

Schilddrüse und Haut

Georg Zettinig

Univ. Klinik für Nuklearmedizin
Wien



Erkrankungen der Schilddrüse

Gestörte
Funktion



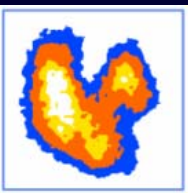
Gestörte
Morphologie/Struktur



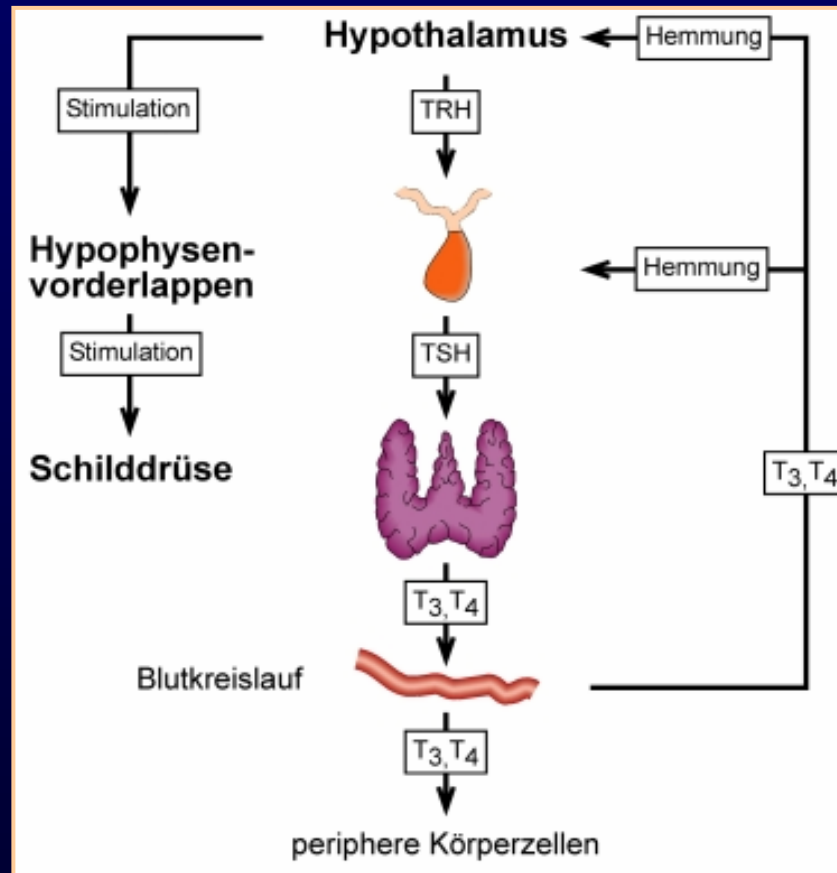
DIAGNOSE
der zugrundeliegenden Erkrankung



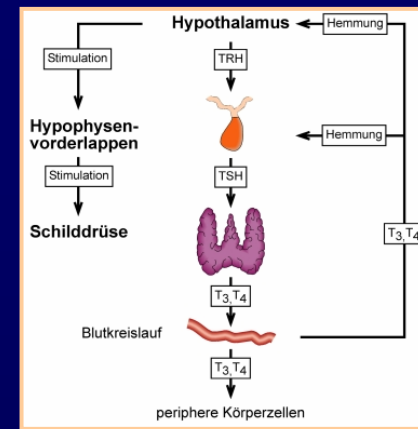
Therapie



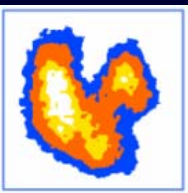
Hypothalamisch hypophysärer Regelkreis



Schilddrüsenfunktion



- TSH ist der sensitivste Parameter für eine Schilddrüsenfunktionsstörung
- Ein normales TSH schließt beim Screening eine Schilddrüsenfunktionsstörung praktisch aus
- TSH hinkt den freien Hormonen bis zu Wochen hinterher



