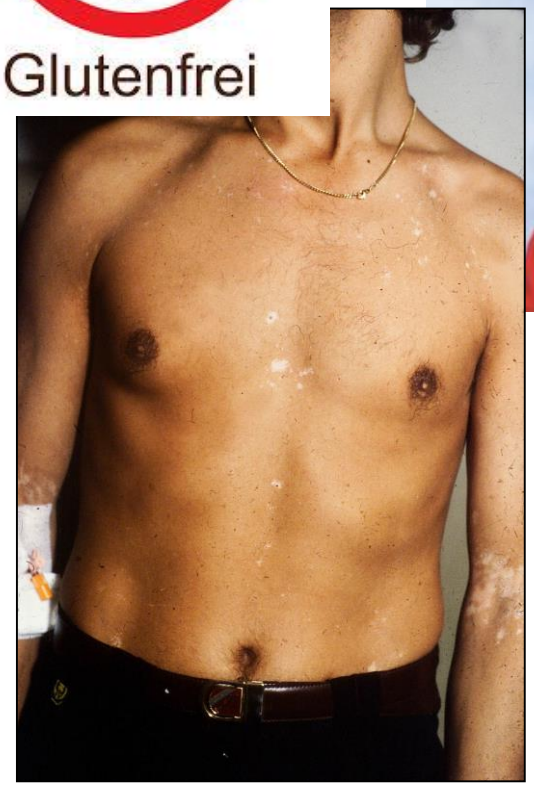
Schilddrüse und Autoimmunsyndrome

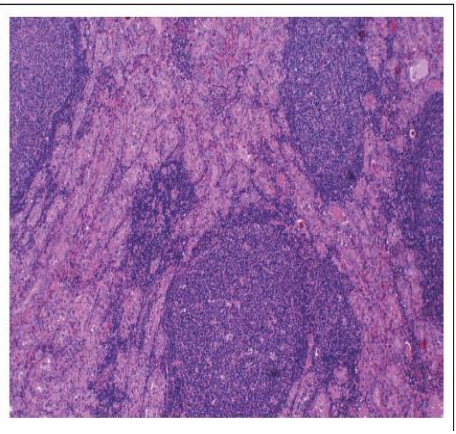
ao.Univ.Prof.Dr. Michael Krebs

Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Univ. Klinik für Innere Medizin III,

Med. Univ. Wien

Autoimmun Polyglanduläres Syndrom Typ II





Autoimmun Polyglanduläres Syndrome

Table 1. Features of the Autoimmune Polyendocrine Syndromes.*

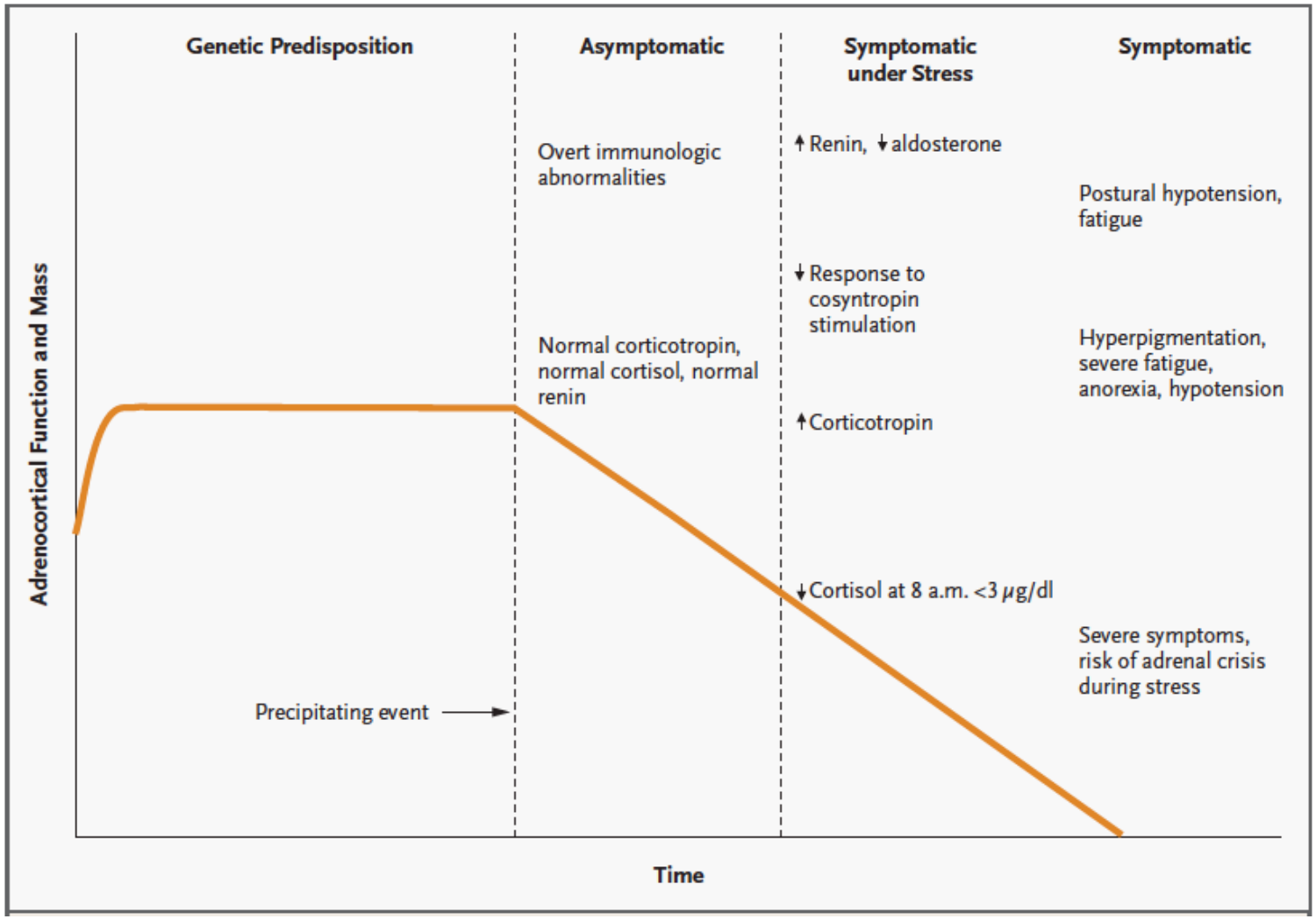
Feature	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I	Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type II	X-Linked Polyendocrinopathy, Immune Dysfunction, and Diarrhea
Prevalence	Rare	Common	Very rare
Time of onset	Infancy	Infancy through adulthood	Neonatal period
Gene and inheritance	*AIRE* (on chromosome 21, recessive)	Polygenic	*FOXP3*, X-linked
HLA genotype	Diabetes (risk decreased with HLA-DQ6)	HLA-DQ2 and HLA-DQ8; HLA-DRB1*0404	No association
Immunodeficiency	Asplenism, susceptibility to candidiasis	None	Overwhelming autoimmunity, loss of regulatory T cells
Association with diabetes	Yes (in 18%)	Yes (in 20%)	Yes (in majority)
Common phenotype	Candidiasis, hypoparathyroidism, Addison's disease	Addison's disease, type 1A diabetes, chronic thyroiditis	Neonatal diabetes, malabsorption

Eisenbarth & Gottlieb, NEJM 2004

Schmid Syndrom
Autoimmun Polyglanduläres Syndrom -2

Beginn:	Erwachsenenalter
Vererbung:	polygen
Antikörper:	21-Hydroxylase (Nebenniere) TPO, TG (Schilddrüse) Insulin, IA-1, GAD (Typ 1 DM) TTG, EMA (Zöliakie)
Phänotyp:	Typ 1 Diabetes (20%) M. Addison, Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie

