

Atypisk subakut tyreoidit gav differentialdiagnostiska problem

OVANLIGT FALL AV GRAVES TYREOTOXIKOS I KOMBINATION MED SUBAKUT TYREOIDIT MED ATYPISK KLINISK BILD

Emmanouela Koutouridou, ST-läkare
● emmanouela.koutouridou@skane.se

Tereza Planck, specialistläkare

Erik Uddman, överläkare

Mikael Lantz, docent, överläkare; samtliga VE endokrinologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Diagnostik av subakut tyreoidit utgör i de flesta fall ingen svårighet, eftersom patienten oftast har ett tydligt status på halsen med palpationsömhet över en förstörd sköldkörtel. Dessutom förekommer oftast hög sänka, ibland feber och uttalad trötthet samt patologiska tyreoideraprov. Utveckling av Graves tyreotoxikos i samband med subakut tyreoidit är ovanlig, och likaså frånvaro av palpationsömhet över tyreoideraprov.

FALLBESKRIVNING

Detta fall rör en 46-årig kvinna som remitterats från vårdcentralen till endokrinmottagningen vid Skånes universitetssjukhus, Malmö, på grund av hypertyreos. I anamnesen fanns ingen hereditet för endokrina sjukdomar, hon hade haft tre normala graviditeter och rökte inte. Hon hade tidigare fått behandling med levotyroxin för hypotyreos och struma. Behandlingen hade satts ut på grund av lågt värde (0,01 mIE/l) av tyreoiderastimulerande hormon (TSH) 6 månader före första besöket på endokrinmottagningen.

Vid den sista provtagningen på vårdcentralen, 4 veckor innan patienten remitterades till endokrinmottagningen, var TSH-värdet fortfarande 0,01 mIE/l, fritt tyroxin (fT4) var 19 pmol/l, fritt trijodtyronin (fT3) 9,2 pmol/l och antikroppar mot tyreoperoxidas (anti-TPO) 167 kIE/l.

Patienten upplevde svettningar och frysningar, hjärtklappningar och humörsvängningar, och hon hade gått ner ca 15 kilo i vikt sedan 2-3 månader. Patientens själv noterat att struman successivt hade ökat och upplevde svårigheter att svälja fast föda. Hon förnekade halsont och hade inte varit sjuk eller förkyld men upplevde allmän trötthet och även viss »trötthet i ögonen« samt ibland dubbelseende, men ingen värk, torrhet eller rodnad.

I status fann man ökad handtremor och ökad hudtemperatur och vid palpation en ojämnt förstörd struma utan ömhet. Vid ögonundersökning fann man lätt periorbital svullnad. Blodproven som togs inför besöket visade patologiskt tyreoiderastatus med sänkt TSH, förhöjda tyreoiderahormoner och förhöjda autoantikroppar (antikroppar mot både TSH-receptor [TRAK] och anti-TPO) samt förhöjd sänka (Tabell 1).

På basis av patientens anamnes, status och laboratorievärden bedömdes hennes hypertyreos som Graves tyreotoxikos, och avstängnings- och ersättningsbehandling (»block and replace«) med tiamazol och levotyroxin sattes in.

Graves diagnos kunde inte förklara nya symtom. En vecka

»Vi beskriver ett fall där patienten diagnostiserades och behandlades för Graves tyreotoxikos och där hon 1 vecka senare utvecklade oklar feber.«

efter nybesöket sökte patienten på akutmottagningen på grund av hög feber (>39 °C) och uttalade frossbrytningar. Patientens status fann inga fokala symtom men tyckte att struman hade ökat i storlek. I status fann man inte något avvikande förutom struman. Provsvarerna visade förhöjda inflammationsparametrar inklusive ett klart förhöjt värde av C-reaktivt protein (CRP) på 164 mg/l och urinsticka positiv för erythrocyter och leukocyter. TSH var som tidigare sänkt, och både fT4- och fT3-halterna var förhöjda. Blod-, nasofarynx- och urinodling togs på akuten.