Schilddrüsenfunktion - Definitionen

TSH vermindert, fT4 und fT3 noch normal

Latente Hyperthyreose

TSH vermindert, fT3 und meist auch fT4 erhöht

Manifeste Hyperthyreose

TSH erhöht, fT4 und fT3 noch normal

Latente Hypothyreose

TSH erhöht, fT4 und in Folge auch fT3 vermindert

Manifeste Hypothyreose



Erkrankungen der Schilddrüse

Gestörte
Funktion

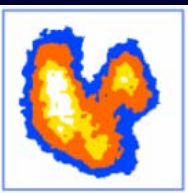
Gestörte
Morphologie/Struktur



DIAGNOSE
der zugrundeliegenden Erkrankung



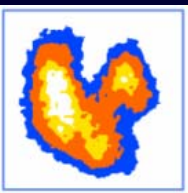
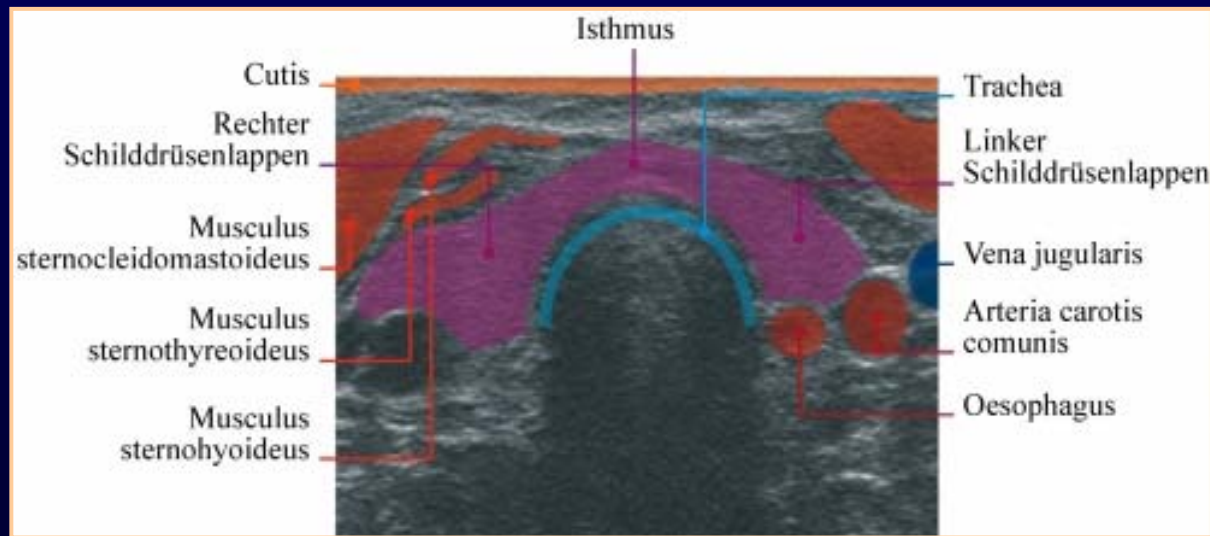
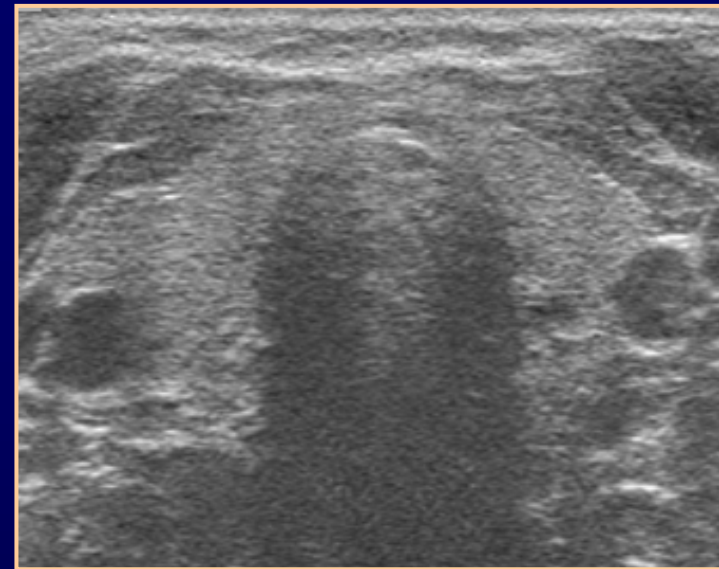
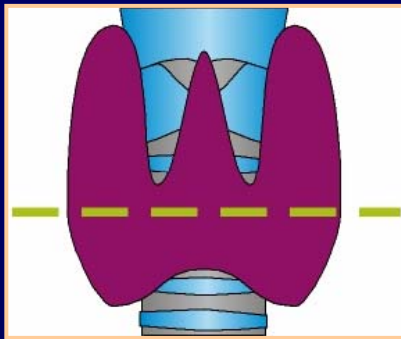
Therapie

