

Hypertyreos inducerad av jodkontrastmedel är svårbehandlad

Kan leda till fördröjd terapi av tumörsjukdom, visar två fall

HELENE NILSSON, ST-läkare
Helene.SB.Nilsson@skane.se
BENGT HALLENGREN, docent,
överläkare

MIKAEL LANTZ, docent, överläkare; samtliga endokrinologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Hypertyreos inducerad av jodkontrastmedel kan uppstå hos individer med multinodös struma eller latent Graves sjukdom som genomgår röntgenundersökning med jodkontrastmedel [1, 2]. En vanlig mängd jodkontrastmedel vid tex undersökning med datortomografi är 100 ml av styrkan 300 mg/ml; dvs 30 g jod i bunden form till en bensenring.

Jod i bunden form i kontrastmedel anses inte påverka tyreoidfunktionen, däremot finns alltid små mängder fritt jodid på ca 0,001–0,005 procent av den totala mängden bundet jod i kontrastmedlet. Övre gränsvärdet för fritt jodid i kontrastmedel anges till ca 0,01 procent av totalmängden jod [3]. Till följd av bla dejodering av kontrastmedlet i kroppen kan det resultera i en mängd fritt jodid som kan uppgå till 0,01–0,15 procent av den organiskt bundna mängden jod [1]. En datortomografiundersökning med jodkontrastmedel skulle alltså kunna resultera i att tyreoida kan exponeras för mellan 300 och 45 000 µg jodid. Sköldkörteln kan också påverkas vid extravaskulär administration av jodkontrastmedel, tex ERCP (endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi) [1].

Vi redogör här för tre fall av jodkontrastmedelsinducerad hypertyreos, som upptäcktes i samband med utredning av gastrointestinal tumörsjukdom och som i två av fallen fördröjde tiden till tumörbehandling.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En 83-årig pigg och vital kvinna hade genomgått högersidig hemityreoidektomi på 1960-talet och hade vid tidigare provtagning en känd lindrig hypertyreos (Tabell I). Patienten genomgick undersökning med datortomografi av torax och buk med intravenöst kontrastmedel (Omnipaque 300 mg/ml; 77 ml) som ett led i utredning av nyupptäckt koloncancer. Datortomografin visade som bifynd kraftig förstoring av vänster tyreoidalob med trakeadeviation åt höger med ringa försvinnning av lumen samt en intratorakal komponent. Två och en halv vecka senare togs blodprov som visade hypertyreos, och patienten remitterades till endokrinologisk mottagning.

Den kliniska bedömningen blev nodös toxisk struma orsakad av jodkontrastmedel. Patienten erhöll behandling med



Figur 1. Datortomografiundersökning av torax och buk med jodkontrastmedel visar intratorakal struma och påverkat trakealumen (fall 3).

tyreostatika (tiamazol), som högst 30 mg dagligen. Hon opererades som planerat med högersidig hemikolektomi efter 6 veckors tyreostatikabehandling; 4 månader senare fick hon behandling med radioaktivt jod (150 Gy). Efter radiojodbehandlingen var patienten välmående utan behov av tyroxin-substitution.

Fall 2. Patienten var en 76-årig man med tidigare känd subklinisk hypertyreos och obehandlat paroxysmalt förmaksflimmer. Tre månader respektive en månad före det aktuella insjuknandet genomgick patienten undersökning med datortomografi av lungartärer med intravenöst kontrastmedel (Omnipaque 300 mg/ml; 85 ml) respektive datortomografiundersökning av torax och buk med intravenöst kontrastmedel (Omnipaque 350 mg/ml; 94 ml). På röntgenbilderna noterades förstörade tyreoidalober.

Den senare undersökningen gjordes på grund av nyupptäckt tumör i gastroesofageala övergången. Planerad esofagusoperation fick avbrytas, eftersom patienten hade förmaksflimmer med snabb kammarfrekvens. Anamnestiskt framkom viktnedgång, sväljningsbesvär och emellanåt hjärtklappning men inga trycksymtom av struman. Resultat av blodprov var förenliga med hypertyreos (Tabell I).

