

## بررسی علل نادر تیروئیتوکسیکوز (هیپر تیروئیدیسم)

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۲ ، صفحه ۲۱۶، ۱۳۵۳

دکتر وهاب فتوره‌چی \* دکتر مهدی علیم مروستی \*\*

مقدمه :

بیماری بازدویا گواتراگزوفتالمیک شایعترین علت تیروئیتوکسیکوز یا هیپر تیروئیدیسم میباشد. بدین سبب هر گاه سخن از هیپر تیروئیدیسم به میان می‌آید اغلب موارد توجه به آن جلب میگردد و حتی گاهی اوقات اشتباهاً کلمه تیروئیتوکسیکوز بجای گواتراگزوفتالمیک یا بیماری بازدو بکار میرود ، در حالیکه میدانیم تیروئیتوکسیکوز فقط یکی از تظاهرات بیماری بازدو میباشد . ناگفته نماند که هیپر- تیروئیدیسم در حقیقت سندرمی است که علل بسیار دارد و برخی از آنها در سالهای اخیر با پیشرفت علم پزشکی شناخته شده‌اند از آنجائیکه بعضی از این علل نادر هستند ، کمتر در کتب کلاسیک بدانها توجه شده است . با توجه به مطالب فوق و پراکنده بودن علل نادر هیپر تیروئیدیسم در نوشته‌های پزشکی ، لزوم طبقه‌بندی و بررسی تمام علل هیپر تیروئیدیسم در یک مجموعه معلوم میگردد و هدف ما از نوشتن این مقاله تحقق بخشیدن به این مسأله بوده است.

طبقه بندی علل هیپر تیروئیدیسم (تیروئیتوکسیکوز)

عللی که باعث تیروئیتوکسیکوز میشوند عبارتند از :

۱- بیماری بازدو یا Grave's Disease .

۲- گواتر مولتی ندولر توکسیک .

۳- ندول توکسیک یا گره پرکار تیروئید.

۴- تیروئیتوکسیکوز در اثر مصرف دارو و یا Thyrotoxicosis factitia .

۵- Tri-iodothyronine Toxicosis

۶- کوریوکارسینوما .

\* بیمارستان قلب - بنیاد ملکه پهلوی.

\*\* دانشکده پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران.

۷- مول‌هیداتی فورم .

۸- استروما اواری (Struma Ovarii) (یک نوع تومر جنینی تخمدان).

۹- کارسینوم تیروئید و متاستازهای کارسینوم اولیه تیروئید .

۱۰- تومورهای هیپوفیز که مولد TSH هستند .

۱۱- هیپر تیروئیدیسم بعلت افزایش TSH یا TRH بدون وجود تومور هیپوفیز .

۱۲- تیروئیتوکسیکوز در اثر پدیده Jod-Basedow .

۱۳- تیروئیدیت تحت حاد .

۱۴- تیروئیتوکسیکوز بدنبال تیروئیدیت هاشیموتو .

بیماری بازدو ، گواتر مولتی ندولر توکسیک و ندول توکسیک شایعترین علل هیپر تیروئیدیسم را تشکیل میدهند .

این سه بیماری در کتب کلاسیک بخوبی شرح داده شده است ، از اینجهت از شرح آنها خودداری میشود .

تیروئیتوکسیکوز در اثر افزایش تری یدوتیرونین (T3 Toxicosis) ، کوریوکارسینوما ، مول‌هیداتی فورم ، استروما اواری (Struma Ovarii) ، کارسینوم تیروئید و متاستاز آن ، تومور هیپوفیز مولد

TSH و افزایش TSH بدون وجود تومور هیپوفیز و پدیده Jod-Basedow علل خیلی نادر هیپر تیروئیدیسم را تشکیل میدهند .

هیپر تیروئیدی در تیروئیدیت تحت حاد یک امر موقتی و در بیماری هاشیموتو مورد بحث میباشد .

