

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Joana Rema, João Pedro Ramos, Carlos Dias

1 Einführung

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (AISE) sind eine Gruppe von Erkrankungen, denen humorale oder zellvermittelte Immunreaktionen gegen Schilddrüsengewebe gemeinsam sind. Klassischerweise umfasst die Bezeichnung AISE die Hashimotothyreoiditis und die Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow (im englischen Sprachraum: Grave's Disease), die beide durch die Infiltration der Schilddrüse mit B- und T-Lymphozyten und die Produktion von Schilddrüsenautoantikörpern charakterisiert sind. Klinisch resultieren daraus Funktionsstörungen der Schilddrüse im Sinne von Hypo- oder Hyperthyreose. Weitere klinische Varianten der AISE sind die post-partum-Thyreoiditis, die medikamenteninduzierten Thyreoiditiden (z. B. Interferon, Amiodaron in einem Teil der Fälle), die polyglandulären Autoimmunsyndrome und die sogenannte subklinische Thyreoiditis, die durch den Nachweis von Schilddrüsenantikörpern bei fehlender klinischer Symptomatik definiert ist.

AISE sind die häufigsten Autoimmunerkrankungen, die bis zu 5 % der Population in der westlichen Welt betreffen. Es wird eine familiäre Häufung beobachtet, das weibliche Geschlecht ist bis zu 6mal häufiger betroffen.

2 Ätiologie und Pathogenese

Für die Ätiologie der AISE sind genetische Faktoren sowie äußere Faktoren oder Trigger relevant. Es wird geschätzt, dass etwa 80 % des Risikos, eine AISE zu entwickeln, genetisch bedingt ist, während die äußeren Faktoren, wie Jodversorgung, Stress, Infektionen oder Nahrungs- und Umwelttoxine, etwa 20 % bedingen. Die Bedeutung der genetischen Faktoren wurde durch Zwillings- und Familienstudien belegt. Gleichwohl erscheint das Vererbungsmuster komplex. Neben den HLA-Antigenen haben genomweite Untersuchungen Regionen auf verschiedenen Chromosomen identifiziert, die mit AISE assoziiert sind.

3 Klinische Manifestationen und diagnostische Kriterien

AISE können sich mit einem breiten Spektrum an Symptomen präsentieren und mit Eu-, Hypo- oder Hyperthyreose verbunden sein. Die wichtigsten Manifestationen der AISE sind die Hashimotothyreoiditis und die Autoimmunhyperthyreose Mb. Basedow, deren typische klinische Erscheinungen in Tabelle 1 zusammengefaßt sind. Beide Erkrankungen weisen viele Gemeinsamkeiten auf und können auch ineinander übergehen. Die Hashimotothyreoiditis ist üblicherweise eine schleichend verlaufende Erkrankung, bei der die klinische Manifestation durch den Eintritt der Hypothyreose gekennzeichnet ist. Transiente Phasen mit hyperthyreoter Stoffwechsellaage sind aber möglich. Die Autoimmunhyperthyreose Mb. Basedow hingegen zeigt einen akuterer Beginn, häufig mit vegetativen Symptomen wie Herzklopfen, Schweißneigung und Nervosität. In beiden Fällen kann die Entwicklung einer Struma mehr oder minder evident sein, wobei diese schmerzlos und ohne wesentliche Lokalsymptome ist.

Die klinische Symptome sind mehrheitlich Ausdruck der Schilddrüsenfunktionsstörung. Eine ausführliche Anamnese liefert die wesentlichen Informationen. Typische Symptome (Tabelle 1) sollten gezielt abgefragt werden, ebenso die Medikamentenanamnese. Bei vorbestehender Schilddrüsenerkrankung ist die Beziehung von Vorbefunden insbesondere von solchen vor der ersten Behandlung, von Relevanz. Angaben der Patienten zu Diagnose und Behandlung sollten kritisch hinterfragt werden, da diese hinsichtlich des Funktionszustandes häufig fehlerhaft sind.

Die Laboruntersuchungen beginnen immer mit der TSH-Bestimmung, wobei heute nur noch hochsensitive TSH-Assays Anwendung finden. Bei pathologischen

Tabelle 1. Hauptsymptome und Zeichen der Autoimmunhyperthyreose Mb. Basedow und der Hashimotothyreoiditis.

