

Thyreoiditis de Quervain

TSH-Suppression in der Frühschwangerschaft

Dr. med. univ. (A) Florentine Schreiner^a; Dr. med. Kathrin Roost-Hauser^b; Prof. Dr. med. Peter Wiesli^b

^a Endokrinologie und Diabetologie, UniversitätsSpital, Zürich; ^b Endokrinologie und Diabetologie, Kantonsspital, Frauenfeld.



Hintergrund

Während der Schwangerschaft (SS) finden mehrere physiologische Veränderungen und Anpassungen der Schilddrüsenhormone statt und erschweren somit häufig die Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen. Maternale Schilddrüsenenerkrankungen können jedoch einen wesentlichen Einfluss auf die kognitive Entwicklung des Kindes sowie auf den Schwangerschaftsausgang haben, weshalb die Unterscheidung von physiologischen und pathologischen Veränderungen essentiell ist [1]. Eine Hyperthyreose in der SS erhöht das Risiko einer Frühgeburt, eines zu niedrigen Geburtsgewichts, einer Eklampsie und eines Aborts [2, 3]. Die häufigsten Ursachen für eine manifeste primäre Hyperthyreose in der SS sind eine hCG-medierte Hyperthyreose und ein Morbus Basedow (Graves' disease). Eine isolierte TSH-Erniedrigung in der Frühschwangerschaft ist physiologisch und muss von einer Hyperthyreose abgegrenzt werden.

Fallbeschreibung

Anamnese

Die hausärztliche Zuweisung der 34-jährigen Patientin in der 8. Schwangerschaftswoche (SSW) erfolgte wegen einer Schwellung und Schmerzen im Halsbereich mit Ausstrahlung ins Ohr, Palpitationen und Schüttelfrost. Anamnestisch beklagte die Patientin seit 2–3 Wochen einen unruhigen Schlaf sowie Nausea und Emesis, einhergehend mit einer Gewichtsabnahme von 2–3 kg.

Befunde und Verlauf

Klinisch präsentierte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, normoton (114/50 mm Hg), normokard (88/min) und afebril. In der körperlichen Untersuchung imponierte die Schilddrüse inspektorisch und palpatorisch vergrößert, leicht druckempfindlich und ohne Nachweis von palpablen Knoten. Laboranalytisch fiel ein supprimiertes TSH 0,007 mU/l bei erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen (fT₄ 55 pmol/l und fT₃ 13 pmol/l) sowie erhöhte Entzündungszeichen (BSR 115 mm/h, CRP 42 mg/l, Leukozyten 13,4 × 10⁹/l) auf. Die

Auto-Antikörper (TRAK [TSH-Rezeptor-Antikörper] und Anti-TPO [Thyreoperoxidase]) waren negativ (Tab. 1).

Sonographisch imponierte eine rechtsbetonte Struma diffusa mit deutlich hypoechogenen Arealen mit reduzierter Perfusion in diesen Bereichen (Abb. 1).

Bei dieser Patientin mit einer neu diagnostizierten primären Hyperthyreose in der 8. SSW konnte aufgrund der klinischen Befunde (Schüttelfrost, Schwellung und Druckempfindlichkeit der Schilddrüse) sowie den laborchemischen (erhöhte Blutsenkungsreaktion und Entzündungswerte, negative Anti-TPO- und TRAK) und sonographischen Befunden (hypoechogene Areale mit reduzierter Perfusion) eine Thyreoiditis de Quervain diagnostiziert werden. Auf eine Therapie mit NSAR und Prednison verzichteten wir aufgrund der SS; eine symptomatische β -Blockertherapie war bei geringem Leidensdruck nicht notwendig. Es ist anzumerken, dass eine thyreostatische Therapie bei dieser Form der Hyperthyreose (Freisetzung der Schilddrüsenhormone im Rahmen der Thyreoiditis) ohnehin keinen Effekt auf die Thyreotoxikose hätte.

Der selbstlimitierende Verlauf mit vollständiger Beschwerderegredienz, regredienten Entzündungszeichen sowie Normalisierung der peripheren Schilddrüsenhormone innerhalb von 3 Wochen (entsprechend in der 11. SSW) bestätigten die Diagnose. Im vorliegenden Fall präsentierte sich die Patientin mit einer typischen Klinik und der Verlauf bestätigte die Diagnose. Bei atypischer Präsentation oder ungewöhnlichem Verlauf sollten seltenere Differentialdiagnosen wie eine bakterielle Infektion oder ein Lymphom in Betracht gezogen werden und gegebenenfalls mittels Feinnadelpunktion gesucht werden.

