

Vom Regen in die Traufe

Philipp Kaiser^a, Claus Hoess^a, Martin Krause^a, Vojtech Pavlicek^{a, b}

^a Medizinische Klinik des Kantonsspitals Münsterlingen, ^b Praxis im Klosterhof, Kreuzlingen

Summary

From bad to worse

An 80-year-old male patient presented with subtle signs of thyrotoxicosis after long-term treatment with amiodarone. Antithyroid medication with thionamides and sodium perchlorate was initiated without significant clinical improvement. One month later these drugs had to be stopped due to fever with rash and eosinophilia. Subsequent administration of glucocorticoids resolved both the hyperthyroidism and the treatment complication, indicating the presence of amiodarone-associated thyrotoxicosis type 2. Amiodarone-associated thyrotoxicosis type 2 is an inflammatory destructive thyroiditis against which antithyroid drugs are ineffective.

Fallbericht

Ein 80jähriger ehemaliger Grenzwächter wurde wegen Diarrhoe und erniedrigten TSH-Werten zur Schilddrüsendiagnostik zugewiesen.

Der Patient litt an einer koronaren Herzkrankheit, welche mehrere operative und interventionelle Revaskularisationen notwendig machte. Aufgrund eines drittgradigen AV-Blockes war er seit drei Jahren Träger eines auf DDDR programmierten Herzschrittmachers und stand unter einer Therapie mit Bisoprolol, Perindopril, Torasemid, Atorvastatin, Acetylsalicylat, Clopidogrel und Amiodarone. Seit einigen Tagen trat nun bis achtmal täglich dünnflüssiger Durchfall auf. In wenigen Wochen hatte er 10 kg abgenommen, fühlte sich müde, kraftlos und unruhig.

Die klinische Untersuchung war bis auf einen feinschlägigen symmetrischen Handtremor unauffällig, die Schilddrüse war ohne tastbare Knoten, normal gross und schmerzlos. Laborchemisch fielen neben dem supprimierten TSH eine deutliche Erhöhung des fT4 (95 nmol/L, Ref.: 10,3–35,0) auf. Thyreoidale Autoantikörper waren nicht nachweisbar.

Die initiale thyreostatische Behandlung dieser – unter Betablockade teilweise verschleierten – hyperthyreoten Symptomatik erfolgte hochdosiert mit Carbimazol und Natriumperchlorat. Amiodarone wurde sistiert; der Patient hatte es über fünf Jahre eingenommen, vorübergehend abgesetzt und vor kurzem erneut verschrieben bekommen. Rund einen Monat später wurde der Patient aufgrund erneuter Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Fieber, Schüttelfrost und stamm- und beinbetontem makulös-urtikariellem Exanthem stationär aufgenommen. Neben leicht erhöhten Entzündungsparametern zeigte sich eine ausgeprägte Eosinophilie (initial 20% der Leukozyten) bei normwertigen neutrophilen Granulozyten. Die Blutkulturen blieben negativ.

Sonographisch zeigte sich eine normalgrosse Schilddrüse mit homogener Echostruktur bis auf einen singulären isoechogenen Knoten im Isthmus. In der Szintigraphie mit Technetium-pertechnetat konnte das Organ nicht dargestellt werden. Diese Befundlage liess eine nosologische Zuordnung der Störung als Amiodarone-induzierte Hyperthyreose (AIT) Typ 2 vermuten, eine Erkrankung toxisch-entzündlicher Natur, gegen welche Thyreostatika unwirksam sind. Carbimazol und Natriumperchlorat wurden sistiert und eine Behandlung mit 50 mg Prednison und Antihistaminika begonnen. Bereits in der ersten Behandlungswoche normalisierten sich die peripheren Schilddrüsenhormone, der TSH-Wert folgte mit wenig Verzögerung. Auf eine Behandlung mit Amiodarone wurde weiterhin verzichtet.

Diagnosen

- Amiodarone-induzierte Hyperthyreose Typ 2
- Allergische Reaktion auf Thyreostatika

Kommentar

Die Geschichte dieses Patienten zeigt die wesentlichen Tücken der Amiodarone-induzierten Schilddrüsenstörungen auf. Letztere treten im Verlauf von 2–24% der meist mehrjährigen Behandlungen auf und stehen in engem Zusammenhang mit vorbestehenden (subklinischen) Schilddrüsenstörungen [1].