Patienten bedömdes ha nodös struma med autonom funktion, där röntgenundersökning med jodkontrastmedel orsakat hypertyreos. Han behandlades med upp till 60 mg tiamazol dagligen. Efter 3 veckor gavs tillägg med kaliumperklorat 10 mg/ml, 100 ml dagligen (50 ml × 2) och senare tillägg med tyroxin (Tabell I). Efter behandling med tiamazol i 9 veckor, kaliumperklorat i 6 veckor och tyroxin i 3 veckor genomgick patienten esofagusoperation.

Postoperativt sattes kaliumperklorat ut, och patienten re-

SAMMANFATTAT

Jodinducerad hypertyreos kan uppstå hos individer med bakomliggande tyreoidasjukdom som genomgår röntgenundersökning med jodkontrastmedel. **Behandlingen består** av tyreostatika och kaliumperklorat med ibland längre behandlingstid och oftast högre dos tyreostatika än normalt. Inför tyreoidektomi – som är ett behandlingsalternativ om patienten är resistent mot medicinsk behandling – kan kaliumjodid ges som tillägg till tyreostatika och kaliumperklorat.

Vi beskriver tre fall av hypertyreos efter röntgenundersökning med jodkontrastmedel i utredning av tumörsjukdom. Behandlingen av tumörsjukdomen fördröjdes 2 månader i två av fallen.

Fallen illustrerar att jodinducerad hypertyreos kan vara svårbehandlad.

Vi ger rekommendation om tyreostatikabehandling till riskpatienter inför undersökningar med jodkontrastmedel.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

TABELL I. Laboratorievärden och behandling hos de tre i artikeln beskrivna fallen.

	Fall 1	Fall 1	Fall 1	Fall 2	Fall 2	Fall 2	Fall 2	Fall 3	Fall 3	Fall 3
Före/efter jodkontrastmedel, antal veckor	-2,5	6	9	-208	4 resp 12	7 resp 15	10 resp 18	9	12	17
TSH, mIE/l (referensvärde 0,4–3,5)	0,01	<0,01	<0,01	0,1	0,01 ^a	0,1	<0,01	0,2	0,1	<0,01
fT4, pmol/l (referensvärde 8–14)	20	28	21		34 ^a	28	16	45	43	25
fT3, pmol/l (referensvärde 3,5–5,4)	5,4	6,3	3,9	4,9	8,4 ^a	7,1	5,7	8	7,2	5,1
TRAK, IE/l (referensvärde <1,0)/ anti-TPO, kIE/l (referensvärde <35)	<1,0/<10			<1,0/<10			<1,0/<10			
Tyreostatika, antal veckors behandling	– ^b	3	6	–	Insattes	3	6	Insattes	3	8
Kaliumperklorat, antal veckors behandling	–	–	–	–	–	Insattes	3	–	Insattes	5
Tyroxin, antal veckors behandling	–	–	–	–	–	–	Insattes	–	–	–
Kaliumjodid, antal veckors behandling	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Före operation ^c , antal veckor	11	3	0	217	9	6	3	8	5	1

^a Avser följande referensintervall: TSH 0,4–4,0 mIE/l, fT4 12–22 pmol/l, fT3 3,6–6,3 pmol/l.

^b I fall 1 insattes tyreostatika 2,5 veckor efter exponering för jodkontrastmedel.

^c Avser följande kirurgi: fall 1 hemikolektomi, fall 2 esofagusoperation, fall 3 tyreoidektomi.

kommenderades radiojodbehandling, vilken han dock avböjde. Tyreostatika utsattes 2 månader postoperativt, och 3 månader senare hade patienten fortsatt normala tyreoidavärden.

Fall 3. Det avslutande fallet var en 74-årig man med hypertoni och typ 2-diabetes. I samband med utredning av nyupptäckt rektalcancer hade patienten genomgått undersökning med datortomografi av torax och buk med intravenöst kontrastmedel (Omnipaque 300 mg/ml; 120 ml) 2 månader tidigare. Som bifynd på röntgen såg man en stor intratorakal struma med trakeaförträngning inom ett 4 cm långt parti med minsta lumen ca 5 mm (Figur 1). Utredning med spirometri bekräftade misstanken om ett högt andningshinder.

