

kilpirauhasen sekä lisämunaaiskuoren vajaatoiminnan diagnostiikasta ja hoidosta



## Hypotyreoosi

**Hypotyreoosin diagnostiikka:** Hypotyreoosi diagnosoidaan tai poissuljetaan määrittämällä S-TSH ja S-T4v. Jos tulosten perusteella todetaan lievä subkliininen hypotyreoosi, S-TSH -toistomääritys on tarpeen, lisäksi pyydetään S-TPO-va-määritys. Suomessa S-TSH, S-T4v, S-T3v ja S-TPO-va:t määritetään kaikkialla immunologisilla määritysmenetelmillä. S-T3v ei ole tarpeen vajaatoiminnan diagnostiikassa. Käänteis-T3 (reverse T3, rT3) -määrityksestä ei ole apua. rT3 on inaktiivinen kilpirauhasmetaboliitti, jonka pitoisuudet seuraavat T4-pitoisuuksia. HUSLABissa tai muuallakaan Suomessa mikään yliopisto- tai keskussairaala tai laadukas yksityislaboratorio ei tee rT3-määrityksiä, koska niille ei ole kliiniseen käyttöön perustuvaa tarvetta. Jotkut yksityiset terveystalot tarjoavat ulkomailla tehtäviä rT3-määrityksiä melko korkeaan hintaan. Hypotyreoosidiagnoosia ei voi asettaa pelkän rT3-määrityksen perusteella eikä korvaushoitoa pidä aloittaa rT3-määrityksen perusteella. Myöskään DIO2-geenipolymorfismimäärityksen avulla ei ole mahdollista arvioida höytyisikö potilas Thyroxin-hoidon sijasta trijodityroniinihoidosta (T3-hoito, kauppanimellä Liothyronin ja Thybon).

**Todetun hypotyreoosin hoito:** Raskaana olevan naisen lieväkin subkliininen hypotyreoosi hoidetaan aina. Yli 70-vuotiaiden lievää subkliinista hypotyreoosia ei yleensä pidä hoitaa. Subkliininen hypotyreoosi hoidetaan aina, jos S-TSH  $\geq 10$  mU/L. Lievemässä subkliinisessä hypotyreoosissa hoitoa puoltavat TPO-va -positiivisuus, potilaan nuori ikä, struuma ja hypotyreoosiin sopivat oireet. Hypotyreoosin Käypä hoito on Thyroxin (T4)-monoterapia. Thyroxin otetaan kerran päivässä. Pyritään samaan annokseen joka päivä, mutta pienellä päivittäisen annoksen eroilla ei ole käytännön kliinistä merkitystä. Rauta- ja kalsiumtabletteja ei pidä nauttia samanaikaisesti Thyroxinin kanssa, koska nämä valmisteet heikentävät Thyroxinin imeytymistä. Valtaosa potilaista voi hyvin T4-hoidolla, kunhan ylläpitoannos räätälöidään oikein. Ylläpitoannos on oikea, kun potilas voi hyvin ja S-TSH sekä S-T4v ovat viite-alueella. Nyrkkisääntönä pyritään TSH-tasoon noin 1 mU/L. Osalla potilaista henkinen jaksaminen on hyvä, kun T4v on viitevälin yläkolmanneksessa ja osa potilaista puolestaan voi parhaiten T4v-arvon ollessa tätä pienempi. Tätä potilaalle parhaiten sopivaa toimintakokeiden tasoa kannattaa yksilöllisesti arvioida. Hieman iäkkäämmillä potilailla S-TSH saa olla viitevälin yläosassa, koska he saattavat muuten kärsiä tykytys- ja hikoiluoireista ja myös taustalla oleva rintakipuoire saattaa pahentua.