Amiodarone zeigt multiple Wechselwirkungen mit der Physiologie der Schilddrüse. Die übliche tägliche Erhaltungsdosis von 200 mg setzt enteral etwa 6 mg anorganisches Jod frei. Dies entspricht der 50fachen empfohlenen Dosis und führt zur «Plummerung» der Schilddrüse, d.h. zur passageren Inhibierung der Jodaufnahme und Hormonsynthese (Wolff-Chaikoff-Effekt). Durch kompetitive Inhibition der 5'-Monodeiodinasen hemmt Amiodarone die Konversion von T4 zu T3 und induziert unter Akkumulation von T4 und biologisch inaktivem, reverssem T3 (rT3) in der Initialphase der Behandlung eine hypothyreote Stoffwechsellage. Die erhöhte Substratkonzentration führt im Normalverlauf über ein neues Fließgleichgewicht zur Normalisierung der hormonellen Situation (Abb. 1) [1]. Amiodarone und seine Metaboliten wirken des weitern als Antagonisten von T3 an seinen nukleären Rezeptoren. Dies entspricht bekanntermassen einem Teil der pharmakologischen Wirkung am Herzen.

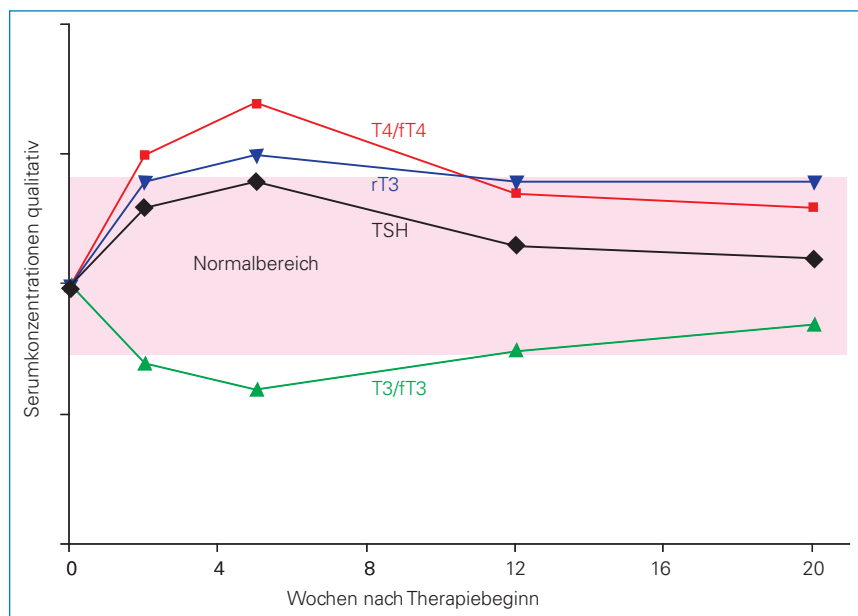


Abbildung 1
Wirkung einer Medikation mit Amiodarone auf das Schilddrüsenhormon-Profil bei euthyreoten Patienten ohne Komplikationen [1].

Schliesslich sind direkte toxische Effekte auf die Follikelzellen der Schilddrüse bekannt. Tritt innerhalb dreier Monate keine Normalisierung des Serum-TSH ein, kann dies ein Hinweis auf eine beginnende Amiodarone-induzierte Hypothyreose (AIH) sein. Die Erkrankung tritt präferentiell in Gebieten mit hoher nutritiver Jodversorgung (bis 13%) und bei Frauen auf. Eine zugrundeliegende Autoimmunthyreoiditis wird

diskutiert. Diagnostisches Kriterium ist ein tiefes ft4. Die Therapie der AIH erfolgt mit Thyroxin, ohne dass Amiodarone unbedingt sistiert werden muss.

Mit ähnlicher Häufigkeit (2–12%) treten Amiodarone-induzierte hyperthyreote Schilddrüsenentstörungen (AIT) auf [2]. Im Gegensatz zur AIH kann die AIT zu jedem Zeitpunkt der Behandlung neu auftreten. Das klinische Bild kann aufgrund der antiadrenergen Wirkung von Amiodarone oligosymptomatisch imponieren: Neu auftretende Herzrhythmusstörungen, Verschlechterung der Auswurfraction, aber auch Gewichtsverlust oder Diarrhoe können einzige Hinweise sein. Die diagnostische Sicherung der pathophysiologischen Mechanismen ist von therapeutischer Relevanz, die Differenzierung aufgrund von Mischbildern jedoch nicht immer trivial (Tab. 1). AIT Typ 1 entwickelt sich aufgrund des Jodüberschusses meist im Rahmen einer vorbestehenden subklinischen Schilddrüsenenerkrankung mit autonomen Anteilen. Im Gegensatz dazu stellt die AIT Typ 2 eine toxisch bedingte, destruierende Thyreoiditis dar. Die Hyperthyreose kann sehr ausgeprägt sein, die Jodaufnahme und Perfusion der Schilddrüse sind dabei meist stark reduziert. Differentialdiagnostisch hilfreich kann ausserdem die Bestimmung von Interleukin 6 im Serum sein, da es in erster Linie bei AIT Typ 2 erhöht ist. Bei Auftreten einer Amiodarone-induzierten Schilddrüsenstörung sollte geprüft werden, ob das Medikament nicht sistiert werden kann. Liegt eine AIH oder eine AIT Typ 2 vor, kann das Absetzen des Medikamentes innerhalb von Wochen

