

deras behov av hjälp. Det är precis det som är min ståndpunkt oavsett om det gäller språk, motorik, koncentrations-svårigheter eller samspelsproblem.

Men då krävs ett barn- och samspelsorienterat synsätt inom barnhälsovården, dvs personal som kan observera och analysera barns utveckling, temperament och eventuella svårigheters betydelse för barnets uppväxt, och som har metoder för att hjälpa föräldrar att förstå och möta sitt barn och dess behov i ett här och nu-perspektiv.

Med det menar jag att undvika att anlägga tolkningar om eventuella brister i föräldrarnas psykiska repertoar som orsak till barnets svårigheter. Jag vill fortfarande hävda att ett barn- och samspelsorienterat synsätt skiljer sig från det anknytningsorienterade synsättet, såsom det presenteras i dokumentet och av Anders Broberg i Läkartidningen 25/00, sidorna 3072-3 (trots invändningen från Claes Sundelin och Dagmar Lagerberg i Läkartidningen 32-33/00, sidorna 3504-5). Ett sätt att pröva skillnaden är att läsa vad som står i dessa avsnitt och försöka tänka sig in i hur en förälder till ett barn med autism skulle uppfatta dem.

Referenser

1. Committee of children with disabilities. Screening infants and young children for developmental disabilities. Pediatrics 1994; 93: 863-5.
2. Glascoe F, Foster E, Wolraich M. An economic analysis of developmental detection methods. Pediatrics 1997; 99: 830-7.
3. Filipek P, Accardo P, Baranek G, Cook E, Dawson G, Gordon B et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. J Autism Dev Disord 1999; 29: 439-84.
4. Westerlund M, Sundelin C. Screening for developmental language disability in 3-year-old children. Experiences from a field study in a Swedish municipality. Child Care Health Dev 2000; 6: 91-110.
5. Sundelin C. Ötrygg anknytning är en riskfaktor. Läkartidningen 2000; 97: 3101-4.
6. Westerlund M. Barn med tal- och språkvikelser. En prospektiv longitudinell epidemiologisk studie av en årskull Uppsalabarn vid 4, 7 och 9 års ålder. Uppsala: Medicinska fakulteten, Uppsala universitet, 1994.
7. Law J, Boyle J, Harrin F, Harkness A, Nye C. The feasibility of universal screening for primary speech and language delay: finding from a systematic review of the literature. Dev Med Child Neurol 2000; 42: 190-200.
8. Whitehurst G, Fischel J. Practitioner review: Early developmental language delay: What, if anything, should the clinician do about it? J Child Psychol Psychiatry 1994; 35: 613-48.
9. Henderson S, Sugden D. Movement assessment battery for children. Manual. San Antonio, Texas: Psychological Corporation, 1992.

TSH och TPOAb bör vara första-handsanalyser vid misstänkt tyreoidaefunktionsrubbning

I sitt intressanta inlägg i Läkartidningen 28-29/00 (sidan 3303) ifrågasätter Nicholas von Uexküll laboratoriernas referensintervallsgränser för tyreoidaefunktion. Han gör det på basen av cytologiska undersökningar av sköldkörteln vid infertilitetsutredning.

Av 20 patienter med väsentligen normal tyrotropin (TSH)-koncentration hade nämligen 18 lymfocytär tyreoidit (Hashimoto), ett tillstånd med stark association till (risk för) hypotyreos.

Missas således dessa diagnoser vid användning av gängse referensintervallsgränser för TSH-koncentrationen?

TPO och TPOAb

Vi har länge förordat mätning av såväl TSH som antikroppar riktade mot tyreoperoxidas (TPO) i serum vid tyreoidaefunktion i primärvården.

Förekomst av antikroppar mot tyreoperoxidas i serum (TPOAb) talar för autoimmun tyreoidaepåverkan. Mät-

”TPOAb-mätning utförs vid en lång rad situationer där misstanke föreligger på tyreoidaefunktionsrubbning, eller där sådan rubbning kan utlösas av läkemedel. Analysen bör komplettera TSH-mätning vid förstahandsutredning av misstänkt tyreoidasjukdom.”

ningarna ger ett kvantitativt mått på antikropsproduktionen. Den cytologiska undersökningen är däremot sällan en kvantitativ metod.

TPO är ett membranbundet enzym i tyreoida, som medverkar vid jodineringen av tyreoglobulinbundet tyrosin och vid kopplingen av bundna jodtyrosiner till jodtyroniner. Detta enzym förefaller vara det huvudsakliga antigenet för bildningen av antikroppar riktade mot tyreoidaemembran (»antikrosomala» antikroppar; med immunfluorescensmetodik även benämnda »cytoplasmatiske» antikroppar) [1].