## تیروتوکسیکوز در اثر مصرف دارو

عبارت است از ایجاد تیروتوکسیکوز در اثر مصرف هورمون تیروئید (۵۱). بنابراین در این بیماران افزایش فعالیت غده تیروئید وجود ندارد. این بیماری بیشتر در گروههای زیر دیده میشود (۵۱):

۱- افرادی که اختلال روانی دارند بخصوص در پرستاران و کسانی که به این دارو دسترسی دارند و دچار ناراحتیهای روانی هستند.  
 ۲- بیمارانیکه تحت درمان با هورمون تیروئید هستند و میزان تجویز شده بیش از حد لازم بوده است.  
 ۳- بیمارانیکه چاق هستند و برای لاغر شدن از هورمون تیروئید استفاده میکنند.

۴- گاه در بیمارانیکه گواتر مولتی ندولر دارند و برای درمان آنها مقادیر فیزیولوژیک عصاره تیروئید تجویز میشود تعدادی از ندولها بعلت خودکاری مهار نشده و به ترشح هورمون تیروئید ادامه میدهند و در نتیجه مجموع مقدار هورمونی که بیمار از خارج دریافت میکند و توسط غده تیروئید (ندولهای خودکار) ساخته میشود بیش از حد طبیعی بوده و هیپر تیروئیدسم ایجاد میشود (۸).

اگر وقتالمی و افتالموپاتی انفلتراتیو در این بیماران دیده نمیشود ولی حالت خیرگی چشمها در آنها وجود دارد.

پائین بودن جذب ید رادیواکتیو، بالا بودن PBI و T4 (البته در صورتیکه T3 مصرف نشده باشد) از خصوصیات آزمایشگاهی این پدیده هستند.

تشخیص افتراقی این بیماری با Struma Ovarii مطرح میگردد ولی با استفاده از آزمون جذب ید رادیواکتیو میتوان به تشخیص رسید در استروماواری دفع ید رادیواکتیو ادرار کم میباشد. زیرا در تیروتوکسیکوز در اثر مصرف دارو غده تیروئید مهار میشود از اینجهت ید رادیواکتیو توسط ادرار دفع میگردد. در حالیکه در Struma Ovarii با اینکه غده تیروئید بعلت ترشح تیروکسین مهار شده است ولی چون ید رادیواکتیو توسط نسج تومورال فعال موجود در تخمدان جذب میگردد از اینجهت ید رادیواکتیو از ادرار کم دفع میشود. ضمناً در Scan تخمدان جذب ید رادیواکتیو توسط بافت تومورال موجود مشاهده میشود (۵۱).

## تیروتوکسیکوز یا هیپر تیروئیدسم در اثر افزایش T3

اولین موارد تیروتوکسیکوز در اثر افزایش T3 توسط MacLagan در سال ۱۹۵۷ معرفی شده است (۲۷). و بعد تا سال ۱۹۶۴ موارد جدید دیگری توسط محققین معرفی شده ولی در هیچکدام از آنها اندازه گیری T3، T4، TBG انجام نشده بود (۴۰-۴۱). در سالهای اخیر با پیدایش روش کروماتوگرافی (۱۸-۳۲) و بعداً روش شیمیائی (۴۴-۴۵) و بالاخره با اندازه گیری T3 بروش

Radioimmunoassay (۹-۱۰) (روشهای ایمونولوژیک با استفاده از T3 نشاندار باید رادیواکتیو و آنتی کور ضد آن) اثبات هیپر تیروئیدسم بعلت افزایش T3 میسر شده است.

شیوع بیماری: در حدود ۵ تا ۱۰٪ تمام موارد هیپر تیروئیدسم بعلت افزایش T3 میباشد (۴۵-۱۹-۴۹-۲۲) در نواحی که کمبود ید وجود دارد شایعتر است (۲۰ و ۴۶). برای اثبات وجود هیپر تیروئیدسم در اثر افزایش T3 نکات زیر باید رعایت شود (۴۸).

