

Euthyroid Sick Syndrome

台大醫學院 黃天祥

前言

Euthyroid sick syndrome (ESS) 是指在各種疾病時發生甲狀腺功能檢查異常之症候群，為有別於因甲狀腺疾病引起者又稱為 nonthyroidal illness；此症候群是否真正 euthyroid 仍有些爭議，也有人稱之為 low T_3 syndrome 或 low T_3 , low T_4 syndrome 以顯示病人血清中甲狀腺激素數值之變化。經過近 20 年來研究知道此症候群只是神經內分泌對疾病反應的一部分，可視為生物體對疾病的適應反應，它的反應變化範圍極大，再加上實驗室檢查方法及多種因素（如藥物、疾病本身等）之干擾，常造成診斷、治療上之困擾。本文為方便起見仍以 euthyroid sick syndrome 來稱呼。

臨床表現

ESS 最常見之變化是 low T_3 及 high reverse T_3 (rT_3)，在輕微疾病或禁食 24~36 小時即可發生，據估計住院病人 50% 左右可有此變化。它主要是 T_3 製造減少、 rT_3 代謝減少所致，若由甲狀腺激素之代謝過程看便知二者是因 5'-去碘酶 (5'-D1) 活性減低所致，概 75% 的 T_3 是由 T_4 經 5'-D1 轉換而成，而 rT_3 代謝亦經由 5'-D1。當疾病繼續進行，嚴重度愈大發生 low T_4 之機會亦愈大，據估計住院病人約 20~30% 有 low T_4 。先前之臨床觀察發現 T_4 之血清濃度與病人死亡率成反比。據一 ICU 病人之分析 $T_4 < 3.1 \mu\text{g/dl}$ 之死亡預測 sensitivity 為 75% specificity 為 80% 而 cortisol $> 30 \mu\text{g/dl}$ 則為 56% 及 100%；若合用二者則敏感度達 100%，特異度達 82%，比目前常用 APACH II score 還好。但 low T_4 之病人是否是甲腺低能症導致高死亡率呢？其實不然，因大部分病人的 free T_4 、free T_3 仍在正常範圍內，雖然早期文獻因實驗室檢查方法之影響常得到 low free T_4 index、low free T_3 index，但後來知道以直接方法（如 Dialysis 或 ultrafiltration）測定則 free T_4 、free T_3 大部分病人仍在正常範圍內。至於 TSH 之變化則大部分病人在正常範圍內，據估計住院病人有 10~15%，TSH 不是偏高就是偏低。一般此症候群在疾病恢復期 TSH 會先升高，接著 T_4 、 T_3 恢復正常；一般而言偏高者 TSH 血清濃度多小於 $20 \mu\text{U/ml}$ ；至於 TSH 偏低者以介於 $0.01 \sim 0.45 \mu\text{U/ml}$ 為多，極少數 TSH < 0.01 ；有些類似 central hypothyroidism。TSH 對 TRH 之反應與基礎 TSH 成正比，因此 TRH 試驗鑑別診斷上並不有所助益。

以此為大部分疾病時之甲狀腺功能檢查之變化，但有些疾病則會有特殊之變化如慢性腎衰竭，血清 rT_3 是正常的；肝炎（急、慢性）血清 T_4 、 T_3 是升高的（因 TBG 增高）；部分 AIDS 病人也因 TBG 上升而使 T_4 、 T_3 血清濃度維持正常；精神疾病（包括 psychosis、PTSD）常有 high T_4 、high T_3 、high TSH 之變化，一般在病發後 7~10 天消失。

臨床上病人常因有貧血、緩脈、怕冷、動作遲緩等類似甲腺低能症症狀而須做鑑別診斷，有一些通則可幫助鑑別診斷但非百分百可靠，如 rT_3 上升者為 ESS，下降則為甲腺低能；TSH $> 20 \mu\text{U/ml}$ 傾向甲腺低能，TSH 正常者排除甲腺機能異常，若 TSH < 0.001 則傾向甲腺高能症； T_3 降低之幅度遠大於 T_4 者為 ESS，因正常生理下甲腺低能症以 T_3 來代償甲腺激素之不足，因此 T_4 比 T_3 早下降，這與 ESS 發生順序相反。甲狀腺抗體之存在則暗示病人可能有甲狀腺疾病。由病史、身體檢查也可提供部分線索，但確實有些時候無法確立診斷，此時唯等病人情況好轉時再重做檢查。