Tillståndet bedömdes som urinvägsinfektion, och antibiotika med brett spektrum sattes in. Tiamazolbehandling mot Graves tyreotoxikos fortsatte oförändrad.

Fem dagar senare sökte patienten åter på akutmottagningen på grund av kvarstående återkommande febertoppar upp mot 38 °C, som svarade bra på febernedsättande behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Hon var trött, mår illa och hade haft två episoder av ospecifik yrsel men inga andra fokala symtom. Patientens status hade också fått ett finprickigt utslag på bröstet som hon själv koppla-

HUVUDBUDSKAP

- Graves tyreotoxikos kan utvecklas efter subakut tyreoidit.
- I mer sällsynta fall kan Graves tyreotoxikos och subakut tyreoidit förekomma samtidigt.
- Subakut tyreoidit kan presenteras med atypisk bild där patienten saknar kliniska tecken från tyreoideraprov men utvecklar feber och förhöjda inflammationsparametrar.

TABELL 1. Laboratorievärden hos 46-årig kvinna med den ovanliga kombinationen Graves tyreotoxikos och subakut tyreoidit. (TSH = tyreoidestimulerande hormon, FT4 = fritt tyroxin, FT3 = fritt trijodtyronin, TRAK = TSH-receptorantikroppar, anti-TPO = antikroppar mot tyreoperoxidas, LD = laktatdehydrogenas, ANCA = antineutrofila cytoplasmaantikroppar, ANA = antinukleära antikroppar.)

Laboratorieprov	Referensvärde	Första besök	7 dagar senare	11 dagar senare	4 veckor senare	Återbesök efter 1 år
● CRP, mg/l	<3	122	164	146	196	41
● SR, mm	<20	62	64	73	59	42
● Hb, g/l	120-150	125	120	113	98	131
● LPK, × 10 ⁹ /l	3,5-8,8	12,9	12,3	11,9	9,9	10,7
● Trombocyter, × 10 ⁹ /l	165-387	473	616	609	627	549
● Kreatinin, µmol/l	<90	99	60	62	55	75
● ALAT, µkat/l	<0,76	0,38			0,64	
● ASAT, µkat/l	<0,61	0,33			0,43	
● ALP, µkat/l	<1,9	1,6			1,6	
● TSH, mIE/l	0,3-4,2	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04
● FT4, pmol/l	12-22	20	25	27	28	18
● FT3, pmol/l	3,1-6,8	8,3	7,5	7,0	6,6	3,8
● TRAK, IE/l	<1,8	13				4,1
● anti-TPO, kIE/l	<34	268				532
● LD, µkat/l	<3,5				3,0	
● Urinsticka				+3 leukocyter +1 erythrocyter	+1 leukocyter +2 erythrocyter	
● U-sediment					Inga cylindrar	
● P- och U-proteinprofil					Ingen M-komponent	
● Prokalcitonin, µg/l	<0,05			0,05		
● ANCA ANA					Negativa	

de till antibiotikabehandlingen. Inflammationsparameterna var fortfarande förhöjda, och CRP var nu 146 mg/l (Tabell 1).

Alla odlingarna var negativa och prokalcitonin 0,05 µg/l, vilket starkt talade för annan genes till inflammation än bakteriell infektion, varför antibiotika kunde sättas ut. Dosen av tiamazol ökades med tanke på kvarstående hypertyreos.