۱- وجود بیماری تیروئید: شایعترین علت این نوع هیپر تیروئیدسم ندول سمی میباشد (۳۵). در گواتر مولتی ندولر توکسیک، گواتر منتشر توکسیک (بیماری باز دو) و همراه با تیروئیدیت هاشیموتو نیز مشاهده میشود (۴۸). در بعضی موارد افتالموپاتی و ورم پره تیپیتال وجود داشته است (۴۵).

۲- طبیعی بودن سرم T4 (۴۵ و ۱۹).

۳- عدم اختلال در TBG (۴۵): چون وقتی TBG پائین باشد تیروکسین توتال سرم کمتر از طبیعی خواهد بود این حالت در اثر کمبود TBG بطور مادرزادی یا تجویز آندروژن دیده میشود.

۴- اختلال مکانیسم Feedback بین غده هیپوفیز و تیروئید. حالت خودکاری غده تیروئید با آزمون T3 Suppression سنجیده میشود (۴۸).

۵- افزایش T3 (صرفنظر از روشی که در سنجش آن بکار میرود). T3 این بیماران ۲ تا ۵ برابر حد طبیعی است (۴۸). غالباً افزایش جذب ید رادیواکتیو توسط غده تیروئید این بیماران مشاهده میشود. انجام تست T3 Suppression به این ترتیب است که ۱۰ میکروگرم T3 بمدت ۵ روز به بیمار میدهیم. بر طبق تعریف کاهش قابل ملاحظه ای در جذب ید رادیواکتیو نباید ایجاد شود. این آزمون به تنهایی افزایش ترشح هورمون تیروئید را نشان نمیدهد. اما وجود اختلال در غده تیروئید را قطعی میکند. از آنجائیکه T3 سرم ممکن است در شرایط دیسگری غیر از هیپر تیروئیدسم افزایش یابد آزمایش فوق جهت بررسی بیمار ضرور است.

شناخته شدن این شکل هیپر تیروئیدسم در سالهای اخیر باعث شده است که به علائم بالینی هیپر تیروئیدسم در مراکزی که امکان اندازه گیری مستقیم T3 وجود ندارد توجه بیشتری شود و بیماریکه علائم کلاسیک هیپر تیروئیدسم دارد فقط بخاطر طبیعی بودن T4 و PBI از درمان محروم نشود. در این موارد باید از آزمایش T3 Suppression استفاده نمود.

### هیپر تیروئیدسم بعلت تیر و تروپین تروفو بلاستیک (مول هیداتی فورم و کوریو کارسینوما):

افزایش فعالیت تیروئید بدون علائم بالینی هیپر تیروئیدسم تاکنون در ۳۷ بیمار باتومورهای تروفو بلاستیک گزارش شده است (۱۶). هیپر تیروئیدسم بالینی در ۸ بیمار مبتلا به مول هیداتی فورم و ۵ بیمار مبتلا به کوریو کارسینوما گزارش شده است (۴). افزایش هورمون محرک تیروئید در سرم بیست بیمار مشاهده شده است (۳۵ و ۴۳). نیمه عمر و مدت فعالیت تیروتروپین تروفو بلاستیک طولانی تر از TSH ولی کوتاهتر از LATS می باشد (۱۵). در عصاره تیروتروپیک سرم یا مول این بیماران IgG وجود نداشته است. TSH تروفو بلاستیک با TSH غده هیپوفیز و TSH جفت طبیعی از لحاظ ایمنولوژیک متفاوت است.

ماده محرک تیروئید از جفت طبیعی و ادرار زن حامله به مقدار زیاد بدست آمده است (۱۶ و ۲۹). افزایش تیروتروپین تروفو بلاستیک در مول و کوریو کارسینوما ممکن است باعث افزایش فعالیت غده تیروئید یا هیپر تیروئیدسم شدید گردد، که حتی به نارسائی قلب منجر شود (۳۹). خارج کردن نسج تروفو بلاستیک غیر عادی، بسرعت باعث از بین رفتن علائم هیپر تیروئیدسم میشود (۲۴). یک مورد هیپر تیروئیدسم بعلت تراتو کارسینوم بیضه بوسیله Steigbigel و همکارانش معرفی شده است (۴۳).