TPOAb anses inte ha patogenetisk betydelse för tyreoidasjukdom. Detta skiljer dessa antikroppar från de receptorstimulerande antikropparna mot TSH-receptorn vid Graves' sjukdom (Morbus Basedow) [2].

85-årigsundersökningen i Göteborg

En representativ grupp 85-åringar undersöktes bl a med avseende på TSH, T4 fritt och TPOAb [3]. Referensintervallsgränserna, dvs 2,5 och 97,5-centilerna, beräknades före och efter exklusion av individer med sjukdom, läke-

Författare

GÖRAN LINDSTEDT
professor, överläkare

PER-ARNE LUNDBERG
labkemist; båda är verksamma vid Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

GÖREL SUNDBECK
med dr, tillsynsöverläkare, Socialstyrelsen, Göteborg

STAFFAN EDÉN
professor, avdelningen för fysiologi, Göteborgs Universitet

ROBERT EGGERTSEN
docent, vårdcentralchef, Vårdcentralen, Mölnlycke

ERNST NYSTRÖM
universitetslektor, överläkare, sektionsschef i endokrinologi, Institutionen för invärtesmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

FAKTARUTA 1

Indikationer för mätning av antikroppar mot tyreoperoxidas (TPOAb) [10]:

- TSH-höjning av okänd orsak,
- struma av okänd etiologi,
- utredning av misstänkt polyglandulär endokrin eller annan autoimmun sjukdom, exempelvis Addisons sjukdom, diabetes mellitus typ I, autoimmun hypofysit och autoimmun ooforit, samt av pernicios anemi, celiaki, vitiligo, pustulosis pulmopulantis och autoimmun leversjukdom,
- utredning av familj/släkt med autoimmun tyreoidasjukdom,
- bedömning av risk för utveckling av tyreoidafunktionsrubbning under behandling med läkemedel som påverkar sköldkörteln (exempelvis litiumföreningar, amiodaron) eller med påverkan på immunsystemet (exempelvis interferoner, cytokiner),
- differentialdiagnos av tyreotoxikos av okänd etiologi.

medelsbehandling eller laboratoriefynd som var associerade med tyreoidasjukdom. Efter exklusion av individer med förhöjd TPOAb-koncentration sjönk den övre referensintervallsgårnsen för TSH från 7,8 mIE/l till 6,0 mIE/l hos kvinnor, och från 7,0 mIE/l till 5,9 mIE/l hos män. Ytterligare exklusioner hade ingen eller ringa effekt.

Resultaten visade, oss veterligt för första gången, att den övre referensintervallsgårnsen förändras påtagligt när individer med förhöjd koncentration av TPOAb exkluderas från referenspopulationen. Diagnostikaföretagen bör kunna ange i vilken utsträckning deras TSH-metoder undersökts på samma sätt.

Autoimmun tyreoidasjukdom är vanligare hos kvinnor än hos män i medelålder eller yngre. Intressant nog försvann könsskillnaden rörande referensintervall för TSH i 85-årsundersökningen efter våra exklusioner.

Vi är alltså eniga med Nicholas von Uexküll i hans kritik mot laboratorier som använder hälsorelaterade referensintervallsgårnsen för TSH-koncentrationen där hänsyn inte tagits till tecken på autoimmun påverkan av sköldkörteln.

Primärvårdsundersökningen i Mölnlycke

I en ännu opublicerad undersökning mättes TPOAb i form av »antimikrosomala» antikroppar hos patienter som ingick i en studie av 2 000 oselektade primärvårdsfall från 18 års ålder [4]. Prevalensen av TPOAb-positivitet ökade med stigande TSH-koncentration över medianvärdet. TPOAb påvisades hos samtliga patienter med TSH-koncentration överstigande 5,6 mIE/l. I intervallet 3,0–4,0 mIE/l, dvs inom den

övre delen av det av fabrikanten angivna referensintervallet, förelåg måttligt förhöjd koncentration hos 1/3 av patienterna och påtagligt förhöjd koncentration hos 1/4. Hälften av en oselektad primärvårdspopulation med TSH-koncentration nära övre referensintervallsgårnsen förededde alltså hållpunkter för autoimmun tyreoidapåverkan.

Tolkning av TSH-värden

Resultaten från ovannämnda studier talar för att en stor andel av personer med TSH-koncentration inom referensintervallet har autoimmun påverkan av sköldkörteln.