Diskussion

Eine subakute Thyroiditis (De Quervain) ist eine sehr seltene Ursache für eine Hyperthyreose in der SS; eine PubMed-Suche ergab nur zwei Fallbeschreibungen zu ähnlichen Fällen [4, 5]. Wir beschreiben in diesem Artikel die physiologischen Veränderungen der Schilddrüsenhormone und die wichtigsten Differentialdiagnosen einer primären Hyperthyreose in der SS.



Florentine Schreiner

Tabelle 1: Laborwerte.

	16.8.2017	8.9.2017	Referenzwerte
Kreatinin	36		44–80 µmol/l
eGFR (CKD-EPI)	136		>90 ml/min/1,73 m ²
C-reaktives Protein	42	2	<5 mg/l
TSH	0,007	0,13	0,27–4,2 mU/l
fT ₄	55,3	14,3	9–23 pmol/l
fT ₃	13,1	3,3	3,1–6,8 pmol/l
TRAK	<5		<15 U/l
Anti-TPO	20		<35 kU/l
Hämoglobin	115		120–160 g/l
Leukozyten	13,4		4–10,5 × 10 ⁹ /l
BSR	87	30	<20 mm/h

TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon; TRAK = TSH-Rezeptor-Antikörper; TPO = Thyreoperoxidase; BSR = Blutsenkungsreaktion

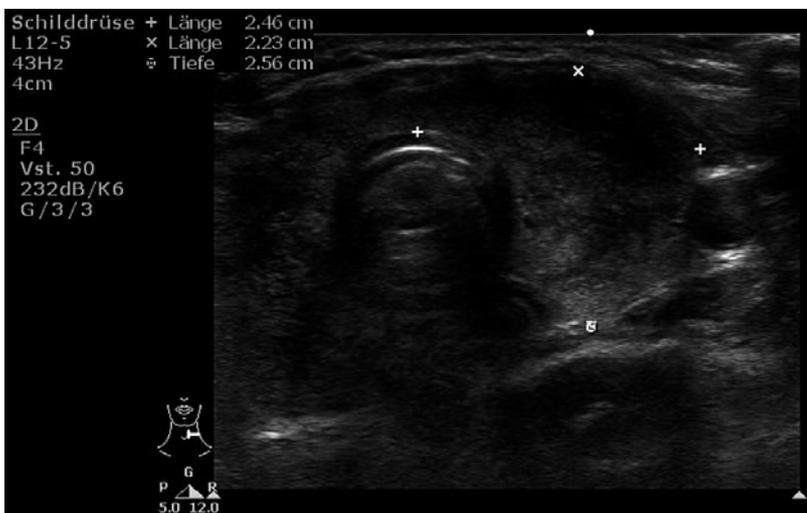


Abbildung 1: Sonographie der Schilddrüse, linke Seite, transversal.

Physiologische Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft

Während der SS kommt es durch die Östrogenwirkung zu einem Anstieg des Thyroxin-bindenden-Globulins (TBG) im Serum. Aufgrund der vermehrten Bindung von TBG an T₄ und T₃, wird die Produktion der peripheren Schilddrüsenhormone in der Schilddrüse gesteigert. Demnach wird die Gesamtkonzentration von T₄ und T₃ erhöht, ohne dass eine Änderung des freien T₄ und T₃ vorliegt [6]. Die Konzentration von TBG und totalem T₄ erreicht einen Peak in der 16. SSW und bleibt bis zur Geburt erhöht [1]. Aufgrund der erhöhten T₄-Produktion zur Erhaltung der Euthyreose, sowie bedingt durch eine erhöhte renale Jodausscheidung, besteht während der SS ein erhöhter Jodbedarf von ca. 250 µg täglich [7].

Weiters kommt es durch die erhöhten Konzentrationen von humanem Choriongonadotropin (hCG) in den ersten 10–12 Schwangerschaftswochen, bedingt durch die thyroidstimulierende Aktivität des hCG, zu einer

Steigerung der Synthese von T₃ und T₄ und entsprechend zu einer TSH-Erniedrigung. Beim hCG und dem TSH handelt es sich um Glykoproteine, welche eine identische α-Untereinheit haben. Die β-Untereinheit ist spezifisch für das hCG, unterscheidet sich jedoch nur geringfügig von der des TSH, wodurch die thyroidstimulierende Wirkung des hCG entsteht.