### Struma Ovarii یکی از علل نادر هیپر تیروئیدسم:

این بیماری یکنوع خاص تراتوم تخمدان میباشد. در این نوع تراتوم قسمت اعظم بافت تومورال از نسج تیروئید تشکیل یافته است. البته سایر نسوج نیز به مقدار کمتر ممکن است مشاهده شود. در بعضی موارد نسج تیروئید Struma Ovarii فعالیت هورمونی دارد و گاهی با فعالیت بیش از حد همراه است و تظاهرات سیستمیک هیپر تیروئیدسم را تولید میکند. وجود نسج تیروئید بمقدار کم دلیل بر Struma Ovarii نیست بلکه وقتی میتوان از این بیماری یاد کرد که قسمت اعظم تومور از نسج تیروئید تشکیل یافته باشد. بالا بودن PBI و T4، پائین بودن جذب ید رادیواکتیو بوسیله غده تیروئید و دفع کم ید رادیواکتیو از ادرار ۲۴ ساعته از خصوصیات آزمایشگاهی اشکال فعال این تومور از نظر هورمونی میباشد (۳۳-۳۴-۳۸-۳۰-۴۲). در مبحث تیروتوکسیکوز در اثر مصرف دارو تشخیص افتراقی Struma Ovarii با این پدیده مورد بحث قرار گرفته است.

کارسینوم اولیه تیروئید، یکی از علل خیلی نادر هیپر تیروئیدسم معمولاً وجود هیپر تیروئیدسم و جذب زیاد ید رادیواکتیو توسط

ندول تیروئید بر علیه سرطانی بودن تیروئید میباشد. ولی بندرت ممکن است کارسینوم اولیه تیروئید باعث هیپر تیروئیدسم شود (۲۸ و ۱۱). در Scan غده تیروئید این بیماران جذب فوق العاده ید رادیواکتیو بوسیله نسج تومورال دیده میشود. بافت سالم تیروئید در این بیماران مهضار شده و در اثر درمان ضد تیروئید حالت تیروتوکسیکوز از بین رفته و فعالیت قسمت طبیعی تیروئید بازگشت مینماید. تمام این یافته ها گواه بر اینستکه بافت تومورال باعث هیپر تیروئیدسم شده است. این موارد بامواردیکه در داخل یک ندول گرم یک قسمت سرد سرطانی تولید میشود نباید اشتباه گردد (۲).

در ضمن باید در نظر گرفته شود که حالت فوق استثنائی است و سرطانهای تیروئید اغلب بصورت ندول سرد تظاهر میکنند و پرکاری تیروئید و تیروتوکسیکوز حتی میتواند اکثراً دلیلی بر در سرطان تیروئید باشد.

### هیپر تیروئیدسم بعلت کارسینوم متاستاتیک تیروئید:

هیپر تیروئیدسم به این علت خیلی نادر است (۲۱). در بین ۳۰۰ بیمار با کارسینوم تیروئید که در مؤسسه تحقیقاتی آندوکرینولوژی در پراگ مورد مطالعه قرار گرفته (۴۷)، فقط ۵ مورد هیپر تیروئیدسم وجود داشته که سه مورد آن بطور مسلم بعلت متاستاز کارسینوم تیروئید بوده است. هیپر تیروئیدی در حالی مشاهده شده که بافت فعال و طبیعی تیروئید در گردن وجود نداشته است ولی تیروکسین سرم بالا بوده است (۳۶ و ۴۷).

وجود LATS در سرم بعضی از این بیماران بنظر نمی آید که حائز اهمیت باشد. با تجویز ید رادیواکتیو میتوان این بیماران را تحت درمان قرار داده و فعالیت تیروئید را به حد طبیعی رسانید (۲۱).