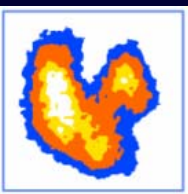
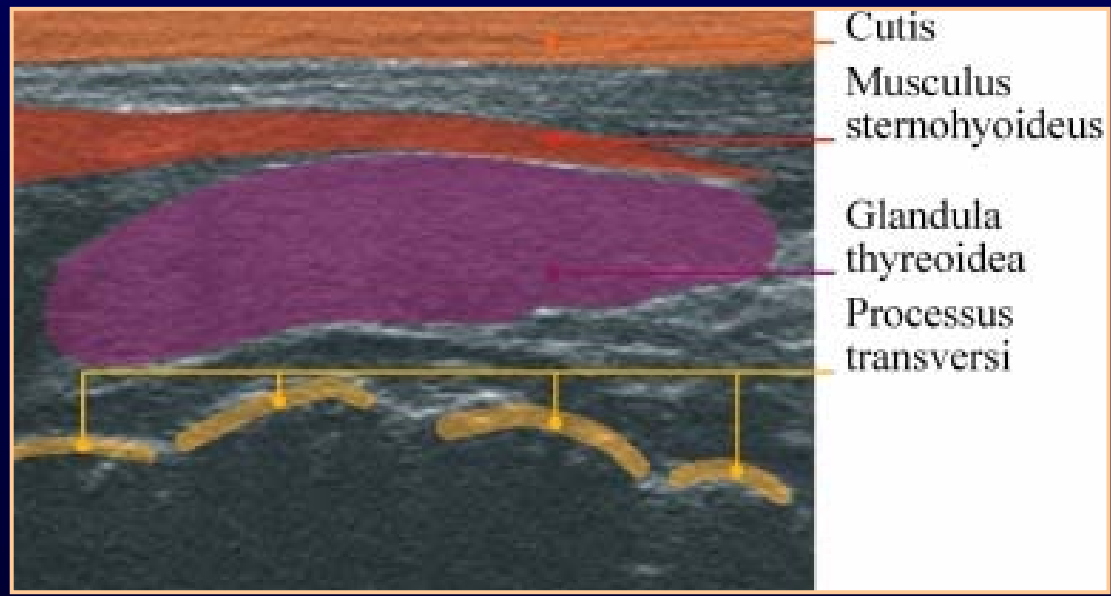
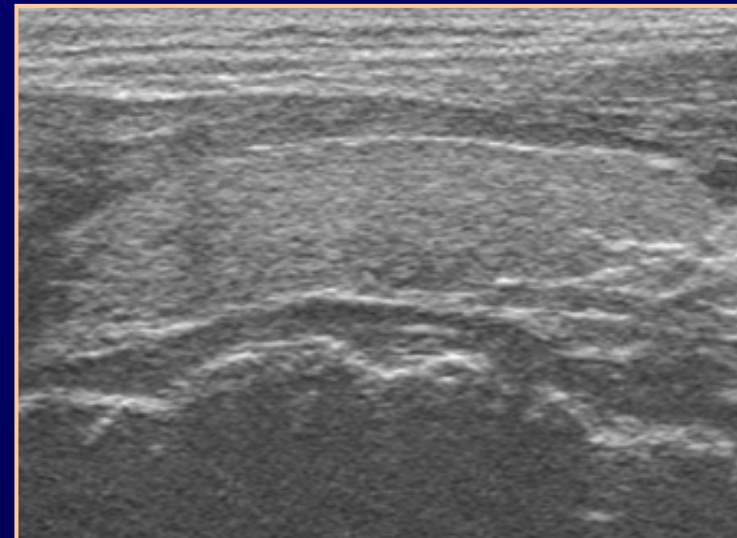
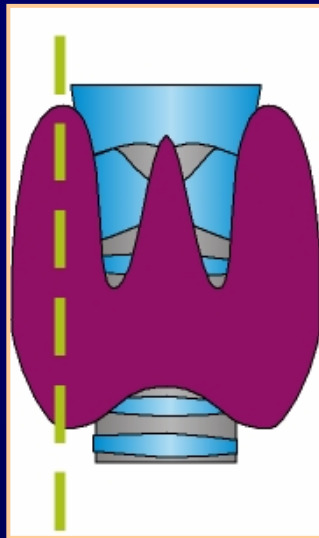


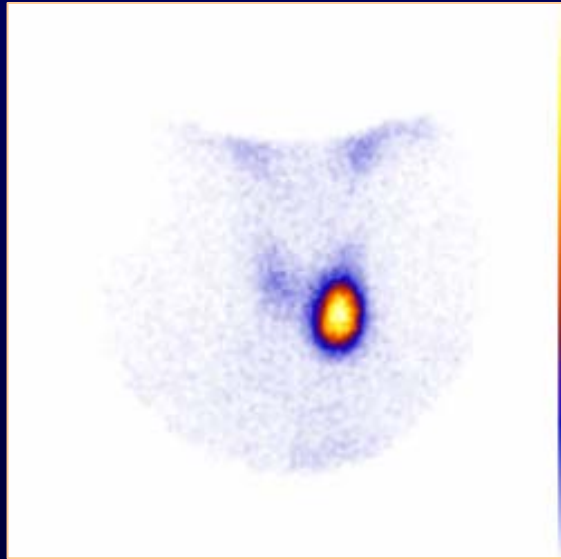
Schilddrüsen-Morphologie

- Screeningmethode: Sonographie
 - Gesamtvolumen
 - Herdbefunde (Knoten, Zysten)
 - Echostruktur (Autoimmunerkrankung)
 - Durchblutung
 - Lymphknoten, Nebenschilddrüsen
- Schallfrequenz mindestens 7.5 MHz









Erkrankungen der Schilddrüse

Gestörte
Funktion

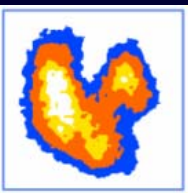
Gestörte
Morphologie/Struktur



DIAGNOSE
der zugrundeliegenden Erkrankung



Therapie

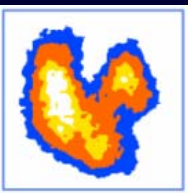


Schilddrüsenerkrankungen

- Struma diffusa
- Struma nodosa
- "Kalter" Knoten
- Funktionelle Autonomie ("heisser" Knoten)
- Karzinom
- Morbus Basedow
- Tyroiditis
 - chronische Immunthyreoiditis
 - subakute Thyreoiditis De Quervain
 - medikamentös (Amiodaron, Interferon)



Schilddrüse und Haut





Pap. SD Karzinom

LK Metastasen



Schilddrüse und Haut

- Wechselwirkung zwischen gestörter Schilddrüsenfunktion und Haut
- Nebenwirkungen der Thyreostatika
- Extrathyreoid. Manifest. bei Immunthyreopathie
- Polyglanduläre Autoimmunsyndrome



Schilddrüse und Haut

- Wechselwirkung zwischen gestörter Schilddrüsenfunktion und Haut
- Nebenwirkungen der Thyreostatika
- Extrathyreoid. Manifest. bei Immunthyreopathie
- Polyglanduläre Autoimmunsyndrome



Hypothyreose

- Latente (subklinische) Hypothyreose:
 - TSH erhöht, fT4, fT3 noch normal
- Manifeste Hypothyreose:
 - TSH erhöht, fT4, fT3 vermindert



