بررسی علل نادر تیروتوکسیکوز
(هیپرتیروئیدیسم)

دکتر وهاب فتوره‌چی * دکتر مهدی علیم مروستی **

مجله نظام پزشکی
سال چهارم ، شماره ۲ ، صفحه۲۱۶،۱۳۵۳

مقدمه :

بیماری‌بازدویا گواترا گزوفتالمیك شایعترین‌علت تیروتوکسیکوز یاهیپرتیروئیدیسم‌میباشد. بدین‌سبب‌هر گاه سخن‌ازهیپرتیروئیدیسم بمیان میآید اغلب موارد توجه به‌آن جلب میگردد و حتی گاهی اوقات اشتباهاً کلمه تیروتوکسیکوز بجای‌گواتر اگزوفتالمیك یابیماری بازدو بکارمیرود ، درحالیکه میدانیم تیروتوکسیکوزفقط یکی از تظاهرات بیماری بازدو میباشد . ناگفته نماندکه هیپر- تیروئیدیسم درحقیقت سندرمی است‌که علل بسیار دارد وبرخی از آنهادرسالهای اخیر باپیشرفت‌علم پزشکی شناخته شده‌ازآنجائیکه بعضی ازاین علل نادر هستند ، کمتر درکتب کلاسیك بدانها توجه شده است . با تـوجه به مطالب فوق و پراکنـده بودن علل نادر هیپرتیروئیدیسم درنوشته‌های پزشکی ، لزوم طبقه‌بندی و بررسی تمام علل هیپرتیروئیدیسم در یك مجموعه معلوم میگردد وهدف ما ازنوشتن این‌مقاله تحقق بخشیدن به‌این مسأله بوده است.

طبقه بندی علل هیپرتیروئیدیسم (تیروتوکسیکوز)

عللی‌که باعث تیروتوکسیکوز میشوند عبارتند از :

۱ـ بیماری بازدو یا Grave's Disease .

۲ـ گواترمولتی ندولرتوکسیك .

۳ـ ندول توکسیك یا گره پرکار تیروئید.

۴ـ تیروتوکسیکوز دراثر مصرف دارو ویا ـ Thyrotoxicosis factitia .

۵ـ Tri-iodothyronine Toxicosis

۶ـ کوریوکارسینوما.

۷ـ مول‌هیداتی‌فورم.

۸ـ استروما اواری Struma Ovarii (یك نـوع تومر جنینی تخمدان).

۹ـ کارسینوم تیروئید ومتاستازهای کارسینوم اولیه تیروئید .

۱۰ـ تومورهای هیپوفیزکه مولد TSH هستند .

۱۱ـ هیپرتیروئیدیسم بعلت افزایش TSH یا TRH بدون وجود تومورهیپوفیز .

۱۲ـ تیروتوکسیکوز دراثر پدیده Jod-Basedow .

۱۳ـ تیروئیدیت تحت‌حاد .

۱۴ـ تیروتوکسیکوز بدنبال تیروئیدیت‌هاشیموتو.

بیماری بـازدو ، گواتر مولتی ندولرتوکسیك و ندول توکسیك شایعترین علل هیپرتیروئیدیسم را تشکیل میدهند .

این سه بیماری درکتب‌کلاسیك بخوبی شرح داده شده است ، از اینجهت ازشرح‌آنها خودداری میشود .

تیروتوکسیکوزدراثرافزایش‌تری یدوتیرونین(T3 Toxicosis)، کوریوکارسینوما، مول هیداتی فورم ، استروماواواری (Struma Ovarii) ، کارسینوم تیروئیدومتاستاز آن ، تومور هیپوفیزمولد TSH وافزایش TSH بدون وجود تومور هیپوفیز وپدیده-Jod Basedow علل خیلی نادر هیپرتیروئیدیسم را تشکیل میدهند .

هیپرتیروئیدی درتیروئیدیت تحت حاد یك امر موقتی ودربیماری هاشیموتومورد بحث میباشد .

---

* بیمارستان قلب ـ بنیاد ملکهٔ پهلوی.
** دانشکده پزشکی پهلوی ـ دانشگاه تهران.