Autoimmunhyperthyreose Mb. Basedow (Symptome der Schilddrüsenüberfunktion)	Hashimotothyreoiditis (Symptome der Schilddrüsenunterfunktion)
Ängstlichkeit	verminderte Konzentration
Reizbarkeit	Depression
Schlafstörungen	Müdigkeit, Schläfrigkeit
Schwäche	Beinschwellung
Tachykarde Rhythmusstörungen	Bradychardie
Hitzeempfindlichkeit	Kälteintoleranz
Gewichtsverlust bei normaler Ernährung	mäßige Gewichtszunahme
Struma	Struma
Brüchiges Haar	verdickte, struppige Haare
Diarrhoe	Obstipation

TSH-Werten ergeben sich dann durch Bestimmung von freiem Thyroxin (fT4) und freiem Trijodthyronin (fT3) weitere Hinweise; ist nur der TSH-Wert verändert, liegt eine latente Störung vor.

Wenn sich aus diesen Laborbestimmungen Hinweise für eine Hypothyreose ergeben, sollten weiterführend die antimikrosomalen Antikörper (Anti-TPO) bestimmt werden, die typisch für die Hashimotothyreoiditis sind. Deren Sensitivität ist höher als die der Anti-Thyreoglobulin-AK (Anti-TG). Beide lassen sich gelegentlich auch bei Gesunden nachweisen, die Interpretation muss im klinischen Kontext geschehen.

Bei dem Vorliegen einer Hyperthyreose empfiehlt sich die Bestimmung der Anti-TSH-Rezeptor-Antikörper (Trab, TRAK). Anti-TPO und Anti-TG sind bei Mb. Basedow häufig auch positiv.

Eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse erlaubt die Beurteilung ihrer Größe, der Echostruktur und Durchblutung des Organs mit durchaus typischen und differentiellen Befunden bei Hashimoto-Thyreoiditis und Mb. Basedow.

Die Hashimothyreoiditis zeigt in der hypothyreoten Phase erniedrigtes fT4 und fT3 sowie ein erhöhtes TSH bei Nachweis der genannten Autoantikörper

Bei Autoimmunhyperthyreose zeigt sich laborchemisch die Hyperthyreose mit supprimiertem TSH, zum Teil massiven Erhöhungen von fT3 und fT4 und dem Nachweis der Trab in der Mehrzahl der Fälle; die klinischen Symptome sind häufig auch deutlich ausgeprägt, wobei die Augenbeteiligung mit den verschiedenen Stadien der Orbitopathie pathognomonisch für den Mb. Basedow ist. Zusammen mit der Struma und der Tachykardie ist ein Exophthalmus Bestandteil der „Merseburger Trias“.

Begleitend liefern szintigraphische Untersuchungen zusätzliche Informationen (erhöhter Uptake bei der Basedow-Hyperthyreose, erniedrigter bei Hashimothyreoiditis), eine alleinige diagnostische Indikation für die Durchführung der Szintigraphie besteht bei diesen Krankheitsbildern aber nicht.

Bei älteren Patienten werden die typischen Symptome häufig vermisst. Wegen der Bedeutung und Häufigkeit der Schilddrüsenfunktionsstörungen wird ein regelmäßiges TSH-Screening empfohlen, es wird häufig bei einer Krankenhausaufnahme veranlasst. Auch bei anderen Risikofaktoren (positive Familienanamnese, Begleiterkrankungen wie Vitiligo, perniziöse Anämie, Diabetes mellitus Typ 1 oder Mb. Addison) sollte eine TSH-Bestimmung erfolgen.

4 Fachärztliche Diagnostik

Die TSH-Bestimmung erfolgt mit international gut standardisierten Assays, damit sollten sich bei vergleichbarer Sensitivität auch vergleichbare Resultate bei Nutzung der Assays unterschiedlicher Hersteller ergeben. Das gleiche trifft in etwa auch auf die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone zu, wobei gerade bei

schwerkranken Patienten mit Verminderung des Serumproteins differente Resultate zwischen verschiedenen Assays zu erwarten sind.

Die Qualität der Autoantikörperbestimmung hat in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung erfahren, gleichwohl kann der Mangel an akzeptierten internationalen Standards zu unterschiedlichen Ergebnissen und verminderter Vergleichbarkeit bei der Bestimmung mit verschiedenen Assays führen. Das Wissen um wesentlich größere methodische Probleme in der Vergangenheit sollte in die kritische Bewertung von Vorbefunden einfließen.