Verlauf von (endokrinen) Autoimmunerkrankungen

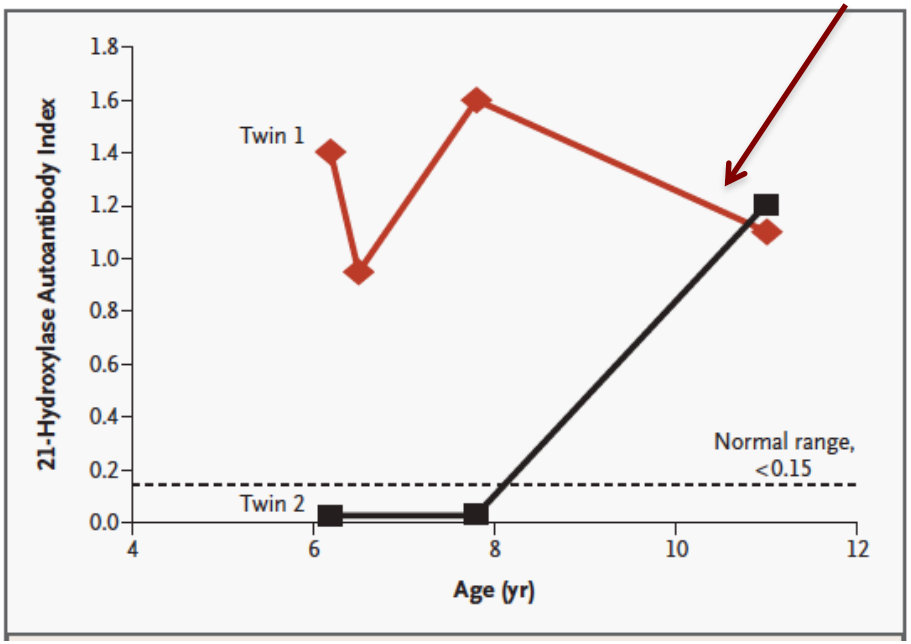


Eisenbarth & Gottlieb, NEJM 2004

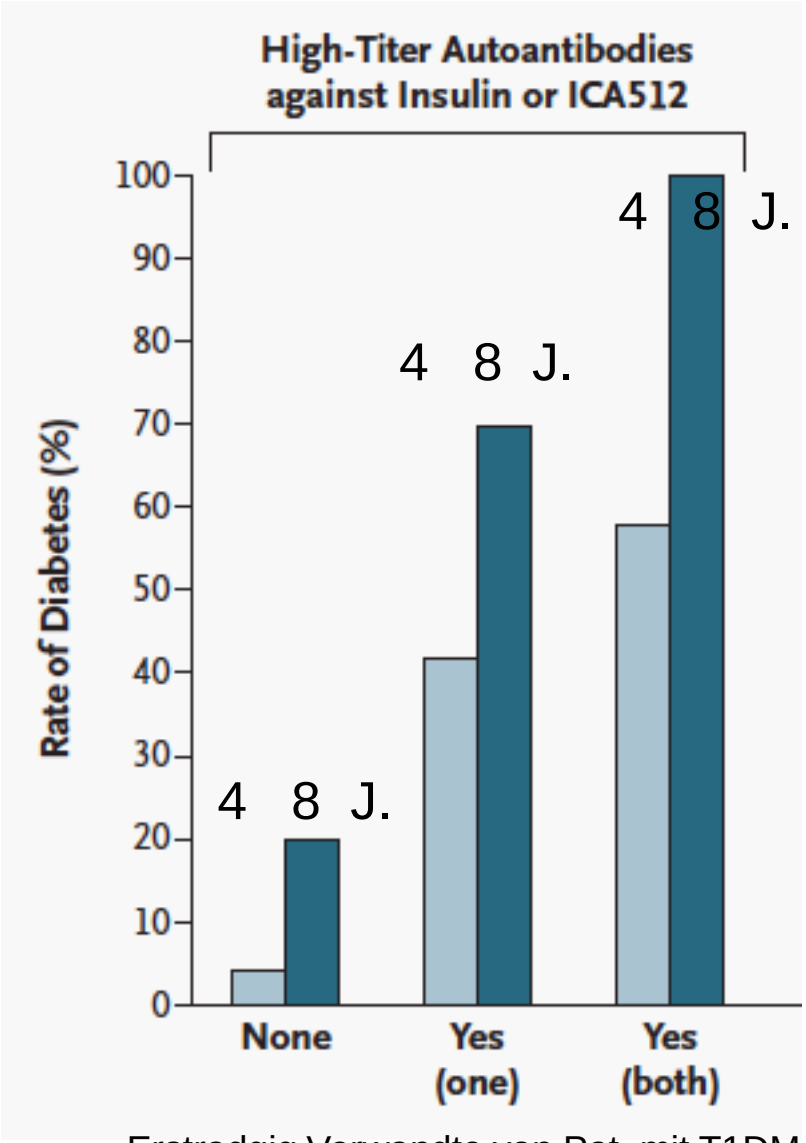
Erhöhte Antikörper können das Auftreten eines Hormonmangels vorhersagen