Walter Bloise و همکارانش (۳) یک بیمار با کارسینوم متاستاتیک تیروئید و تیروتوکسیکوز را که دچار Thyroid Storm و اختلالات الکترولیتی شده بود معرفی کرده اند.

### هیپر تیروئیدسم بعلت آدنوم کرموفوب هیپوفیز مولد TSH:

هیپر تیروئیدسم بعلت آدنوم هیپوفیز خیلی نادر است و تاکنون چند مورد بعلت این ضایعه معرفی شده است (۲۵، ۲۳).

مرد ۵۰ ساله ای که دچار همی آنوپسی بی تامپورال و بزرگی شدن زین ترکی بوده است و هیپر تیروئیدسم نیز داشته مورد مطالعه قرار گرفته (۱۴) و با باریقه Radioimmunoassay مقدار TSH

را از دست نداده و از مصرف ید در گواترهای بزرگ باید خودداری کرد .

#### تیروئیدیت تحت حاد یکی از علل نادر تیروتوکسیکوز

در مراحل اولیه این بیماری تظاهرات بالینی تیروتوکسیکوز ، بزرگ شدن غده تیروئید و بالا رفتن BMR و T4 ممکنست وجود داشته باشد . اما حساسیت و درد شدید آن در لمس همراه با پائین بودن جذب ید رادیواکتیو و سدیمانتاسیون بالا باعث تفکیک این بیماری از بیماری بازو میشود . باید متذکر شد که این تیروتوکسیکوز خفیف و موقتی است و گاهی حالت تبار و عفونی بیمار این پدیده را مخفی میکند (۵۱) .

#### هیپر تیروئیدسم و تیروئیدیت هاشیموتو

معمولاً بیماری هاشیموتو از لحاظ بالینی با حالت Euthyroidism (طبیعی بودن فعالیت غده تیروئید) تظاهر میکند و پس از چند سال علائم بالینی هیپو تیروئیدی ظاهر میشود . ۲۰٪ بیمارانیکه دچار تیروئیدیت هاشیموتو هستند در ابتدا تشخیص داده میشوند هیپو تیروئید هستند ولی گاهی تیروئیدیت هاشیموتو با علائم تیرو-توکسیکوز تظاهر میکند (۵۱) . از لحاظ آزمایشگاهی غده تیروئید این بیماران در ابتدا فعالیت زیاد را نشان میدهد بی آنکه هورمون فعال از نظر متابولیک تولید کند .

جذب ید رادیواکتیو و PBI بالا است در حالیکه BEI طبیعی میباشد .

بنابراین اختلاف PBI-BEI زیاد میباشد در این مرحله اغلب بیماران Euthyroid هستند و BMR طبیعی است (۵۱) و با گذشت زمان جذب (I 131) و PBI و BEI مقادیر پائین تر از طبیعی را خواهند یافت ، ۲۴ بیمار که علائم بالینی هیپر تیرو-ئیدسم داشته اند و در Mayo Clinic با عمل تیروئیدکتومی (برداشتن قسمتی از غده تیروئید) تحت درمان قرار گرفته بوده اند در مطالعه بافت شناسی علائم تیروئیدیت هاشیموتو را نشان میدادند (۷) .

شاید بتوان این نتیجه را گرفت که بیماری هاشیموتو همستولوریک میتواند یکی از علل غیر شایع بیماری بازو و هیپر تیروئیدسم باشد یا آنکه هر دو این پدیده را یک بیماری بادامنه تظاهرات وسیع دانست .

#### خلاصه و نتیجه :

علل هیپر تیروئیدسم بیماریهای متعددی هستند که تماماً طبقه بندی و مورد بررسی قرار گرفتند . در بین علل بیماری بازو ، گواتر مولتی ندولر توکسیک و ندول گرم (توکسیک) شایعتر میباشد و در کتب کلاسیک بخوبی شرح آنها داده شده است .