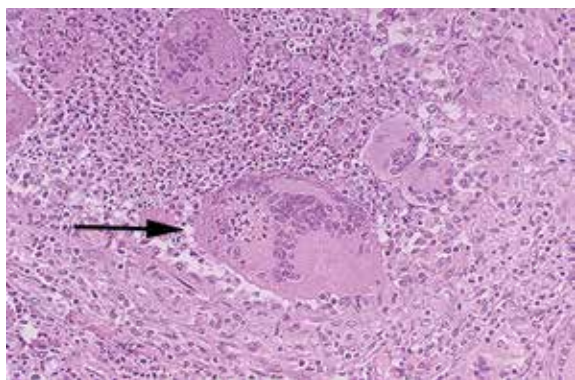
Inläggning för utredning. Ny kontakt togs med patienten 4 dagar senare, och patientens utslag hade då försvunnit men hon hade fortfarande feber upp till 38,5 °C på kvällarna, nattliga svettningar och nyttillkommen irritation i halsen samt torr hosta. Hon tyckte att struman hade ökat ytterligare men upplevde ingen tydlig ömhet vid palpation. Blodproven visade stigande CRP till 196 mg/l och fortsatt förhöjda inflammationsparametrar (Tabell 1). Patienten lades nu in för vidare utredning.

För att utesluta tiamazolutlöst vaskulit undersöktes urinsediment som var normalt, patienten hade inga antinukleära antikroppar (ANA) eller antineutrofila cytoplasmaantikroppar (ANCA) och normala komplementprov. Tiamazol sattes tillfälligt ut men återinsattes då förekomst av vaskulit bedömdes som mindre sannolik. P- och U-proteinelektrofores visade tecken på kraftig inflammation och polyklonal fördelning av immunglobuliner samt inga belägg för myelom.

»Tyreoidhormoner är ett första-handsverktyg i diagnostiken av atypisk subakut tyreoidit, men diagnosen kan bara säkert fastställas efter finnålspunktion av tyreoida ...«

Utredningen utvidgades ytterligare med dator-tomografi av torax och buk utan intravenös kontrast, vilken endast visade ett måttligt antal gränsstora lymfkörtlar i mediastinum i anslutning till nedre polen av höger tyreoidlob, som var kraftigt förstora. Ingen annan avvikelse påvisades, och laktatdehydrogenasvärdet (LD) var också normalt. Således fanns inga tecken till lymfom.

Ultraljud av tyreoida utfördes och visade bilateralt förstora lobber, framför allt på höger sida, med en hel del hypoekogena områden och ökat blodflöde anterior, vilket passade med Graves tyreotoxikos. Patientens genomgick finnålspunktion av tyreoida med frågeställningen malignitet, lymfom eller subakut ty-



Figur 1. Cytologibild med jätteceller och infiltrerande lymfocyter hos patient med subakut tyreoidit. Publiceras med tillstånd från WebPath [library.med.utah.edu].

reoidit. Cytologi visade bild som vid subakut tyreoidit, med jätteceller och en inflammatorisk bakgrund med tillblandning av lymfocyter men också ett stort antal neutrofila granulocyter (Figur 1).

Sammanfattningsvis visade utredningen att patienten, förutom Graves tyreotoxikos, även hade utvecklat subakut tyreoidit. Tiamazolbehandlingen fortsatte och behandling med prednisolon 30 mg i nedtrappningsschema påbörjades, vilket ledde till snabb förbättring av tröttheten och febern.

Vid återbesök 4 veckor senare mätte patienten alldeles utmärkt. Febern och frossan hade försvunnit, och det tidigare palpationsfyndet på halsen med tyreoidaeförstoring hade normaliserats. Proven visade sjunkande inflammationsparametrar, och patienten fick fortsätta med prednisolon i nedtrappningsdos och avstängnings- och ersättningsbehandling med tiamazol och levotyroxin i ca 1 år.

TRAK och tyreoidaehormoner normaliserades efter 1 år, men patienten utvecklade lätt stegrande inflammationsparametrar och ökad strumastorlek vid varje försök att minska prednisolondosen under 10 mg. Långsam nedtrappning av prednisolon pågår, och pa-

TABELL 2. Differentialdiagnoser som övervägdes vid utredning av den aktuella patienten. (ANCA = anti-neutrofila cytoplasmaantikroppar, ANA = antinukleära antikroppar, LD = laktatdehydrogenas.)