تیروتوکسیکوز دراثر مصرف دارو

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

۱ـ افرادیکه اختلال‌روانی دارندبخصوص درپرستاران‌وکسانیکه به‌این دارو دسترسی دارند ودچار ناراحتیهای روانی هستند.

۲ـ بیمارانیکه تحت درمان بـاهورمون تیروئید هستند و میزان تجویز شده بیش از حد لازم بوده است .

۳ـ بیمارانیکه چاق هستند وبرای لاغر شدن از هورمون‌تیروئید استفاده میکنند .

۴ـ گاه دربیمارانیکه گواتر مولتی ندولر دارند وبرای درمـان آنها مقادیر فیزیولوژیك عصاره تیروئید تجویز میشود تعدادی از ندولها بعلت خودکاری مهارنشده وبه‌ترشح هورمون تیروئید ادامه میدهند ودرنتیجه‌مجموع‌مقدارهورمونی‌که بیمار ازخارج دریافت میکند وتوسط غده تیروئید(ندولهای خودکار) ساخته میشود بیش ازحد طبیعی بوده و هیپرتیروئیدیسم ایجاد میشود (۸).

اگزوفتالمی وافتالموپاتی انفیلتراتیو دراین بیماران دیده نمیشود ولی حالت خیرگی چشمها درآنها وجود دارد.

پائین بودن جذب ید رادیواکتیو . بالا بودن PBI و T4 (البته درصورتیکه T3 مصرف نشده باشد) از خصوصیات آزمایشگاهی این‌پدیده هستند .

تشخیص افتراقی این بیماری با Struma Ovarii مطرح میگردد ولی بااستفاده از آزمون جذب ید رادیواکتیو میتوان به‌تشخیص رسید در استروماواوری دفع ید رادیواکتیو ادرار کم میباشد . زیرا درتیروتوکسیکوز دراثرمصرف داروغده تیروئید مهارمیشود ازاینجهت ید رادیواکتیو توسط ادراردفع میگردد.درحالیکه در Struma Ovarii بـا اینکه غده تیروئید بعلت ترشح تیروکسین مهار شده است ولی‌چون ید رادیواکتیو توسط نسج تومورال‌فعال موجود در تخمدان جذب میگردد از اینجهت ید رادیواکتیو از ادرارکم دفع‌میشود. ضمناً در Scan تخمدان‌جذب یدرادیواکتیو توسط بافت تومورال موجود مشاهده میشود (۵۱).

تیروتوکسیکوز یا هیپرتیروئیدیسم دراثر افزایش T3

اولین‌موارد تیروتوکسیکوز دراثرافزایشT3 توسط MacLagan درسال ۱۹۵۷ معرفی‌شده است (۲۷). وبعد تاسال ۱۹۶۴موارد جدید دیگری توسط محققین معرفی شده ولی درهیچکدام ازآنها اندازه‌گیری TBG, T4, T3 انجام نشده بود (۴۰ـ۴۱).

درسالهای اخیر باپیدایش روش کروماتوگرافی (۱۸ـ۳۲)وبعداً روش شیمیائی (۴۴ـ۴۵) و بالاخره بـا اندازه‌گیری T3 بروش Radioimmunoassay (۹ـ۱۰) (روشهای ایمونولوژیك بـا استفاده ازT3 نشاندار بایدرادیواکتیو وآنتی‌کورضد آن)،اثبات هیپرتیروئیدیسم بعلت افزایش T3 میسر شده است .

شیوع بیماری : در حدود ۵ تا ۱۰٪ تمام موارد هیپرتیروئیدیسم بعلت‌افزایش T3 میباشد(۴۵ـ۱۹ـ۴۹ـ۲۲) درنواحی‌که‌کمبود ید وجود دارد شایعتـر است (۲۰ و ۴۶) . برای اثبـات وجود هیپرتیروئیدیسم دراثرافزایشT3 نکات زیر باید رعایت‌شود(۴۸).

۱ـ وجود بیماری‌تیروئید: شایعترین‌علت این‌نوع‌هیپرتیروئیدیسم ندول سمی میباشد(۳۵). درگواترمولتی ندولرتوکسیك، گواتر منتشرتوکسیك(بیماری‌بازدو) وهمراه باتیروئیدیت هاشیموتو نیز مشاهده میشود(۴۸). دربعضی موارد افتالموپاتی و ورم پره‌تیبیال وجود داشته است (۴۵).