Strålbehandling och påföljande operation av rektalcancer planerades, och med hänsyn till röntgenfyndet remitterades patienten till endokrinologisk mottagning för preoperativ bedömning. Anamnestiskt framkom andfäddhet vid ansträngning och viktnedgång men ingen hjärklappning, tremor eller svettningar. Vid undersökning noterades regelbunden normofrekvent hjärtrytm, förstörd tyreoida och stridor samt Pembertonstecken, och blodprov bekräftade misstanken om hypertyreos (Tabell I).

Patienten bedömdes ha intratorakal struma med trycksymtom och jodkontrastmedelsinducerad hypertyreos. Behandling påbörjades med tyreostatika, initialt 30 mg tiamazol dagligen, som sedan ökades till 60 mg dagligen. Vid kirurgisk preoperativ bedömning avseende rektalcancer fann man att patientens trakealstriktur utgjorde en ökad risk inför intubation. Det beslutades därför att tyreoidaoperationen skulle genomföras före strålbehandling och rektalcanceroperation. Inför total tyreoidektomi fick patienten behandling med tiamazol, kaliumperklorat 10 mg/ml 100 ml dagligen (50 ml × 2) och kaliumjodid 1 300 mg dagligen (65 mg 20 × 1) (Tabell I).

Patienten erhöll planerad strålbehandling mot tumören 2 veckor efter tyreoidektomin, och efter ytterligare 4 veckor blev han opererad med resektion av rektum.

DISKUSSION

Vi har beskrivit tre fall av hypertyreos efter röntgenundersökning med jodkontrastmedel. Hos patienter utan riskfaktorer är hypertyreos inducerad av jodkontrastmedel sällsynt. Patienter med Graves sjukdom och patienter med multinodös

»Om patienten är resistent mot medicinsk behandling, är kaliumjodid med påföljande tyreoidektomi ett alternativ ...«

struma med autonom funktion löper dock ökad risk, och risken är högre i jodbristområden [1], vilket Sverige inte är [4]. I våra beskrivna fall var patienterna över 70 år gamla, hade struma, och en av dem hade känd subklinisk hypertyreos; detta i överensstämmelse med att äldre individer med struma och autonom funktion har ökad risk för att utveckla jodinducerad hypertyreos [1, 5].

I fall 1 bedömdes jodkontrastmedel vara en bidragande orsak till hypertyreos med hänsyn till ökningen av fritt T4 (fT4) från 20 pmol/l till 28 pmol/l före respektive efter röntgenundersökningen med jodkontrastmedel samt att patienten hade kvarstående hypertyreos trots tyreostatikabehandling i 6 veckor. I fall 3 kan en eventuell befintlig hypertyreos före utförd röntgenundersökning med jodkontrastmedel inte uteslutas; med hänsyn till patientens svårbehandlade tillstånd, både med tyreostatika i hög dos och med kaliumperklorat, bedöms dock röntgenundersökningen med jodkontrastmedel vara en klart bidragande orsak.

Uppstår oftast inom 3 månader efter exponering

Jodinducerad hypertyreos uppstår oftast inom 3 månader efter exponering för jodkontrastmedel, och två prospektiva studier visade varierande frekvens mellan 0,25 och 2,7 procent hypertyreos efter röntgenundersökning med jodkontrastmedel [6, 7]. Av 28 äldre individer med hypertyreos hade 7 (25 procent) tidigare exponerats för jodkontrastmedel [8]. I en stor retrospektiv fall-kontrollstudie fann Rhee et al [9] ett samband mellan exponering för jodkontrastmedel och insjuknande i overt hypertyreos (oddskvot 2,5). En komplicerande faktor i våra tre fall var att patienterna hade obehandlad tumörsjukdom, varför det var viktigt att åstadkomma snabb eutyreoidism inför planerad tumörkirurgi.

