

Maksa-arvojen suureneminen hypertyreoosin yhteydessä

Seerumin tai plasman alaniiniaminotransferaasi-aktiivisuus saattaa joskus suureta huomattavastikin kilpirauhasen liikatoiminnan yhteydessä ja voi aiheuttaa sekä diagnostisen että hoidollisen ongelman. Tällöin avoimia kysymyksiä ovat, liittyykö maksamuutos primaarisairauteen vai johonkin muuhun tautiin ja miten hoitolinja on valittava. Kuvaamme kaksi potilasta, joilla Basedowin tautiin aloitettu karbimatsolilääkitys normaalisti selvästi suurentuneen ALAT-arvon.

Kilpirauhasen liikatoimintaan liittyy maksan toimintahäiriöitä ja seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS) aktiivisuuksien suurenemista, varsinkin jos liikatoiminta on huomattavaa. Hepatomegaliaa ja keltaisuutta esiintyy kilpirauhasen vaikeassa, pitkään kestäneessä liikatoiminnassa (Hull ym. 2007). Ennen Basedowin taudin tehokkaan hoidon aikakautta maksan vajaatoiminta oli jopa yleinen potilaiden kuolinsyy (Davies ja Larsen 2008). Lievästi suurentuneet maksa-arvot ovat verrattain yleisiä sekä kilpirauhasen liika- että vajaatoiminnassa (Gurlek ym. 1997, Targher ym. 2008). Myös tyreostaattilääkitykseen, erityisesti propyyli-tiourasiiliin, voi satunnaisesti liittyä maksaentsyymiarvojen suurenemista tai jopa maksavaurio (Ozenne ym. 1989, Akcay ja Akcay 2003, Malozowski ja Chiesa 2010).

Kuvaamme seuraavassa kaksi potilasta, joilla ALAT-aktiivisuus suureni selvästi hypertyreoosin diagnoosivaiheessa.

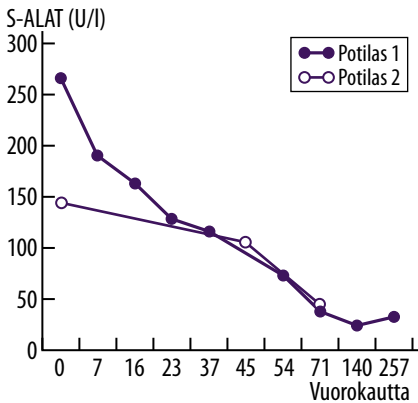
Omat potilaat

POTILAS 1. Aikaisemmin terve liikunnallinen 42-vuoden ikäinen nainen oli sairastunut viimeisessä raskautessaan yhdeksän vuotta aikaisemmin raskaushepatoosiin ja raskausdiabetekseen. Lisäksi ehkäisy-pillerit olivat aiheuttaneet aikaisemmin maksa-arvojen suurenemista. Edellisen vuoden aikana oli esiintynyt vatsan turvotusta. Työterveystarkastuksissa peruslaboratoriokokeiden tulokset olivat olleet normaalit ja keliakiakokeiden tulokset negatiiviset. Kolme vuotta aikaisemmin seerumin ALAT-aktiivisuus oli ollut normaali (44 U/l).

Potilas hakeutui lääkäriin, koska hän oli pyörtnyt kuntosalilla, jolloin syke oli nopeutunut taajuuteen 200/min, sekä väsymyksen ja muutaman kuukauden jatkuneen ihon kutinan vuoksi. Potilaan pituus oli 167 cm, paino 67 kg, eikä painossa ollut tapahtunut muutoksia. Kliinisessä tutkimuksessa ei todettu poikkeavaa ihon raapimisjälkiä lukuun ottamatta. Kaulan palpaatiossa kilpirauhanen oli aristamaton, kyhmytön ja diffuusisti suurentunut. Verenpaine oli 125/87 mmHg ja syke nopea, 96/min.