۱۷ میلی میکروئینیت در میلی لیتر بوده است پس از کنترل هیپر تیروئیدسم با ترکیبات آنتی تیروئید ، کرانیوتومی انجام داده و مقداری از آدنوم کروموفوب را بر میدارند . بعد از عمل و قطع ترکیبات ضد تیروئید علائم بالینی و آزمایشگاهی هیپر تیروئیدسم رجعت میکند . TSH نیز بالا بوده است (۱۰ میکروئینیت در میلی لیتر) . این بار رادیوتراپی انجام میشود ، و نتیجه هیپر تیروئیدسم از بین میرود و مقدار TSH به حد طبیعی ۱/۸ تا ۲/۸ میکروئینیت در میلی لیتر برگشت میکند بدین ترتیب میتوان نتیجه گرفت که آدنوم هیپوفیز با تولید کردن TSH میتواند هیپر تیروئیدسم تولید کند .

هیپر تیروئیدسم در بیماران اکرومگال نیز بندرت گزارش شده است (۲۵) .

#### هیپر تیروئیدسم بعلت افزایش هورمون تیروتروپین (Thyro-tropin)

Charles H. Emerson زن ۴۴ ساله ای را که هیپر تیروئیدسم داشته و TSH سرم نیز بالا بوده مورد مطالعه قرار میدهد (۶) . بیمار دچار تومور هیپوفیز نبوده و اختلال سایر هورمونهای هیپوفیز نیز در وی وجود نداشته است . با تجویز تری یدو تیروئین کاهش خفیف TSH سرم و جذب ید رادیواکتیو بوسیله غده تیروئید مشاهده شد (۲۶) . بعد از تجویز متی مازول ، TSH سرم افزایش یافت . با تجویز TRH قبل و بعد از درمان افزایش TSH مشاهده نشد . تجویز دگزامتازون کاهش فوری ولی موقتی TRH را تولید نمود . این یافتهها نشان میدهد که افزایش ترشح TSH ممکن است بعلت افزایش TRH باشد .

#### تیروتوکسیکوز در اثر فنومن Jod-Basedow

این بیماری در کسانی که گواتر مولتی ندولر دارند و در معرض کمبود ید میباشد دیده میشود . باین ترتیب که در اثر دریافت چندین میلی گرم ید هورمون تیروئید بمقدار زیاد تولید میکنند . بعضی معتقدند این پدیده در اثر ایجاد حالت خودکاری تدریجی در گواتر مولتی ندولر تولید میشود . این پدیده در نقاطی که گواتر آندمیک وجود دارد شایع تر میباشد . البته باید گفت که ید تنها ترکیب غیر هورمونی است که در چنین موارد نادر باعث تیروتوکسیکوز میشود (۳۱) .

تا قبل از سال ۱۹۲۳ که گواترهای ناشی از کمبود ید شایع بود این پدیده زیاد در آمریکا دیده میشد ولی بعداً با اضافه کردن ید به نمک این پدیده از بین رفت . ولی در مملکت ایران اهمیت خود

افزایش ترشح TRH هم ممکن است یکی از علل فوق‌العاده نادر پرکاری تیروئید باشد.

پدیده Jod-Basedow از اینجهت که گواترهای ناشی از کمبود ید در ایران شایع میباشد اهمیت می‌یابد و از مصرف ید در گواترهای بزرگ باید خودداری کرد.

در تیروئیدیت تحت حاد وجود تیروتوکسیکوز خفیف و موقتی است و حالت تب‌دار و عفونی بیمار این پدیده را مخفی کرده و یا احتمالاً با آن اشتباه میشود.

در بیماری هاشیموتو همچنانکه قبلاً نیز ذکر شد غالباً فعالیت غده تیروئید طبیعی و پس از سالها ممکن است هیپوتیروئیدی ایجاد شود. ولی از آنجائیکه در بعضی از بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدسم علائم هیستولوژیک هاشیموتو مشاهده شده، پاتوژنی و منشاء مشترک این دو بیماری را مطرح کرده‌اند.