Tyreostatika förstahandsval för behandling

Behandling av jodkontrastmedelsinducerad hypertyreos består i första hand av tyreostatika [10]. Oftast krävs högre doser tyreostatika än vid behandling av Graves sjukdom. Ibland behövs dessutom tillägg med kaliumperklorat och kaliumjodid inför tyreoidektomi [11, 12]. Om patienten är resistent mot medicinsk behandling, är kaliumjodid med påföljande tyreoidektomi ett alternativ [12]. Kombinationsbehandling med tyreostatika och kaliumperklorat ger i de allra flesta fall bättre effekt än behandling med enbart tyreostatika eller kaliumperklorat såsom vid behandling av amiodaroninducerad hypertyreos typ 1 [13].

Amiodaroninducerad hypertyreos delas in i typ 1 och typ 2. Vid typ 1 ses hypertyreos till följd av ökad hormonsyntes på grund av bakomliggande tyreoidasjukdom som nodös struma eller latent Graves sjukdom, medan typ 2 är en destruktiv

FAKTA 1. Nationella rekommendationer

Reviderat utdrag ur nationella rekommendationer för användning av jodkontrastmedel [17].

Kontraindikation för jodkontrastmedel:

- Obehandlad manifesterad hyperthyreos
- Misstänkt/nydiagnostiserad tyreoidcancer där radiojodundersökning/-behandling kan bli aktuell

Ökad risk för utveckling av hyperthyreos:

- Eutyroid patient med Graves sjukdom – obehandlad eller tidigare tyreostatika-behandlad
- Tillstånd med konstaterad/risk för autonom funktion, tex multinodös/uninodulär struma

Tillstånd sannolikt utan risk för utveckling av hyperthyreos:

- Graves sjukdom eller toxisk nodös struma som endera är
- adekvat blockerad under be-

- handling med tyreostatika
- tidigare radiojodbehandlad och substituerad med levotyroxin
- behandlad med nära total tyreoidectomi och substituerad med levotyroxin

Rekommendationer vid risk för hyperthyreos:

- Undvik kontrastmedel eller minimera dosen. Om kontrastmedel ges
- är profylax i allmänhet inte nödvändig
- kan selekterade högriskpatienter behöva profylax med tyreostatika och eventuellt kaliumperklorat
- bör uppföljning av tyreoidfunktion göras, inte minst då tidigare inte känd nodös struma påvisats
- bör uppföljning med kontroll av TSH, fT₄, fT₃ göras 6 och 12 veckor efter undersökning.

tionstyroidit som oftast uppkommer hos individer utan bakomliggande tyreoidasjukdom [11, 14]. För att differentiera mellan amiodaroninducerad hyperthyreos typ 1 och typ 2 kan tyreoideskintigrafi, spårjodsundersökning och ultraljudsundersökning av tyreoida med färgduppler ge vägledning [11, 14] utöver anamnes och blodprov. Amiodaroninducerad hyperthyreos typ 2 behandlas med steroider.

Vid hyperthyreos inducerad av jodkontrastmedel brukar inte destruktionsstyroidit förekomma [10]. Vid behandling med kaliumperklorat som tillägg till tyreostatika vid jodinducerad hyperthyreos bör dosen kaliumperklorat vara högst 1 gram/dag i 2–6 veckor [11, 15, 16] för att minska risken för biverkningar [15]. Behandling med radioaktivt jod kan vanligen inte ges på flera månader vid jodinducerad hyperthyreos på grund av blockerat jodupptag i tyreoida, men kan ges i ett senare skede som definitiv behandling [14, 16]. För patienter som planeras för radiojodbehandling ska man avstå röntgenundersökning med jodkontrastmedel under minst 2 månader före radiojodbehandling i enlighet med nationella rekommendationer för användning av jodkontrastmedel [17].