Wichtige Symptome der Hypothyreose

- Körperliche & geistige Leistungsminderung
- Antriebsmangel, Trägheit, Müdigkeit
- Pastöses Gesicht, enge Lidspalten
- Frieren, Kälteintoleranz
- Kühle trockene schuppene Haut
- Gewichtszunahme
- Obstipation
- Rauhe Stimme („Telefondiagnose“)
- Bradycardie
- Menstruationsstörungen, Libidoverlust, Infertilität



Kongenitale Hypothyreose



Myxödem

- Kühle Haut, gespannt, wächsern, verdickt, blass
- Trocken, rauh, schuppig
- Aufgedunsen, geschwollen
- Vor allem Gesicht, Augenlider, Füße
- Lässt sich nicht zu einer bleibenden Delle eindrücken
- Mixtur aus sauren Mucopolysacchariden, Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat, produziert und ausgeschüttet von Fibroblasten und/oder Mastzellen der Haut, die u.a. Natrium und Wasser binden



Haare

- Trocken, rauh, stumpf, nicht fettend, schwach
- Fällt vermehrt aus
- Haarwuchszyklus verlängert
- Haarwuchsphase verkürzt



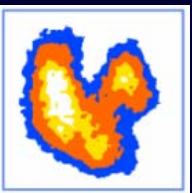
Nägel

- Dünn, brüchig, deformiert
- Verlangsamter Wuchs
- Längs- und Quersfurchen
- Abflachung der Nagelplatten



Hyperthyreose

- Latente (subklinische) Hyperthyreose
 - TSH vermindert, fT4, fT3 noch normal
- Manifeste Hyperthyreose:
 - TSH vermindert, fT4, fT3 erhöht



Wichtige Symptome der Hyperthyreose

- Gewichtsabnahme bei gutem Appetit
 - Warme, heiße oft feuchte Hände
 - Wärmeintoleranz; Schwitzen, Durst
 - Dauertachycardie (auch nachts im Schlaf)
 - Arrhythmie (Vorhofflimmern)
 - $>50\text{mmHg}$ RR Amplitude
 - Diffuses Schwirren über der Schilddrüse
 - Feinschlägiger Tremor
 - Nachlassen der geistigen und körperl. Leistungsfähigkeit
 - Gesteigerte Erregbarkeit
- Durchfälle oder zumindest mehrere Stuhlentleerungen /Tag



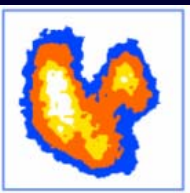
Haut und Hyperthyreose

- Warm, weich, feucht oder schweißig,
- Glatt und leicht rosig
- Dauerhaftes Schwitzen, da Körperkerntemperatur bei Hyperthyreose angehoben
- Juckreiz (10 Prozent), Nesselsucht,
- Lokalisierte Hautröte durch mechanische Reizung und lokale Rötung, z.B. im Gesicht oder der Handinnenfläche, oder generalisiertes Erythem



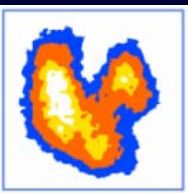
Haare

- Bis zu 40 Prozent der Hyperthyreose-Patientinnen beklagen Haarausfall.
- Haarwuchszyklus jedes Haarfollikels beschleunigt
- Die Haare wirken dünner und feiner. Eine Dauerwelle hält nicht so lange vor.
- Viele Einzelheiten der biochemischen Vorgänge sind weiter ungeklärt.



Nägel

- Glänzend, weicher, brüchiger
- Keratinisierende Nagelmatrix gestört
- Wachstum beschleunigt
- Longitudinale Rillen, zum Teil lösen sich die distalen (bereits nach vorn gewachsenen) Nagelanteile von der Weichteilunterlage (Onycholyse) an Fingern oder Zehen los, oft am vierten Finger und eher bei jüngeren Menschen



Schilddrüse und Haut

- Wechselwirkung zwischen gestörter Schilddrüsenfunktion und Haut
- **Nebenwirkungen der Thyreostatika**
- Extrathyreoid. Manifest. bei Immunthyreopathie
- Polyglanduläre Autoimmunsyndrome



Thyreostatika

- Thinoamid-Typ
 - Thiamazol (vormals Favistan, seit 9/2005 Thiamazol Sandoz)
 - Carbimazol (Carbistad)
- Propylthiouracil
 - Prothiucil



Thyreostatika

- Allergische Hautreaktionen
- Gastrointestinale Beschwerden
- Leberschädigung
- Blutbildveränderungen bis Agranulozytose



Schilddrüse und Haut

- Wechselwirkung zwischen gestörter Schilddrüsenfunktion und Haut
- Nebenwirkungen der Thyreostatika
- **Extrathyreoid. Manifest. bei Immunthyreopathie**
- Polyglanduläre Autoimmunsyndrome



Morbus Basedow

- Autoimmunerkrankung mit thyreoidalen und extrathyreoidalen Manifestationen
- Komplexes multifaktorielles Geschehen: Genetisch, Immunologisch, Umwelteinflüsse, psychosoziale Faktoren
- Produktion von Autoantikörpern gegen den TSH Rezeptor



Endokrine Orbitopathie

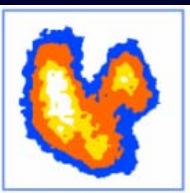
- Extrathyreoidale Manifestation des Mb. Basedow
- Pathogenese: TSH-Rezeptor-Antikörper
- Retrobulbär lymphozytäre Infiltration