Eläinperäisiä kilpirauhasuutteita sisältäviä valmisteita (kauppanimillä Armour Thyroid ja Thyroid) ei suositella hypotyreoosin hoitoon. Suomessa synteettinen T4-hoito on ollut saatavilla 50-luvulta, ja T4-hoito syrjäytti kuivatut eläinkilpirauhasesta tehdyt yhdistelmävalmisteet 70-luvulla. Synteettistä trijodityroniinia (T3, kauppanimillä Liothyronin ja Thybon) ei pidä yksinään käyttää hypotyreoosin hoitoon, koska hoito johtaa helposti T3-toksikoosiin. Hoitamattomaan kilpirauhasen liikatoimintaan liittyy lisääntynyt kardiovaskulaarisairastavuus ja kardiovaskulaarikuolleisuus, joka on todettu sekä endogeenisen kilpirauhasen liikatoiminnan yhteydessä että kilpirauhashyöväen korkea-annoksisen, TSH-arvoa pienentävän Thyroxin-hoidon yhteydessä. Tämän vuoksi kilpirauhashormonihoitoon aikana on aina syytä varmistaa ettei S-TSH laske  $< 0.1$  mU/l. Suuriannoksinen, tyreotoksikoosiin johtava T3-hoito voi myös horjuttaa potilaan henkistä tasapainoa, aiheuttaa kuukautiskierron häiriötä ja heikentää naisen hedelmällisyyttä. Siihen liittyy myös raskauskomplikaatioiden vaara. T3-valmisteiden yksinomaiseen ja suuriannoksinen käyttöön liittyy potentiaalinen hengenvaara eikä hoitomuodon hyötyjä ja haittoja ole punnittu siten, kuin lääketieteen eettiset

kilpirauhasen sekä lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan diagnostiikasta ja hoidosta



säännökset edellyttävät. T4:llä on pitkä puoliintumisaika (noin viikko), ja kudoksissa saavutetaan stabiili T3-taso dejodaation kautta. Koska T3:n puoliintumisaika on lyhyt (noin 1 vrk), T3-hoidossa ongelmana on potilaan suuri T3-pitoisuuksien vuorokausivaihtelu. T4+T3-yhdistelmähoitoa voidaan kokeilla sellaisilla potilailla, joilla hypotyreoosidiagnoosi on varma (potilaalla on todettu selkeä biokemiallinen ja kliininen hypotyreoosi) ja joilla oikein annostellusta T4-hoidosta huolimatta vointi ei korjaannu. Muut mahdolliset syyt väsymykseen ja jaksamattomuuteen tulee ensin poissulkea. Kolmen kk:n hoitokokeilu kuuluu kilpirauhassairauksiin perehtyneelle sisätautilääkärille tai endokrinologille. Yhdistelmähoito toteutetaan ETA:n hoitosuosituksen (kts kirjallisuusluettelo) mukaan, Thyroxinia ja synteettistä T3 (kauppanimellä Liothyron, Thybon)-hoitoa käyttäen ja T3-annoksien tulee olla pieniä (5-10 ug/vrk), niin että annokset vastaavat terveen kilpirauhasen tuottamaa T3-hormonin määrää. Raskaana oleville ja sydämen rytmihäiriöistä kärsiville yhdistelmähoitoa ei suositella. Kilpirauhasarvoja (TSH, T3v) on seurattava yhdistelmähoiton aikana. Yhdistelmähoiton vaarana on liian suuren T3-annoksen aiheuttama tyreotoksikoosi, mikä ilmenee pienenä TSH-pitoisuutena, vaikka aamulla ennen lääkevalmistetta otettu T3v-arvo olisikin normaali.

**Asianmukaiseen diagnoosiin perustumaton hoito:** Kilpirauhasen hormonikorvaushoitoa ei pidä käyttää esim. masennuksen, jaksamattomuuden tai ylipainon hoitoon henkilöllä, jolta määritetyt kilpirauhasen toimintakokeet eivät viittaa edes subkliiniseen kilpirauhasen vajaatoimintaan. Kilpirauhashormonihoito, joka on aloitettu ainoastaan em epäspesifisten oireiden perusteella ilman taustalla olevaa kilpirauhasen vajaatoimintaa piristää usein alkuun, mutta vaikutus on yleensä ohimenevä. Kilpirauhashormonein aiheutettu tyreotoksikoosi voi aiheuttaa mm. sairaalahoitoa edellyttäviä sydämen rytmihäiriöitä ja hikoilua ja altistaa osteoporoosille.