5 Anforderungen an den Hausarzt

AISE gehören zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen; sie sollten gerade bei älteren Patienten wegen der dann atypischen Symptome und Verläufe in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Die Bestimmung des TSH-Wertes und, wenn sinnvoll, der freien Schilddrüsenhormone sind sehr sensitive Methoden zur Erfassung von hypo- oder hyperthyreoten Funktionszuständen. Aus medizinökonomischen Überlegungen heraus ist die Bestimmung ab dem 35. Lebensjahr in 5jährigen Intervallen sinnvoll.

Begleitend zur körperlichen Untersuchung des Halses hinsichtlich einer Struma liefert die Ultraschalluntersuchung mit modernen Geräten viele weitere Informationen und erleichtert die Verlaufskontrolle.

Die Kooperation mit Fachärzten für Endokrinologie bei Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen kann in vielen Fällen sinnvoll sein.

6 Therapie

Die Behandlung der genannten Erkrankungen vollzieht sich auf der Ebene der Funktionsstörung, die zugrundeliegende Autoimmunerkrankung ist nicht gezielt therapierbar.

Für die Behandlung der Autoimmunhyperthyreose stehen Thyreostatika und symptomatisch nichtselektive β -Blocker zur Verfügung. Zur definitiven (ablativen) Therapie kommen die Radiojodtherapie und Schilddrüsenchirurgie in Betracht.

In der medikamentösen Therapie ist Thiamazol die Standardsubstanz. Die Nebenwirkungen, insbesondere die Neutropenie, sind zu beachten. Nach einem Behandlungszeitraum von mindestens sechs Monaten lässt sich damit in vielen Fällen eine Remission der Erkrankung erreichen; allerdings kommt es in etwa 50 % der Fälle zum Rezidiv. Die Schilddrüsengröße und auch die Antikörpertiter (Trab) sind dabei von prädiktivem Wert. Spätestens beim zweiten Rezidiv sollte eine ablative Therapie erfolgen, wobei in Deutschland die chirurgische Therapie bei dieser Indikation dominiert. Um Rezidive zu vermeiden, wird eine ausreichende Resektion des Schilddrüsengewebes angestrebt, in der Regel mit der nachfolgenden Entwicklung einer Hypothyreose, die der Substitution bedarf. Die „endokrine“

oder besser „autoimmune“ Orbitopathie muss in fortgeschrittenen Stadien gezielt behandelt werden, in der Regel mit der hochdosierten Glukokortikoidtherapie, chirurgischer Dekompression oder lokaler Bestrahlung.

Die Hypothyreose als Symptom der Hashimotothyreoiditis wird in der Regel mit L-Thyroxin behandelt, der TSH sollte im unteren Normbereich (nicht unter 1 mU/l) eingestellt werden. Bei älteren Patienten und bei vorbestehenden Herzkrankungen sollte die Einstellung durch langsame Aufdosierung erfolgen. Eine Jodgabe (außerhalb der Schwangerschaft) sollte bei dieser Indikation vermieden werden.

7 Verlauf

Wegen der Chronizität der Erkrankungen sind regelmäßige Nachuntersuchungen sinnvoll. Dabei sollte eine Abstimmung mit dem Endokrinologen erfolgen.

Bei der Behandlung der Hyperthyreose sollten die Schilddrüsenhormone (fT3, fT4) in der Einstellungsphase im Abstand von 4–8 Wochen kontrolliert werden. Der TSH-Wert kann auch nach Normalisierung von fT4 und fT3 noch für Monate supprimiert sein. Bei Behandlung mit Thyreostatika sind Blutbildkontrollen erforderlich, während der Schwangerschaft müssen die Thyreostatika differenziert eingesetzt werden. Die Kontrollen nach chirurgischer Behandlung oder Radiojodtherapie müssen mit den jeweiligen Fachgebieten koordiniert werden.

Die Behandlung der Hypothyreose kann zunächst durch die Kontrolle des TSH gesteuert werden.

Bei stabiler Euthyreose können die Kontrollintervalle verlängert werden, eine jährliche TSH-Bestimmung ist weiterhin sinnvoll.

Literatur

- [1] Sgarbi J, Maciel R. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 234–4.
- [2] Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 44–8.
- [3] Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association Guidelines for the Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573–5. [Erratum in: *Arch Intern Med* 2001; 161: 284.]
- [4] Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995; 273: 808.