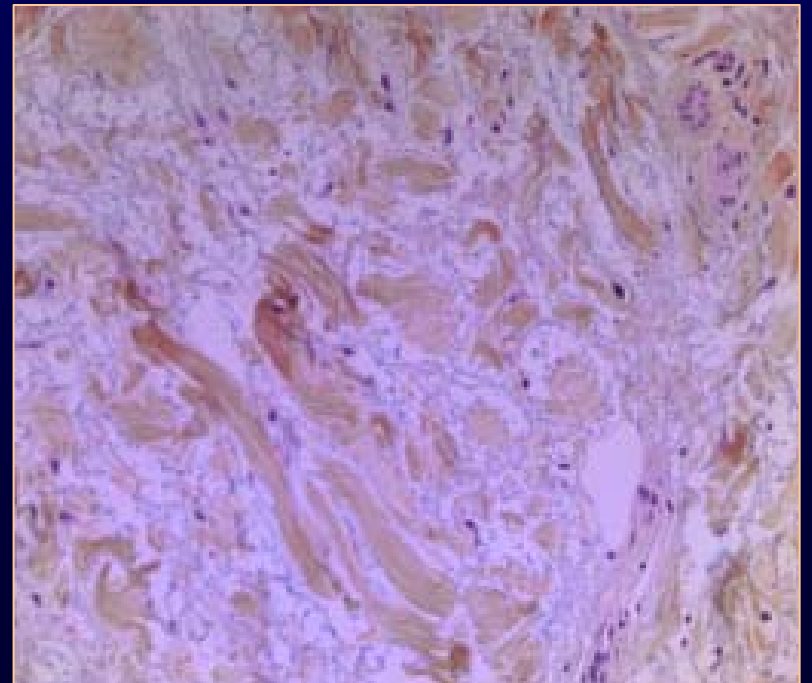


Prätibiales Myxödem

- Umschriebenen Anreicherung von Glycosaminoglycanen, vor allem Hyaluronsäure (90 Prozent vs. fünf Prozent in normaler Haut)
- Bildet infiltrative, knotig-fleischig imponierende, dunkelrote, selten nässende Schwellung
- Symmetrisch an Fußrücken und der Region vor dem Schienbein
- Ledrig-derber Tastbefund

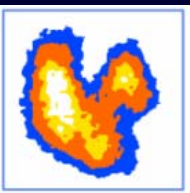
Übergang zu normaler Haut relativ scharf; Erhabenheit.





Akropachie

- Schmerzlose Schwellung der Weichteile im Finger- und Zehenbereich
- Keulenartiger Auftreibung der Endgelenke durch echte knöchernerne Neubildung mit knotiger Umwandlung des Knochenmarkraums
- Haut darüber oft dunkler und dicker
- Selten





Mb. Basedow

- Extrathyreoidale Manifestationen
- EMO Syndrom (Diamond Syndrom)
 - Endokrine Orbitopathie
 - prätibiales Myxödem
 - Osteoarthropathie



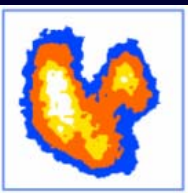
Schilddrüse und Haut

- Wechselwirkung zwischen gestörter Schilddrüsenfunktion und Haut
- Nebenwirkungen der Thyreostatika
- Extrathyreoid. Manifest. bei Immunthyreopathie
- **Polyglanduläre Autoimmunsyndrome**



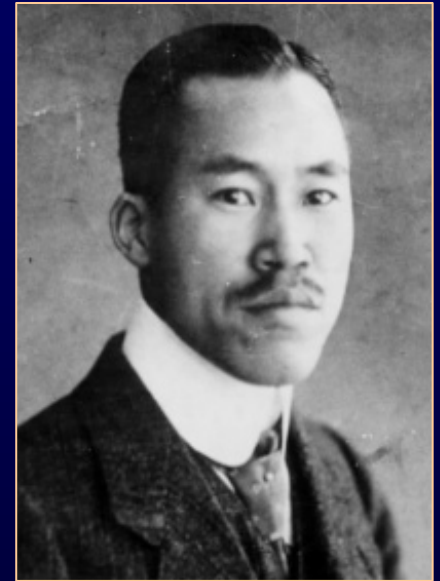
Morbus Basedow

- Autoimmunerkrankung mit thyreoidalen und extrathyreoidalen Manifestationen
- Komplexes multifaktorielles Geschehen: Genetisch, Immunologisch, Umwelteinflüsse, psychosoziale Faktoren
- Produktion von Autoantikörpern gegen den TSH Rezeptor



Chronische Immunthyreoiditis

- Ausgedehnte lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltration
- Spezifische Antikörper gegen SD-Peroxydase (TPO) und Tg vermitteln und unterhalten zytotoxische Autoimmunreaktion
- Hypertrophische Form - atrophe Form
- Funktionseinschränkung führt oft zu einer permanent therapiepflichtigen Hyperthyreose



Pathogenese

- Umwelteinflüsse
- Psychosoziale Faktoren
- Immunologischen Faktoren
- Genetische Prädisposition