تیروتوکسیکوز در اثر مصرف دارو با آنکه یکی از علل نسبتاً شایع هیپرتیروئیدسم می‌باشد ولی از آنجائیکه کمتر در کتب مورد توجه قرار گرفته در اینجا به شرح آن پرداخته شده است.

تیروتوکسیکوز در اثر افزایش T3 در حدود ۵ تا ۱۰٪ علل هیپرتیروئیدسم را تشکیل میدهد. بنابراین چندان نادر نیست و بخصوص در مراکزیکه اندازه‌گیری T3 وجود ندارد به این مسأله باید توجه کرد و فقط بخاطر طبیعی بودن T4 و PBI، بیماران از درمان محروم نشوند. در این موارد باید از T3 Suppression test استفاده کرد و به‌علائم بالینی توجه بیشتر داشت.

کوریوکارسینوما، مول‌هیداتی فورم، Struma Ovarii، کارسینوم متاستاتیک تیروئید، کارسینوم اولیه تیروئید و تومور هیپوفیز علل خیلی نادر تیروتوکسیکوز را تشکیل میدهند و فقط ارزش اکادمیک دارند.

#### REFERENCES:

- 1- Bassiry RM, et al: The preparation and specificity of antibody to thyrotropin releasing hormone, *Endocrinol.* 90:722-727, 1972.
- 2- Becker, et al: *Ann. Intern. Med.* 58: 877, 1963.
- 3- Bloise W: Thyrotoxic crisis and electrolyte disturbances in a patient with functioning metastatic carcinoma of the thyroid, *J. Clin. Endocrinol.*, 23: 1096, 1963.
- 4- Cohen JD, et al: Metastatic choriocarcinoma associated with hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30, 423-429, 1970.
- 5- Czerniak P., et al: Hypertri.iodothyroidism. *Harefuah* 66, 218-224, 1964.
- 6- Emerson CH., et al: Hyperthyroidism and excessive thyrotropin secretion. *N. Eng. J. Med.* 287: 328-333, 1972.
- 7- Fatourehchi V., et al: Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto thyroiditis, *Mayo Clin. Proc.* 46: 682-689, 1971.
- 8- Fatourehchi V.: Unpublished data
- 9- Gharib H., et al: Radioimmunoassay for triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol.* 31: 709-712, 1970.
- 10- Gharib H., et al: Radioimmunoassay for T3. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 509-516, 1971.
- 11- Ginsburg E., et al: *Ann. Intern. Med.* 58: 684, 1963.
- 12- Gorman CA: Unusual manifestations of Graves, disease. *Mayo Clin. Proc.* 47: 926-933, 1972.
- 13- Haigler ED., et al: Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 573-581, 1971.
- 14- Hamilton CR., et al: Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. *N. Eng. J. Med.* 283: 1077-1080, 1970.
- 15- Hershman JM., et al: Hydatidiform mole, a cause of clinical hyperthyroidisms. *N. Eng. J. Med.*, 284:573-577, 1971.
- 16- Hershman JM: hyperthyroidism induced by trophoblastic thyrotropin. *Mayo Clin. Proc.* 47: 913-918, 1972.
- 17- Hershman JM., et al: Utility of radioimmunoassay of serum thyrotropin in man, *Ann. Intern. Med.* 74: 481-490, 1971.
- 18- Hollander CS: On the nature of the circulating thyroid hormone. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 81: 76-89, 1968.