För hypofysens »reglerhormon» TSH föreligger ett osedvanligt stort intervall mellan referensintervallsgårnserna. Den övre grårnsen är 10–50 gånger högre än den nedre grårnsen varierande med metod och referenspopulation. Detta kan kanske förklaras såväl av genetiskt betingad interindividuell variation som av mångfalden faktorer som påverkar tyreoidahomeostasen [5].

Förhöjd koncentration av TPOAb hos en patient med TSH-koncentration inom den övre delen av referensintervallet talar emellertid för autoimmun påverkan av funktionell betydelse om patientens habituella TSH-koncentration ligger inom referensintervallets nedre del. Mätning av TPOAb i serum – enkla och billigare än finnålsbiopsi – ökar därför chansen att ställa rätt diagnos.

Vid 20-årsuppföljningen av en britisk populationsstudie iaktogs ökad risk för primär hypotyreos hos individer med initial TSH-koncentration 2 mIE/l och högre. Kombinationen av hög TSH-koncentration och hög koncentration av TPOAb medförde högre risk än de enskilda variablerna [6, 7].

TSH och TPOAb-koncentrationerna är emellertid inte helt oberoende variabler, vilket bl a kan visas genom att TPOAb-koncentrationen ökar vid TSH-stimulering [8].

Indikationer för mätning av TPOAb

Analysens främsta användningsområde i klinisk verksamhet torde vara att avgöra om hög serumkoncentration av TSH hos en patient betingas av autoimmun tyreoidit eller av andra orsaker, som metabol adaptation till tillfrisknande från allmänsjukdom [5]. I det aktiva skedet av allmänsjukdom ses nämligen sårnkning av TSH-insöndringen. Vid tillfrisknande sker då istället ökning av TSH-insöndringen [9].

Analysen är vidare indicerad vid utredningen av struma. Hos en eutyroid patient med struma av autoimmun etiologi är hög antikroppskoncentration en riskfaktor för senare utveckling av tyreoidafunktionsrubbning.

Indikationerna sammanfattas i Faktaruta 1. Mätning av TPOAb är indicerad hos patienter med känd eller misstänkt tyreoidafunktionsrubbning och deras familjemedlemmar, samt utredning av (risk för) endokrin autoimmun rubbning och liknande autoimmuna sjukdomstillstånd [10–14].

Hur och var utförs TPOAb-mätning?

Metoder för mätning av TPOAb har genom åren skiftat påtagligt. Exempel är hemagglutinationsteknik, immunfluorescensmetod med mikroskopisk undersökning av vävnadspreparat och skilda ligandtekniker med enzymmärkning, radioaktiv märkning eller kemiluminiscensmärkning. Till en början användes som antigenpreparation mikrosomfraktionen efter differentialcentrifugering av homogenat. På senare tid används renat tyreoperoxidas.

Mätningen av TPOAb anses ha hög men metodberoende diagnostisk sensitivitet för autoimmun tyreoidit.

Mätningar av TPOAb sker bäst med metoder som ger ett kontinuum av mätvärden, dvs konventionell ligandanalysmetodik. Sådan metodik ger också bäst förutsättningar för kvalitetssäkring av mätningarna. Vi har emellertid problem vad gäller extern kvalitetssäkring eftersom skilda metoder har skild kalibrering. Vi har iakttagit problemet bl a inom endokrinologigruppen inom EQUALIS [15] och frågan har nyligen aktualiserats av ledningen för denna kvalitetssäkringsorganisation.

ANNONS

Utformning av kostnadseffektiva laboratoriediagnostiska rutiner bör baseras såväl på mätningarnas patofysiologiska bakgrund och diagnostiska värde som på medicinskt behov och tekniska förutsättningar. Mätning av TPOAb bör vara en integrerad del av tyreoidaefunktionsutredningarna vid kliniskt kemiska laboratorier. Mätning enbart av de cirkulerande hormonerna är alltså inte tillfyllst.

Sammanfattning

TSH i serum är den analys som har högst diagnostisk sensitivitet för rubbning av sköldkörtelfunktionen. I primärvården är autoimmun tyreoidit (Hashimoto-tyreoidit) den dominerande orsaken till »spontan» hypotyreos. Hög koncentration av TPOAb i serum ses hos dessa patienter. Detta kan också ses hos individer utan kliniskt påvisbar sköldkörtelrubbning och med »normal» TSH-koncentration men är liksom förhöjd TSH-koncentration riskfaktor för senare debuterande sjukdom.