病理生理

下列之病理生理機轉是到目前為止為各方學者所持之論點及假說，這些機轉可獨立且同

時或依序發生。

1. 首先發生的是 5'-D1 的活性降低，它的原因可能有 (1) 藥物如糖皮素、inderal、amiodarone 抑制 (2) cofactor 如-SH group 減少 (fasting) (3) cytokine 如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、interferon- γ 減少 5'-D1 之 mRNA in vitro (4) 病人血清中含有抑制 5'-D1 之因素此因素可用 ether extract。
2. 抑制細胞攝取甲狀腺激素；病人血中之 bilirubin，未酯化脂肪酸 (NEFA) 可抑制肝細胞攝取 T₄ (如此 T₃ 轉換便減少)，此外 fasting 造成肝細胞 ATP 減少也減少甲狀腺激素之攝取。
3. 抑制甲狀腺素與血清蛋白之結合，病人血清中有些物質如 NEFA、furosemide、NSAID 可抑制 T₄ 與結合蛋白 (TBG、Prealbumin、Albumin) 之結合，而血中結合 T₄ 約佔 99.7%，因此 total T₄ 下降，free T₄ 仍正常。此外這些蛋白濃度之下降也造成血清 T₄ 濃度下降。
4. Cytokine 之抑制作用：IL-1、IL-6、TNF α 及 interferon- γ 可抑制 TSH、甲狀腺球蛋白、T₃、甲狀腺激素結合蛋白之合成與分泌，並減少 5'-D1 mRNA 及 T₃ nuclear receptor 之結合能力；但 IL-1、TNF α 、interferon γ 、IL-8、IL-10 之血清濃度與血清 T₃ 或 T₄ 濃度並無相關，也許是因 cytokine 多以 paracrine 方式作用，但血清 T₃ 濃度與 IL-6 濃度成反比關係。此外 T₃ 濃度也與 cytokine 之 soluble receptor 或 receptor antagonist 成反比關係。若注射 TNF α 、interferon γ 或 IL-6 在幾小時內會造成 T₃ 之下降 (12~25%)、rT₃ 上升 (36~72%)、TSH 下降 (13~32%)，但 T₄ 及 free T₄ 不太變化，這與 low T₃ syndrome 很相似。但因注射這些 cytokine 也造成像感冒之症狀，使得 cytokine 在 ESS 之角色仍待釐清(類似結果也可見於細菌內毒素注射之實驗)。以 IL-1 receptor antagonist 或 TNF α dimer 並無法 block 內毒素引起之變化，證明內源 IL-1 及 TNF α 並不參與 ESS 之變化。動物實驗免疫中和 (immuno neutralization) cytokine 之結果也不確定。IL-6 knock-out 小鼠於 ESS 時則 T₃ 下降程度比正常小鼠低，肝 5'-D1 活性也未變化。
5. 無論在人或動物，ESS 使 paraventricular nuclei 之 TRH 含量減少，由實驗知道 cortisol、leptin 及 cytokine 有此作用，TRH 之下降使得 TSH 之夜間 surge 減少，甚至血清 TSH 下降。Leptin 可作用於 Arcuate nucleus 使 Neuropeptide Y 之表現減少，Neuropeptide Y neuron 可直接 project 至 paraventricular nuclei。於小鼠注射 leptin 可 block fasting 引起 ESS，也可使 paraventricular TRH mRNA 因 fasting 引起之變化 (減少) 回復。此外破壞 arcuate nuclei 可避免 fasting 引起之 ESS 及下視丘 TRH 之變化，同時也 block leptin 之效果。但在人類，ESS 對 TSH 分泌之影響並不若啮齒類動物明顯，所以 leptin 在人之角色仍不清楚。尤其疾病時，血清 leptin 是上升的，其濃度與血清 T₃、T₄ 濃度並不相關。

由以上之結果看來，ESS 應是 central 及 peripheral 的 HPT axis 變化所致，二者可能是 independent 又是同時進行的。

治療

ESS 病人是否須要甲狀腺激素治療，大部分人認為是不必要的。由 fasting 實驗若給予 T₃ 則蛋白異化增加，TSH 受抑制。在 low T₄ 病人給予 T₄ 並不改善死亡率；在嚴重燒傷病人給予 T₃ 也未減少死亡率。動物實驗也得到相同結果，甚至死亡率增加。雖在心臟移植手術時，使用 T₃ 來保持 donor heart 似乎有些效果 (inotropic effect)，又在術後給 recipient T₃，hemodynamic

也似乎有改善，但這些仍待進一步證明。因此，大部分人認為 ESS 是一適應疾病之現象，給予治療是不必要的。

結論

ESS 病人下視丘-腦垂腺-甲狀腺軸有許多變化，其變化之大小與疾病之嚴重度成正比。這些變化包括中樞：下視丘-腦垂腺 TRH 下降，TSH 下降，TSH 對刺激反應下降；周邊：T₃ 之製造 (T₄ 經 5'-D1 轉化為 T₃) 減少，二者之變化是獨立且同時進行。病理生理機轉是多方面、多因素，這些改變是要減少組織 T₃ 之作用，可能具有保留 energy 及 substrate，減少組織異化。當極嚴重之 ESS 時，病人確有可能 central 甲腺低能，已是適應不良，有極高死亡率，即使使用甲狀腺激素也無用處，因此 ESS 病人一般認為不須要加以治療。

