

Interpretatie van schildklierfunctietesten

Dr. Jean-Luc Coolens, Dienst Endocrinologie en Isotopen. A.Z. Salvator – St Ursula, 3500 Hasselt

Inleiding

De meeste hormonen circuleren in ons bloed gebonden aan plasma-eiwitten. Sedert meer dan 50 jaar weet men dat dit ook geldt voor schildklierhormonen: 99,97 % van het totaal thyroxine (TT4) en 99,70 % van het totaal triiodothyronine (TT3) circuleren in ons bloed, voor ongeveer 70 % gebonden aan het Thyroxin Binding Globulin (TBG), voor 10% gebonden aan het Transthyretrine (TTR) en voor ongeveer 15 à 20% aan het Albumine. Het is echter de circulerende **VRIJE** fractie van het hormoon die biologisch actief is. Dit heeft als gevolg dat bepaling van de totale fractie van schildklierhormoon in bloed niet altijd de schildklierfunctie van de patiënt juist zal weerspiegelen. Met name bestaan er verschillende omstandigheden waarbij het gehalte van TBG en TTR gewijzigd is. Frequent voorkomend in de dagelijks praktijk zijn inname van estrogeenen en zwangerschap, waarbij de sterk gestegen TBG concentratie de totale hoeveelheid schildklierhormoon zal doen toenemen zonder de actieve fractie te wijzigen.

Om een juist beeld te krijgen van de klinische toestand van de patiënt, is een evaluatie van de actieve vrije schildklierhormoon fractie aangewezen. Dit kan op 3 manieren gebeuren: de vrije fractie kan berekend worden, ze kan gemeten worden of ze kan geschat worden. Berekening van de vrije fractie is mogelijk door de evenwichtsvergelijking $K \cdot \{T4\} = \{T4 \cdot TBG\} \times \{1/TBG\}$ op te lossen. Deze methode wordt echter niet veel gebruikt. Het schatten van de vrije fractie gebeurt dmv enerzijds de bepaling van het totale T4 gehalte en anderzijds een bijkomende test welke indirect de gebonden fractie weergeeft: een FT4 index wordt berekend door middel van een totale T4 bepaling met een T3 RU bepaling (in sommige gevallen kan de T3RU door een TBG bepaling vervangen worden). Tot enkele jaren geleden was het bepalen van de FT4 index dmv totaal T4 met T3RU de meest gebruikte methode om een schatting te krijgen van de vrije thyroxinefractie. Deze laatste methode is nu vrijwel in de meeste laboratoria vervangen door een rechtsreekse evaluatie van de vrije fractie van schildklierhormonen (FT4 en FT3). De referentie methode is de equilibriumdialyse methode doch deze wordt omwille van praktische redenen niet in routine gebruikt. Heden zijn er een aantal commerciële methoden op punt gesteld die ons toelaten een vrij nauwkeurige schatting van de vrije thyroxinefractie (FT4) en vrije triiodothyroninefractie (FT3) te maken. Niettemin zullen ook deze methoden onjuiste resultaten opleveren in gevallen van extreme concentratieverandering van bindingseiwitten of in aanwezigheid van endogene T4antistoffen of circulerende competitors (bv. bepaalde medicaties).

Anderzijds is er ook een duidelijke evolutie in de kwaliteit en de gevoeligheid van de TSH bepalingen. Waar

meer dan 20 jaar geleden de meeste TSH testen enkel het onderscheid konden maken tussen een verhoogde of een normale TSH waarde, is men op dit ogenblik reeds aan een derde generatie TSH assays toe, welke heden dan ook in de meeste laboratoria worden gebruikt.

Door deze progressieve verbeteringen in de kwaliteit en gevoeligheid van assay's voor TSH, vrije T3 en vrije T4, is interpretatie van de schildklierfunctietesten sterk vereenvoudigd en laat in de meerderheid van de gevallen een correcte diagnose toe. Niettemin blijven er een aantal omstandigheden waarin resultaten van TSH, FT3 en FT4 in verschillende richtingen kunnen wijzen, of waarbij ogenschijnlijke duidelijke schildklierfunctietesten sterk misleidend kunnen zijn. Bovendien zijn er een toenemende aantal genetische defecten geïdentificeerd in de hypofysaire-thyroidale as welke gemakkelijk over het hoofd kunnen gezien worden en welke zich slechts kunnen manifesteren bij volwassenen.

