

Bepaling van schildklierhormoon (T_3 en T_4) in de urine: een weinig betrouwbare test voor de diagnose ‘hypothyreoïdie’

W.M.Wiersinga en E.Fliers

Zie ook de artikelen op bl. 2816 en 2838.

Dames en Heren,

De laatste jaren zien wij op de polikliniek met enige regelmaat patiënten die behandeld worden voor hypothyreoïdie, maar bij wie het tekort aan schildklierhormoon uitsluitend is vastgesteld op grond van een verminderde uitscheiding van levothyroxine (T_4) of liothyronine (T_3) in de 24-uursurine. Op zich is het geen slecht idee om de hormoonuitscheiding in de 24-uursurine als diagnosticum te gebruiken. Het geeft een indruk van de blootstelling van weefsels aan de niet aan eiwit gebonden, zogenaamde vrijhormoonfractie in het bloed, doordat de nieren als een ultrafilter alleen het vrije schildklierhormoon doorlaten en niet het aan eiwit gebonden hormoon. Volgens de vrijhormoonhypothese is de biologisch relevante hormoonfractie in serum juist het vrije hormoon, omdat alleen deze fractie beschikbaar is voor opname in de weefsels. Bepaling van T_4 en T_3 in de 24-uursurine zou verder een afspiegeling zijn van de dagelijkse productie van deze hormonen, een voordeel boven de momentopname bij bepalingen in een enkel bloedmonster.

In deze les willen wij met u aan de hand van enkele casussen nagaan of bepaling van T_4 en T_3 in urine een betrouwbare test is bij de diagnostiek van hypothyreoïdie.

Patiënt A, een 24-jarige studente, bezocht haar huisarts wegens klachten van moeheid, kouwelijkheid, grote slaapproefte en depressieve gevoelens. Er werd een hypothyreoïdie gediagnosticeerd op grond van een verlaagde uitscheiding van T_3 en T_4 in de 24-uursurine: T_3 : 484 pmol/24 h (referentiewaarden: 800-1800); T_4 : 898 pmol/24 h (referentiewaarden: 1800-3000), bepaald in het Europees Laboratorium voor Nutriënten te Bunnik, dat is gelieerd aan het Amerikaanse bedrijf Vitamin Diagnostics Inc. Bloedonderzoek werd niet verricht. Patiënte werd behandeld met levothyroxine 100 µg per dag, maar kreeg hierop last van hartkloppingen en transpireren. Zij werd naar ons verwezen met de vraag of er nog andere hormonale stoornissen zouden bestaan, mede gezien haar acne. Haar menstruaties

waren ongestoord, de stemming was wat beter, maar zij was nog even moe.

Bij lichamelijk onderzoek maakte patiënte een euthyreote indruk. Bloeddruk, pols, lengte en gewicht waren niet-afwijkend. De schildklier was niet-palpabel. Er was enige acne in het gelaat, maar geen hirsutisme of virilisatie. Het bewegingspatroon was ongestoord. Het gebruik van de T_4 -medicatie werd gestaakt en 5 weken later bleek de schildklierfunctie niet-afwijkend: thyreoïdstimulerend hormoon (TSH): 1,10 mU/l; vrij T_4 : 12,0 pmol/l. Antistoffen tegen schildklierperoxidase waren niet aantoonbaar.

Wij concludeerden dat patiënte geen schildklierziekte had en adviseerden haar de behandeling met schildklierhormoon te staken. Bij het controlebezoek vertelde zij op het internet te hebben gelezen dat schildklierziekten vaak in families voorkomen. Op grond hiervan had zij haar vader geadviseerd zich ook te laten onderzoeken. Bij hem werd door de huisarts eveneens een hypothyreoïdie geconstateerd op grond van een te lage T_3 -uitscheiding in de urine. Patiënte was blij te horen dat haar vader de schildklierhormoontabletten waarschijnlijk ook niet nodig zou hebben.

Patiënt B, een 68-jarige weduwe, consulteerde een natuurarts voor een schildklieronderzoek, omdat het haar was opgevallen dat er zoveel schildklierziekten voorkwamen in families van psychotische patiënten. Haar zoon had suïcide gepleegd na een langdurige psychiatrische ziekte en haar moeder had struma. Door onderzoek van de urine werd een hypothyreoïdie vastgesteld en patiënte kreeg eerst schildklierpoeder (Thyroidium) en later liothyronine in een dosering van 50 µg T_3 per dag. Hierop verbeterde haar energieniveau, maar desondanks had zij de inname van de liothyroninetabletten enkele dagen vóór haar bezoek aan onze polikliniek gestaakt.