Differentialdiagnos	Utredningsresultat
● Infektion	Negativa urin- och blododlingar Lågt prokalcitoninivärde Inget behandlingssvar på antibiotika
● Tiamazolutlöst vaskulit	Negativt fynd av ANCA/ANA Inga cylindrar i urinsediment
● Lymfom	Lågt LD-värde Undersökning med datortomografi av torax/buk visade inga tecken till lymfom
● Subakut tyreoidit	Finnålsbiopsi gav patognomont cytologisvar

tienten planeras för total tyreoidektomi på grund av hög recidivrisk och symtomgivande struma.

DISKUSSION

Vi beskriver ett fall där patienten diagnostiserades och behandlades för Graves tyreotoxikos och där hon 1 vecka senare utvecklade oklar feber. Utredningen innefattade ett flertal differentialdiagnoser (Tabell 2); slutsatsen blev en ovanlig kombination av Graves tyreotoxikos och subakut tyreoidit.

Utveckling av Graves tyreotoxikos efter subakut tyreoidit är ett sällsynt tillstånd, som dock finns rapporterat i flera fallbeskrivningar sedan 1956 [1-7]. Mekanismen som leder till utveckling av Graves tyreotoxikos efter subakut tyreoidit är inte klarlagd. Dock tror man att inflammationen och destruktionsen av tyreoidaparenkym som utvecklas vid subakut tyreoidit skulle kunna leda till frisättning eller exponering av antigen, som i sin tur stimulerar produktion av TRAK [6].

Enligt tidigare rapporterade fall i litteraturen kan intervallet mellan debuten av subakut tyreoidit och Graves tyreotoxikos variera från 1 månad till 11 år [6, 8]. Samtidig förekomst av Graves tyreotoxikos och subakut tyreoidit, som diagnostiserades hos vår patient, är sällsynt och finns rapporterad endast i ett fåtal fall [4, 9, 10]. Det kan ändå inte uteslutas att en atypisk, tyst subakut tyreoidit utvecklades först och stimulerade utvecklingen av Graves tyreotoxikos några veckor senare.

Subakut tyreoidit brukar presenteras med nedsatt vaskularisering i ultraljudsbild. Vår patient uppvisade dock ökat dopplerblodflöde, vilket förekommer vid Graves sjukdom, som karakteriseras av ökad vaskularisering i tyreoidaparenkymet. Denna ovanliga kombination av tyreoidasjukdomar var en anledning till att diagnosen av subakut tyreoidit fördröjdes.

Diagnostiken försvårades också av den atypiska presentationen av subakut tyreoidit med enbart feber och total frånvaro av smärta och ömhet vid palpation av tyreoida. Ett flertal artiklar i litteraturen beskriver fall av subakut tyreoidit där patienten saknar symtom från tyreoida men utvecklar feber, muskelsvaghet, morgonstelhet, ont i lederna, trötthet, illamående och sjukdomskänsla [11, 12]. Detta leder oftast till en omfattande utredning på grund av oklara symtom såsom feber i kombination med förhöjda inflammationsparametrar. Utredningen inkluderar undersökningar och prov för att utesluta andra diagnoser såsom cancersjukdom, reumatisk sjukdom eller infektion.

Tyreoidaehormoner är ett förstahandsverktyg i diagnostiken av atypisk subakut tyreoidit, men diagnosen kan bara säkert fastställas efter finnålspunktion av tyreoida, där den histopatologiska bilden visar förekomst av jätteceller och infiltration av lymfocyter.

Utredningen av vår patient utvidgades ytterligare för att utesluta vaskulit, som är en sällsynt biverkan av tiamazolbehandling. Tyreostatikautlöst vaskulit är en ANCA-positiv småkärlsvaskulit och kan förekomma även vid behandling med propyltiouracil. I litteraturen finns ca 260 fall beskrivna av ANCA-positiv vas-

kulit kopplad till tyreostatika, men bara 25 procent av dessa var associerade till tiamazolbehandling. Förekomst av ANCA-positiva fall på grund av tiamazolbehandling varierar mellan 0 procent och 13 procent, men bara 15 procent av dessa utvecklar kliniska tecken till vaskulit [13].