21 OH AK

Diagn. M. Addison

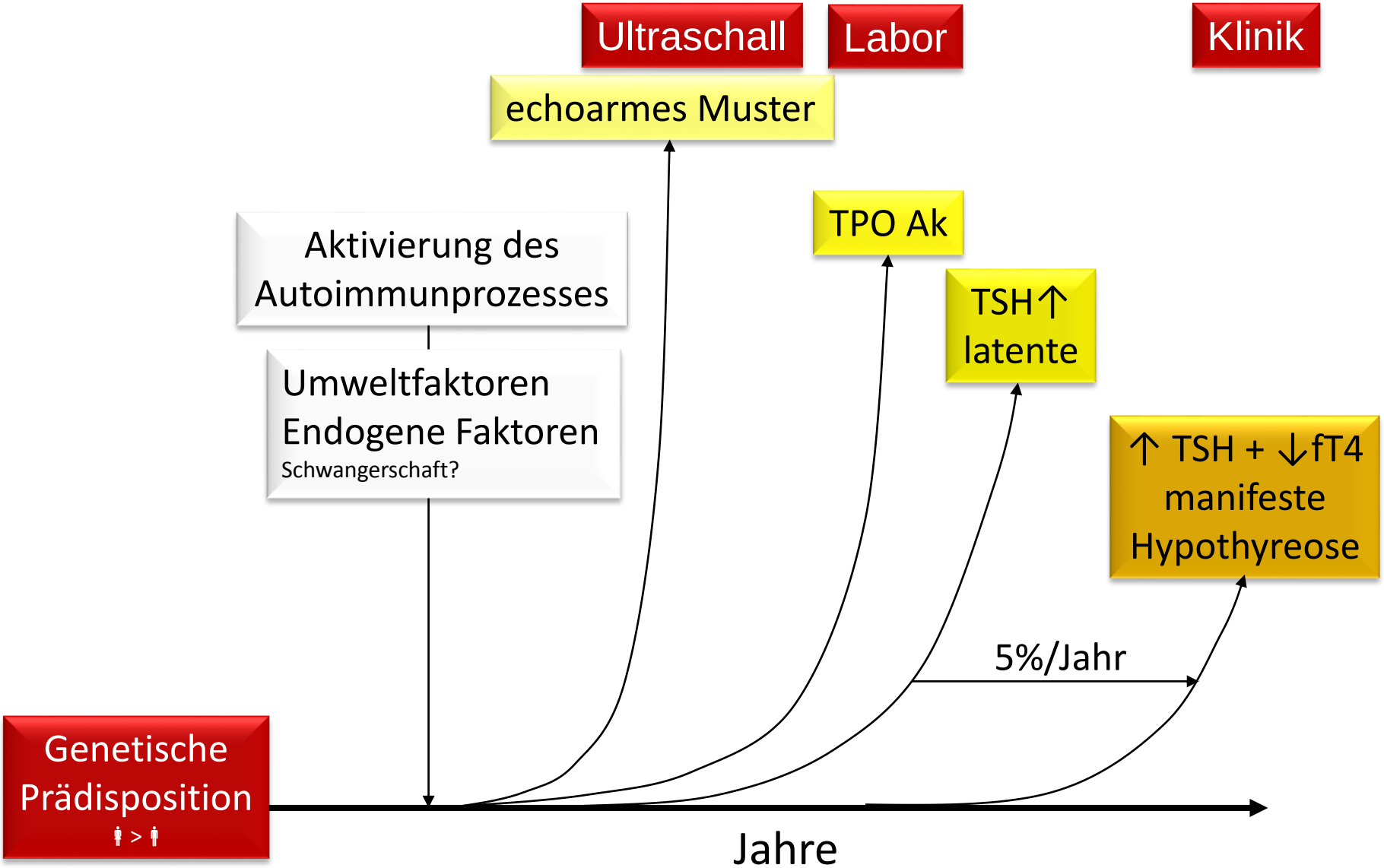


Eisenbarth & Gottlieb, NEJM 2004



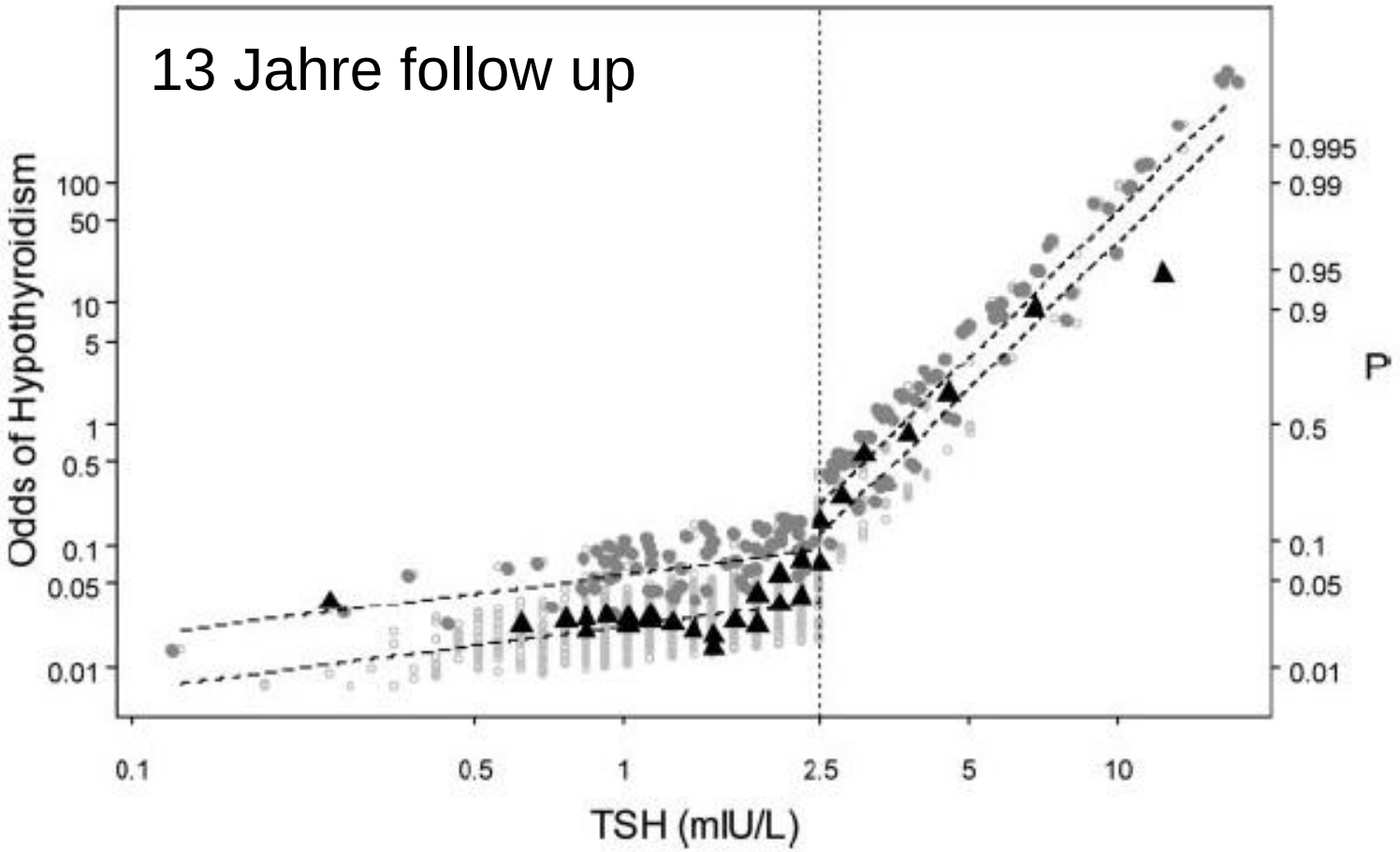
Erstradgig Verwandte von Pat. mit T1DM

Autoimmunthyreoiditis (AIT)
eine dynamische Entwicklung



Nach Spencer C et al. 2004; Vanderpump MP et al. 1995

TSH und spätere Hypothyreose



●, Antibody positive; ○ antibody negative; ▲ actual odds ratios

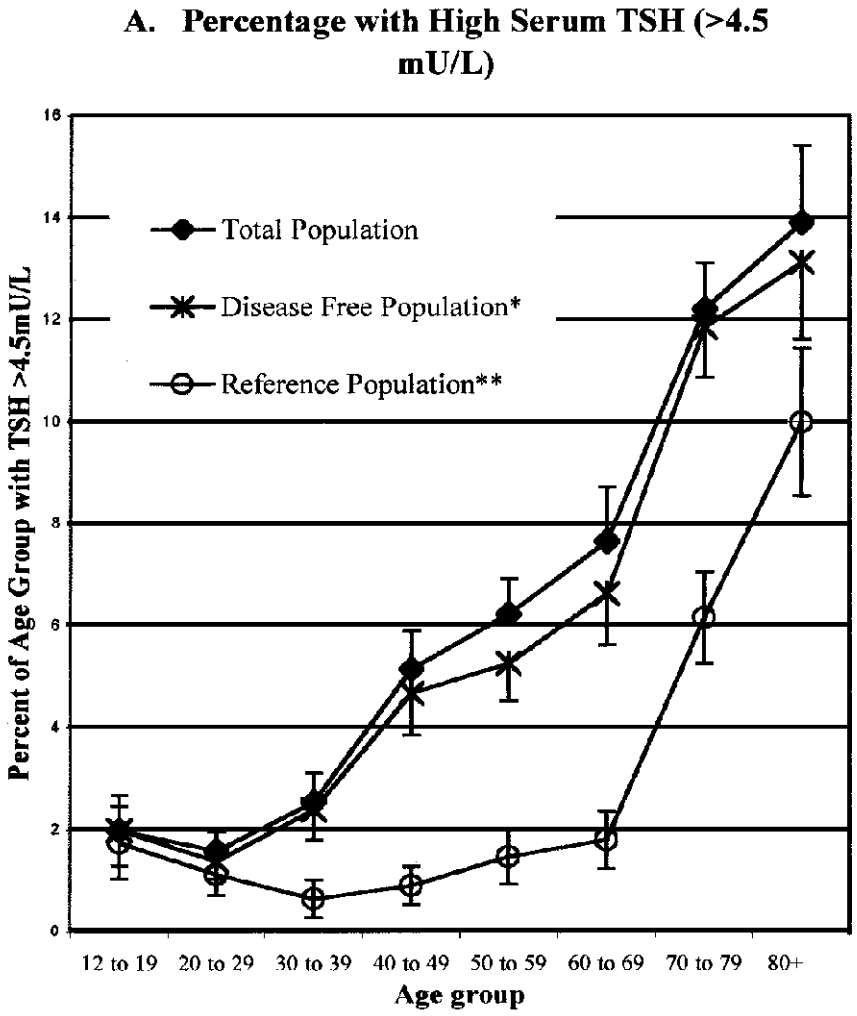
Walsch et al., JCEM, 2010

Gemeinsames Auftreten

Seltene Erkrankungen (Addison, T1DM):
deutlich erhöhtes Risiko für andere AI Erkrankungen

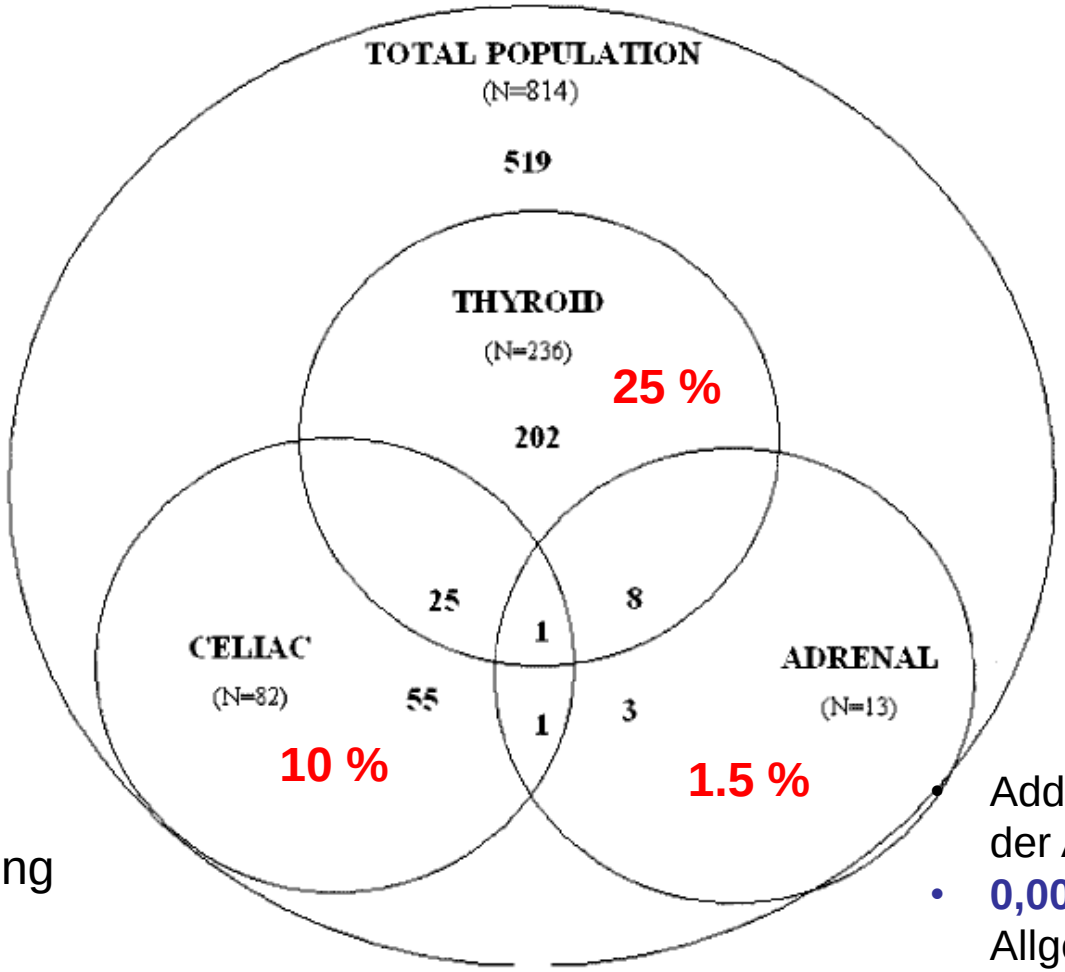
Häufige Erkrankung (AIT):
Auftreten einer anderen Autoimmunerkrankung nicht ganz so häufig

Epidemiologie - Hypothyreose



NHANES III, JCEM 87:489, 2002

Typ 1 Diabetes



Zöliakie: **1%** in der Allgemeinbevölkerung

- Addison tritt bei 30 % der AK pos. Pat. auf
- **0,005 %** in der Allgemeinbevölkerung

Barker et al, Diabetes Care 2005

Kinder mit AIT: T1DM-AK

	Children with autoimmune thyroiditis	Control subjects
n	236	949
Age (years)	10.9 ± 3.1	11.4 ± 3.2 (11–14)
Sex (female/male) (*n*)	186/50	438/511
Autoantibody positive [*n* (%)]	19 (8.05)	39 (4.11)+
Anti-GAD antibody positive [*n* (%)]	12* (5.09)	36 (3.79)†++
Anti-IA2 antibody positive [*n* (%)]	8* (3.39)	11 (1.16)†+++

Pilia et al, Diabetic Medicine 2011

Fall „ Compliance ?“

Anamnese

50 jährige Frau

Z.n. Schilddrüsen OP wegen M. Basedow vor 2 Jahren

Seither niedrige Kalziumwerte

Problem: Trotz regelmäßiger Einnahme von Thyroxin auf nüchternen Magen „klappt die Einstellung nicht“

40 kg (stabil) / 160 cm

RR: 95/60

SD-Palpation: unauffällig, Z.n. OP

Therapie + Befunde

Therapie:

L-Thyroxin 150 µg 1-0-0

Rocaltrol 0.25 1-0-0

Maxicalz 1000 1x1

TSH:	**17,1 µE/ml** (0,44-3,77)
Ca:	**2,02 mmol/l** (2,2-2,65)
PTH:	**40 pg/ml** (0,15-65)

Mögliche Probleme

?

- Compliance
- Resorptionsstörung

  - nicht nüchtern eingenommen (bekannte **Resorptions-verminderung durch: Calcium**, Cholestyramin, Sucralfat, Eisensulphat, Aluminium-hydroxid, Ballaststoffe)
  - anderes Problem

Befunde

- **Endomyseale Antikörper IgA: Pos**
- **Zöliakie durch Dünndarmbiopsie bestätigt**
- **Gliadinfreie Dät**

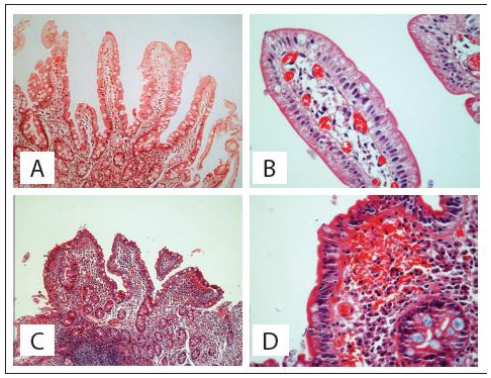
Verlauf

Datum	07.10.08	13.01.09	14.04.09
T4 ng/ml 58 - 124	98	133	144
TSH µU/ml 0.44 - 3.77	17,1	0,02	0,03
Therapie	T4: Steigerung von 160 auf 200 µg/d	T4: Reduktion auf 150 µg/d	T4: Reduktion auf 100 µg/d

Patienten mit AIT: Zöliakie

Population	EMA / TTG pos	Histolog NW	Zitat
Kinder, Türkei	7,9 %	3 von 5	Sari et al. Dig Dis Sci. 2009;
Iran	2,4 %	0,4%	Mehrdad et al. J Thyroid Res. 2012
Niederlande	15 %	4,8 %	Hadithi et al. World J Gastroenterol. 2007
Italy	27,4 %		Iuorio Ret al. Minerva Endocrinol. 2007
Italy	1,5 %		Ch'ng et al. Clin Med Res. 2007
Brasilien	9,3 %	1 von 2	Ventura et al. Sao Paulo Med J. 2014

Prävalenz allgemein: 1%



Schwäche und Gewichtsabnahme

Eine 30-jährige Frau mit bekannter Autoimmunthyreoiditis klagt über Schwäche, Erbrechen und Gewichtsverlust.