Bij lichamelijk onderzoek was patiënte klinisch euthyreoot, met een niet-afwijkende bloeddruk, pols, lengte en een niet-afwijkend gewicht. De schildklier was niet palpabel. Laboratoriumonderzoek toonde sterk verlaagde waarden van TSH (0,03 mU/l) en vrij T_4 (2,8 pmol/l) bij een niet-afwijkende T_3 -waarde (1,55 nmol/l), die volledig te verklaren waren uit het gebruik van de T_3 -tabletten. Antistoffen tegen schildklierperoxidase waren afwezig. Een maand later was de schildklierfunctie genormaliseerd: TSH: 0,54 mU/l; vrij T_4 : 10,3 pmol/l. Patiënte was opgelucht toen zij geen schildklierziekte bleek te hebben.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Endocrinologie en Metabolisme, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Hr.prof.dr.W.M.Wiersinga en hr.prof.dr.E.Fliers, internisten-endocrinologen.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.E.Fliers (e.fliers@amc.uva.nl).

Bij beide patiënten leidde urineonderzoek tot de diagnose 'hypothyreoïdie', die, naar later bleek, onjuist was. Om dit te begrijpen is inzicht nodig in de urinebepaling, in het metabolisme van het schildklierhormoon en in de wijze waarop de nier met het schildklierhormoon omgaat. Allereerst de bepaling zelf.

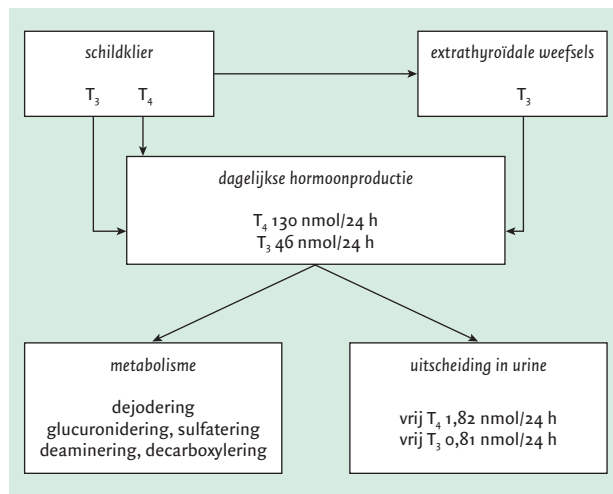
Bepaling van schildklierhormoon in de urine. De vroegste bepalingen van T_3 en T_4 maakten gebruik van extractie van urinemonsters, weinig specifieke antistoffen en de competitieve eiwitbindingstechniek; ze waren hierdoor weinig betrouwbaar.¹⁻⁴ In de latere bepalingen wordt schildklierhormoon uit de urine geadsorbeerd aan een kleine dextran-gel(Sephadex)-kolom: na incubatie met radioactief gemerkt hormoon en een specifiek antiserum op dezelfde kolom wordt het antigeen-antistofcomplex van de kolom geëluëerd en de radioactiviteit in het eluaat bepaald als maat voor de hoeveelheid aan antistof gebonden hormoon.⁴⁻⁶ Met deze methode is accurate meting van vrij T_3 en T_4 in de urine mogelijk, hoewel analytische interferentie kan optreden door eiwit in de urine^{1-3, 7} en het bewaren van serummonsters.^{2, 8} Aan de bepaling hoeft het dus niet te liggen.

Metabolisme. Bij het metabolisme van schildklierhormoon ontstaan door tragsgewijze deiodering van T_4 niet alleen T_3 en zogenaamd 'reverse' T_3 , maar ook diiodothyroninen (T_2), monojodothyroninen (T_1) en tenslotte thyronine (T_0). Naast deiodering vinden ook aanzienlijke glucuronidering en sulfatering plaats. In de urine worden naast T_4 en T_3 ook reverse T_3 , $3,3'$ - T_2 en $3,5'$ - T_2 aangetroffen, evenals de glucuroniden en sulfaten van al deze stoffen.⁶

De hoeveelheid vrij T_4 en T_3 in de 24-uursurine is ongeveer de helft van al het T_4 en T_3 in de urine en vormt slechts een fractie, namelijk ongeveer 2%, van de dagelijkse productie van deze hormonen (figuur).⁶ Dat verklaart mogelijk waarom in veel artikelen geen correlatie wordt gevonden tussen de concentraties vrij T_4 en T_3 in serum en urine.

