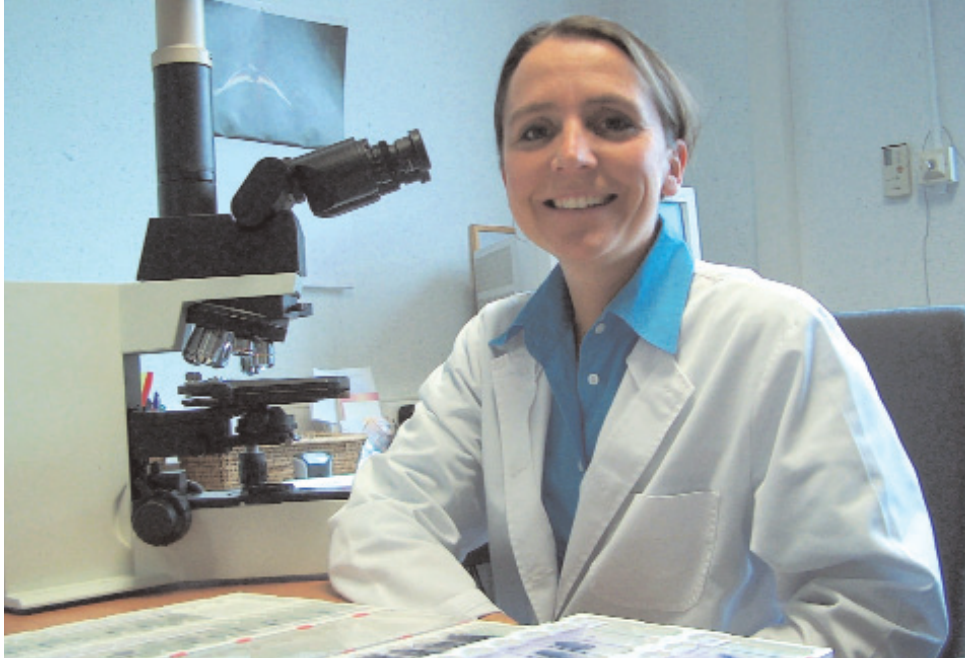
Dr. Eduard Van Dijck, hoofd- en halschirurgie

een zeer snelle daling van de FT4 en FT3 concentraties wordt beoogd, kunnen jodiumhoudende contraststoffen intraveneus toegediend worden.

Symptomatisch is een bètablokker aangewezen, hetzij een niet selectieve (propranolol), hetzij een selectieve (vb. bisoprolol). In principe kunnen alle types van hyperthyroïdie (thyrotoxicose gepaard gaande met verhoogde productie van schildklierhormoon) worden behandeld met antithyroïdea wanneer er geen indicatie is voor heelkunde noch voor radio-actief jodium: Graves hyperthyroïdie bij patiënten jonger dan 35 jaar, zwangeren met hyperthyroïdie, jodiumgeïnduceerde hyperthyroïdie of thyrotoxische storm.

Bij hypofunctie van de schildklier geniet een substitutietherapie met L-Thyroxine (Euthyrox®, L-Thyroxine® of Elthyron®) de voorkeur op combinatiepreparaten met T3 (Novothyral®), of op T3 alleen (dit laatste product, Cytomel®, is momenteel niet meer op de markt in België).





Dr. Katrin Wouters, patholoog

Radioactief jodium

De specifieke eigenschap van de thyrocyt om actief jodium te capteren, laat therapeutische mogelijkheden toe met het radioactieve isotoop ^{131}J odium (halfwaardetijd: 8 dagen, bèta min straal van 0.61 Mev en gammastraal van 0.36 Mev).

Goedaardige aandoeningen

In principe komen alle hyperthyroïde patiënten in aanmerking voor behandeling met radioactief jodium, in lage doses (6 tot 15 milliCurie), wanneer zij een hypercapterende goiter hebben welke niet in aanmerking komt voor heelkunde en die ouder zijn dan 35 jaar. Toxische adenomen en multinodulair toxische goiters zullen meestal volledig genezen en afnemen in volume na toediening van één, zelden twee doses radioactief jodium (Figuur 1). Deze behandeling, die reeds meer dan 50 jaar met succes wordt toegepast, is eenvoud-

dig, en gaat zelden gepaard met enige bijwerking. In geval van behandeling van hyperthyroïdie van het type Graves met ^{131}J odium, bestaat steeds de mogelijkheid van evolutie naar hypothyroïdie welke dan ook tijdig moet worden opgezocht en behandeld.