- 19- Hollander CS., et al: Clinical and laboratory observations in cases of T3 toxicosis confirmed by radioimmunoassay. *Lancet*, 1: 609-611, 1972.
- 20- Hollander CS., et al: T3 toxicosis. *Clin. Res.* 20: 623, 1972.
- 21- Hunt WB., Jr., et al: Functioning metastatic carcinoma of the thyroid producing clinical hyperthyroidism. *Amer. J. Med.* 28: 995, 1960.
- 22- Ivy HK, et al: T3 toxicosis, *Arch. Intern. Med.* 128: 529-534, 1971.
- 23- Jailer JW., et al: Remissions of Graves, disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Amer. J. Med.* 28: 497-500, 1960.
- 24- Koch H., et al: Thyroid function in molar pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 1128-1134, 1966.
- 25- Lamberg BA., et al: Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma. *Acta. Endocrinol. (Kbh)* 60: 157-172, 1969.
- 26- Lieblich J., et al: T3 Radioimmunoassay. *J. Clin. Invest.* 51: 157-166, 1972.
- 27- Maclagan NF., et al: The metabolism of thyroid hormones 2: Detection of thyroxine and triiodothyronine in human plasma. *Biochem. J.* 67: 5-11, 1957.
- 28- Manash K Chose., et al: *J. Clin. Endocrinol.* 33: 639, 1971.
- 29- Mann L., et al: Hydatidiform mole with hyperthyroidism. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 98: 1151-1152, 1967.
- 30- Marcus CC., et al: Struma Ovarii. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 81: 752-762, 1961.
- 31- Means JH., et al: The thyroid and its diseases. page 163, third edition, New York, 1963, McGraw-Hill.
- 32- Nihei NN., et al: Measurement of triiodothyronine and thyroxine in human serum by gas liquid chromatography. *Annal Biochem.* 43: 433-445, 1971.
- 33- Novak ER., et al: Novak's textbook of Gynecology, eight edition, Baltimore, page 440, 1970, Williams and Wilkins.
- 34- Ober WB., : Solid Ovarian teratoma with Struma Ovarii. *J. Obstet. and Gynecol.* 67: 451, 1960.
- 35- Odell WB., et al: Increased thyroid function without clinical hyperthyroidism in patients with chorio-carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23: 658-664, 1963.
- 36- Owen CA., et al: Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol* 20:187, 1960.
- 37- Pittman JA., Jr: Hypothalamic hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.* 287: 356-357, 1972.
- 38- Plaut A: Ovarian Struma. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 25: 351-359, 1933.
39. Robson A: Hydatidiform mole and hyperthyroidism. *Br. Med. J.* 3: 187, 1971.
- 40- Rupp JJ., et al: The occurrence of triiodothyronine as the only circulating thyroid hormone. *Ann. Intern. Med.* 51: 359-362, 1959.
- 41- Shimaoka K, Toxic adenoma of the thyroid, with triiodothyronine as the principal circulating thyroid hormone. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 43: 285-293, 1963.
- 42- Smith FG: Pathology and Physiology of Struma Ovarii. *Arch. Surg. (chicago)* 53:603-626, 1946.
- 43- Steigbigel NH., et al: Metastatic embryonal carcinoma of the testis associated with elevated plasma TSH-like activity and hyperthyroidism. *N. Eng. J. Med.* 271: 345-349, 1964.
- 44- Sterling K., et al: Determination of triiodothyronine concentration in human serum *J. Clin. Invest.* 48: 1150-1158, 1969.
- 45- Sterling K., et al: T3 thyrotoxicosis, *JAMA.* 213: 571-575, 1970.
- 46- Stevenson RC., et al: Role of L-triiodothyronine in endemic goiter. *Excerpta Medica International Congress Series.* No. 238, pp. 142-150, 1971.
- 47- Valenta L., et al: *Amer. J. Med.* 48: 72-76, Jan. 1970.
- 48- Wahner HW: T3 hyperthyroidism. *Mayo Clin. Proc.* 47: 938-943, 1972.
- 49- Wahner HW., et al: Interpretation of serum triiodothyronine levels measured by the Sterling teching. *N. Eng. J. Med.* 284: 225-230, 1971.
- 50- Wilber JF., et al: The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J. Clin. Invest.* 48: 2096-2103, 1969.
- 51- Williams R: Textbook of Endocrinology, fourth edition, Philadelphia, 195-229, 1968, Saunders.