

Ein postoperativer Zustand, assoziiert mit Mangelernährung

Ein trügerisches Hormon

Dr. med. Fabio Schipani^a, Dr. med. Henri Lu^a, Dr. med. Laura Marino^b, Dr. med. Oriane Aebischer^aCentre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne: ^aService de médecine interne, ^bservice d'endocrinologie

Fallbeschreibung

Frau M., eine 75-jährige Patientin, die aufgrund einer thromboembolischen Erkrankung Antikoagulanzen einnimmt, ohne weitere relevante Erkrankungen in der Vorgeschichte, wird infolge eines Sturzes mit Fraktur des linken Oberschenkelhalses vom Typ Garden IV ins Spital eingewiesen und operiert.

Zwei Tage nach dem Eingriff wird im Elektrokardiogramm (EKG) schnelles Vorhofflimmern mit 120 bpm festgestellt. Die Patientin ist asymptomatisch. Die klinische Untersuchung zeigt eine schwere Sarkopenie, es gibt einen komplikationslosen Operationsbefund (insbesondere ohne Superinfektionsanzeichen) und fehlende Anzeichen für eine kardiale Dekompensation.

Die Laboruntersuchungen ergeben eine geringgradige normochrome normozytäre Anämie mit 110 g/l, Entzündungszeichen mit einem Leukozytenwert von 12 G/l und einen CRP-Wert von 150 mg/l, unauffällige Elektrolytwerte, eine akute funktionelle Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert von 150 µmol/l und einen erniedrigten Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) von 0,1 mU/l (Normwerte: 0,27–4,2 mU/l). In einem Gespräch mit ihrem behandelnden Arzt erfahren Sie, dass das Vorhofflimmern bereits bekannt ist, die letzte TSH-Bestimmung jedoch im Normbereich lag.

Frage 1: Welche der folgenden Aussagen zum TSH-Wert ist falsch?

- Der TSH-Wert weist beim Screening auf Schilddrüsenerkrankungen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf als das freie Tetrajodthyronin (freies T4 oder fT4)
- Die TSH-Referenzwerte werden von jedem Labor anhand der Werte einer lokalen Population ohne bekannte Schilddrüsenerkrankungen festgelegt
- Die Kosten für eine TSH-Wert-Bestimmung betragen etwa 10 CHF
- TSH wird in einem zirkadianen Rhythmus mit höheren morgendlichen Werten ausgeschüttet
- Bestimmte Medikamente, wie Kortikosteroide, beeinflussen die TSH-Ausschüttung

Tetrajodthyronin (fT4) weist beim Screening auf Schilddrüsenerkrankungen eine geringere Sensitivität und Spezifität auf als der TSH-Wert [1]. TSH wird in einem zirkadianen Rhythmus mit Spitzenwerten gegen Mitternacht ausgeschüttet. Der TSH-Wert kann zu jeder Tageszeit bestimmt werden, da er tagsüber stabil

ist. Bei einer Schilddrüsenerkrankung ist eine genaue Medikamentenanalyse unerlässlich, da zahlreiche Medikamente die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone beeinflussen. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Kortikosteroiden, Entzündungshemmern, Heparin oder Metoclopramid, die häufig bei Operationen eingesetzt werden, [2].

Bei unserer Patientin besteht aufgrund des niedrigen TSH-Werts der Verdacht auf eine primäre Hyperthyreose.

Frage 2: Welche Laboruntersuchungen sollten Sie veranlassen?

- Bestimmung des fT4-Werts
- Bestimmung des fT4-Werts und des freien Trijodthyronins (freies T3 oder fT3)
- Bestimmung des fT4-Werts und des Gesamt-T4 (gT4)
- Bestimmung des Reverse T3 (rT3)
- Bestimmung der TSH-Rezeptor- (TRAK), Thyreoperoxidase- (TPO-AK) und Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK)

Schilddrüsenhormone sind grösstenteils an Plasmaproteine wie Albumin, Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) und Transthyretin (TTR) gebunden. Lediglich die freien Hormone (<1%) sind biologisch aktiv. Da die Gesamt-Schilddrüsenhormonkonzentration von der Konzentration der Plasmaproteine abhängt, wird empfohlen, die freien Hormone zu bestimmen. Bei einem Hyperthyreoseverdacht sollten der fT4- und der fT3-Wert bestimmt werden [3]. Die ausschliessliche fT4-Bestimmung ist unzureichend, da mitunter nur das fT3 erhöht ist. Bei einer Bestätigung der Hyperthyreose kann zu einem späteren Zeitpunkt die Bestimmung von Autoantikörpern erwogen werden. Eine Bestimmung des 3'-3'-5'-Triiod-L-thyronins und des Reverse T3 (rT3) gehört nicht zu den Routineuntersuchungen.