De tre beskrivna fallen illustrerar att jodinducerad hyperthyreos är ett svårbehandlat tillstånd, eftersom alla patienterna hade kvarstående hyperthyreos trots intensiv behandling med tyreostatika enbart eller i kombination med kaliumperklorat samt kaliumjodid inför tumörkirurgi eller tyreoidectomi. I två av fallen (fall 2 och fall 3) fördröjdes tiden till behandling av tumörsjukdomen med 2 månader.

Profylaktisk behandling kan minska risken

I våra tre fall hade patienterna riskfaktorer för att utveckla jodinducerad hyperthyreos (Fakta 1). Profylaktisk behandling med tyreostatika och eventuellt kaliumperklorat inför röntgenundersökning med jodkontrastmedel minskar risken för jodinducerad hyperthyreos [17] även om hyperthyreos inte kan undvikas hos alla [18, 19].

För att minska risken för fördröjning av behandling av tumörsjukdom till följd av hyperthyreos inducerad av jodkontrastmedel föreslår vi följande: Hos patienter med känd struma och/eller subklinisk hyperthyreos som planeras för utred-

ning av tumörsjukdom med röntgenundersökning med jodkontrastmedel ges behandling med tyreostatika, tiamazol 20 mg dagligen i 2 veckor med början dagen före röntgenundersökning [18]. Denna regim kan även tillämpas i utvalda fall hos andra grupper med hög risk att utveckla hyperthyreos, särskilt äldre individer med struma och/eller subklinisk hyperthyreos hos vilka risken för förmaksflimmer är ökad. I utvalda fall kan kaliumperklorat ges som tillägg till tyreostatika.

Uppföljning med kontroll av TSH, fT₄, fT₃ bör ske efter 6 och 12 veckor efter röntgenundersökningen [17]. Innan förebyggande behandling med tyreostatika initieras bör diskussion ske med endokrinolog/invärtesmedicinare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SUMMARY

We describe three cases of iodine-induced hyperthyroidism due to iodine contrast media. Treatment consists of anti-thyroid drugs, often in higher dosage than usual, and potassium perchlorate. In cases of resistance to medical therapy, thyroidectomy is an alternative. All cases had tumor disease with scheduled surgery and they also all had goiter, and two of them had known subclinical hyperthyroidism. Due to hyperthyroidism, tumor surgery was delayed two months in two of the cases. To reduce the risk of iodine-induced hyperthyroidism and the risk of delayed tumor surgery, we recommend that patients with known goiter and/or subclinical hyperthyroidism and tumor disease scheduled for iodine contrast media should be treated with a daily dose of methimazole 20 mg for two weeks starting the day before examination.

REFERENSER

1. van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol*. 2004;14(5):902-7.
2. Roti E, degli Uberti E. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid*. 2001;11(5):493-500.
3. SBU. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2002. Rapport nr 158, volym 3, appendix IV.
4. Filipsson Nyström H, Berg G, Eggersten R, et al. Svenska joderingen av salt har minskat frekvensen av struma. Men låg användning av joderat salt i skolorna ger oro för framtiden. *Läkartidningen*. 2012; 109(3):90-3.
5. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid*. 1994;4(3):351-6.
6. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, et al. A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid*. 1996;6(2):107-10.
7. Hintze G, Blombach O, Fink H, et al. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol*. 1999;140(3):264-7.
8. Martin FI, Tress BW, Colman PG, et al. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med*. 1993;95(1):78-82.
9. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, et al. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2012;172(2):153-9.
10. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6): 593-646.
11. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2529-35.
12. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P, et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery*. 2002;132(6):1114-7.
13. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest*. 1986;9(3):201-7.
14. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-54.
15. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev*. 1998;50(1):89-105.
16. Eskes S, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract*

■ KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

- Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23(6):735-51.
17. Svensk uroradiologisk förenings kontrastmedelsgrupp. Jodkontrastmedel – nationella rekommendationer, reviderade 2012. <http://www.sfbfm.se/sidor/jodkontrastmedel>
18. Nolte W, Müller R, Siggelkow H, et al. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. Eur J Endocrinol. 1996;134(3):337-41.
19. Fricke E, Fricke H, Esdorn E, et al. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: a prospective study of patients with low thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(12):6092-6.