

Hypertyroksinemi: Differensialdiagnosar

Per Helge Kvistad^{1,2}, Pål Holm³

²Barneavdelinga, Førde Sentralsjukehus, Førde og

³Hormonlaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Kvantitering av sirkulerande tyreoidhormon (TH) er heilt vesentleg for vurdering av tyreoidastatus, men verdiane må alltid vurderast på bakgrunn av tyrotropin (TSH) og saman med klinisk bilete. Det kan av og til vera tilsynelatande misforhold mellom dei enkelte prøveresultata og mellom resultat og klinikk, og difor er det av og til vanskeleg å skilja ut om ein person med avvikande prøveresultat har reell hormonell sjukdom. Med bakgrunn i publikasjonar i det siste om uvanlege laboratoriefunn vil ein her gå gjennom diverse tilstander som bør vurderast når eit prøveresultat indikerer hypertyroksinemi.

Mange problem med tolking av slike prøvesvar har vorte eliminerte når ein etter kvart har gått over frå å analysere total tyroksin (T4) og trijodtyronin (T3) til i staden nærast alltid å vurdere fritt T4 (FT4), eventuelt også FT3. Metabolsk status korrelerer i stor grad med reelt nivå av frie hormon. Berre ca. 0,02% av av total T4 er i fri form i serum, 0,3% av total trijodotyronin (T3). Dei frie hormona er i likevekt med respektive totalkonsentrasjonar og varierer i ein viss grad proporsjonalt med dei (1,2).

Rutineundersøkingar av frie TH vert i dag gjort med automatiserte immunoassays etter ulike kommersielle standardmetodar. Desse er tilfredsstillande ved vanleg testing på hormonsta-

tus. Mykje tyder imidlertid på at dei er unøyaktige ved unormale totalnivå av tyreoidhormon, og i tillegg kan dei vera influert av andre serumpfaktorar. Såkalla likevektsdialyse (equilibrium dialysis) eller ultrasentrifuge teknikkar vert rekna som dei beste analysemetodane (1-3). Desse er ressurskrevjande og dyre, og vert difor ikkje nytta i rutinetesting.

I tillegg til klinisk vurdering av pasienten er måling av TSH heilt avgjerande ved påvist hypertyroksinemi, og oftast vil TSH vere supprimert eller normal. Den sjeldne kombinasjonen av forhøga både FT4 og TSH tilseier ein normal fysiologisk respons på patologisk høg TSH sekresjon (sentral hypertyreose) eller ein nedsett følsomhet for TH i hypofysen, sjå seinare. I tabell 1 er oppsummert laboratoriefunn ved ulike årsaker til hypertyroksinemi.

Hypertyroksinemi der TSH er supprimert, som uttrykk for normal hypofyse-tyreoida-feedback, er det desidert mest vanlege kliniske funnet og indikerer tyreotoksikose. Vanlege årsaker er Graves sjukdom, eit eller fleire tyreoidadenom ("toxiske knutestruma"), tidleg fase av autoimmun (Hashimoto-) tyreoiditt, subakutt tyreoiditt eller eksogen tilførsel av for store mengder tyreoidhormon. Typiske kliniske symptom er vanleg, men kan variere.

¹: : Korrespondanse til:

Overlege Per Helge Kvistad

Barneavdelinga

Førde Sentralsjukehus

6807 Førde

Tlf. 57839155

Fax. 57639265

E-post: per.helge.kvistad@helse-forde.no

Tabell 1
Hypertyroksinemi: Differensialdiagnosar og laboratorieprøver

Tilstand	Prøveresultat						
	TT4	FT4	FT3	TSH	TBG	Anna	Referanse
Tyreotoksikose	↑	↑	↑	↓	N		1
Hypofysær tyreotrop tumor	↑	↑	↑	↑			1
Graviditet	↑	↑	↑	N↓	↑	Sjå tekst	1
"Non-thyroidal illness"	(↑)	(↑)	↓	(↑)N			1,4
Tyreoideahormon-resistens	↑	↑	↑	N↑	N		2,5,6
Transtyretin (TTR)-avvik	↑	N	N	N		T3 normal	7
FDH*)	(↑)	(↑)N	N	N	N	T3 oftast normal	
Tyreoideahormon-antistoff	↑	↑	↑	N	N		10,11,12
Hyper-TBG-emi	↑	↑N		N	↑		1,2
Hypo-TBG-emi	↓	↑↓N		N	↓		1,2,13

*) Familiær dysalbuminemisk hypertyroksinemi

Ved graviditet får ein markert endring i tyreoidea-funksjonsparametrar. I første del ser ein auke i både total T4 og T3 og i lett grad av frie hormon, eventuelt kombinert med reduksjon i TSH. Ein rekner med at dette delvis har samanheng med tyreotrop effekt av auka hCG. Tilvarande effekt kan ein få ved blæremola, choriocarcinom og ved hypermies gravidarum. TBG-stigning bidreg sterkt til auke av total-TH (1). Lette hypertyreosesymptom er ikkje uvanleg.