Resorptie en secretie in de nier. De creatinineklaring is een goede maat voor de glomerulusfiltratie. De renale T_4 -klaring is echter kleiner dan de creatinineklaring en de renale T_3 -klaring groter. Dit wijst op filtratie en terugresorptie (circa 65%) van T_4 door de nieren, terwijl bij T_3 sprake is van filtratie en secretie (circa 20-40%).^{3, 4, 9} De nieren functioneren dus niet louter als een ultrafilter voor schildklierhormoon, maar zijn ook in staat actief de uitscheiding van dit hormoon in de urine te moduleren via heropname aan de basolaterale membraan en $5'$ -deiodering aan de contraluminale zijde van de niertubulus.¹⁰

In het algemeen blijkt de uitscheiding van vrij T_4 en T_3 in 24-uursurine verhoogd bij manifeste hyper- en verlaagd bij manifeste hypothyreoïdie, maar er is een aanzienlijke overlap met waarden gevonden bij personen met een ongestoorde schildklierfunctie:^{4-6, 9, 11-14} bij 45% van de patiënten met hypothyreoïdie werd een niet-afwijkende 24-uursuitscheiding van vrij T_4 gevonden¹¹⁻¹³ en bij 31% van vrij T_3 .^{9, 11, 12, 14}



De dagelijkse hormoonproductie betreft T_4 , dat uitsluitend afkomstig is uit de schildklier, en T_3 , dat voor 80% afkomstig is uit extra-thyroidale weefsels, zoals lever en spieren, en dat ontstaat door deiodering van T_4 , gekatalyseerd door de enzymen deiodinase type 1 en 2. Van de hormoonproductie wordt 1,4 respectievelijk 1,8% uitgescheiden in de 24-uursurine; dit zijn gemiddelde waarden voor een persoon van 70 kg.

De sensitiviteit van de urinebepalingen voor de diagnose 'hypothyreoïdie' is dus slecht. De specificiteit is onvoldoende onderzocht: de beschikbare literatuur betreft kleine aantallen waarschijnlijk geselecteerde, want niet-openvolgende, patiënten met manifeste hypothyreoïdie. Van een aantal condities, zoals nierinsufficiëntie, proteïnurie, acromegalie en vasten, is bekend dat ze de specificiteit nadelig beïnvloeden.^{9, 10, 15-17}

Epicrise. De oorzaak van de fout-positieve uitslag bij onze beide patiënten is niet meer te achterhalen. Naast mogelijk analytische interferentie is de vermoedelijke lage specificiteit van de urinebepalingen hier waarschijnlijk debet aan. Vanwege het slechte discriminerende vermogen hebben deze bepalingen nooit een ruime toepassing gevonden. Ze worden in geen enkele richtlijn over diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen genoemd.¹⁸⁻²⁰

De vraag rijst waarom het Europees Laboratorium voor Nutriënten T_4 - en T_3 -bepaling in de urine toch aanprijst als een zeer gevoelige test voor hypothyreoïdie en zelfs subklinische hypothyreoïdie. Het laboratorium baseert zich volgens de website (www.europeanlaboratory.nl/?p_id=7995) onder meer op een retrospectieve studie bij 832 patiënten, bij wie een score werd bepaald aan de hand van 8 belangrijke symptomen van hypothyreoïdie: moeheid, depressie, kouwelijkheid, hoofdpijn, spierkrampen, constipatie, artritis en een vertraagde relaxatiefase van de achillespeesreflex.²¹ De score correleerde beter met de T_3 -hoeveelheid

in de 24-uursurine ($r^2 = 0,30$) dan met de serum- T_4 -concentratie ($r^2 = 0,12$) of de ratio T_4 -thyroxinebindend-globuline (TBG) ($r^2 = 0,19$) en verbeterde sterk na behandeling met schildklierhormoon. Het merendeel van de patiënten had een niet-afwijkende serum- T_4 -waarde (TSH werd niet bepaald), maar werd toch behandeld op grond van klachten. De 24-uursurine-uitscheiding van vrij T_3 was 750-3250 pmol bij patiënten zonder symptomen (score: 0) en circa 200-1950 (gemiddeld: 756 (SD: 271)) bij patiënten vóór aanvang van de behandeling met schildklierhormoon. Er werden dus veel patiënten behandeld terwijl hun T_3 -uitscheiding daar op zich geen aanleiding toe gaf. Hoe dit te rijmen valt met toepassing van de hoeveelheid vrij T_3 in de urine als diagnostische test, is niet duidelijk.

Door het ongecontroleerde, retrospectieve karakter kan deze studie ook niet dienen als bewijs voor het nut van behandeling met schildklierhormoon van patiënten met klachten en een niet-afwijkende schildklierfunctie. In een placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek onder patiënten met soortgelijke klachten en een niet-afwijkende serum-TSH- en vrij- T_4 -waarde bleek behandeling met schildklierhormoon geen enkel voordeel te hebben boven placebo.²² Goede communicatie met de patiënt en adequate uitleg over mogelijkheden en beperkingen van diagnostiek en therapie blijven dus van groot belang.