Perusverikokeiden tulokset ja EKG olivat normaalit. Tyreotropiinin (TSH) pitoisuus oli mittaamattomissa ja ALAT-arvo 250 U/l. Seerumin vapaan tyroksiinin pitoisuus oli suurentunut (55 pmol/l), mikä sopi myös kilpirauhasen liikatoimintaan. Myöhemmin saatu tieto seerumin TSH-reseptorivasta-ainearvon selvästä suurentumisesta (13 U/l) varmisti Basedowin taudin diagnoosin. Seerumin tyreoideaperoksidaasivasta-ainepitoisuus oli alle 35 kU/l. Maksa-arvoista seerumin ALAT- (265 U/l) ja ASAT-aktiivisuus (95 U/l) olivat poikkeavat, mutta AFOS-arvo (77 U/l), bilirubiinipitoisuus (10,3 µmol/l) ja glutamyylitransferaasin (GT) aktiivisuus (24 U/l) olivat normaalit. Lisäksi seerumin sappihappopitoisuus oli suurentunut (11 µmol/l). Ylävatsan kaikukuvauslöydös oli normaali eikä seerumis- sa ollut sileälihasvasta-aineita.

Potilaalle aloitettiin karbimatsolilääkitys annoksella 10 mg kahdesti päivässä, ja maksa-arvoja seurattiin aluksi viikon välein (**KUVA**). Lääkityksen aloittamisen jälkeen vointi parani ja ihon kutina loppui



KUVA. Potilaiden 1 ja 2 ALAT-aktiivisuus hypertyreoosin hoidon aikana. KARBIMATSOLILÄÄKITYS jatkui noin 18 kuukauden ajan. Molempien potilaiden hoitoon lisättiin tyrokksiini, kun eutyreoosi oli saavutettu.

noin viikossa. Kilpirauhasarvojen normaalistuttua (seerumin vapaan tyrokksiinin pitoisuus 15 pmol/l 54 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta) kARBIMATSOLILÄÄKITYKSEEN liitettiin tyrokksiini (ylläpitoannoksena 100 µg/vrk). Kilpirauhasta stimuloivat vasta-aineet hävisivät seurannassa vajaa vuosi lääkityksen aloittamisen jälkeen. KARBIMATSOLI- ja tyrokksiinilääkitys lopetettiin kymmenen kuukautta myöhemmin. Viimeisellä seurantakäynnillä kuusi kuukautta lääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan todettiin pysyneen eutyreoosissa. ALAT-arvo on ollut viitealueella ja TSH-reseptorivasta-ainemäärityksen tulos negatiivinen.

POTILAS 2. Koko ikänsä terveenä pysyneellä 48-vuotiaalla naisella oli ilmennyt kuukauden ajan levottomuutta ja hermostuneisuutta, johon ympäristö oli kiinnittänyt huomiota. Vatsan toiminta oli kiihtynyt eli ulosteet olivat käyneet löysemmiksi, vaikka potilaalla oli ollut ummetustaipumusta. Paino ei ollut muuttunut. Pahin oire oli jatkuva vapina ja samalla uni oli muuttunut katkonaiseksi. Silmäoireita ei ollut. Työterveyslääkärin määrittämä TSH-arvo oli alle 0,002 mU/l ja vapaan tyrokksiinin pitoisuus 49 pmol/l, mikä sopi hypertyreoosiin. Samassa yhteydessä vatsaoireiden vuoksi tarkistettu ALAT-aktiivisuus oli 147 U/l ja GT-aktiivisuus oli viitealueella (17 U/l). Kliinissä tutkimuksessa todettiin ääreisvapinaa, iho oli lämmin ja syke 120/min, säännöllinen ja tasainen. Kilpirauhanen oli palpaatiossa aristamaton, kyhmytön ja suurentunut noin kaksi ja puoli sormenleveyttä molempiin lateraalisuuntiin.

Potilaalle aloitettiin kARBIMATSOLILÄÄKITYS, alkuun annoksella 30 mg/vrk kahden viikon ajan, ja sen jälkeen annosta pienennettiin määrään 20 mg/vrk. Kolmen viikon kuluttua TSH-arvo oli edelleen alle 0,002 mU/l mutta vapaan tyrokksiinin pitoisuus oli

22 pmol/l ja ALAT-arvo 105 U/l. Kuukausi tämän jälkeen ALAT-arvo oli 42 U/l ja kilpirauhasarvot asettuivat vähitellen, samoin oireet. Tyrokksiini (50 µg/vrk) lisättiin kARBIMATSOLIHoidoon kolmen kuukauden kuluttua. Kaikukuvaus osoitti kilpirauhasen suurentuneen. Struumakymyjä ei todettu. Kilpirauhasta stimuloivia vasta-aineita ei tutkittu, mutta tilanne sopi Basedowin tautiin.