Bij een **goed gedifferentieerd schildklier carcinoom** zal behandeling met ^{131}J odium in hoge dosis (100 milliCurie of meer) een adjuverende therapie zijn na totale thyroïdectomie, ter ablatie van schildklierresten en metastasen. Anderzijds kan een hoge dosis ^{131}J odium toegediend worden ter behandeling van jodiumcapterende metastasen (meestal in longen en skelet), waarbij volledige genezing mogelijk is. Met een hoge dosis ^{131}J odium behandelde patiënten verblijven enkele dagen in een isolatiekamer (Figuur 2) in het ziekenhuis, om contaminatie en beschadiging van de schildklier van gezinsleden of ziekenhuispersoneel te voorkomen. Psychologische nevenwerkingen van de isolatie worden

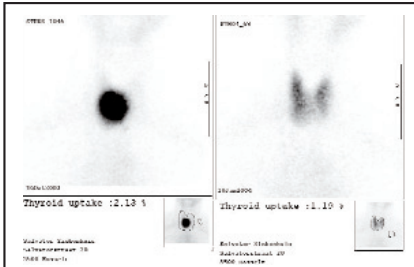
zo klein mogelijk gehouden door grondige voorbereiding en instructie van de patiënt voor de isolatie.

Heelkundige behandeling van kwaadaardige schildklier-aandoeningen

- In principe zal een totale thyroïdectomie uitgevoerd worden, al dan niet met halsklierevidement, gevolgd door radiojodiumablatie van de resten en nadien levenslang TSH onderdrukking met thyroxine.
- Bij een solitaire focus van een papillair carcinoom of van een minimaal invasief folliculair carcinoom van minder dan 1 cm, volstaat lobectomie en suppressietherapie met thyroxine.
- Bij een cytologische diagnose van folliculaire neoplasie kan pre-operatief geen onderscheid gemaakt worden tussen een folliculair adenoom en een folliculair carcinoom (Figuur 3). In dat geval wordt een lobectomie uitgevoerd ZONDER vriescoupe, om de microscopische beoordeling van het kapsel (waarop de diagnose steunt) niet in het gedrang te brengen. Indien de diagnose carcinoom wordt bevestigd, moet in een tweede tijd een totale thyroïdectomie uitgevoerd worden, met nadien radiojodiumablatie van de resten en tenslotte levenslang TSH onderdrukking met thyroxine.



FIGUUR 1



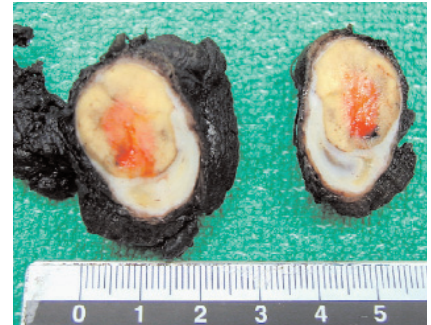
^{99m}Tc-schildklierscintigrafie van een 59 jarige patiënte voor en drie maanden na behandeling met 12 mCi ¹³¹Jodium van een toxisch adenoom in de rechter schildklierlob. Normalisatie van het beeld drie maanden na de behandeling.

FIGUUR 2



Isolatiekamer voor behandeling van patiënten met schildkliercarcinoma. De vlakken en de voorwerpen zijn afgedekt met absorbeerbaar materiaal, wat de opruiming na de behandeling vergemakkelijkt. Er is eveneens een diepvriestoilet waardoor stoelgang en urine kunnen opgevangen worden, welke gedurende een zestal maanden opgeslagen worden tot afsterven van de radioactiviteit.

FIGUUR 3



Doorsnede door de rechter schildklierlob van een 33 jarige patiënte waarin centraal (geel gedeelte) een folliculair schildkliercarcinoma van 2.6 cm zichtbaar is.

Inlichtingen:

tel. 011-28 97 51
lieve.cappelle@caz.be

tel. 011-28 97 26
jean-luc.coolens@caz.be

tel. 011-28 97 42
eduard.vandijck@caz.be

tel. 011-28 97 60
katrin.wouters@caz.be