۲ـ طبیعی بودن سرم T4 (۴۵ و۱۹).

۳ـ عدم اختلال در TBG (۴۵) : چون وقتی TBG پائین باشد تیروکسین توتال سرم‌کمتر ازطبیعی خواهد بود این حالت در اثر کمبود TBG بطور مادرزادی یا تجویز آندروژن دیده میشود .

۴ـ اختلال مکانیسم Feedback بین‌غده هیپوفیزوتیروئید . حالت خودکاری غده تیروئید با آزمون T3 Suppression سنجیده میشود (۴۸).

۵ ـ افزایش T3 (صرفنظر از روشی کـه در سنجش آن بکار میرود) . T3 این بیماران ۲ تا ۵ برابرحد طبیعی است (۴۸). غالباً افزایش‌جذب ید رادیواکتیوتوسط غده تیروئید این‌بیماران مشاهده میشود . انجام تست T3 Suppression به این ترتیب است‌که۱۰۰میکروگرم T3 بمدت ۵روز به‌بیمار میدهیم. برطبق تعریف‌کاهش‌قابل‌ملاحظه‌ای‌درجذب ید رادیواکتیونبایدایجادشود. این آزمون به تنهائی افزایش ترشح هورمون تیروئید را نشان نمیدهد . اما وجود اختلال در غده تیروئید را قطعی میکند . از آنجـائیکه T3 سرم ممکن است در شرایط دیـگری غیر از هیپرتیروئیدیسم افزایش یابد آزمایش فوق جهت بررسی بیمار ضرور است .

شناخته شدن این شکل هیپرتیروئیدیسم درسالهای اخیر باعث شده است‌که به علائم بـالینی هیپرتیروئیدیسم در مراکزی که امکان اندازه‌گیری مستقیم T3 وجود نداردتوجه بیشتری شودوبیماریکه علائم‌کلاسیك هیپرتیروئیدیسم دارد فقط بخاطر طبیعی بودن T4 و PBI از درمان محروم نشود . در این موارد باید از آزمایش T3 Suppression استفاده نمود .

هیپرتیروئیدیسم بعلت تیروتروپین تروفوبلاستیك (مول هیداتی فورم‌وکوریوکارسینوما):

افزایش فعالیت‌تیروئید بدون علائم بالینی هیپرتیروئیدیسم‌تاکنون در ۳۷ بیمار باتومورهای تروفوبلاستیك گزارش شده‌است(۱۶). هیپرتیروئیدیسم بالینی در ۸ بیمار مبتلا به‌مول هیداتی فورم و ۵ بیمار مبتلا به‌کوریوکارسینوما گزارش شده است (۴). افزایش هورمون محرك‌تیروئید درسرم بیست بیمارمشاهده شده‌است(۳۵و ۴۳). نیمه‌عمر ومدت فعالیت تیروتروپین‌تروفوبلاستیك طولانی‌تر از TSH ولی کوتاهتر از LATS می‌باشد (۱۵) . در عصاره تیروتروپیك سرم یامول این بیماران IgG وجود نداشته است . TSH تروفوبلاستیك با TSH غده هیپوفیزو TSH جفت طبیعی از لحاظ ایمونولوژیك متفاوت است .

ماده محرك تیروئید از جفت طبیعی و ادرار زن حامله به مقدار زیاد بدست آمده است (۱۶ و ۲۹) . افزایش تیروتروپین تروفوبلاستیك‌درمول وکوریوکارسینوما ممکن است باعث‌افزایش فعالیت غده تیروئید یا هیپرتیروئیدیسم شدید گردد ، که حتی به نارسائی قلب منجر شود (۳۹). خارج‌کردن نسج تروفوبلاستیك غیرعادی ، بسرعت باعث از بین رفتن علائم هیپرتیروئیدیسم‌میشود (۲۴). یك مورد هیپرتیروئیدیسم بعلت تراتوکارسینوم بیضه‌بوسیله Steigbigel وهمکارانش معرفی شده است (۴۳).