Pohdinta

Suurentuneet maksa-arvot Basedowin taudin toteamisvaiheessa muodostavat diagnostisen ja hoidollisen ongelman. Onko kyseessä primaarinen maksasairaus vai kilpirauhasairauksen liittyvä laboratorioarvojen poikkeavuus vai liittyykö lisääntynyt aminotransferaasiaktiivisuus tyrokksiinin anaboliseen vaikutukseen entsyymi-induktion kautta (Bayratkar ja van Thiel 1997)? Lihasperäinen ALAT-aktiivisuuden suureneminen on epätodennäköinen, koska ASAT-aktiivisuus oli pienempi kuin ALAT-aktiivisuus ja potilaalla 1 sappihappopitoisuus oli lisääntynyt ja hänellä esiintyi siihen liittyviä kutinaoireita. Luonnollisesti myös muut maksa-arvoja suurentavat sairaudet ja tekijät, kuten alkoholi, muut lääkkeet, luontaistuotteet ja virushepatiititkin tulee huomioida. Jos maksa-arvot ovat huomattavasti suurentuneet, kannattaa tehdä myös maksan toimintaa kuvaavia kokeita ja määrittää esimerkiksi seerumin albumiinipitoisuus ja tromboplastiiniaika. Basedowin tautiin on raportoitu liittyvän harvoin autoimmuunimaksasairauksia, kuten autoimmuunihepatiitti, primaarinen biliaarinen kirroosi, primaarinen sklerosoiva kolangiitti ja kolestaattinen ikterus (Janssen ym. 1998, Bellassoued ym. 2001, Hull ym. 2007). Viitealueella oleva GT-aktiivisuus molemmilla potilaillamme puhuu kuitenkin kolestaasia vastaan. Lisäksi erityisesti propyylyliourasiiliin mutta myös kARBIMATSOLIHoidoon liittyy maksatoksisuus (Ozenne ym. 1998, Malozowski ja Chiesa 2010).

Kubota ym. (2008) ovat raportoineet, että vain noin neljäsosalla Basedow-potilaista on normaalit maksa-arvot ja että näistä puolella maksaentsyymiarvot ovat jopa suurentuneet tyreostaattilääkityksen aloittamisen jälkeen. He päättelivät kuitenkin, että maksaentsyymi-

arvojen muutokset eivät johtuneet tyreostaattilääkityksestä vaan kilpirauhasen toiminnan muutoksista. Tämä on sopusoinnussa aikaisemman havainnon kanssa, jonka mukaan maksaentsyymi-arvot eivät ole muuttuneet tyreostaattilääkityksen aikana (Akçay ja Ackay 2003). Kyseisestä aineistosta oli kuitenkin suljettu pois ne potilaat, joilla oli todettu poikkeavia arvoja ennen lääkitymisen aloittamista. Oman potilaamme 2 ALAT-arvo jopa suureni hieman (arvosta 105 U/l arvoon 145 U/l) viikon aikana ennen kuin karbimatsolilääkitys päästiin aloittamaan.

Omilla potilaillamme havaittiin pelkästään lisääntynyt ALAT-aktiivisuus, ja toisella potilaalla oli merkkejä kolestaasista (kutina ja sappihappopitoisuuden kasvu) ilman seerumin bilirubiinipitoisuuden tai AFOS- ja GT-arvojen suurenemista. Tämän potilaan ihon kutina hävisi myös hyvin nopeasti, ja molempien potilaiden ALAT-aktiivisuus alkoi pienentyä karbimatsolihoidon aloittamisen jälkeen ja normalistui noin kahden ja puolen kuukauden hoidon jälkeen. On todennäköistä, että molempien potilaiden ALAT-aktiivisuuden suureneminen liittyi Basedowin taudin hyperthyreosivaiheeseen, mutta on epäselvää, oliko autoimmunitetillä tässä osuutta. Äskettäin on raportoitu toiminnallisten TSH-reseptorien ilmentyminen maksan parenkymisoluisissa, joten on mahdollista, että tällä ja autoimmunitetillä on yhteys (Zhang ym. 2009). Kuitenkin ainakin potilaan 1 seerumin TSH-reseptorivasta-aineet hävisivät paljon myöhemmin kuin ALAT-aktiivisuus oli normalistunut.