Bei Aufnahme

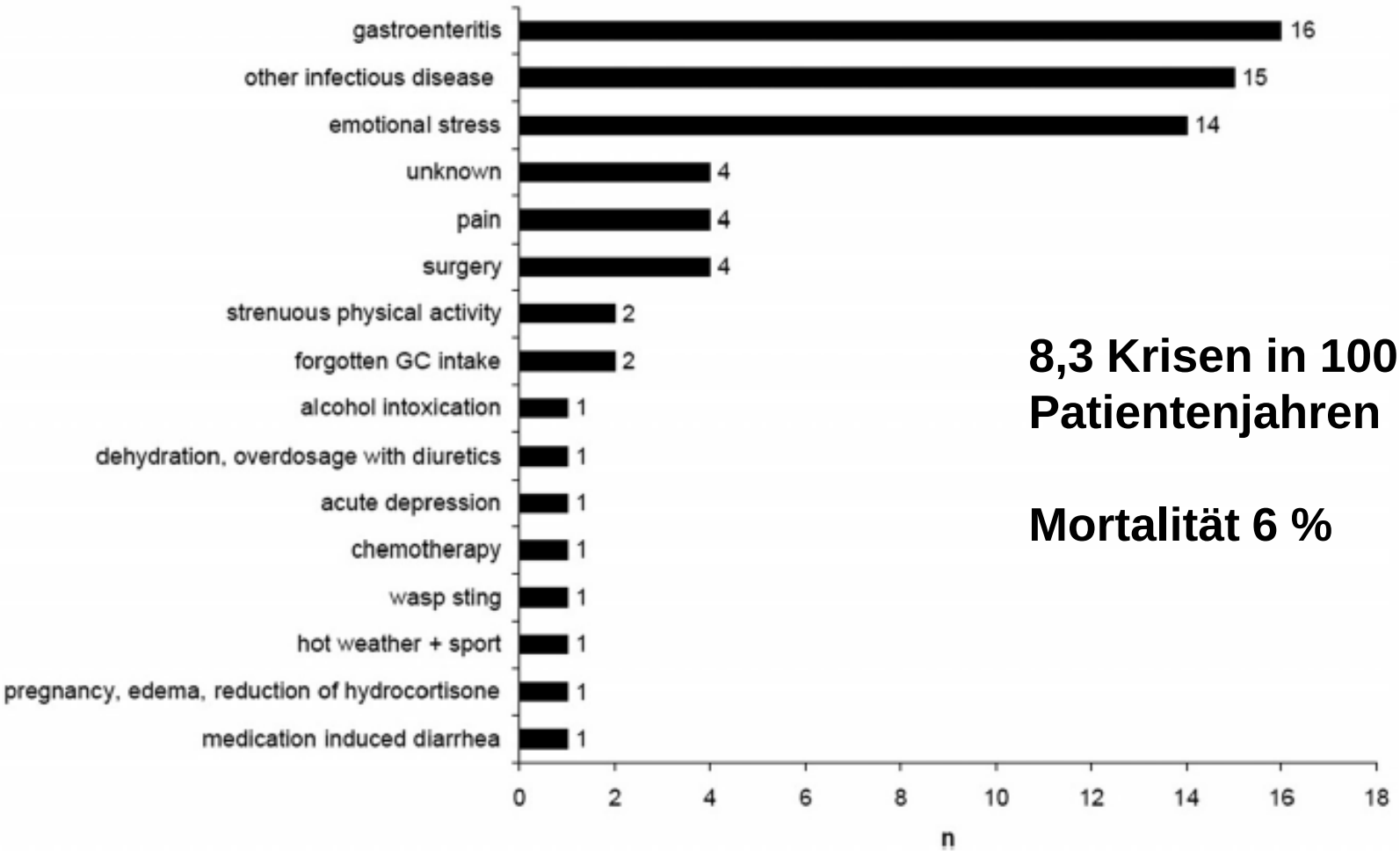
- Serum-Natrium: **114** mmol/l (Ref.: 136 - 146 mmol/l)
- Serum-Kalium: **6,3** mmol/l (Ref.: 3,5 – 5,1 mmol/l)
- Serum-Kreatinin: **1,56** mg/dl (Ref.: < 1,2 mg/dl)
- Blutdruck: **80/60** mmHg
- Blutglukose: 80 mg/dl

Cortisol morgens: 2,1 µg/dl (Ref.: 9,4 – 23,9)

ACTH: 1699 pg/ml (Ref.: < 46 pg/ml)

DHEAS: 0,4 µg/ml (Ref.: 2,11-4,92)

Adrenale Krise



8,3 Krisen in 100 Patientenjahren

Mortalität 6 %

Figure 1. Precipitating factors of adrenal crisis in 46 patients during a prospective follow-up analysis. Multiple answers were possible.

Hahner et al., JCEM 2015

Nebennierenkrise

1-3 L 0.9 % NaCl (Ringer Laktat, Elomel) in 24h,

Glukose bei Hypoglykämie

100 mg Hydrokortison (Hydrokortone®) i.v. (danach 50 mg 2-3 mal pro Tag)

IMPORTANT

MEDICAL INFORMATION

THIS PATIENT NEEDS DAILY STEROID REPLACEMENT THERAPY

In case of serious illness, trauma, vomiting or diarrhoea,
Hydrocortisone 100mg iv/im or equivalent glucocorticoid doses and iv saline infusion
must be administered without delay to avoid life-threatening adrenal crisis
For further info see:
www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php

WICHTIGE

ÄRZTLICHE INFORMATION

DIESER PATIENT BRAUCHT TÄGLICHE STEROID-ERSATZTHERAPIE

Im Falle einer schweren Erkrankung, Unfalles, Erbrechen oder Durchfall,
müssen **sofort Hydrocortison 100mg oder ein anderes Glucocorticoid iv/im und physiologische Kochsalzinfusionen verabreicht werden, um eine lebensbedrohliche Nebennieren-Krise zu vermeiden**
Für weitere Infos:
www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php

Adrenale Krise

Homepage DGE

Hydrocortison-Notfall-Set

Bei drohendem Cortisolmangel zur Prävention von Addison- Krisen: Infektionserkrankungen (z. B. Magen-Darm-Infekt), Unfälle!!

1.

- Entnehmen Sie die Spritze und die Kanüle aus dem Papier.
- Am schnellsten geht das, indem Sie beides durch das Papier drücken.
- Stecken Sie die Kanüle auf die Spritze.
- Bitte lassen Sie dabei die Schutzkappe auf der Kanüle.
- Legen Sie die vorbereitete Spritze zur Seite.

2.

- Stellen Sie die Hydrocortisonampulle aufrecht auf eine feste Unterlage.
- Drücken Sie kräftig mit dem Daumen auf die gelbe Plastikkappe, damit das Lösungsmittel in die untere Kammer der Ampulle zur Trocken-substanz gelangt.

3.

- Die Ampulle leicht schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
- Es muss eine klare Lösung entstehen!

4.

- Entfernen Sie die kleine gelbe Schutzkappe aus der Mitte der gelben Plastikabdeckung.

5.

- Nehmen Sie die vorbereitete Spritze zur Hand.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Kanüle.
- Stechen Sie die Kanüle senkrecht durch den Gummistopfen.

6.

Drehen Sie die Ampulle um.

- Ziehen Sie den gesamten Inhalt der Ampulle in die Spritze auf.
- Achten Sie dabei darauf, dass sich die Spitze der Kanüle immer in der Flüssigkeit befindet. Ziehen Sie ggf. die Kanüle etwas zurück.
- Es ist normal, dass ein kleiner Rest Flüssigkeit in der Ampulle verbleibt.

7.

- Ziehen Sie die Kanüle von der Spritze. Setzen Sie jetzt die kleinere Kanüle auf die Spritze und entfernen Sie die Schutzkappe.
- Halten Sie die Spritze senkrecht nach oben und klopfen Sie leicht gegen die Spritze, damit eventuell in der Spritze befindliche Luft nach oben gelangt.
- Drücken Sie nun vorsichtig auf den Stempel der Spritze, bis aus der Kanüle ein Tropfen mit Flüssigkeit austritt.

8.

- Die beste Injektionsstelle ist die Mitte der Außenseite Ihres Oberschenkels.
- Straffen Sie die Haut mit Ihrer nicht-dominanten Hand und halten Sie die Spritze mit der anderen Hand im 90°-Winkel zu Ihrer Hautoberfläche.
- Stechen Sie die Nadel komplett in die Haut und drücken sie den Stempel der Spritze vorsichtig nach unten, bis der gesamte Inhalt der Spritze injiziert ist.
- Ziehen Sie die Spritze aus der Haut und drücken mit einem sauberen Tuch auf die Injektionsstelle.
- Entsorgen Sie die benutzte Kanüle in einem durchstich-sicheren Gefäß (z. B. Schraubglas).

Bestandteile des Notfall-Sets:
-1 Ampulle Hydrocortison 100 mg
-1 Einwegspritze 2 ml
-1 Kanüle Ø 0,90 x 50 mm 18 G x 1 ½ (zum Aufziehen – gelb)
-1 Kanüle Ø 0,40 x 12 mm 27 G x ½ (zum Spritzen – grau)

Nach Injektion in einer Klinik vorstellig werden!!!