Dames en Heren, onze conclusie uit de beschreven casussen en de beschikbare literatuur is dat bepaling van T_4 en T_3 in de 24-uursurine geen plaats verdient in de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen. Bij aanwijzingen voor hypothyreoïdie blijft als eerste test de bepaling van het serum-TSH aangewezen, bij afwijkende waarde gevolgd door die van serum-vrij T_4 .

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 3 juli 2007

Literatuur

- Chan V. The assay of urinary thyroid hormones for assessing thyroid function. *Ann Clin Biochem.* 1974;11:120-9.
- Shakespear RA, Burke CW. Triiodothyronine and thyroxine in urine. I. Measurement and application. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:494-503.
- Burke CW, Shakespear RA. Triiodothyronine and thyroxine in urine. II. Renal handling, and effect of urinary protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:504-13.
- Rogowski P, Siersbaek-Nielsen K, Hansen JM. Urinary excretion of thyroxine and triiodothyronine in different thyroid function states in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1978;87:525-34.
- Rogowski P, Siersbaek-Nielsen K. Radioimmunoassay of thyroxine and triiodothyronine in urine using extraction and separation of Sephadex columns. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37:729-34.

- Faber J, Busch-Sørensen M, Rogowski P, Kirkegaard C, Siersbaek-Nielsen K, Friis T. Urinary excretion of free and conjugated 3', 5'-diiodothyronine and 3,3'-diiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:587-93.
- Burke CW, Eastman CJ. Radioimmunoassay and saturation analysis. Thyroid hormones. *Br Med Bull.* 1974;30:93-9.
- Moss BW, Jordan JW, McAllister A. The measurement of thyroxine in urine using a competitive protein binding technique. *Clin Chim Acta.* 1979;92:387-98.
- Yoshida K, Sakurada T, Kaise N, Yamamoto M, Kaise K, Saito S, et al. Measurement of triiodothyronine in urine. *Tohoku J Exp Med.* 1980;132:389-95.
- Rolleman EJ, Hennemann G, Toor H van, Schoenmakers CH, Krenning EP, Jong M de. Changes in renal tri-iodothyronine and thyroxine handling during fasting. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:125-30.
- Habermann J, Horn K, Ulbrecht G, Scriba PC. Simultane radioimmunologische Bestimmung von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) im Urin. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1976;14:595-601.
- Iversen E, Pedersen KO. Unconjugated thyroxine and triiodothyronine in urine: influence of age, sex, drugs and thyroid function. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979;39:7-13.
- Orden I, Pié J, Juste MG, Marsella JA, Blasco C. Thyroxine in unextracted urine. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;114:503-8.
- Orden I, Pié J, Juste MG, Giner A, Gómez ME, Escanero JF. Urinary triiodothyronine excretion. *Rev Esp Fisiol.* 1988;44:179-84.
- Finucane JF, Griffiths RS, Black EG, Hall CL. Effects of chronic renal disease on thyroid hormone metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977;84:750-8.
- Ramsden DB, Farmer M, Mohammed MN, McGonigle RS, Sheppard MC. 3,5-Diiodotyrosine and thyronine in the urine of patients with chronic renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;24:491-5.
- Eskildsen PC, Faber J, Siersbaek-Nielsen K. Renal handling of iodothyronines in acromegaly. *Scand J Clin Lab Invest.* 1987;47:17-21.
- Wessels P, Rijswijk E van, Boer AM, Lieshout J van. NHG-standaard Schildklieraandoeningen. *Huisarts Wet.* 2006;49:361-73.
- Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ.* 1996;313:539-44.
- American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-69.
- Baisier WV, Hertoghe J, Eeckhaut W. Thyroid insufficiency. *J Nutr Environ Med.* 2000;10:105-13.
- Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJ, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range. *BMJ.* 2001;323:891-5.

Abstract

Determining the thyroid hormones T_3 and T_4 in the urine: an unreliable test for hypothyroidism. – A 24-year-old woman complained of tiredness, sensitivity to cold, and feelings of depression. A diagnosis of hypothyroidism based on decreased 24 h urinary T_3 and T_4 excretion was made, and she was treated with levothyroxin. No blood tests were done. She was referred with the question if she had other endocrine disorders. Her periods were regular, and on physical examination no abnormalities except slight acne were found. Similarly, hypothyroidism was diagnosed by decreased thyroid hormone excretion in 24 h urine, again without blood tests, in a 68-year-old woman whose mother had a goitre, and who had already been prescribed liothyronine. She had no complaints, and physical examination was unremarkable. The thyroid gland was not palpable. Thyroid peroxidase antibodies were absent in both patients. After discontinuation of medication with thyroid hormones they both remained euthyroid. It is concluded that thyroid disease did not exist in those 2 patients. Measurement of 24 h urinary T_3 and T_4 excretion is not an accurate diagnostic test for hypothyroidism. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:2813-5