Potilastapauksemme osoittavat, että Basedowin tautiin voi liittyä suurentuneita maksaentsyymi-arvoja, mutta tämä ei saa viivästyttää tehokkaan tyreostaattilääkityksen aloittamista. Tällaisessa tilanteessa on kuitenkin suositeltavaa seurata maksa-arvojen kehittymistä ja varmistaa, että ne normalistuvat. Eteneviä tutkimuksia lisääntyneen aminotransferaasiaktiivisuuden ja hypertyreosin ilmaantuvuudesta ja merkityksestä terveydelle ei ole. On hyvä muistaa hypertyreosin mahdollisuus, kun suurentuneiden maksa-arvojen taustalta ei löydy muita, tavallisempia syitä. Ehkä olisi suotavaa mitata ALAT-aktiivisuus ennen tyreostaattihoidon aloittamista, jotta välttyttäisiin tulkitsemasta virheellisesti maksa-arvojen suurenemisen johtuvan tyreostaatin vaikutuksesta. Tämä saattaa olla erityisen tärkeää, jos potilaalla on tai jos hänelle kehittyy silmäoireita, koska metyyliprednisolonipulssihoitoon voi liittyä jopa fataalin maksavaurion vaara (Kahaly ym. 2005). ■

ESA SOPPI, LKT, dosentti

Sairaala Eira
Läivurinkatu 29
00150 Helsinki

ROBERT PAUL, LKT, dosentti

Lääkäriasema Pulssi
Humalistonkatu 9–11
20100 Turku

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Elevation of hepatic enzyme values in hyperthyroidism

Serum or plasma alanine aminotransferase (ALAT) activity may sometimes exhibit even considerable increases in connection with hyperthyroidism and present a diagnostic as well as a therapeutic problem. Open questions include whether the hepatic change is related to a primary disease, and how to select treatment. We report two patients, in whom carbimazole medication initiated for Graves' disease normalized elevated ALAT values.

KIRJALLISUUTTA

- Akcay MN, Akcay G. Liver function tests during antithyroid therapy in hyperthyroidism. *Hepatogastroenterology* 2003;50 Suppl 2:281–2.
- Bayratkar M, Van Thiel DH. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1614–8.
- Bellassoued M, Mnif M, Kaffel N, ym. Thyrotoxicosis hepatitis: a case report. *Ann Endocrinol* 2001;62:235–8.
- Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Kirjassa: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, toim. *Williams Textbook of endocrinology*. 11. painos. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008, s. 333–75.
- Gurlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:180–3.
- Hull K, Horenstein R, Naglieri R, Munir K, Ghany M, Celi FS. Two cases of thyroid storm-associated cholestatic jaundice. *Endocr Pract* 2007;5:476–80.
- Janssen HL, Smelt AH, van Hoek B. Graves' hyperthyroidism in a patient with primary sclerosing cholangitis. Coincidence or combined pathogenesis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:269–71.
- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, ym. Randomized single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234–40.
- Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, ym. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves disease and painless thyroiditis. *Thyroid* 2008;18:283–7.
- Malozowski S, Chiesa A. Propylthiouracil-induced hepatotoxicity and death. Hopefully, never more. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3161–3.
- Ozenne G, Manchon ND, Doucet J, Hemet J, Schrub JC, Bercoff E. Carbimazole-induced acute cholestatic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:95–7.
- Targher, G, Montagnana, M, Salvagno, G, ym. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clin Endocrinol* 2008;68:481–4.
- Zhang W, Tian LM, Han Y, ym. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription. *J Cell Biol Mol Med* 2009;13:4636–42.