Mit dem Abfall des hCG-Spiegels kommt es im 2. und 3. Trimenon wieder zu einem leichten Anstieg des TSH; das TSH-Referenzintervall bleibt jedoch niedriger im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen [1]. Aufgrund dieser physiologischen Änderungen gelten während der SS je nach Trimenon unterschiedliche TSH-Referenzwerte. Bei fehlenden Angaben von Trimenon-spezifischen TSH-Referenzintervallen des Labors, schlug die ATA (American Thyroid Association) 2011 in den Guidelines einen oberen TSH-Grenzwert von 2,5 mU/l im 1. Trimenon und von 3,0 mU/l im 2. und 3. Trimenon vor. In den 2017 aktualisierten Guidelines wurde jedoch anhand mehrerer Studien gezeigt, dass die TSH-Referenzintervalle eine grosse Varianz zeigten und bevölkerungsbasiert definiert werden sollten.

Ursachen einer manifesten Hyperthyreose während der Schwangerschaft

Die transiente TSH-Erniedrigung ist somit ein physiologischer Befund in der SS. Eine manifeste primäre Hyperthyreose (erhöhte freie periphere Schilddrüsenhormone) ist deutlich seltener und tritt in ca. 0,1–0,4% der Schwangerschaften auf. Die häufigsten Ursachen sind eine hCG-bedingte erhöhte Stimulation und der Morbus Basedow. Seltener Ursachen für eine Hyperthyreose während der SS stellen eine uni- oder multifokale Autonomie, eine subakute Thyreoiditis de Quervain, Hyperthyreosis factitia und eine trophoblastische Erkrankung (Blasenmole oder Chorionkarzinom) dar [8].

Die hCG-bedingte Hyperthyreose

Sehr stark erhöhte hCG-Spiegel, wie sie unter anderem bei Mehrlingsschwangerschaften vorkommen, sind assoziiert mit einer Hyperemesis gravidarum, weshalb es in diesen Situationen häufiger zu einer hCG-bedingten Hyperthyreose kommt. Die hCG-bedingte Hyperthyreose ist meist passager, hat einen selbstlimitierenden Verlauf bis Ende des 1. Trimenons und bedarf meist keiner thyreostatischen Therapie. Häufig kommt es bei dieser Form der Hyperthyreose ausschliesslich zu einer TSH-Suppression (Peak-hCG in der 10.–12. SSW) ohne Erhöhung der peripheren Schilddrüsenhormone. Gelegentlich sind die peripheren Schilddrüsenhormone leicht erhöht, eine schwere symptomatische Hyperthyreose ist selten. Eine Kontrolle der Schilddrüsenhormone nach 4 Wochen ist in der Regel genügend.

Da sich hier die Hyperthyreose erst mit Eintritt der SS entwickeln kann, ist der Beginn der Symptomatik in der Diagnostik entscheidend. Sofern bereits vor der Konzeption Hyperthyreose-Symptome bestanden, spricht das gegen das Vorliegen einer hCG-bedingten Hyperthyreose. Schilddrüsenultraschall und Schilddrüsenautoantikörper sind bei dieser Form der Hyperthyreose in der Regel normal [7] (Tab. 2).

Morbus Basedow

Spezifische klinische Befunde wie Struma und Exophthalmus, erhöhte Autoantikörper (TRAK und Anti-TPO) und sonographische Befunde (hypoechogenes, vermehrt vaskularisiertes Schilddrüsenparenchym) weisen auf einen Morbus Basedow hin (Tab. 2). Die Durchführung einer Szintigraphie ist in der SS kontraindiziert. Bei symptomatischer Hyperthyreose und deutlich erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen ist eine thyreostatische Therapie auch in der SS möglich. Dann sollten jedoch grundsätzlich tiefe Dosierungen der Thyreostatika angewendet werden, da die Thyreostatika die Plazenta passieren (Ziel- fT_4 : im oberen Normbereich). Die Einnahme von Carbimazol ist aufgrund des Risikos für Malformationen auf das 2. und 3. Trimenon limitiert; im 1. Trimenon kann Propylthiourazol (PTU) angewendet werden. Eine Umstellung von PTU auf Carbimazol ab dem 2. Trimenon ist aufgrund der Hepatotoxizität von PTU empfohlen [9]. Mit fortschreitender SS kommt es häufig zu einer Reduktion der Konzentration der TRAK und damit zu einer tenden-