Immuno-Genetik

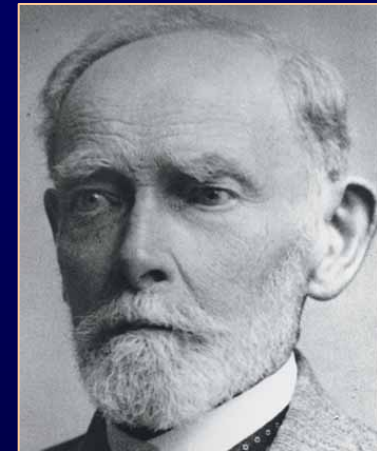
- Mb. Basedow: Assoziation mit dem HLA System außer Zweifel
- Chronische Immunthyreoiditis: HLA System scheint eine wichtige Rolle zu spielen, auch zahlreiche Gene ausserhalb des HLA Systems identifiziert



Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

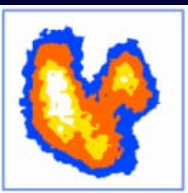
- Schmidt MB. Eine biglanduläre Erkrankung (Nebenniere und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii.

Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1926; 21:212-215



Martin Benno Schmidt

- 1981: Polyglanduläres Autoimmunsyndrom (PAS): Assoziation von zwei oder mehreren endokrinen Erkrankungen, bei denen autoimmune Mechanismen pathogenetisch eine Rolle spielen.



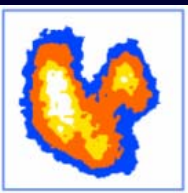
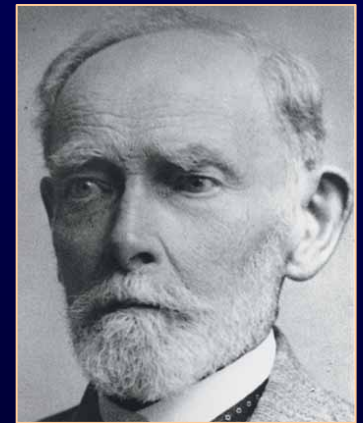
PAS Typ 1

- Chronische mucocutane Candidiasis
- Chronischer Hypoparathyreoidismus
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Kommt vor allem im Kindes- und Jugendalter vor.



PAS Typ 2

- Gleichzeitiges Vorkommen von:
 - Nebennierenrindenisuffizienz
 - Autoimmunthyreoiditis
 - und/oder Diabetes mellitus Typ I.



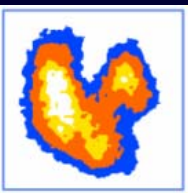
PAS Typ 3

- Assoziation einer Autoimmunthyreoiditis mit:
 - Typ I Diabetes mellitus
 - Perniziöser Anämie
 - Vitiligo, Alopecia areata
 - Autoimmunhepatitis
- Bei intakter Nebennierenrinde



Polyglanduläres Autoimmunsyndrom - PAS

- PAS Typ 3 bereits seit den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts nicht mehr verwendet
- Zahlreiche Studien zeigen jedoch Assoziation zwischen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und anderen Autoimmunerkrankungen



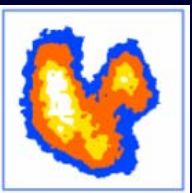
Dermatitis herpatiformis /

Zöliakie



Dermatitis herpetiformis / Zöliakie

- 1912 erstmals Zusammenhang berichtet
- 6 Studien bestätigten erhöhte Prävalenz an Schilddrüsenautoantikörpern bei Patienten mit DH
- Bei bis zu 48% der Patienten mit DH erhöhte Titer an Schilddrüsenautoantikörpern,
- Bei bis zu 4.8% der Patienten mit chronischer Immunthyreoiditis eine Zöliakie.

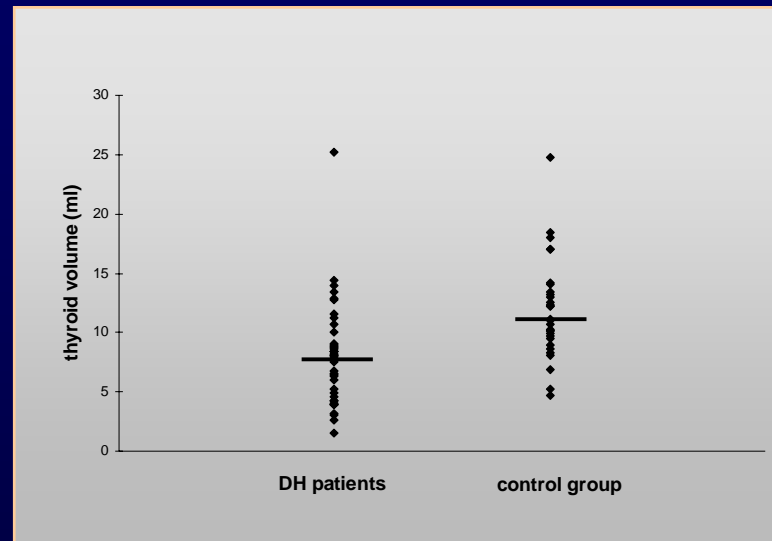


Zettinig, Weissel, et. al (2000)

- Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis.
Eur J Clin Invest 2000; 30: 53-57
- 41 Patienten mit DH (18 m/23 f), Kontrollgruppe
- 9/41 (22%) erhöhte TM-Ak, unter diesen 3/41 mit abnormen SD Parametern;
- Atrophe Schilddrüse (<4.4 ml) in 10/41 Patienten (9 davon weiblich).



Zettinig, Weisse, et. al (2000)



- Dermatitis herpetiformis ist mit der atrophischen und nicht mit der hypertrophen Form der Autoimmunthyroiditis assoziiert.



