

NÄKÖKULMA: KILPIRAUHASSAIRAUKSILLA ON MONIMUTKAISIA YHTEYKSIÄ MUIHIN SAIRAUKSIIN

Mika Turkia
FM

Kilpirauhasongelmien hoidosta T3-monoterapialla ja T4+T3-yhdistelmähoidoilla on tehty viime vuonna Valviraan useita ilmoituksia. Suomen Endokrinologiyhdistys on antanut asiassa lausunnon [1], johon viitataan Duodecimin terveyskirjaston hypotyreoosin hoitoa käsittelevässä oppimateriaalissa [2]. Asiaa on käsitelty myös Lääkärilehdessä [3].

Lausunnon mukaan hypotyreoosin diagnosointiin tai poissulkeamiseen riittävät TSH ja T4-V. TPOAb mitataan ainoastaan, jos lievä subkliininen hypotyreoosi on todettu. Edelleen T3-V- ja rT3-määritykset eivät ole tarpeen, eikä hormonikorvaushoitoa tule käyttää masennuksen tai jaksamattomuuden hoitoon [1].

rT3-määrittäisiin liittyvä kiistely liittyy keskeisesti siihen, että vakiintunutta hoitolinjaa edustavat tahot katsonevat perinteisen hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhanen-mallin riittäväksi, kun taas vaihtoehtoisia hoitolinjoja edustavat tahot käyttävät laajempia useamman palautesilmukan malleja kuten Dietrich ym. [4]. Naisissä eräiksi keskeisistä ilmiöistä nousee ns. Non-Thyroidal Illness -syndrooma (NTIS).

Medscape Reference määrittää NTI-syndrooman tilaksi, jossa toimintahäiriötä itse kilpirauhasessa ei ole, mutta joidenkin kilpirauhashormonien toiminta elimistössä on poikkeavaa muun somaattisen syyn vuoksi [5]. Ilmiössä on pääosin kyse elimistön sopeutumisesta sitä rasittavaan sairauteen. Muutokset tapahtuvat osin kudostasolla, joten seerumin pitoisuudet eivät kuvaa solunsisäistä tilannetta [6], [7]. Kilpirauhashormonien metabolia vaihtelee syndroomassa sekä sairauden tilan (akuutti vs. krooninen) mukaan että elinkohtaisesti [8]. T3/rT3-suhteen on todettu korreloivan somaattisen sairauden vakavuusasteen kanssa [9]. rT3-pitoisuudet eivät seuraa T4- tai T4-V-pitoisuuksia [5], [7]. T4-substituutio saattaa kohottaa rT3-pitoisuutta.

T4-V laskee viiterajan alapuolelle vasta sairauden vakavimmassa vaiheessa, ja TSH kohoaa väliaikaisesti vasta remissiovaiheessa [5]. Ennen remissiota TSH pysyy keinoitekaisen alhaalla vähentyneen TRH-tuotannon ja tulehdusytokiinien vaikutuksen vuoksi [10], [11]. NTI-syndroomassa siis voi esiintyä kilpirauhashormonivaikutuksen alentumista, joka ei ole todettavissa TSH-määrityksellä, ja T4-V-määrityksellä vain sairauden vakavimmassa vaiheessa. Vastaavasti mittaamattomakaan matala TSH ei indikoi hypertyreoosia [11]. Paras NTI-syndrooman indikaattori saattaa olla T3-määritys [10].

Hypotyreoosin neuropsykiatriset ilmentymät sisältävät mm. masennuksen, kognitiivisen toiminnan häiriöt, apatian, psykomotorisen hitauden ja jopa dementiaoireet, ja hypertyreoosin ilmentymät vastaavasti dysforian, ahdistuneisuuden, ärtyneisyyden, epävakauden ja keskittymiskyvyttömyyden [12], [13]. Masennuksessa selkeä hypotyreoosi on harvinaista, mutta subkliinisten muutosten esiintyvyydeksi masennuksessa kokonaisuutena on arvioitu 8-17 % ja hoitoresistentissä masennuksessa jopa 50 % [13]. Hoitoresistenttiys voi liittyä autoimmuuniteetin tai muun somaattisen syyn diagnosoimatta jäämiseen. Aiemmassa suomalaisessa tutkimuksessa kohonneita rT3-arvoja todettiin naisilla unipolaarisessa depressiossa sekä kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisilla jaksoilla [14]; taustasyty jäivät tällöin selvittämättä.

Autoimmuuniteetitissä voi esiintyä vaihteittain tai päällekkäin sekä hypo- että hypertyreoosiin liittyviä oireita. Se voi liittyä laajempaan autoimmuunisairauskokonaisuuteen tai ilmetä vain psykiatrisina oireina [12], [13]. Endokrinologiyhdistyksen lausunto [1] esittää TPO-vasta-aineiden mittaamista ainoastaan jos TSH ja T4-V eivät ole viitearvoalueilla, mikä jättäisi suurimman osan autoim-

muuniteeroidiittipotilaista diagnosoimatta. Myös psykiatrian hoito-ohjeissa mainitut seikat jäävät huomiotta. On kyseenalaista, onko autoimmuuni- tai NTIS-peräisten psykiatristen oireiden hoitaminen tavanomaisin psykiatrisin käytännön tuloksellista.

Ohjeistusta on, ettei toistaiseksi ole keinoja hoitaa autoimmuunitehdusta [15], [16]. Seleenilisan on todettu laskevan vasta-ainetasoja joissakin, mutta ei kaikissa tutkimuksissa ja näyttöä ei ole siitä, että seleeni parantaisi potilaiden vointia [17], [18].