Herausgeber/Autoren: ©
-Kathrin Zopf
-Christiane Friedrich
-PD Dr. Marcus Quinkler
(Klin. Endokrinologie; Charité Campus Mitte, Berlin)

Schloss Seggau

Version: November 2012

Glukokortikoide

	Äquivalent-dosis (mg)	Rel. anti-inflamm. Wirkung	rel. Mineralokortikoid-Wirkung	Wirkdauer (h)	HWZ (h)
Cortisol = Hydrocortison (Hydrocortone®)	**25**	1	1	8-12	1.5
Prednisolon (Solu Dacortin®, Aprednisolon) Methylprednisolon (Urbason®) Triamcinolon (Volon®)	**5**	4	0.8	12 - 36	1
Fludrocortison (Astonin H®)	-	10	125	12 - 36	
Dexamethason (Fortecortin®)	**1**	30	0	36 - 72	4

Induktion von Autoimmunität

Interferon alpha

- 10-20 % Auftreten von SD – Antikörpern
- meist latente Hypothyreose ~ 10 %
- gelegentlich destruktive Thyreoiditis mit passagerer Hyperthyreose

Barbesino, Thyroid 20:763, 2010

Interferon alpha

Einteilung	
Autoimmun	
	SD Antikörper
	Hashimoto
	Basedow
Nicht-Autoimmun	
	Destruktive Thyreoiditis
	Hypothyreose

Mandac et al., Hepatology 43:661, 2006

Induktion von Autoimmunität

Ipilimumab

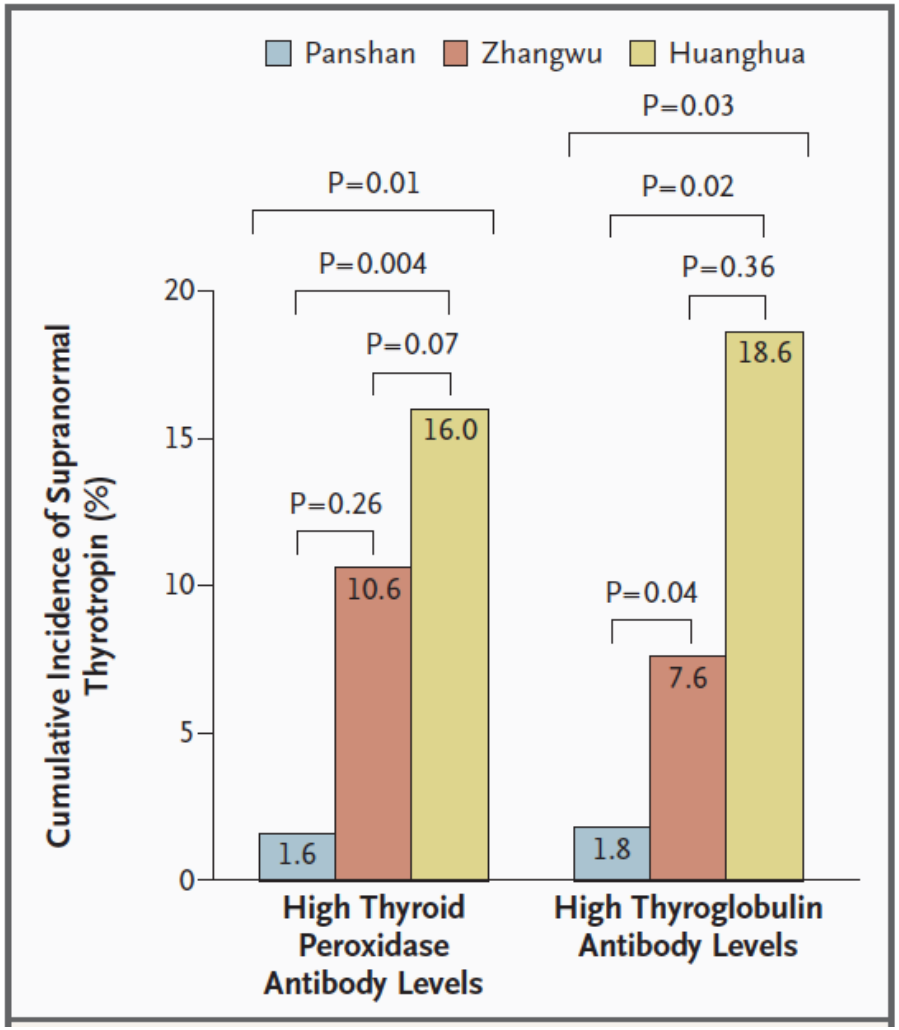
anti -cytotoxic-T-lymphocyte antigen-4 receptor (CTLA4) – AB

- Hypophysitis (bis 17% - dosisabhängig)
  - z.T. permanente HVL-Insuffizienz
- Thyreoiditis (0-4 %)
  - Hypo- oder transiente Hyperthreose
- Primäre Nebenniereninsuffizienz (0.3 – 1.5 %)

Corsello et al., JCEM 98:1361, 2013

Jod

Jod im Harn: 84 243 651 µg/l

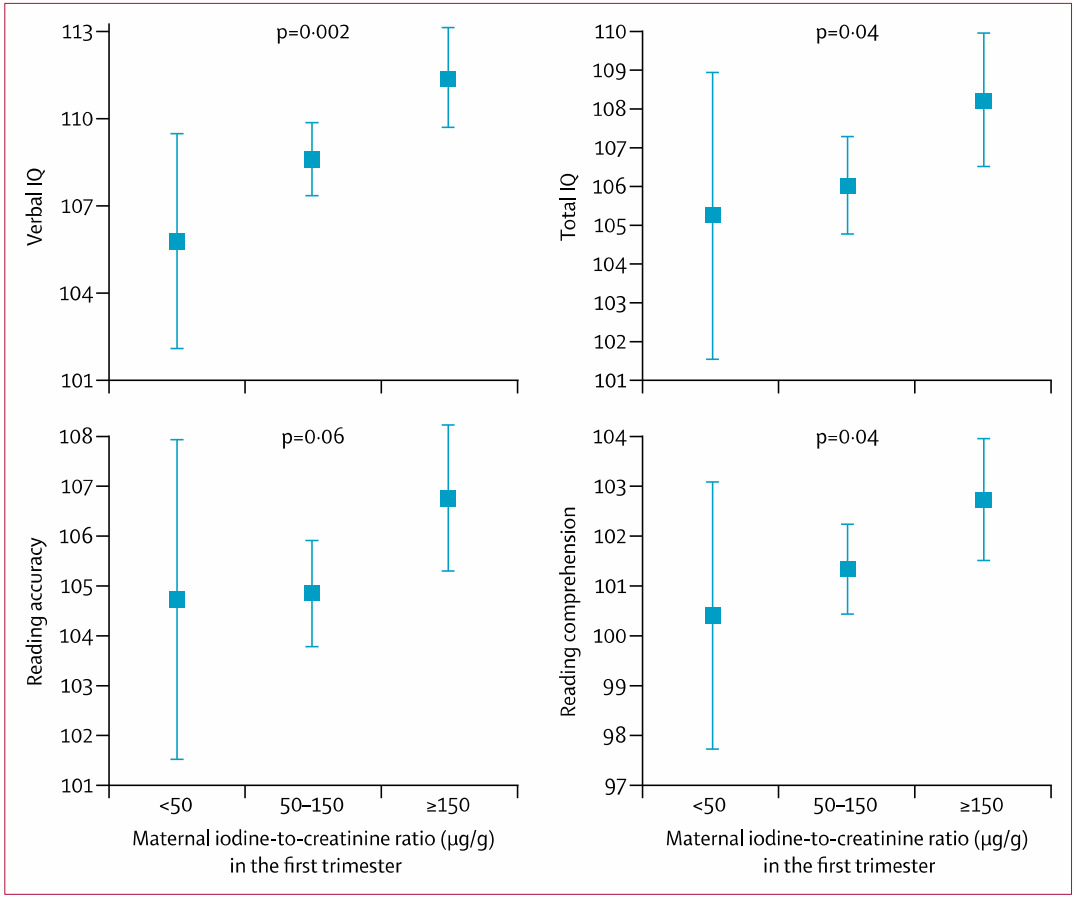


Teng et al., NEJM, 2006

IQ - Jod in der Schwangerschaft

median UIC (µg/L)	iodine intake	%
0-49	insufficient	21.5
50-99	insufficient	40.2
100-149	insufficient	19.5
150-249	adequate	13.8
250-499	more than adequate	2.8
≥ 500	excessive	2.0

Daten aus Wien: 246 schwangere Frauen



Daten aus Großbritannien: 1040 schwangere Frauen

Lindorfer&Gessl, Eur. J. Clin. Nutrition

Barth et al., Lancet 2013

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Univ.Klinik für Innere Medizin III
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Vielen Dank !

Empfehlungen für NNR Ersatz-Therapie

Medizinischer / chirurgischer Stress	Kortikosteroid-Dosierung
Leicht	
Leistenhernien OP, Knie-OP	25 mg Hydrocortison oder 5 mg Methylprednisolon I.V. lediglich am Eingriffstag (sowie 8 h nach OP[2]) Bei längerem Eingriff (>4 bis 6 Stunden), zusätzliche Glukokortikoid-Dosis während des Eingriffs[2]
Koloskopie	
Leichte fieberhafte Erkrankung	
Leicht–mittelgradig Übelkeit/Erbrechen	
Gastroenteritis	
Mittelgradig	
Offene Cholezystektomie	50–75 mg Hydrocortison oder 20–30 mg Methylprednisolon I.V. am Eingriffstag Rasch zur normalen Dosis reduzieren (über die nächsten 1–2 Tage) 25-50 mg HC alle 8 h I.V. für 1-2 Tage[2]
Hemikolektomie, Hüft-TEP, WS-OP	
Schwerere fieberhafte Erkrankung	
Pneumonie	
Schwere Gastroenteritis	
Schwer	
Schwere kardiothorakale OP	100–150 mg Hydrocortison oder 20–30 mg Methylprednisolon I.V. am Eingriffstag Rasch zur normalen Dosis reduzieren (über die nächsten 1–2 Tage) 50-100 mg HC alle 8 h I.V. für 2-3 Tage[2] Falls Pat. hypotensiv bleibt oder Verschlechterung im Verlauf maximale Stressdosis (100 mg HC alle 8 h)[2]
Whipple OP, Darmperforation	
Leberresektion, totale Kolektomie	
Pankreatitis	
Kritisch krank	
Sepsis-induzierte Hypotonie oder Schock	50–100 mg Hydrocortison I.V. alle 6–8 h oder 0.18 mg/kg / h kontinuierlich und 50 μg_6/d Fludrocortison bis Schock vorbei; kann mehrere Tage bis 1 Woche oder länger dauern dann langsam reduzieren (anhand Vitalzeichen und Serum-Natrium)

1 Coursin DB, Wood KE: Corticosteriod supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 287(2):236, 2002; 2 Marik Paul E et al. "Chapter 79. Adrenocortical Insufficiency" Principles of Critical Care, 3e; http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2295669.