Bei unserer Patientin werden der fT4- und der fT3-Wert bestimmt: fT4: 6,5 pmol/l (Normwerte: 12–22 pmol/l) und fT3: 2 pmol/l (Normwerte: 3,1–6,8 pmol/l).

Frage 3: Welche Diagnose erscheint Ihnen am wahrscheinlichsten?

- Subklinische Hypothyreose
- Primäre Hypothyreose
- Sekundäre Hypothyreose
- Euthyroid-Sick-Syndrom
- Thyreoiditis De Quervain



Fabio Schipani

Angesichts der vor kurzem erfolgten Operation, Mangelernährung und der Assoziation zwischen einem niedrigen TSH-, fT4- und fT3-Wert ist die wahrscheinlichste Diagnose bei dieser Patientin ein Euthyroid-Sick-Syndrom (ESS). Bei einem niedrigen TSH- und fT4-Wert könnte ferner ein Verdacht auf eine sekundäre Hypothyreose (Störung der Hypophyse oder des Hypothalamus) bestehen. Letztere ist jedoch selten und angesichts des klinischen Hintergrundes (fehlende Anzeichen für eine offene Hypothyreose sowie Beeinträchtigungen des Hypothalamus' und der Hypophyse in der Vorgeschichte) unwahrscheinlicher. Bei einer subklinischen Hypothyreose ist das fT4 unauffällig und der TSH-Wert erhöht. Bei einer primären Hypothyreose (Erkrankung der Schilddrüse) ist der TSH-Wert erhöht und das fT4 erniedrigt. Und bei der Thyreoiditis De Quervain liegt eine Hypothyreose oder eine primäre Hyperthyreose mit Schilddrüsenschmerzen vor.

Frage 4: Sie stellen die Diagnose eines Euthyroid-Sick-Syndroms (ESS). Welche der folgenden Behandlungen ist indiziert?

- Therapieverzicht
- Hormonsubstitution mit Thyroxin (T4)
- Hormonsubstitution mit Trijodthyronin (T3)
- Substitution mit synthetischem Thyreoliberin (TRH)
- Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden

Da randomisierte kontrollierte Studien fehlen, wird eine Hormonsubstitution beim ESS derzeit nicht empfohlen [4]. Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass diese verheerend sein könnte, da die Verringerung der Schilddrüsenhormonkonzentration einen physiologischen Mechanismus darstellt, um den Energieverbrauch bei einer hyperkatabolen Stoffwechsellage zu verringern [4]. Kortikosteroide sind beim ESS nicht indiziert. Die Behandlung erster Wahl besteht demnach in einem Therapieverzicht [4].

Frage 5: Welche Prognose haben Patienten mit ESS?

- Unveränderte Prognose
- Schlechte Prognose bei Patienten > 75 Jahren
- Schlechte Prognose bei Frauen
- Schlechte Prognose bei zugrundeliegender Schilddrüsenerkrankung
- Schlechte Prognose, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung

Ein ESS, insbesondere in moderater bis schwerer Ausprägung, ist ein unabhängiger Faktor für eine schlechte Prognose. Es ist mit einer höheren Spitalaufenthaltsdauer und einer erhöhten Spitalmortalität assoziiert [2, 4].

Bei unserer Patientin scheinen die Werte der letzten hausärztlichen Schilddrüsenuntersuchung unauffällig gewesen zu sein, wodurch die Diagnose eines ESS aufgrund des postoperativen Zustandes, assoziiert mit Mangelernährung, bestätigt wird.