TSH bepaling

De keuze van de schildklierfunctietesten hangt voor een groot deel af van locale afspraken en laboratorium protocols. Bij de meeste laboratoria wordt tegenwoordig een zeer gevoelige TSH-assay (van de 2^e of 3^e generatie) gebruikt voor initiële screening wat in principe voldoende is zolang als de beperkingen van deze test worden in acht genomen. Wanneer deze test binnen normale grenzen valt kan men schildklierfunctiestoornissen bij de meeste ambulante patiënten uitsluiten. De beperkingen van de TSH-assay's kunnen gemakkelijk opgevangen worden door naast de TSH bepaling ook een totaal of vrije schildklierhormoon concentratie te bepalen. De bepaling van T3 of T4 alleen als screening is niet aangewezen aangezien een deel van de subklinische schildklierdysfunctie zal worden gemist. Indien de TSH waarde abnormaal hoog is, kan een FT4 bepaling gebeuren of indien de TSH waarde zeer laag is kan een FT4 en FT3 bepaling gebeuren waarmee de meeste functiestoornissen kunnen worden onderkend. Sterk verlaagd of on-

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

meetbaar TSH zal meestal wijzen in de richting van een hyperfunctie van de schildklier terwijl een TSH verhoging meestal zal wijzen op een schildklierhypo-functie.

Derde generatie TSH assays (definitie: functionele gevoeligheid van 0.02mIU/ml of minder) hebben 3 belangrijke voordelen over vorige generatie assay's:

1. zij kunnen een onderscheid maken tussen enerzijds TSH onderdrukking bij hyperthyroïde patiënten met comorbiditeit, en anderzijds onderdrukking van de TSH in euthyroïde patiënten met een "non- thyroidal illness" (bv. een pneumonie of bij leverfalen).
2. zij laten een preciezere titratie toe van een schildklierhormoonsuppressie therapie met thyroxine.
3. Zij geven een idee van de ernst van subklinische hyperthyroïdie.

In de praktijk volstaat het bij een TSH waarde die verhoogd is een vrije T4 te bepalen om de diagnose van hypothyroïdie te bevestigen. Bij sterk verlaagde of onderdrukte TSH met vermoeden van hyperthyroïdie daarentegen, is het nodig om zowel een FT4 als een FT3 waarde te bepalen om de diagnose van hyperthyroïdie te bevestigen. Door enkel de FT4 concentratie te bepalen loopt men het risico de diagnose bij een aantal patiënten met een toxisch adenoom met uitsluitend T3-hyperthyroïdie te missen. Tabel 1 somt een aantal omstandigheden op waarbij een TSH bepaling alleen misleidend kan zijn.

In België laat het RIZIV toe twee schildklier testen samen uit te voeren en, indien één test van de twee buiten de referentiewaarde valt, mag een derde uit dezelfde lijst worden aangerekend (Cumulregel 218). TSH bepaling en FT4 bepaling zijn derhalve de voor de hand liggende eerste keuzes. Bij vermoeden van hypofunctie van de schildklier volstaan deze twee testen, bij vermoeden van hyperfunctie dient de FT3 bij aangevraagd te worden (zie hoger).

Patronen van schildklierfunctietesten

In de klinische praktijk kunnen er een 6-tal verschillende patronen van de 3 voornaamste schildklierfunctietesten (TSH, FT3 en FT4) onderkend worden. Bij patiënten met schildklierfunctieproblemen of met een ernstig vermoeden van schildklierfunctieproblemen dienen de drie bepalingen éénmaal te worden uitgevoerd zodat een duidelijke diagnose gemaakt kan worden. Indien deze bepalingen alle drie binnen de normale waarden vallen, is schildklierdysfunctie zo goed als uitgesloten.

1. Laag of niet-meetbaar TSH, verhoogd FT3 of FT4. (Tabel 2)

Dit patroon van schildklier testen wijst ondubbelzinnig op de aanwezigheid van THYROTOXICOSE. Met deze term wordt ieder klinisch hypermetabool syndroom bedoeld dat ontstaat wanneer de perifere weefsels REAGEREN op een OVERMAAT aan ACTIEF schildklierhormoon.