**Hypotyreoosi ja raskaus:** Thyroxinin tarve lisääntyy raskauden aikana. Jo ennen suunniteltua raskautta on syytä varmistaa, että hypotyreoosipotilaan S-TSH on viitealueella ja < 2.5 mU/l. Korvaushoidossa olevan naisen Thyroxin-annosta tulee nostaa noin 25-50 ug kun raskaus todetaan ja/tai S-TSH arvon perusteella. S-TSH-tavoite on ensimmäisen trimesterin aikana < 2.5 mU/l ja toisen ja kolmannen trimesterin aikana < 2.5-3.0 mU/l. Harvinaisessa aivolisäkeperäisessä hypotyreoosissa ainoastaan S-T4v toimii seurantaparametrina. Sikiö on riippuvainen äidin tyrokseenista etenkin raskauden alkupuolella, koska sen oma kilpirauhastuotanto ei ole tuolloin vielä käynnistynyt. Synnytyksen jälkeen palataan entiseen ylläpitoannokseen.

**Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan diagnostiikka ja hoito:** Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on harvinainen mutta hoitamattomana se voi olla hengenvaarallinen tauti. Taudin hoitona käytetään elinikäistä hydrokortisonikorvaushoitoa. Lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa seulotaan mittaamalla seerumin kortisolipitoisuus aamulla (klo 8-9). Diagnostiikkaan liittyy runsaasti sudenkuoppia, ja se kuuluu endokrinologian erikoislääkärille tai endokrinologiaan hyvin perehtyneelle sisätautien erikoislääkärille. Syljen kortisolimääritys ei sovellu lainkaan lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan diagnostiikkaan, koska luotettavaa tutkimustietoa menetelmän herkkyydestä tähän tarkoitukseen ei toistaiseksi ole julkaistu. HUSLAB:ssa on käytössä nestekromatografiaan ja massaspektrometriaan perustuva syljen kortisolimääritys, joka tämäkin soveltuu ainoastaan hyperkortisolismien seulontaan perinteisten hyperkortisolismien seulontakokeiden lisäksi. Asianmukaiseen lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan diagnostiikkaan perustumaton, oireenmukainen hydrokortisonihoito aiheuttaa painonnousua ja altistaa sokeritaudille, verenpainetaudille, osteoporoosille

kilpirauhasen sekä lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan diagnostiikasta ja hoidosta



sekä hengenvaaralliselle lisämunuaislamalle erityisesti stressitilanteissa kuten vaikeiden infektioiden yhteydessä.

Kansainväliset asiantuntijalausunnot kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnostiikasta ja hoidosta sekä aiheeseen liittyviä tieteellisiä julkaisuja löytyvät allaolevasta kirjallisuusluettelosta.

**Kirjallisuutta:**

2012 European Thyroid Association Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism.

Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. European Thyroid Journal 2012

European Thyroid Association Guidelines on L-T4 + L-T3 Combination for Hypothyroidism: A weary step in the right direction. Perros P. European Thyroid Journal 2012;1:51-54

Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Archives of Internal Medicine 2012;172:811-7

Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Åsvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Archives of Internal Medicine 2012 28;172(10):799-80

Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ, van der Horst-Schrivers AN, van der Horst IC, Kamphuisen PW, Plukker JT, Links TP, Lefrandt JD. Journal of Clinical Oncology 2013; 32:4046-53

2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau J-L. European Thyroid Journal 2013;2:215-228

2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Journal 2014;3:76-94.

Treatment with Thyroid hormone. Biondi B, Wartofsky L. Endocrine Reviews 2014;35:433-512

Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman, KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka, AM. Thyroid 2014 Sep 29 (Epub ahead of print)