Struma Ovarii یکی ازعلل نادر هیپرتیروئیدیسم:

این‌بیماری یکنوع‌خاص‌تراتوم تخمدان میباشد. دراین‌نوع‌تراتوم قسمت‌اعظم‌بافت‌تومورال‌ازنسج تیروئید تشکیل‌یافته‌است. البته‌سایر نسوج نیز به‌مقدارکمتر ممکن است مشاهده شود . دربعضی‌موارد نسج تیروئید Struma Ovarii فعالیت هورمونی دارد وگاهی با فعالیت بیش‌ازحد همراه‌است وتظاهرات سیستمیك هیپرتیروئیدیسم را تولید میکند . وجود نسج تیروئید بمقدارکم دلیل برStruma Ovarii نیست بلکه وقتی میتوان از این بیماری یادکردکه 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). درمبحث‌تیروتوکسیکوز دراثرمصرف دارو تشخیص افتراقی Struma Ovarii بااین پدیده مورد بحث قرارگرفته است .

کارسینوم اولیه تیروئید ، یکی‌ازعلل‌خیلی‌نادر هیپرتیروئیدیسم

معمولاً وجود هیپرتیروئیدیسم وجذب زیاد ید رادیواکتیو توسط ندول تیروئید برعلیه سرطانی بودن تیروئید میباشد . ولی بندرت ممکن است کارسینوم اولیه تیروئید باعث هیپرتیروئیدیسم شود (۲۸ و ۱۱).در Scan غده تیروئید این بیماران جذب فوق‌العاده ید رادیواکتیو بوسیله نسج تومورال دیده میشود . بافت سالم تیروئید در این بیماران مهار شده و در اثر درمان ضد تیروئید حالت تیروتوکسیکوز از بین رفته و فعالیت قسمت طبیعی‌تیروئید بازگشت مینماید . تمام این‌یافته‌هاگواه براینستکه بافت‌تومورال باعث هیپرتیروئیدیسم شده است. این‌موارد باموارديکه در داخل یك ندول گرم یك قسمت سرد سرطانی تولید میشود نباید اشتباه گردد(۲).

درضمن باید در نظر گرفته شودکه حالت فوق استثنائی است و سرطانهای‌تیروئید اغلب‌بصورت ندول‌سرد تظاهر میکنندوپرکاری تیروئید وتیروتوکسیکوز حتی میتواند اکثراً دلیلی برردسرطان تیروئید باشد .

هیپرتیروئیدیسم بعلت‌کارسینوم متاستاتیك تیروئید:

هیپرتیروئیدیسم به‌این علت خیلی نادر است (۲۱). دربین ۳۰۰ بیمار باکارسینوم تیروئیدکه در مؤسسه تحقیقاتی آندوکرینولوژی درپراگ‌موردمطالعه‌قرارگرفته(۴۷)،فقط ۵موردهیپرتیروئیدیسم وجود داشته که سه مورد آن بطور مسلم بعلت متاستاز کارسینوم تیروئید بوده است . هیپرتیروئیدی درحالی مشاهده شده‌که بافت فعال وطبیعی تیروئید درگردن وجود نداشته است ولی تیروکسین سرم بالا بوده است (۳۶ و۴۷).

وجود LATS در سرم بعضی از این بیماران بنظر نمی‌آید که حائز اهمیت باشد . با تجویز ید رادیواکتیو میتوان این بیماران‌را تحت درمان قرار داده وفعالیت تیروئید را به‌حدطبیعی رسانید (۲۱).

Walter Bloise وهمکارانش (۳) یك بیمار باکارسینوم‌متاستاتیك تیروئیدوتیروتوکسیکوزراکه دچار Thyroid Storm واختلالات الکترولیتی شده بود معرفی‌کرده‌اند .