ziellen Regredienz der Hyperthyreose und somit geringerem Bedarf an Thyreostatika [8]. Eine unbehandelte Hyperthyreose während der SS kann schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind haben. Es wurde sowohl eine höhere Rate an Aborten, Frühgeburten, Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung beobachtet [2, 3]. Aufgrund der Plazentagängigkeit der TRAK (im Gegensatz zu den Schilddrüsenhormonen) besteht zudem das Risiko für eine neonatale Hyperthyreose mit konsekutiver Struma, Wachstums- und Entwicklungsstörungen.

Eine Bestimmung der TRAK sollte übrigens auch bei Frauen mit Morbus Basedow durchgeführt werden, bei denen früher eine definitive Therapie (Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie) bereits durchgeführt wurde und die mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden (erhöhter Bedarf in der SS). Deutlich erhöhte TRAK im 3. Trimenon müssen dem Geburtshelfer mitgeteilt werden (Gefahr einer neonatalen Thyreotoxikose, Notwendigkeit einer Sonographie).

Die symptomatische Therapie mit Propranolol (plazentagängig) kann erwogen werden; hierunter wird jedoch eine Tonuserhöhung des Uterus mit nachfolgender Perfusionsminderung sowie eine blutzuckersenkende Wirkung beim Feten beschrieben. Das somit erhöhte Risiko für einen intrauterinen Fruchttod, ein retardiertes Neugeborenes oder eine Frühgeburt muss mit dem zu erwartenden Nutzen abgewogen werden [10]. Eine Thyreoidektomie während der SS ist selten indiziert; sollte jedoch erwogen werden, wenn Allergien,

Tabelle 2: Charakteristische Merkmale der Thyreoiditis De Quervain, des Morbus Basedow und der β -HCG medierte Hyperthyreose.

	Thyreoiditis De Quervain	Morbus Basedow	β -HCG medierte TSH-Suppression
Autoantikörper	Negativ	TRAK + bei 90% Anti-TPO + 70% Anti-TG + bei 20–50%	Negativ
Entzündungszeichen	Erhöht	Normal	Normal
Sonographie	Landkartenförmig, hypoechoenen Bereiche mit verminderter bis normaler Vaskularisierung	Struma diffusa. Hypoechogenes Parenchym, vermehrte Vaskularisierung	Normal
Klinik			
Prodromalphase (Fatigue, Pharyngitis)	+	–	–
Hyperthyreose-typische Beschwerden (Tachykardie, Nervosität, Tremor)	+	+	+
Fieber	+	–	–
Emesis	–	–	+
Zervikaler Druckschmerz	±	–	–
Struma	±	+	–
Extrathyreoidale Beschwerden			
Orbitopathie	–	±	–
Dermopathie	–	±	–
Akropachie	–	±	–
Ätiologie	Nicht vollständig geklärt: viral/postviral/Assoziation mit HLA-B35	Autoimmunität Genetische Faktoren/Umweltfaktoren	Beta-HCG-medierte

Korrespondenz:
Dr. med. univ. (A)
Florentine Schreiner
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Florentine.schreiner[at]
usz.ch

Kontraindikationen oder eine Malcompliance in der Einnahme der Thyreostatika bestehen. Vorzugsweise ist die operative Therapie im 2. Trimenon anzustreben und eine medikamentöse Vorbereitung mit Betablocker und Kaliumiodid (50–100 mg/d) ist empfehlenswert. Die TRAK sollten, wie bereits erwähnt, auch nach operativer Therapie aufgrund des Risikos einer fetalen Hyperthyreose gemessen werden [1].