NTI-syndrooman soveltuvasta hoidosta ei ole yksimielisyyttä [5]. Toistaiseksi näyttö kilpirauhashormonihoidon toimivuudesta on heikohkoa [11]. Nykyisen hoitokäytännön kannalta ensisijaisista lienee perusteellinen paneutuminen somaattisten syiden (esim. krooniset infektiot, joita ei voi todeta CRP-pohjaisilla indikaattoreilla) etsintään ja hoitoon. Tyypillisesti sivuutettu kroonista uupumusta aiheuttava infektiotyppi ovat suolistoparasiitti-infektiot, joita yleisestä käsityksestä poiketen esiintyy myös Euroopassa.

NTI-syndrooman, infektiotautien, hypotyreoosin sekä psykiatristen oireiden verkko näyttää vahvasti päällekkäiseltä, mikä edellyttää käytäntöjen uudelleenmäärittelyä ja erikoisalojen välistä yhteistyötä. Epämääräisesti tai psykiatrisesti oireilevilta potilailta tulisi selvittää ainakin autoimmuuniteeroidiitin ja NTI-syndrooman esiintyvyydet. Psykiatriset oireet voivat selittyä osin suoranaisilla somaattisilla syillä ja osin somaattisen sairauden aiheuttaman psyykkisen traumatisoitumisen, kuten kroonisesta uupumuksesta aiheutuvien elämänhallinnan ja toimintakyvyn ongelmien seurauksina. Hyvin kontrolloituja eteneviä tutkimuksia tarvitaan vastaamaan kysymykseen, minkälaisella kilpirauhashormonihoidolla voitaisiin auttaa NTI-syndroomaa sairastavaa.

VIITTEET

- [1] Suomen Endokrinologiyhdistys. (2013) Kilpirauhaspotilaat ansaitsevat näyttöön perustuvaa hoitoa. Suomen Endokrinologiyhdistyksen lausunto 3.6.2013. [Online]. Available: http://endokrinologiyhdistys.yhdistysavain.fi/@Bin/176262/hypotyreoosilausunto_030613_final.pdf
- [2] P. Mustajoki. (2013, Oct.) Kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi). [Online]. Available: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00667
- [3] U. Järvi. (2013, Jun.) Endokrinologiyhdistys varoittaa hypotyreoosin yhdistelmähoiton riskeistä. [Online]. Available: http://www.laakarilehti.fi/uutinen.html?opcode=show/news_id=13600/type=1
- [4] J. W. Dietrich, G. Landgrafe, and E. H. Foliadou, "TSH and thyrotropic agonists: Key actors in thyroid homeostasis," *J Thyroid Res*, vol. 2012, p. 351864, 2012. [Online]. Available: <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2012/351864/>
- [5] S. Aytug, L. E. Shapiro, and R. Khardori, "Euthyroid sick syndrome," in *Medscape Reference*. WebMD LLC., 2014. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/118651-overview>
- [6] J. Kwakkel, E. Fliers, and A. Boelen, "Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level," *Neth J Med*, vol. 69, pp. 224-228, 2011. [Online]. Available: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=10000720>
- [7] F. Roelfsema and J. D. Veldhuis, "Thyrotropin secretion patterns in health and disease," *Endocrine Reviews*, vol. 34, no. 5, pp. 619-657, 2013, PMID: 23575764. [Online]. Available: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2012-1076>
- [8] A. Boelen, J. Kwakkel, and E. Fliers, "Beyond low plasma T3: Local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection," *Endocrine Reviews*, vol. 32, no. 5, pp. 670-693, 2011, PMID: 21791567. [Online]. Available: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2011-0007>
- [9] R. P. Peeters, P. J. Wouters, H. van Toor, E. Kaptein, T. J. Visser, and G. Van den Berghe, "Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase

- activities,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, no. 8, pp. 4559–4565, 2005, PMID: 15886232. [Online]. Available: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2005-0535>
- [10] M. H. Warner and G. J. Beckett, “Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update,” *Journal of Endocrinology*, vol. 205, no. 1, pp. 1–13, 2010. [Online]. Available: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/205/1/1.abstract>
- [11] E. Boonen and G. Van den Berghe, “Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 99, no. 5, pp. 1569–1582, 2014, PMID: 24517153. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4115>
- [12] M. Hage and S. Azar, “The link between thyroid function and depression,” *J Thyroid Res*, vol. 2012, p. 590648, 2012. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/590648>
- [13] A. Z. Feldman, R. T. Shrestha, and J. V. Hennessey, “Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease,” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 42, no. 3, pp. 453 – 476, 2013, endocrine and Neuropsychiatric Disorders. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852913000406>
- [14] M. Linnoila, B. Lamberg, W. Potter, P. Gold, and F. Goodwin, “High reverse T3 levels in manic and unipolar depressed women,” *Psychiatry Res*, vol. 6, pp. 271–6, 1982. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6955817>
- [15] M. Välimäki and C. Schalin-Jäntti. (2010) Kilpirauhaspotilaan tutkiminen. [Online]. Available: http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=inf04489&p_selaus=16083
- [16] M. Välimäki, “Hypotyreoosin hoito - useimmiten helppoa, joskus vaikeaa,” *Suomen Lääkärilehti*, vol. 65, pp. 797–799, 2010. [Online]. Available: <http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2010/SLL92010-797.pdf>
- [17] S. M. Reid, P. Middleton, M. C. Cossich, C. A. Crowther, and E. Bain, “Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013, vol. 5. [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007752.pub3/abstract>
- [18] E. J. van Zuuren, A. Y. Albusta, Z. Fedorowicz, B. Carter, and H. Pijl, “Selenium supplementation for Hashimoto’s thyroiditis,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013, vol. 6. [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010223.pub2/abstract>