هیپرتیروئیدیسم بعلت آدنوم‌کروموفوب هیپوفیزمولد TSH :

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

مرد ۵۰ ساله‌ایکه دچار همی‌آنوپسی بی‌تامپورال و بزرگ شدن زین‌ترکی بوده است و هیپرتیروئیدیسم نیز داشته مورد مطالعه قرارگرفته(۱۴)وباطریقهRadioimmunoassay مقدار TSH

۱۷ میلی میکرویونیت در میلی لیتر بوده است پس از کنترل هیپرتیروئیدیسم با ترکیبات آنتی‌تیروئید ، کرانیوتومی انجام داده و مقداری از آدنوم کروموفوب را برمیدارند . بعد از عمل و قطع ترکیبات ضد تیروئید علائم بالینی و آزمایشگاهی هیپرتیروئیدیسم رجعت میکند . TSH نیز بالا بوده است (۱۰ میکرویونیت در میلی‌لیتر) . این بار رادیوتراپی انجام میشود، ونتیجه هیپرتیروئیدیسم ازبین میرود ومقدار TSH به‌حد طبیعی ۱/۸ تا ۲/۸ میکرویونیت در میلی‌لیتر برگشت میکند بدین ترتیب میتوان نتیجه گرفت که آدنوم هیپوفیز باتولیدکردن TSH میتواند هیپرتیروئیدیسم تولیدکند .

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

هیپرتیروئیدیسم بعلت افزایش هورمون تیروتروپین (Thyro-tropin) :

Charles H. Emerson زن ۴۴ ساله‌ای راکه هیپرتیروئیدیسم داشته وTSH سرم نیز بالا بوده مورد مطالعه قرار میدهد (۶). بیماردچار تومور هیپوفیز نبوده واختلال‌سایر هورمونهای‌هیپوفیز نیز در وی وجود نداشته است . باتجویز تری یدوتیرونین کاهش خفیف TSH سرم و جذب ید رادیواکتیو بوسیله غده تیروئید مشاهده شد (۲۶) . بعد از تجویز متی‌مازول ، TSH سرم افزایش یافت . با تجویز TRH قبل و بعد از درمان افزایش TSH مشاهده نشد . تجویزدگزامتازون‌کاهش فوری ولی موقتی TRH را تولید نمود. این یافته‌ها نشان میدهدکه افزایش ترشح TSH ممکن‌است بعلت افزایش TRH باشد.

تیروتوکسیکوز دراثر فنومن Jod-Basedow

این بیماری درکسانیکه گواتر مولتی ندولر دارند و در معرض کمبود ید میباشند 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 مولتی‌ندولر تولید میشود . این پدیده در نقاطی که گواتر آندمیك وجود دارد شایع‌تر میباشد . البته باید گفت که ید تنها ترکیب غیرهورمونی است‌که درچنین موارد نادری باعث تیروتوکسیکوز میشود (۳۱).

تاقبل از سال ۱۹۲۳ که گواترهای ناشی ازکمبود ید شایع بود این پدیده زیاد درآمریکا دیده میشد ولی بعداً بااضافه‌کردن ید به‌نمك این پدیده از بین رفت . ولی درمملکت ایران اهمیت‌خود را از دست نداده واز مصرف ید درگواترهای بزرگ بایدخود داری‌کرد .

تیروئیدیت تحت حاد یکی از علل نادرتیروتوکسیکوز

درمراحل اولیه این بیماری تظاهرات بالینی تیروتوکسیکوز ، بزرگ‌شدن غده تیروئید وبالارفتن BMR و T4 ممکنست‌وجود داشته باشد . اما حساسیت ودرد شدید آن در لمس همراه باپائین بودن جذب ید رادیواکتیو و سدیمانتاسیون بالاباعث تفکیك این بیماری از بیماری بازدو میشود . باید متذکر شد که این تیروتوکسیکوز خفیف وموقتی‌است وگاهی‌حالت تب‌دار وعفونی بیمار این پدیده‌را مخفی میکند (۵۱).

هیپرتیروئیدیسم وتیروئیدیت‌هاشیموتو

معمولا بیماری هاشیموتو ازلحاظ بالینی‌باحالت Euthyroidism (طبیعی بودن فعالیت غده تیروئید) تظاهر میکند و پس از چند سال علائم بالینی هیپوتیروئیدی ظاهر میشود . ۲۰٪ بیمارانیکه دچار تیروئیدیت هاشیموتو هستند ودر ابتدا تشخیص داده میشوند هیپوتیروئید هستند ولی گاهی تیروئیدیت‌هاشیموتو با علائم تیروتوکسیکوزتظاهرمیکند (۵۱). ازلحاظ آزمایشگاهی‌غده‌تیروئید این‌بیماران درابتدا فعالیت زیاد را نشان میدهد بی‌آنکه هورمون فعال از نظر متابولیك تولیدکند .