Thyreoiditis De Quervain

Die subakute Thyreoiditis (auch subakute granulomatoöse Thyroiditis) ist gekennzeichnet durch eine Prodromalphase mit Fatigue, Myalgien und Pharyngitis, gefolgt von Schmerzen im Schilddrüsenbereich mit Schwellung der Schilddrüse und hohem Fieber (Tab. 2). Die Schmerzen werden häufig aggraviert bei Kopfbewegungen und die Patienten berichten typischerweise über eine Ausstrahlung zum Ohr oder dem Kieferwinkel. Laborchemisch finden sich erhöhte Entzündungszeichen (Leukozytose, erhöhtes CRP und Blutsenkungs-

rate). Nach den Symptomen der Entzündung klagen über 50% der Patienten über Hyperthyreose-typische Beschwerden (Tachykardie, Unruhe/Nervosität, Tremor), da es durch Destruktion der Follikel zu einer vermehrten Freisetzung von präformierten Schilddrüsenhormonen kommt. Laborchemisch kommt es entsprechend zu einer primären Hyperthyreose mit erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen und TSH-Suppression. Diese akute Phase ist häufig gefolgt von einer leichten Hypothyreose (TSH-Erhöhung) mit anschliessender vollständiger Ausheilung und anhaltender Euthyreose. Sonographisch imponiert häufig ein typisches, landkartenförmiges Bild von einzelnen oder multiplen hypoechogenen Bereichen mit verminderter bis normaler Vaskularisierung. Die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt; es wird eine virale Genese oder ein postviraler Entzündungszustand postuliert bei vorangehendem Infekt der oberen Atemwege (2–8 Wochen vorher) und saisonaler Häufung im Sommer, einhergehend mit dem Peak von Enterovirusinfektionen (Echovirus, Coxsackie-Virus). Eine autoimmune und genetische Assoziation mit HLA-B35 wird ebenfalls diskutiert [11]. Der Verlauf ist meist selbstlimitierend über Wochen bis Monate. Therapeutisch kann eine entzündungshemmende Therapie mit NSAR oder Kortikosteroiden erwogen werden; dies ist im Falle einer SS aufgrund der möglichen Nebenwirkung nach Risiko-Nutzen-Verhältnis abzuwägen. Unter Kortikosteroiden sind im 1. Trimenon erhöhte Raten von Gaumenspalten (mit oder ohne Lippenbeteiligung) nicht auszuschliessen und im 2. und 3. Trimenon wurden je nach Dauer und Dosis Elektrolytstörungen, intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburt, fetale Hypoglykämien, Elektrolytstörungen und selten eine neonatale Nebenniereninsuffizienz beobachtet [12]. Eine thyreostatische Therapie ist aufgrund der vermehrten Freisetzung der Schilddrüsenhormone im Rahmen der Thyreoiditis unwirksam und somit nicht indiziert.

Bei Auftreten einer Thyreoiditis De Quervain in der SS ist auch nach Rückgang der Thyreotoxikose eine laborchemische Kontrolle empfehlenswert, um eine substitionsbedürftige Hypothyreose nicht zu verpassen.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Durch die thyroidstimulierende Wirkung von hCG kommt es während der Schwangerschaft (SS) häufig zu einer transienten TSH-Abnahme. In der SS gelten daher Trimenon-spezifische TSH-Referenzintervalle.
- Die häufigsten Ursachen einer manifesten primären Hyperthyreose in der SS sind die hCG-bedingte Stimulation und der Morbus Basedow. Eine fundierte Anamnese mit klinische Untersuchung ermöglicht häufig bereits eine Unterscheidung. Fehlende Hyperthyreose-spezifische Symptome vor Konzeption und fehlende klinische Zeichen für einen Morbus Basedow (Struma, Exophthalmus) weisen auf eine hCG-bedingte Hyperthyreose hin.
- Die hCG-bedingte Hyperthyreose ist meist passager, hat einen selbstlimitierenden Verlauf bis Ende des 1. Trimenons und bedarf meist keiner thyreostatischen Therapie.
- Beim Morbus Basedow ist eine thyreostatische Therapie auch während der Schwangerschaft in möglichst geringer Dosierung indiziert. Carbimazol sollte während des 1. Trimenons aufgrund der möglichen Teratogenität nicht verordnet werden. Alternativ kann hier Propylthiouracil gegeben werden. Als ultima ratio ist eine Thyreoidektomie zu erwägen. Aufgrund der Plazentagängigkeit der TRAK besteht die Möglichkeit einer fetalen Hyperthyreose.
- Eine subakute Thyreoiditis De Quervain ist eine sehr seltene Ursache für eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft. Eine entzündungshemmende Therapie (NSAR, Kortikosteroide) und symptomatische Therapie (Propranolol) ist nach Risiko-Nutzen-Verhältnis abzuwägen.