"Non-thyroidal illness", også kalla "euthyroid sick syndrome" og "låg T3-syndrom", er assosiert med alvorleg somatisk sjukdom, traume, malnutrisjon og visse medikament. Nedsett deiodinaseaktivitet og hemma perifer konvertering av T4 til T3 og av det nedsett hypofysær feedback, blir rekna som årsak. I tidleg fase av tilstanden, før ny hormonell likevekt er oppnådd, kan det vera forhøga T4 (1,4).

Nyfødde får kortvarig auke i TSH-sekresjon. Ein kan sjå reaktivt forhøya TH-nivå 1-2 veker (1). Tyreoideahormonresistens, som skuldast mutasjonar i genet for tyreoideahormon β -reseptoren, kan gje eit forvirrande bilete, både i laboratorieprøver og klinisk. Varierende hormonsensitivitet i forskjellige vev kan gje eit blandingsbilete

av hypo- og hypertyreoseitekn i respektive organ, eventuelt normal fysiologi (5,6). Som regel er TH nivå moderat forhøga, men TSH normal, som uttrykk for at gl. thyroidea kompenserer for den sentrale komponenten av hormonresistens med auka produksjon av TH. Om ein ikkje får ein fullstendig kompensasjon, t.d. på grunn av sjukdom i gl. thyroidea, kan i nokon grad også TSH vere forhøga. Det kan då vera vanskeleg å skilja tilstanden klinisk frå sentral hypertyreose.

Ved funn av eutyrot hypertyroksinemi må ein vurdera diverse fallgruver ved analysane. Faktorar som aukar TH-binding i serum influerer på prøveresultata. Tyroksinbindande globulin (TBG) binder 75-80% av total T4 og 45 % av T3. Endringar av TBG-nivå har difor stor effekt på målt total TH. Østrogen aukar TBG-konsentrasjonen. Både stigning av TH-nivå tidleg i svangerskap og under p-pillebruk skuldast i hovudsak auke i s-TBG. Kronisk leversjukdom gjev liknande bilete (1,2). Ei sjeldan årsak er hereditær *høg* TBG konsentrasjon. Frie TH er ofte også lett forhøya ved vanlege analysemetoder, men TSH oftast innanfor normalt variasjonsområde (1,2). Sjeldne årsaker til auka T4-binding og høge serumkonsentrasjonar er visse mutasjonar i transtyretin (TTR), tidlegare

kalla tyroksinbindande prealbumin (7) og familær dysalbuminemisk hypertyroksinemi (FDH) (8,9). Det er ikkje samtidig auke i bindinga av T3 og difor normale nivå av dette hormonet.

Testresultat for både T4 og T3, totalt og fritt, kan influerast av sirkulerande TH-antistoff i serum. Slike antistoff finn ein oftast hos personar med autoimmun sjukdom, men fenomenet er beskrive også hos friske, normale (10-12).

Låg TH-binding er stort sett assosiert med låge nivå av frie TH, om hormonnivå er påverka i det heile (1,2). I ein liten studie nyleg frå Norge, fann ein gjennomgåande FT4-nivå over normalområdet i ei gruppe med total TBG-mangel ved ein rutineanalysemetode, men normalverdi ved likevektsanalyse, altså tydeleg systemfeil ved markert nedsett total-T4-konsentrasjon (13).

Konklusjon

Det er fallgruver i vurdering av thyroidea-funksjonprøver. Ved funn av isolert forhøya thyroideahormonnivå, må ein vurdere systemisk laboratoriefeil, influens av spesielle faktorar i serum eller eventuelt thyroideahormonresistens.

Referansar

1. Reed Larsen P, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. I: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1998;389-515.
2. Refetoff S, Dumont J, Vassart G. Thyroid disorders. I: Schriver CR et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases for Inherited Disease. New York. 2001;4029-75.
3. Helenius T, Liewendahl K. Improved dialysis method for free thyroxin in serum compared with five commercial radioimmunoassays in nonthyroidal illness and subjects with abnormal concentrations of thyroxin-binding globulin. Clin Chem 1983;29:816-22.
4. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid - sick syndrome". Endocr Rev 1982;3:164-217.
5. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. Ann Int Med 1995;123:572-83.
6. Kvistad PH, Lovas K, Boman H, Myking OL. Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation. Eur J Endocrinol 2004;150:425-30.
7. Saraiva MJ. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. Hum Mutat 2001;17:493-503.
8. Fleming SJ, Applegate GF, Beardwell CG. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. Postgrad Med J 1989;63:273.
9. Frey H, Skare S, Sand T, et al. Familær dysalbuminemisk hypertyroksinemi. Tidsskr Nor Laegeforen 1986;106:659-62.
10. Sapin R, Gasser F, Boehn A, et al. Spuriously high concentration of serum free thyroxine due to anti-triiodothyronine antibodies. Clin Chem 1995;41:117-8.
11. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, et al. Evaluation of thyroid function in patients with thyroid hormone autoantibodies. Clin Chim Acta 1993;219:23-34.
12. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, et al. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;41:365-70.
13. Kvistad PH, Myking OL. Heriditær tyroksinbindande globulinmangel - endringar i thyroideafunksjonsprøver. Tidsskr Nor Laegeforen. 2001;121:1336-8.