Deze term wordt bewust gebruikt in contrast met de term HYPERTHYROIDIE, welke voorbehouden

TABEL 2: Verlaagd TSH, verhoogd FT4 en FT3

HYPERTHYROIDIE:

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

THYROTOXICOSE:

- postpartum/silent thyroïditis
- subacute thyroïditis van De Quervain
- thyroxine overconsumptie
- amiodarone behandeling
- (ectopisch schildklierweefsel of struma ovarii)

wordt in gevallen van effectief toegenomen biosynthese en secretie van één of beide thyroidhormonen. Het onderscheid tussen thyrotoxicose en hyperthyroïdie is meer dan academisch aangezien hyperthyroïdie meestal wel moet behandeld worden (antithyroïdea, heelkunde of radiojodium) terwijl de andere vormen van thyrotoxicose dikwijls spontaan genezen en enkel symptomatische therapie vergen. Op zuiver klinische grond is het niet altijd mogelijk een onderscheid te maken tussen deze verschillende vormen van thyrotoxicose. De differentiële diagnose wordt sterk vergemakkelijkt door gebruik te maken van *schildklierscintigrafie en captatiebepaling* met ^{99m}Technetium (pertechnetaat) of in sommige gevallen met ¹²³Jodium. Hyperthyroïdie gaat meestal gepaard met een globaal of focaal sterk verhoogde captatie. Uitzondering is de jodiumgeïnduceerde hyperthyroïdie. Daarentegen zullen de niet hyperthyroïde thyrotoxicosen gepaard gaan met een sterk verlaagde captatie van de schildklier.

Bijkomende laboratoriumtesten welke de differentiële diagnose van thyrotoxicose kunnen verbeteren zijn de schildklierantistoffen (anti-thyroïdperoxydase en anti-thyroglobuline antistoffen en thyroïdstimulerende antiglobulinen) welke zullen toelaten een differentiële diagnose te maken tussen autoimmune en niet-autoimmune vormen van thyrotoxicose.

2. Laag of onmeetbaar TSH met normaal FT3 of FT4. (Tabel 3)

Dit patroon wordt frequent gevonden bij inname van thyroxine. Minder frequent gaat het hier om een subklinische hyperthyroïdie, dikwijls gevonden bij ouderen met een goiter, en een mogelijke voorbode van klinische hyperthyroïdie. Bij volledige TSH suppressie is behandeling aangewezen gezien het risico op voorkamerfibrillatie en osteoporose verhoogd zijn.

TABEL 3: laag of onmeetbaar TSH met normaal FT4 en FT3.

- thyroxine inname.
- subklinische hyperthyroïdie
- corticoïden behandeling
- dopamine en dobutamine infusen
- "non-thyroidal illness"

3. Laag of normaal TSH, laag FT3 of FT4. (Tabel 4)

Typisch patroon bij zieken zonder schildklierdysfunctie ("non-thyroidal illness"). In niet ernstige zieken is dit patroon verenigbaar met een secundaire (hypofysaire) hypothyroidie. Tenslotte kan een recente therapie van hyperthyroidie eveneens dit patroon veroorzaken. Men dient er mee rekening te houden dat binnen de 2 à 3 maanden na behandeling, TSH concentraties onderdrukt kunnen blijven zelfs in aanwezigheid van verlaagd FT3 en FT4.

TABEL 4: Laag of normaal TSH, laag FT3 of FT4.

- non-thyroidal illness
- recente behandeling van hyperthyroidie (TSH blijft onderdrukt)
- secundaire hypothyroidie tgv. hypofyse aandoening

4. Verhoogd TSH, laag FT3 en FT4. (Tabel 5)

Deze combinatie van resultaten wijst altijd op een primaire hypothyroidie. Tabel 5 geeft een aantal oorzaken van hypothyroidie. Differentiële diagnose kan vergemakkelijkt worden door bepaling van schildklier antistoffen (anti-TPO en anti-thyroglobuline antistoffen).