Diskussion

Das Euthyroid-Sick-Syndrom (ESS), auch «Non-thyroidal illness» oder «Low-T3»-Syndrom genannt, ist durch abweichende Laborwerte der Schilddrüsenhormone bei klinisch euthyreoten Patienten ohne zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung gekennzeichnet. Es ist mit einer erhöhten katabolen Stoffwechsellage, wie sie bei einem chirurgischen Eingriff, einem grossflächigen Trauma, einer Entzündung oder Mangelernährung auftritt, assoziiert [2]. Das ESS wird in drei aufeinanderfolgende Phasen zunehmenden Schweregrades unterteilt: erniedrigtes T3 («low» T3), erniedrigtes T4 («low» T4) und erniedrigtes TSH («low» TSH) [2–4]. Die Unterscheidung erfolgt anhand der Pathophysiologie, hat jedoch, insbesondere auf die Behandlung, keine klinischen Auswirkungen.

«Low»-T3-Syndrom

Bei leichten ESS-Formen sind das Gesamt-T3 und das freie T3 erniedrigt. Bei Gesunden werden 20% des T3 direkt von der Schilddrüse produziert und 80% von T4 in T3 umgewandelt. Beim ESS ist die direkte T3-Synthese erhalten, die Umwandlung von T4 in T3 jedoch verringert, was einen erniedrigten T3-Wert zur Folge hat [2–4]. Dies ist durch eine verringerte Aktivität der Deiodierungsenzyme, insbesondere der Thyroxin-5'-Deiodase (T5'D) bedingt, die T4 in T3 umwandelt. Der pathophysiologische Mechanismus ist bis dato unklar. Eine mögliche Hypothese ist die Inhibition der Synthese bestimmter Deiodierungsenzyme (Typ-I-Deiodase) durch inflammatorische Zytokine, wie IL-1 oder l'IL-6 [2–4].

Überdies ist T5'D für den Abbau von rT3 durch Deiodierung in 3,5-Diiodthyronin (T2) verantwortlich [2–4]. Beim ESS steigt der rT3-Spiegel, da die T5'D-Konzentration verringert ist (Abb. 1).

«Low»-T4-Syndrom

Bei moderatem ESS ist das Gesamt-T4, hauptsächlich aufgrund der verringerten Konzentration der Plasmaproteine, an welche die Schilddrüsenhormone gebun-

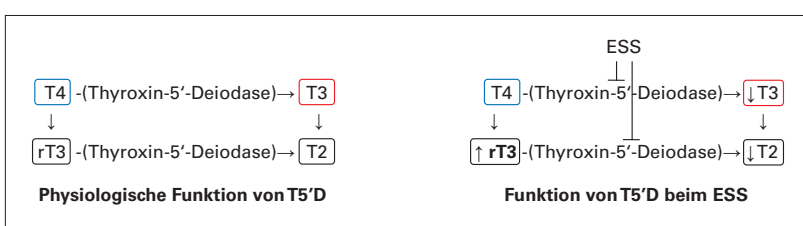


Abbildung 1: Veränderung des Schilddrüsenhormonspiegels infolge des T5'D.

Korrespondenz:
 Dr. med. Fabio Schipani,
 Service de médecine interne
 Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV
 Rue du Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne
 lengina[at]hotmail.com

den sind, erniedrigt [2, 3]. Die fT4-Konzentration sollte hingegen aufgrund einer sehr kurzen Halbwertszeit und einer extrem schnellen Dissoziationskinetik des T4 unverändert bleiben [1, 3]. In der klinischen Praxis kann der fT4-Wert normal, erniedrigt oder erhöht sein. Es gibt mehrere Hypothesen, um diese Werte zu erklären, von denen jedoch keine erwiesen ist. Ferner ist anzumerken, dass die zur Bestimmung des fT4 angewendeten Methoden beim ESS unzuverlässig sind und zu falsch erniedrigten oder erhöhten fT4-Werten führen können [5].

«Low»-TSH-Syndrom

Bei den schwereren Fällen ist die TSH-Konzentration erniedrigt und Ausdruck einer möglichen zentralen transitorischen Hypothyreose [2, 3]. Die TSH-Erniedrigung ist im Allgemeinen moderat. Liegt der TSH-Wert unter 0,05 mU/l, ist zuerst an eine sekundäre Hypothyreose zu denken.