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 پائین‌تر از طبیعی را خواهند یافت ، ۲۴ بیمارکه علائم بالینی هیپرتیروئیدیسم داشته‌اند و در Mayo Clinic با عمل تیروئیدکتومی (برداشتن‌قسمتی ازغده تیروئید) تحت درمان قرارگرفته بوده‌اند در مطالعه بافت شناسی علائم تیروئیدیت هاشیموتو را نشان میدادند (۷).

شاید بتوان این‌نتیجه را گرفت‌که بیماری هاشیموتوهیستولوژیك میتواند یکی‌ازعلل غیرشایع بیماری بازدو وهیپرتیروئیدیسم باشد یاآنکه‌هردواین‌پدیده‌را یك‌بیماری بادامنه تظاهرات وسیع‌دانست.

خلاصه و نتیجه :

علل هیپرتیروئیدیسم بیماریهای متعددی هستندکه تماماً طبقه‌بندی ومورد بررسی قرارگرفتند . در بین علل بیماری بازدو ، گواتر مولتی ندولرتوکسیك وندول‌گرم (توکسیك) شایعتر میباشندودر کتب‌کلاسیك بخوبی شرح آنها داده شده است .

تیروتوکسیکوز در اثر مصرف دارو با آنکه یکی از علل نسبتاً شایع‌هیپرتیروئیدیسم می‌باشد ولی ازآنجائیکه کمتر درکتب‌مورد توجه قرارگرفته دراینجا به‌شرح آن پرداخته شده است .

تیروتوکسیکوز در اثر افزایش T3 در حدود ۵ تا ۱۰٪ علل هیپرتیروئیدیسم را تشکیل میدهد . بنابراین چندان نادر نیست وبخصوص درمراکزیکه اندازه‌گیری T3 وجودندارد به‌این‌مسأله باید توجه‌کرد و فقط بخاطر طبیعی‌بودن T4 و PBI، بیماران از درمان‌محروم‌نشوند. دراین‌موارد بایداز T3 Supression test استفاده‌کرد وبه‌علائم بالینی توجه بیشترداشت .

کوریوکارسینوما، مول‌هیداتی‌فورم ، Struma Ovarii، کارسینوم متاستاتیك تیروئید ، کارسینوم اولیه تیروئید وتومور هیپوفیزعلل خیلی نادرتیروتوکسیکوز را تشکیل میدهند وفقط ارزش اکادمیك دارند .

افزایش ترشح TRH هم ممکن است یکی ازعلل فوق‌العاده نادر پرکاری تیروئیدباشد.

پدیده Jod-Basedow از اینجهت‌که گواترهای ناشی از کمبود یددرایران شایع‌میباشد اهمیت می‌یابد وازمصرف یددر گواترهای بزرگ باید خودداری‌کرد .

درتیروئیدیت تحت حاد وجود تیروتوکسیکوز خفیف وموقتی‌است وحالت تب‌دار وعفونی بیماراین‌پدیده را مخفی‌کرده ویااحتمالاً باآن اشتباه میشود.

در بیماری هاشیموتو همچنانکه قبلاً نیز ذکر شد غالباً فعالیت غده تیروئید طبیعی وپس ازسالها ممکن است هیپوتیروئیدی‌ایجاد شود . ولی ازآنجائیکه دربعضی ازبیماران مبتلابه‌هیپرتیروئیدیسم علائم هیستولوژیك هاشیموتومشاهده‌شده، پاتوژنی ومنشاء مشترك این دوبیماری را مطرح کرده‌اند .

REFERENCES:

1- Bassiry RM , et al: The preparation and specifity 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- Fatourechi V., et al: Hyperthroidism associated with histologic Hashimoto thyroiditis, Mayo Clin. Proc. 46: 682_689, 1971.
8- Fatourechi 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 hyperthyroidims. 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 ai: 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, 1672.
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 tri_iodothyronine 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 tri-iodothyronine 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 occurence of tri_iodothyronine 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, 1863.
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 tri_iodothyronine 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 tri_iodothyronine 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.