TABEL 5: Verhoogd TSH, laag FT3 en FT4.

Frequent:

- chronische autoimmune thyroïditis.
- na behandeling met radio-actief jodium.
- na totale thyroïdectomie.
- hypothyroïde fase van een thyroïditis.

Zeldzaam:

- externe bestraling van de hals.
- amiodarone, lithium, interferon, interleukin-2
- jodiumdeficiëntie
- goitrogenen in voeding (kool, raap, broccoli..)
- congenitale afwezigheid van schildklier
- congenitale jodium transport defecten

5. Verhoogd TSH, normaal FT3 en FT4. (Tabel 6)

Dit is het patroon dat gevonden wordt bij mild schildklier falen. Deze subklinische hypothyroidie is frequent in de vrouwelijke populatie, en in veel gevallen in associatie met positieve anti-TPO antistoffen. Subklinische hypothyroidie wordt dikwijls veroorzaakt door autoimmune hypothyroidie die nog niet geëvolueerd is naar ernstige schildklierhypofunctie.

6. Normaal of verhoogd TSH, verhoogd FT3 en FT4.

Deze zeldzame combinatie komt voor in geval van aanwezigheid van bijzondere antistoffen welke interferen met het schildklierhormoon, in zeldzame gevallen van familiale dysalbuminaemische hyperthyroxinemie of bij amiodarone behandeling. In de meerderheid van de gevallen is er duidelijke discordantie tussen het FT4 en het FT3 gehalte. Nog zeldzamer kan men dit patroon van schildklierfunctietesten ontmoeten in geval van schildklierhormoonresistentie, of bij TSH secreterende hypofyseadenomen.

ten in geval van schildklierhormoonresistentie, of bij TSH secreterende hypofyseadenomen.

TABEL 6: Verhoogd TSH, normaal FT3 en FT4.

Frequent:

- subklinische autoimmune hypothyroidie
- na behandeling met radio-actief jodium
- na partiële thyroïdectomie

Zeldzaam:

- heterofiele antistoffen tegen TSH
- intermitterende T4 behandeling voor hypothyroidie
- amiodarone, sertraline, cholestyramine
- recuperatiefase na non-thyroidal illness
- congenitale TSH receptor defect

Besluit:

In de meerderheid van de gevallen is interpretatie van schildklierfunctietesten met FT4, FT3 en TSH duidelijk. Zeldzamere ziektebeelden kunnen echter schijnbaar gemakkelijk interpreteerbare resultaten opleveren, die verwarring kunnen veroorzaken met frequenter voorkomende aandoeningen (tabellen 2, 5 en 6). Anderzijds kunnen ongewone omstandigheden ook moeilijk te interpreteren resultaten voortbrengen (tabellen 3 en 4).

In volgende omstandigheden is echter steeds verder onderzoek aangewezen:

1. Schildklierfunctiestoornissen bij kinderen.
2. Familiale schildklieraandoeningen.
3. Schildklierfunctietesten welke niet overeenstemmen met het klinisch beeld.
4. Ongewoon patroon van schildklierfunctietesten zoals discrepantie tussen FT3 en FT4 of een meetbaar TSH met verhoogd FT3 en FT4.
5. Voorbijgaande veranderingen in schildklierfunctie.

In vele gevallen heeft een correcte diagnose van zeldzame schildklieraandoeningen belangrijke gevolgen voor de behandeling van individuele patiënten en hun familieleden. Met uitzondering van genetische analyse zijn de meeste testen die nodig zijn om een diagnose te stellen gemakkelijk beschikbaar. De uitdaging ligt in ze toe te passen op de juiste individuen, op het juiste ogenblik.

Referenties

Colin M. Dayan: "Interpretation of thyroid function tests". *Lancet* 2001;357: 619-24

Douglas S. Ross: "Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease."

Endocrinology and metabolism clinics of North America. Volume 30: 245-264.

Jim R. Stockigt: "Free thyroid hormone measurement. A critical Appraisal."

Endocrinology and metabolism clinics of North America. Volume 30: 265-289.

Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger: "Introduction to thyrotoxicosis." *Werner&Ingbar's the Thyroid. A fundamental clinical text. 8e ed. 2000. 515-517.*