Vaskulit är således en sällsynt biverkan och förekommer hos en minoritet av alla patienter som behandlats med tyreostatika. Barn behandlas ofta med tyreostatika under lång tid och har en högre risk att utveckla vaskulit. Den kliniska presentationen av vaskulit kan variera mycket, men utsättning av tyreostatika och behandling med glukokortikoider brukar leda till snabb förbättring.

Således genomgick vår patient en omfattande utredning som ledde till upptäckt av en ovanlig kombination av Graves tyreotoxikos och subakut tyreoidit, där den subakuta tyreoiditen presenterades med en atypisk klinisk bild. Det är likväl möjligt att det finns ett etiologiskt samband mellan dessa tillstånd, och kombinationen kan övervägas vid differentialdiagnostiska svårigheter av oklar feber. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:E3DM*

REFERENSER

1. Perloff WH. Thyrotoxicosis following acute thyroiditis; a report of 5 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1956;16(4):542-6.
2. Werner SC. Graves' disease following acute (subacute) thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1979;139(11):1313-5.
3. Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F, et al. Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: report of a case and review of the literature. *Thyroid.* 1996;6(4):345-8.
4. Hoang TD, Mai VQ, Clyde PW, et al. Simultaneous occurrence of subacute thyroiditis and Graves' disease. *Thyroid.* 2011;21(12):1397-400.
5. Nakano Y, Kurihara H, Sasaki J. Graves' disease following subacute thyroiditis. *Tohoku J Exp Med.* 2011;225(4):301-9.
6. Iitaka M, Momotani N, Hisataka T, et al. TSH receptor antibody-associated thyroid dysfunction following subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(4):445-53.
7. Dow A, Azer P, Yu R. Subacute thyroiditis metamorphosing into Graves' disease. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(3):171-2.
8. Hallengren B, Planck T, Åsman P, et al. Presence of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in a patient with subacute thyroiditis followed by hypothyroidism and later Graves' disease with ophthalmopathy: a case report. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):197-200.
9. Fang F, Yan S, Zhao L, et al. Concurrent onset of subacute thyroiditis and Graves' disease. *Am J Med Sci.* 2016;352(2):224-6.
10. Soppi E. Concurrent subacute thyroiditis and Graves disease [artikel på finska]. *Duo-decim.* 2012;128(17):1808-10.
11. Peros K, Bozek T, Prkacin I, et al. An unusual clinical presentation of subacute granulomatous thyroiditis. *Acta Clin Croat.* 2013;52(3):380-2.
12. Janssen OE. Atypical presentation of subacute thyroiditis [artikel på tyska]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(11):519-22.
13. Balavoine AS, Glinoeir D, Dubucquoi S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive small-vessel vasculitis associated with antithyroid drug therapy: how significant is the clinical problem? *Thyroid.* 2015;25(12):1273-81.

SUMMARY

Atypical subacute thyroiditis in combination with Graves' disease: Diagnostic difficulties in a case report

Subacute thyroiditis is a common inflammatory disorder of the thyroid gland, possibly of viral etiology, that typically presents with neck pain, fever and tenderness on palpation of the thyroid gland. Graves' disease is an autoimmune thyroid disorder caused by stimulation of the thyroid gland by thyrotropin receptor antibodies (TRAb). The development of Graves' disease and subacute thyroiditis simultaneously is an uncommon condition and only a few cases have been reported. In this article we present a case of a 46-year old woman diagnosed with Graves' disease who was started on thiamazole and weeks later developed high fever. Several differential diagnoses were considered such as infection, lymphoma and vasculitis due to thiamazole. Finally, the fine needle aspiration of the thyroid gland displayed histopathological features of subacute thyroiditis. Remarkably, our patient did not have neck pain or tenderness on palpation of the thyroid gland and overall the clinical presentation of subacute thyroiditis was atypical. Thus, subacute thyroiditis may be considered as a potential cause of fever of unknown origin.