Adrenale Krise

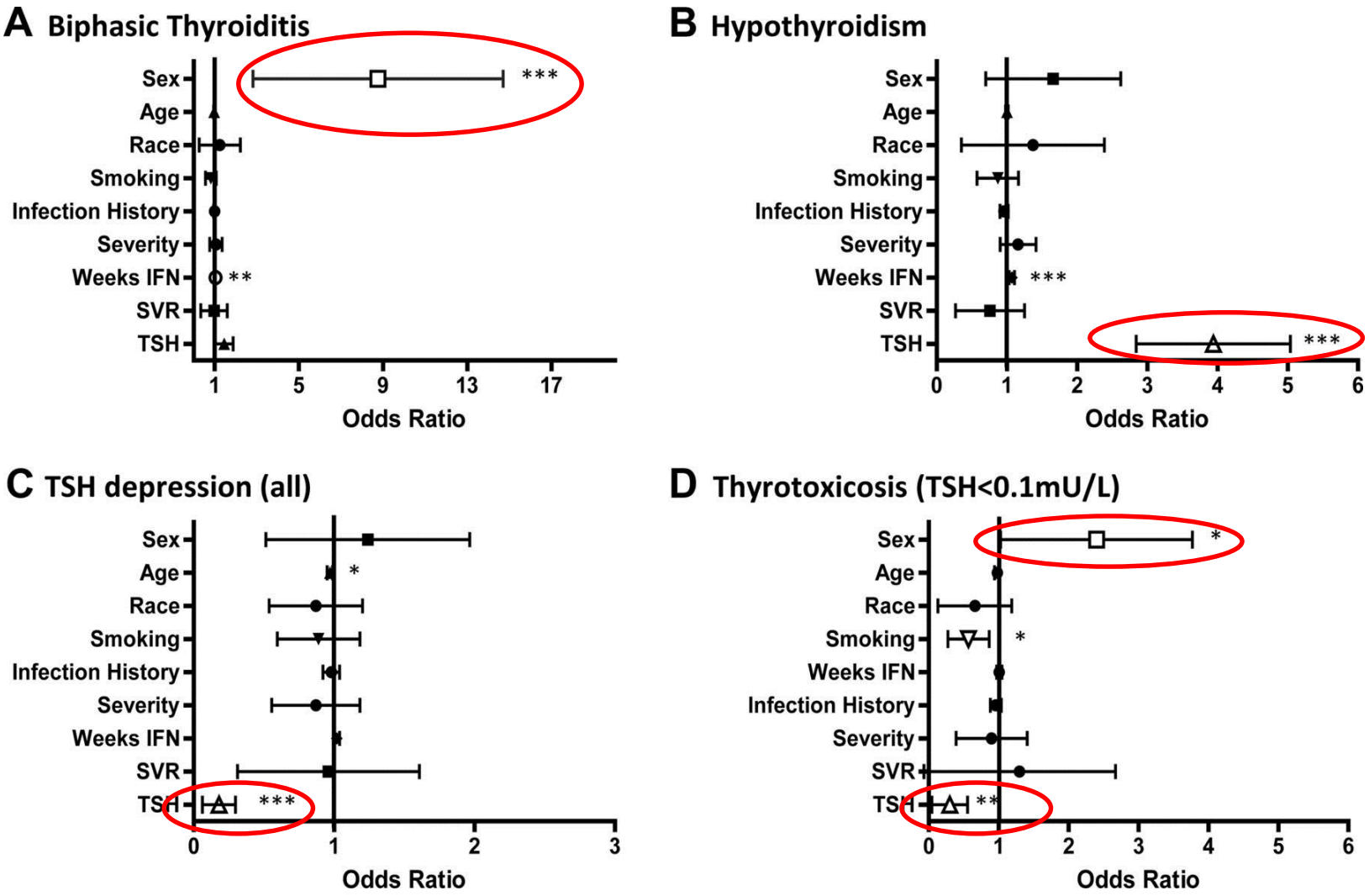
Maßnahmen im Urlaub ohne ärztliche Hilfe:

- **10 Tabletten in Wasser auflösen => schluckweise trinken**
- **„Cortison-Zäpfchen“ (z. B. Rectodelt 100 mg)**
- **„Cortison-Spritzen“ (z. B.100 mg HC oder 50mg Solu-Decortin) selbst in den Muskel injizieren**