文獻

1. Wartofsky L. The low T₃ or "sick euthyroid syndrome": update 1994. *Endocr Rev* 1994;3:248.
2. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329.
3. DeGroot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151.
4. Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998;8:249.
5. Faber J, Siersbaek-Nielsen K. Serum free 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) in non-thyroidal somatic illness, as measured by ultrafiltration and immunoextraction. *Clin Chim Acta* 1996;256:115.
6. Wong TK, Pekary AE, Hoo GS, et al. Comparison of methods for measuring free thyroxine in nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1992;38:720.
7. Chopra IJ, Teco GNC, Nguyen AH, et al. In search of an inhibitor in non-thyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:63.
8. Chopra IJ, Chua Teco GN, Mead JF, Huang TS, Beredo A, Solomon DH. Relationship between serum free fatty acids and thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroid illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:980.
9. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A, Solomon DH, Chua Teco GN, Mead JF. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-Triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:666.
10. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, et al. Evidence for a factor in the sera of patients with non-thyroidal disease which inhibits iodothyronine binding to solid matrices, serum proteins, and rat hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:757.
11. Feelders RA, Swaak AJG, Romijn JA, et al. Characteristics of recovery from the euthyroid sick syndrome induced by tumor necrosis factor alpha in cancer patients. *Metabolism* 1999;48:324.
12. Huang TS, Wu HP, Huang LS, Lai MY, Ho SY, Chopra IJ. A study of thyroidal response to thyrotropin (TSH) in decompensated liver cirrhosis. *Thyroidology* 1989;3:119.
13. Bartalena L, Martino E, Brandi LS, et al. Lack of nocturnal serum thyrotropin surge after surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:293.
14. Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J*

Clin Endocrinol Metab 1990;70:35.

15. Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM, et al. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4032.
16. Arem R, Wiener GG, Kaplan SG, et al. Reduced tissue thyroid hormone levels in faral illness. *Metabolism* 1993;42:1102.
17. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, et al. Role of Cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138:603.
18. Lim C-F, Docter R, visser TJ, et al. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1165.
19. Vos RA, Jong M de, Bernard BF, et al. Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2364.
20. Hennemann G, Everts ME, de Jong M, et al. The significance of plasma membrane transport in the bioavailability of thyroid hormone. *Clin Endocrinol* 1998;48:1.
21. Chopra IJ, Huang T-S, Beredo A, et al. Serum thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illnesses. *Metabolism* 1986;35:152.
22. Wolf M, Hansen N, Greten H. Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and interleukin 6 decrease nuclear thyroid hormone receptor capacity in a liver cell line. *Eur J Endocrinol* 1994;131:307.
23. Chopra IJ, Sakane S, Chua Teco GN. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor- α in thyroidal and nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1113.
24. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Relationship between serum 3,5,3'-triiodothyronine and serum interleukin-8, interleukin-10 or interferon- γ in patients with nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest* 1996;19:480.
25. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst M, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1695.
26. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Soluble cytokine receptors and the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:971.
27. van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, et al. Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;1567.
28. Corssmit EPM, Heijligenberg R, Endert E, et al. Acute effects of interferon- γ administration on thyroid hormone metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3140.
29. Stouthard JML, van der Poll T, Endert E, et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1342.
30. van der Poll T, Endert E, Coyle SM, et al. Neutralization of TNF does not influence endotoxin-induced changes in thyroid hormone metabolism in humans. *Am J Physiol* 1999;276:R357.

31. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Immunoneutralization of interleukin-1, tumor necrosis factor, interleukin-6 or interferon does not prevent the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol* 1997;153:115.
32. Boelen A, Maas MAW, Lowik CWGM, et al. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: a causal role of IL-6 in the development of the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *Endocrinology* 1996;137:5250.
33. Legradi G, Lechan RM. The arcuate nucleus is the major source for neuropeptide Y-innervation of thyrotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1998;139:262.
34. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250.
35. Legradi G, Emerson CH, Ahuma RS, et al. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569.
36. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, et al. Arcuate nucleus ablation prevents fasting-induced suppression of proTRH mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology* 1998;68:89.
37. Bornstein SR, Torpy DJ, Chrousos GP, et al. Leptin levels are elevated despite low thyroid hormone levels in the "euthyroid sick" syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4278.
38. Boado R, Chopra IJ, Huang TS, et al. A study of pituitary thyrotropin, its subunits, and ribonucleic acids in nonthyroidal illness. *Metabolism* 1988;37:395.
39. Nair KS, Halliday D, Ford GC, et al. Effect of triiodothyronine on leucine kinetics, metabolic rate, glucose concentration and insulin secretion rate during two weeks of fasting in obese women. *Int J Obesity* 1989;13:487.
40. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, et al. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med* 1979;300:579.
41. Burman KD, Wartofsky L, Dinterman RE, et al. The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion. *Metabolism* 1979;28:805.
42. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1.
43. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982;10:870.
44. Chopra IJ, Huang TS, Boado R, et al. Evidence against benefit from replacement doses of thyroid hormone in nonthyroidal illness (NTI): studies using turpentine oil-injected rats. *J Endocrinol Invest* 1987;10:559.
45. Arem R, Cusi K. Thyroid function testing in psychiatric illness. Usefulness and limitations. *Trends Endocrinol Metab* 1997;8:282.
46. Jackson IMD. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998;8:95.