Dermatitis herpetiformis / Zöliakie

- Bei bis zu 48% der Patienten mit DH erhöhte Titer an Schilddrüsenautoantikörpern,
- Bei bis zu 4.8% der Patienten mit chronischer Immunthyreoiditis eine Zöliakie.
- Zöliakie-Patienten sollten auf das Vorliegen einer chronischen Immunthyreoiditis gescreent werden

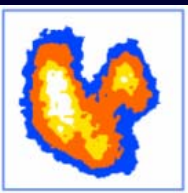


Vitiligo



Vitiligo

- Prävalenz der Vitiligo 0.5-2%
- 1887 erstmals Beschreibung eines Patienten mit Vitiligo und einem Myxödem
- Zahlreiche weitere Untersuchungen bestätigen Zusammenhang zwischen Vitiligo und der chronischen Immunthyreoiditis.
- In bis zu 7% der Patienten mit chronischer Immunthyreoiditis.



Clin Exp. Immunol. 2003

- Zettinig, Tanew, Fischer, Mayr, Dudczak, Weissel: Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume?
- Studiengruppe: 106 Patienten (mittleres Alter 39 ± 18 Jahre; 6 - 80 Jahre; 64 Frauen)
- Kontrollgruppe: 38 Krankenhausangestellte (einer mit AT, die restlichen ohne Hinweis auf Autoimmunerkrankungen)
- Methodik: Detaillierte Anamnese, SD-Hormone, SD-Antikörper, Sonographie, Screening auf weitere Autoimmunerkrankungen, HLA Typisierung



Schilddrüsenerkrankungen in der Anamnese (n=106)

- Schilddrüsenmedikation zur Zeit der Untersuchung: n=16
- Levothyroxin wegen Hypothyreose: n=12
- Levothyroxin nach subtotaler Thyroidektomie bei Struma nodosa: n=4
- Frühere thyreostatische Therapie: n=3
- Diagnose einer latenten Hypothyreose: n=2
- Erhöhte Autoantikörper bei Euthyreose: n=1
- Familienanamnese einer Autoimmunthyroiditis: n=14



SD- Autoantikörper

- Studiengruppe:

TPO-Ak erhöht: n=22

Tg-Ak erhöht: n=19

TRAK erhöht: n=2

- Kontrollgruppe:

TPO-Ak erhöht: n=1

(p<0.01)

Tg-Ak erhöht: n=2

(p<0.01)

TRAK bei allen normal



SD – Ultraschall

- SD hypoechogen:

- Studiengruppe: n=17

- Kontrollgruppe: n=1

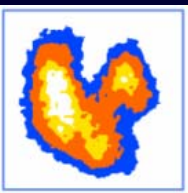
p<0.01

- SD Volumen

- Studiengruppe (>18 Jahre ohne Thyroidektomie): 11 ± 6 ml (1 - 35 ml)

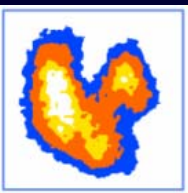
- Kontrollgruppe: 12 ± 6 ml (4 - 32 ml)

p= 0.47



Autoimmunthyroiditis

- Diagnose basierend auf erhöhte TPO-Ak zusammen mit erh. Tg-AK, abnormem TSH, oder Schilddrüsendysfunktion in der Anamnese
- Studiengruppe: n=22 (21%)
 - Atrophe Form: n=18
 - Hypertrophe Form: n=4
- Kontrollgruppe: n=1 (2.6%) p<0.01
- Mb. Basedow: keiner



Erkrankungsbeginn

- AT manifestierte sich nie vor Vitiligo:
- Diagnose von Vitiligo und AT innerhalb eines Jahres:
10/22 Pat.
Zeitpunkt der Diagnose 1-18 Jahre zurückliegend
- Vitiligo Erstmanifestation bei 12/22 Patienten
AT 4-34 Jahre später diagnostiziert (Median 17 Jahre)



Weitere Erkrankungen

- Nebenniereninsuffizienz:

46-jährige Frau: Als 19-jährige general. Vitiligo, als 24-jährige Mb. Addison, als 47-jährige AT (atrophe Form)

- Diabetes mellitus:

13-jähriger Knabe mit IDDM seit 6 Jahren

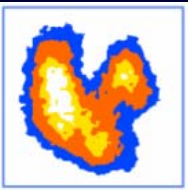
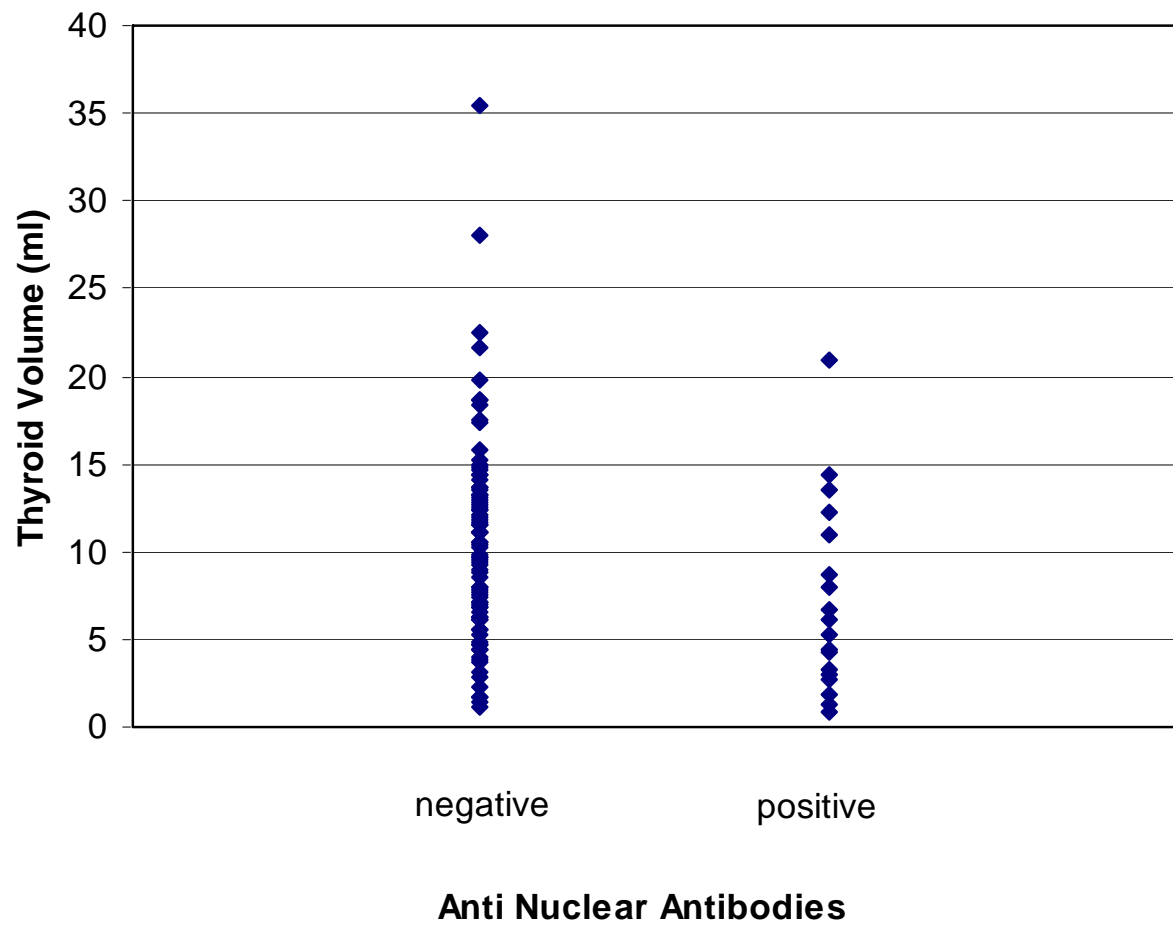
35 jähriger Mann mit Erstdiagnose eines DM

- PCA, ASMA, AMA:

n. s.

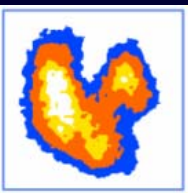


$p < 0.05$



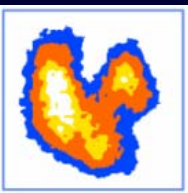
HLA Typisierung

- DR3 seltener bei den Vitiligo-Patienten als in der Kontrollgruppe (6,7% vs. 23%, $\chi^2=9.5$, $p<0.0025$)
- Nach Korrektur für multiple Vergleiche (n=67) keine statistisch signifikanten Unterschiede



Vitiligo und Schilddrüse

- AT ist die häufigste Autoimmunerkrankung, die mit Vitiligo assoziiert ist
- AT manifestiert sich zugleich oder nach Vitiligo, jedoch nicht als erste Erkrankung
- Bei Patienten mit Vitiligo sollte daher in jährlichen Abständen das TSH kontrolliert werden, um eine Schilddrüsenerkrankung frühzeitig zu erfassen.



Systemischer Lupus Erythematoses

- ds-DNA-Ak positiv:
 - 14/16 Basedow-Pts (Katakura, 1987)
 - 7/32 Hashimoto-Pts (Loviselli, 1992)
- SD-Autoantikörper positiv:
 - 41/129 SLE Patienten (Boey 1993)
 - 7/12 SLE Kindern (Boey 1993)
 - 21/41 SLE vs. 11/41 Kontrollen (Weetman 1987)



Chronische Urticaria

- Kaplan 1999:
In 27% erhöhte SD-Ak, in 19% abnorme SD
Funktion



Psoriasis Arthritis

- Bianchi, 1993:
- Prävalenz von SD-Ak bei Psoriasis-Arthritis erhöht



Assoziation von AT mit weiteren Autoimmunerkrankungen

- Mb. Addison
- Diabetes mellitus I
- Zöliakie
- Dermatitis herpetiformis
- Perniziöse Anämie
- Vitiligo
- Multiple Sklerose
- Systemischer Lupus Erythematoses
- Progressive Systemische Sklerose
- Rheumatoide Arthritis
- Chronisch aktive Hepatitis
- Isolierter ACTH Mangel
- Cushing's Disease
- Riesenzellarteriitis
- Polymyalgia rheumatica
- Goodpasture Syndrom
- Hepatitis C
- Juvenile chronische Arthritis
- Primär biliäre Zirrhose
- Sjögren Syndrom
- Alopecia areata
- Uveitis
- Immunthrombozytopenie
- Ankylosierende Spondylitis
- Atopisches Asthma
- Chronische Urtikaria
- Colitis Ulcerosa
- Premature Ovarian Failure
- Psoriasis-Arthritis
- Sarkoidose
- Myasthenis gravis