TPOAb-mätning utförs vid en lång rad situationer där misstanke föreligger på tyreoidaefunktionsrubbning, eller där sådan rubbning kan utlösas av läkemedel. Analysen bör komplettera TSH-mätning vid förstahandsutredning av

misstänkt tyreoidesjukdom. Vid beräkning av det hälsorelaterade referensintervallet för TSH bör individer med förhöjd TPOAb-koncentration exkluderas från referenspopulationen.

Referenser

1. Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Nyström E. On the diagnostic value of »thyroid autoantibodies». Scand J Clin Lab Invest 1983; 43: 271-3.
2. McKenzie JM, Zakarija M. Antibodies in autoimmune thyroid disease. In: Braverman LW, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995: 417-32.
3. Sundbeck G, Edén S, Jagenburg R, Lundberg PA, Lindstedt G. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-year-old women and men. Clin Chem 1995; 41: 707-12.
4. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nyström E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. BMJ 1998; 297: 1586-92.
5. Lindstedt G, Berg G, Nyström E. Förhöjd TSH-värde skall alltid utredas. Läkartidningen 1999; 96: 1734-5.
6. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.
7. Benediktsson R, Toft AD. Management of the unexpected result: compensated hypo-

thyroidism. Postgrad Med J 1998; 74: 729-32.

8. Nyström E, Lundberg PA, Lindstedt G. Rebound increase in serum thyrotropin, anti-'microsomal' antibodies and thyroglobulin after discontinuation of L-thyroxine. J Intern Med 1990; 228: 497-501.
9. Nyström E, Berg G, Jansson S, Lindstedt G, Törning O, Valdemarsson S. Behandling av vuxna med tyreoidaehormon. Lidingö: Nycomed, 1994: 17.
10. Lindstedt G, Berg G, Jansson S, Törning O, Valdemarsson S, Warin B, Nyström E. Clinical use of laboratory thyroid tests and investigations. Journal of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 1994; 6: 136-41.
11. Lindberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. J Lab Clin Med 1997; 130: 585-9.
12. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. Fertil Steril 1997; 67: 599-611.
13. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, Roberts D, Mofitt S, McDonald D et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 742-6.
14. Volpé R. The autoimmune endocrinopathies. The complexities continue to unravel. Trends Endocrinol Metab 1997; 8: 59-63.
15. Lindstedt G, Ekman R, Fernlund P, Forberg R, Lindblad B, Hellsing K, Nyström E. Kan man lita på laboratoriet? Ökat behov av patientrelaterad kvalitetssäkring. Läkartidningen 1999; 96: 4028-31.

Allmän screening för tidig upptäckt av kolorektal cancer – är vi mogna?

Sedan tidigare finns i landet allmän screening för upptäckt av cellförändringar för att förebygga cervixcancer och för tidig upptäckt av mammarcancer med mammografi. Mammarcancerscreening har debatterats livligt under det senaste året.

Även screening för tidig upptäckt av prostatacancer med PSA debatteras, men här har

debatten till stor del föregått resultaten av randomiserade studier som grund för en bevisad effekt på dödligheten.

Debatten om kolorektal cancerscreening har varit sparsam och inte alls stått i proportion till den vetenskapliga dokumentationen och den kliniska betydelsen. En förklaring kan vara att de personer som varit engagerade i den svenska randomiserade studien har undvikit publicitet för att ej »störa» studien. Kolorektal cancerscreening för tjänar dock att debatteras.

Dokumentation av kolorektal cancerscreening

Kolorektalcancer har en incidens som mammar- och prostatacancer med

drygt 5 000 fall årligen, men en större årlig mortalitet. Dödligheten var 1996 i mammarcancer 1 500, prostatacancer 2 300 och i kolorektalcancer 2 500 personer.

Sedan lång tid har fall-kontrollstudier av olika screeningmetoder för kolorektalcancer visat att mortaliteten i sjukdomen troligen kan reduceras. 1993 publicerades resultaten från den första kontrollerade randomiserade studien med screening för tidig diagnostik av kolorektalcancer med detektion av ockult blod i feces (FOB) [1]. I december 1996 publicerades ytterligare två randomiserade studier med FOB-testscreening, men med annorlunda uppläggning [2, 3].

Alla studierna visar, var och en för sig, en reduktion av dödligheten i kolorektalcancer till följd av screening med

Författare

HANS BREVINGE

specialistläkare, divisionen för allmänkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Hans.Brevinge@surgery.gu.se