Kurz gesagt, führt der katabolische Stress beim ESS zu folgenden Veränderungen: einer Inhibition des T₅D, wodurch das gT3 und das fT3 erniedrigt sind, einer Verringerung der Transportproteinkonzentration, die zu einer Erniedrigung des gT4 führt, sowie einer zentralen Hypothyreose mit erniedrigtem TSH- gT4-, gT3- und fT3-Wert. Der fT4-Wert kann normal, erniedrigt oder erhöht sein (Abb. 2).

Klinische Bedeutung

Das ESS kann eine zugrundeliegende vorbestehende primäre oder sekundäre Hypothyreose maskieren. So kann etwa der TSH-Wert bei einer primären Hypothyreose und einem gleichzeitigen ESS mit erniedrigtem TSH-Wert falsch normal sein.

Aufgrund der Schwierigkeit, ein ESS von einer eigenständigen Schilddrüsenerkrankung zu unterscheiden, wird von der Gabe von Schilddrüsenhormonen bei einer hyperkatabolen Stoffwechsellaage abgeraten. Muss dennoch eine Laboruntersuchung erfolgen (etwa zur ätiologischen Untersuchung von Vorhofflimmern) wird ausschliesslich eine TSH-Bestimmung empfohlen. Bei weiterhin bestehenden Zweifeln schlagen wir vor, zusätzlich den fT4-/gT4-Wert und eventuell den fT3-/gT3-Wert zu bestimmen.

Anhand der Bestimmung des rT3-Werts könnte theoretisch ein ESS, bei dem der rT3-Wert erhöht ist, von einer eigenständigen Hypothyreose unterschieden werden, bei welcher der rT3-Wert erniedrigt ist (da der T4-Wert, die direkte Vorstufe von rT3, im zweiten Fall erniedrigt ist) [2, 3]. Nichtsdestotrotz wird die Bestimmung des rT3-Werts nicht routinemässig empfohlen, da diese in den meisten Laboren ohnehin nur einmal monatlich und zu nicht gerade geringen Kosten (80 CHF) erfolgt. Des Weiteren kann der rT3-Wert durch mehrere Umstände, insbesondere aufgrund einer Niereninsuffizienz oder einer Lebererkrankung [2], verändert sein, wodurch er schwer interpretierbar ist.

Schlussfolgerungen

Die grösste Herausforderung besteht darin, das ESS von einer eigenständigen Schilddrüsenerkrankung zu unterscheiden, weshalb bei einer hyperkatabolen Stoffwechsellaage, wie etwa nach einem chirurgischen Eingriff, von der Bestimmung der Schilddrüsenhormone zum Screening auf Schilddrüsenerkrankungen abgeraten wird. Bei einem ESS ohne gleichzeitige klinische Schilddrüsenerkrankung besteht keine Indikation für eine Hormonsubstitution. Allgemein wird zu einer Kontrolluntersuchung der Schilddrüsenwerte nach vier Wochen geraten. Bei starken Abweichungen der Testresultate wird eine frühere Kontrolle nach einer oder zwei Wochen empfohlen.

Antworten:

Frage 1: d; Frage 2: b; Frage 3: d; Frage 4: a; Frage 5: e.

Verdankung

Die Autoren danken Prof. Dr. med. Gérard Waeber und Dr. med. Grégoire Humair für das Lektorat des Beitrags.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Garber Jr, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract Endocrinol.* 2012;18(6):989–1028.
- Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol.* 2016;6:1071–80.
- Flyers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:816–25.
- Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: the Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol.* 2016: 2157583.
- Stockigt J. Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory-clinical approach. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(4):109–22.


Schweregrad	ESS-Phasen	gT3/fT3	gT4	fT4	TSH	rT3
	Erniedrigtes T3	↓	N	N	N	↑
	Erniedrigtes T4	↓	↓	N(↓/↑)	N	↑
	Erniedrigtes TSH	↓	↓	↓	↓	↑

Abbildung 2: Hormonelle Veränderungen beim Euthyroid-Sick-Syndrom.