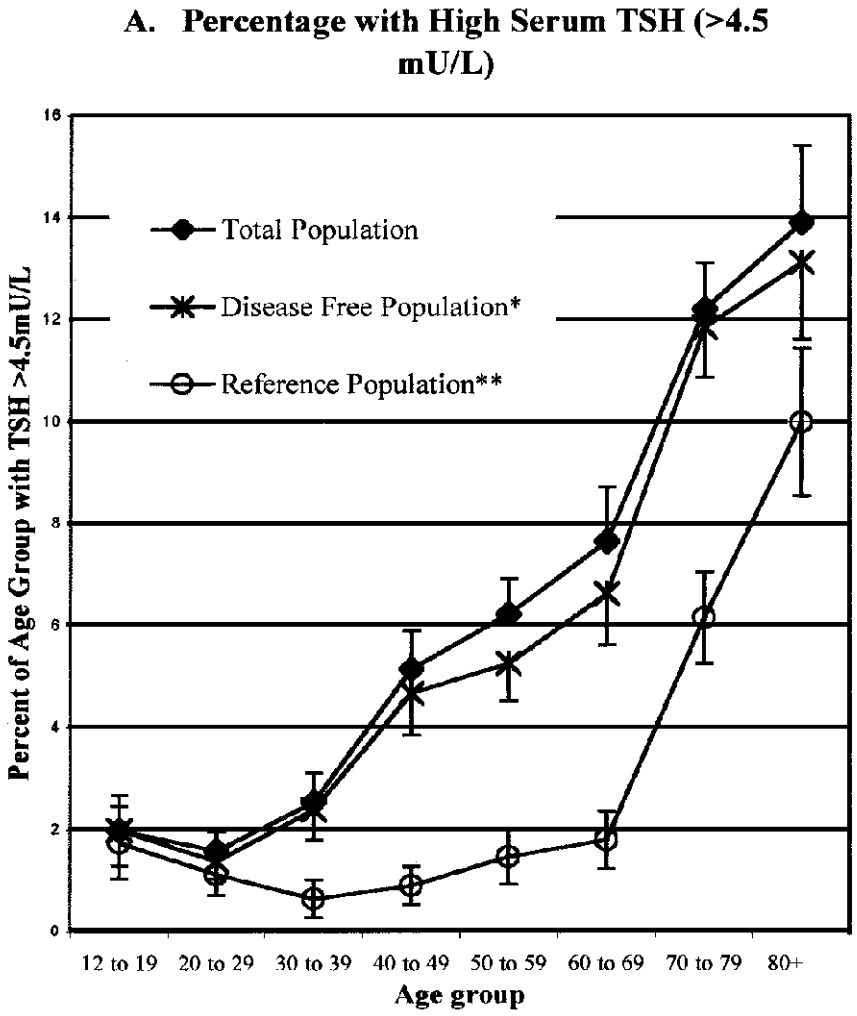
CAVE: GASTROENTERISIS – PARENTERALE VERABREICHUNG

nach S. Hahner, Homepage DGE

SD-Probleme und peg-IFNα Therapie
OR für Risikofaktoren für Funktionsstörungen



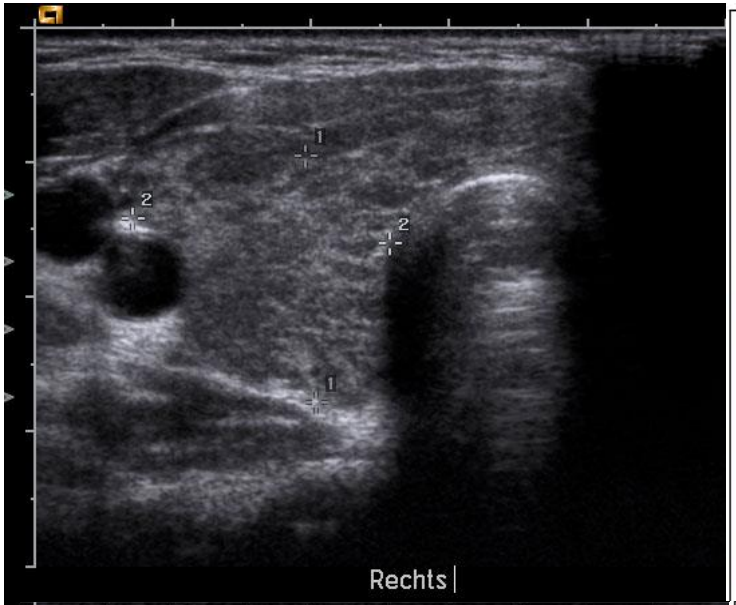
Epidemiologie - Hypothyreose

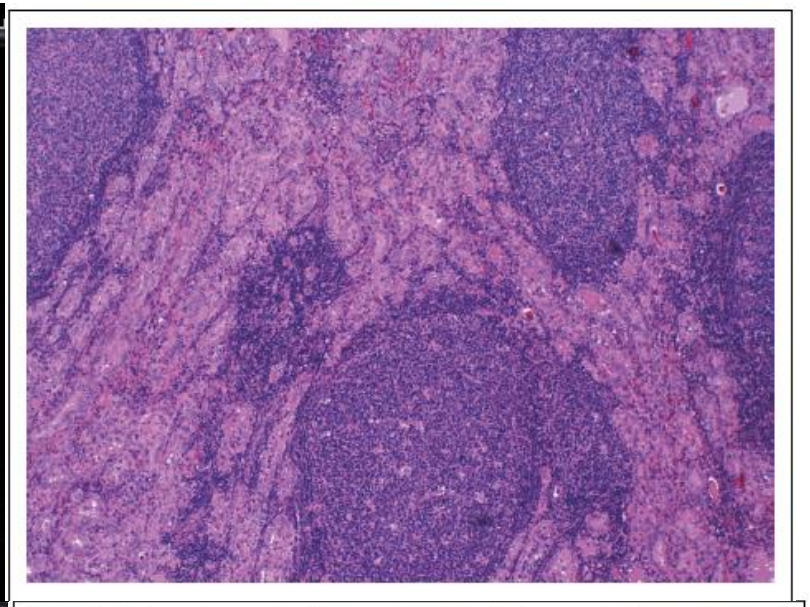


NHANES III, JCEM 87:489, 2002

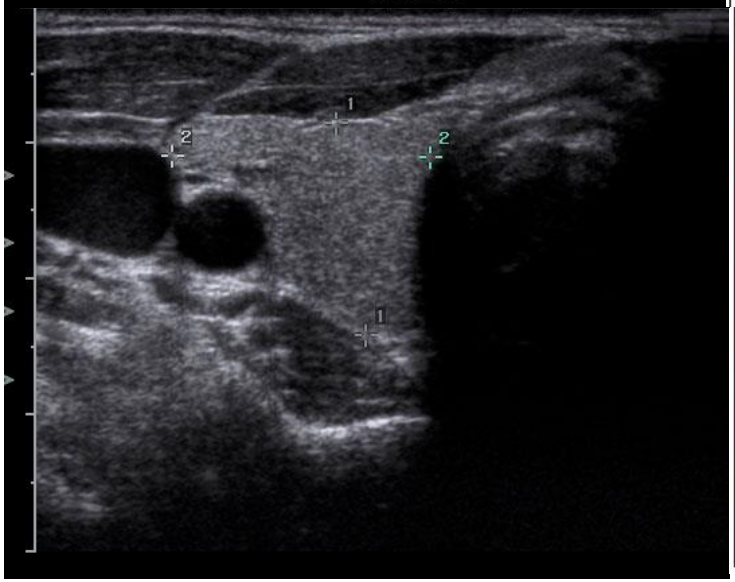
Autoimmunthyreoiditis

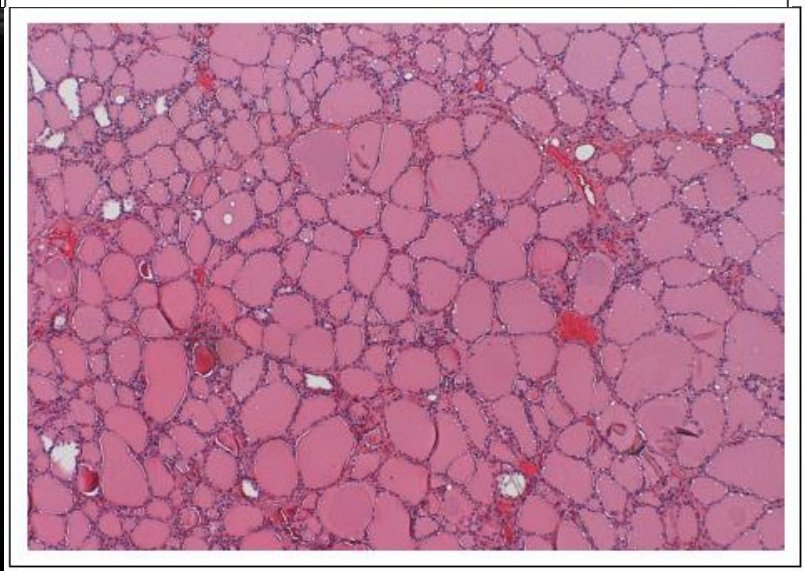
AIT:



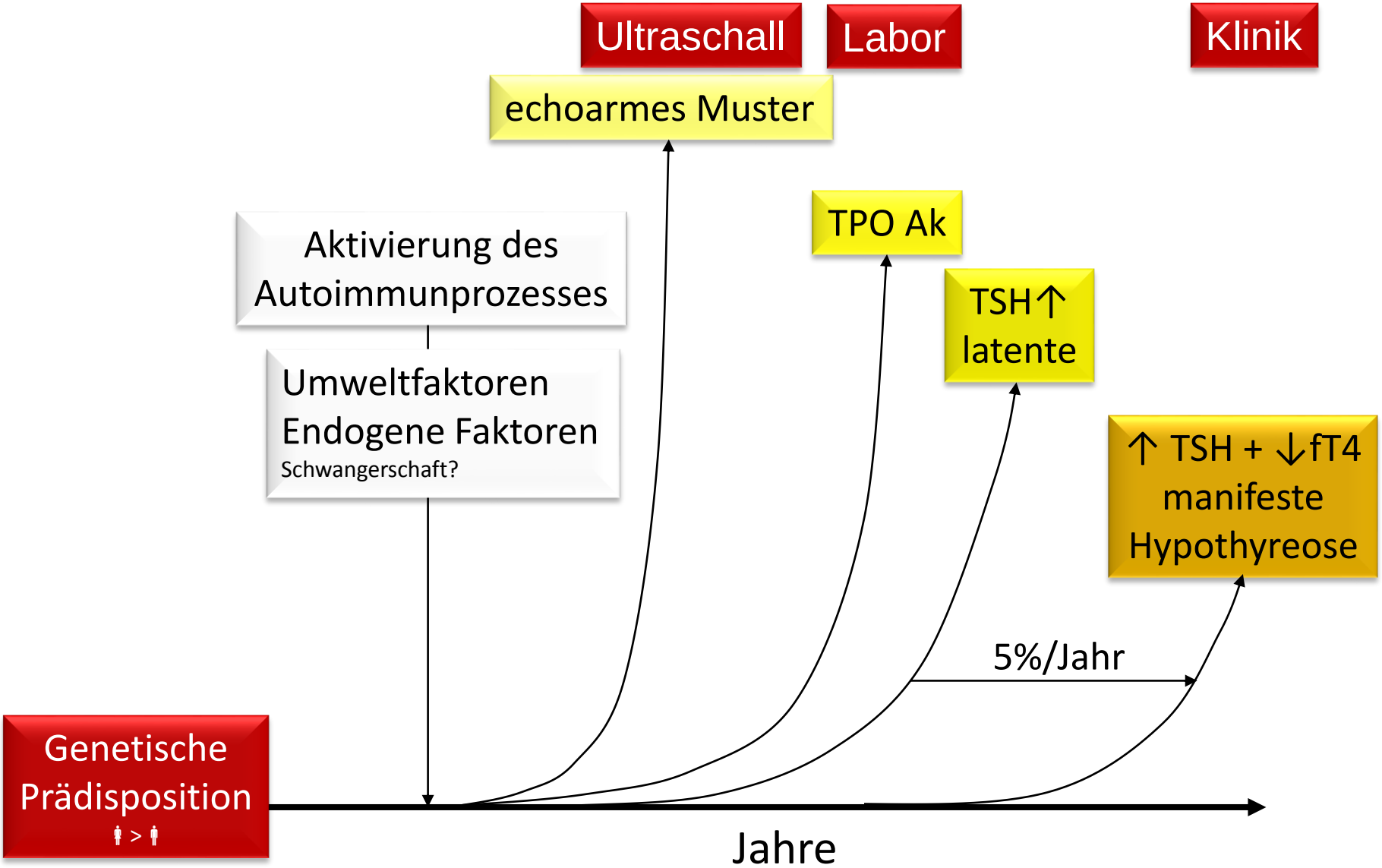


Normal:

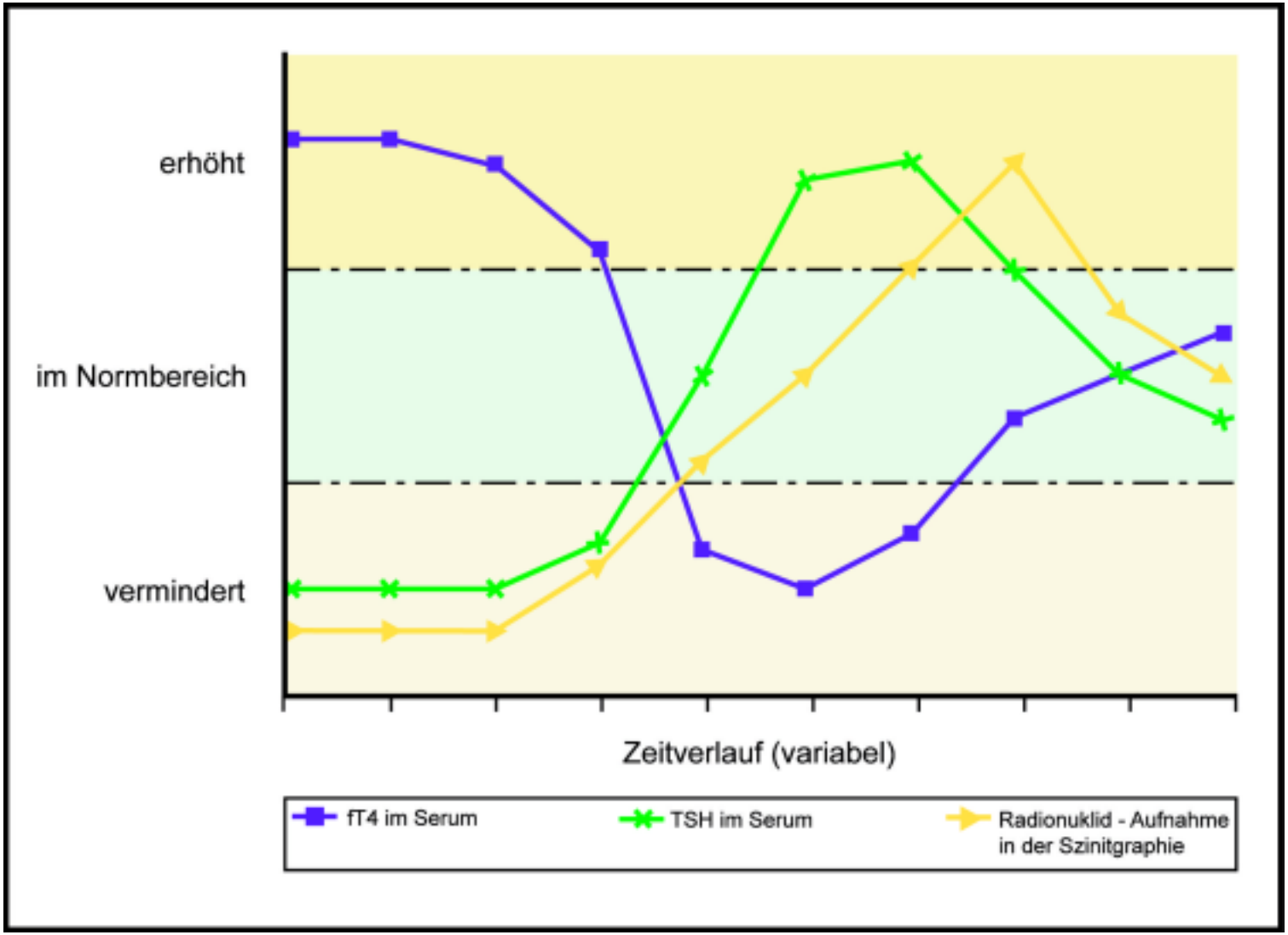




Autoimmunthyreoiditis (AIT)
eine dynamische Entwicklung

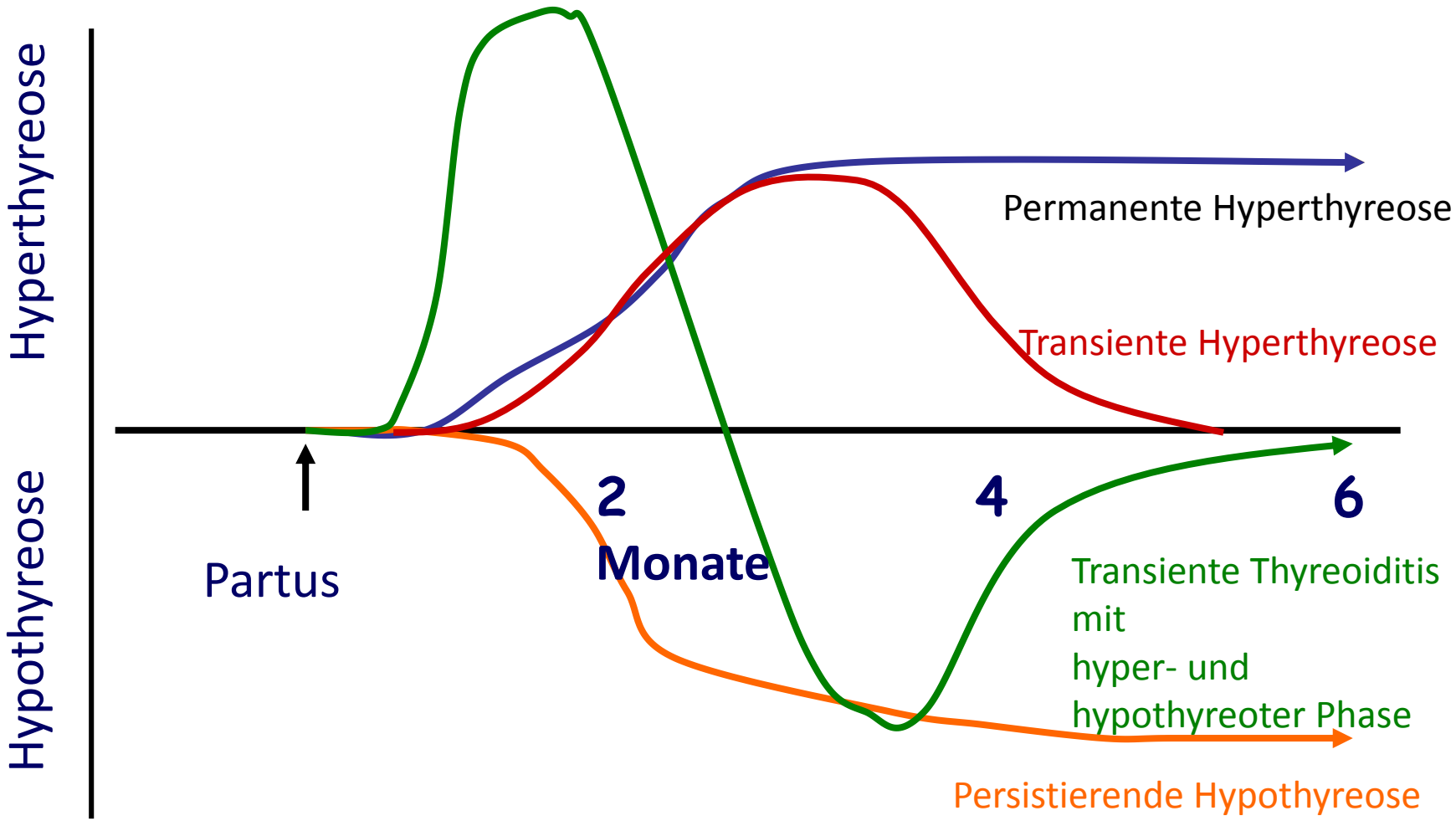


Thyreoiditis = akuter Schub einer AIT



aus: Zettinig, Buchinger. Schilddrüse - kurz und bündig. 3. Auflage 2014

Post-partum Thyreoiditis
Klinik und Verlauf

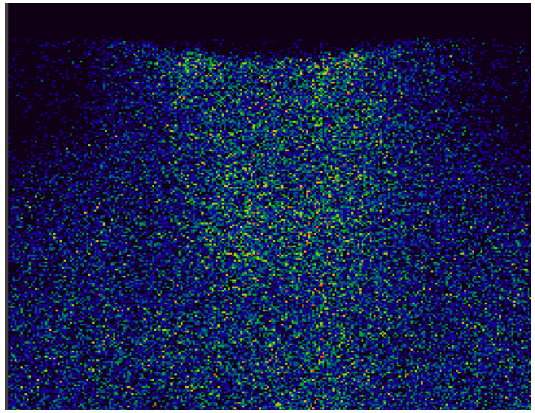


1/3 aller Frauen mit T1 DM bekommen eine PPT
Alvarez-Marfany et al. JCEM 1994

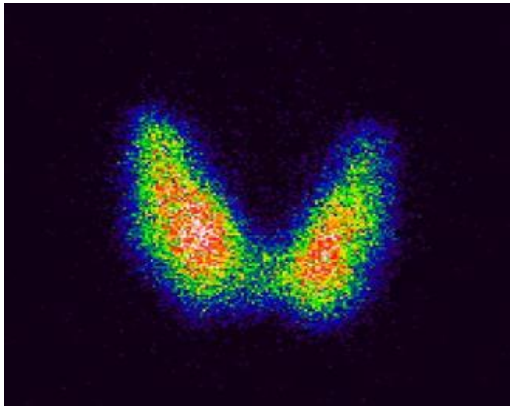
Amino und Miyai 1983

Thyreoiditis

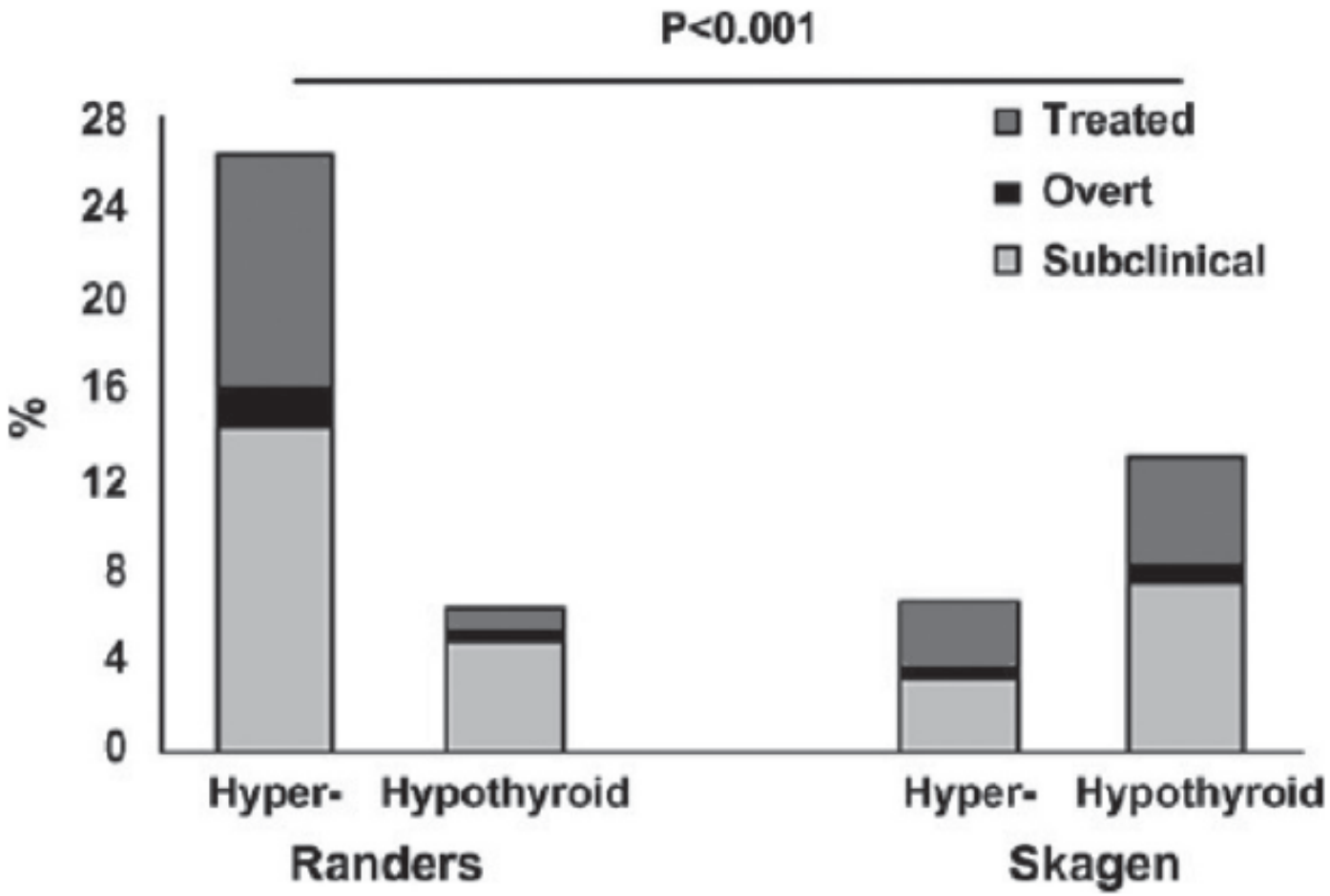
Thyreoiditis



M. Basedow



Jod



Jod im Harn: **55 µg/l** **160 µg/l**

Lauerberg et al., Hormones, 2013