Tabelle 1. Diagnostik und Therapie der Amiodarone-induzierten Schilddrüsenstörungen (adaptiert aus [3]).

Memo	AIH (Amiodarone-induzierte Hypothyreose)	AIT (Amiodarone-induzierte Thyreotoxikose)	
	«Plummerung»	Typ 1 «Autonomie»	Typ 2 «Destruktion»
Klinische Untersuchung	unauffällig	Struma oder Knoten möglich	unauffällig
Spezialabklärungen			
Szintigraphie ¹	wenig Anreicherung	Anreicherung erhöht ³	Anreicherung unterdrückt
Gewebepfusion ²	normal	erhöht	reduziert
TRAK und anti-TPO	in rund 40% positiv	gelegentlich positiv	negativ
Serum IL-6	normal	normal	erhöht
Therapie			
	Substitution Schilddrüsenhormone	Thyreostatika, Therapie der Grunderkrankung	Glukokortikoide
Amiodarone	Weiterführung möglich	Stopp	Weiterführen möglich
Verlauf			
	Normalisierung nach Absetzen möglich	abhängig von zugrundeliegender Schilddrüsenenerkrankung	Hypothyreose häufig

¹ Radiojod oder Technetiumperotechnat.

² Doppler- oder Duplex-Ultraschographie.

³ Wegen Jodüberschuss ist es möglich, dass auch in den Knoten keine Anreicherung sichtbar ist.

bis Monaten zur Eutyreose führen. Im Falle einer AIT Typ 1 tritt aufgrund der Persistenz der demaskierten Schilddrüsenpathologie häufig keine Normalisierung ein.

Thyreostatika sind im Falle einer AIT Typ 1 angezeigt. Die Thionamide Methimazol, Carbimazol und Propylthiouracil hemmen die Synthese von Thyreoglobulin, Propylthiouracil zusätzlich (ebenso wie Amiodarone) die Konversion von T4 zu T3. Aufgrund des Jodüberschusses unter Amiodarone ist die Dosierung hoch anzusetzen. Bei heftiger Symptomatik kann zusätzlich die Gabe von Perchlorat erwogen werden, um die intrathyreoidale Jodkonzentration zu senken. Der Therapieerfolg ist variabel und hängt oft vom Verlauf der thyreoidalen Grunderkrankung ab. In manchen Fällen wird die Thyroidektomie notwendig.

Häufige Nebenwirkungen von Thyreostatika sind unspezifische Symptome wie Nausea, Erbrechen, Arthralgien und Exantheme sowie lästige Geschmacksstörungen. Ein initiales transientes Abfallen der Leukozyten (bis 12% der Fälle) muss von der gefürchteten Agranulozytose unter Thionamiden, aber auch Perchlorat abgegrenzt werden. Propylthiouracil kann zudem zu ANCA-positiven Vaskulitiden führen. Die Kombination verschiedener thyreostatischer Substanzen führt wie bei unserem Patienten gehäuft zu Überempfindlichkeitsreaktionen.

Im Gegensatz zum AIT Typ 1 sind Thyreostatika bei AIT Typ 2 wirkungslos. Die Therapie erfolgt entzündungshemmend mit Kortikosteroiden. Als Ausdruck der entzündungsbedingten Organschädigung können im Verlauf passagere oder permanente hypothyreote Stoffwechsellagen auftreten.

Korrespondenz:

Dr. med. Philipp Kaiser
Medizinische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
philippkaiser@hotmail.com

Literatur

- 1 Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA and Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart*. 1998;79:121–7
- 2 Rajeswaran C, Shelton RJ and Gilbey SG. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133:579–85.
- 3 Martino E, Bartalena L, Bogazzi F and Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22: 240–54.