

CƯỜNG GIÁP DO DỪNG AMIODARONE

Vũ Bích Nga^{1,2}, Nguyễn Thị Thanh Hương²

¹ Trường Đại Học Y Hà Nội, ² Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

DOI: 10.47122/vjde.2021.47.2

TÓM TẮT

Amiodarone là một loại thuốc chống loạn nhịp mạnh nhóm III được sử dụng trong điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất, loạn nhịp nhanh thất ác tính, cuồng nhĩ và rung nhĩ. Nó là một hợp chất giàu iốt có cấu trúc phân tử tương tự như thyroxine (T₄) và triiodothyronine (T₃). Amiodarone có thể gây rối loạn chức năng tuyến giáp nghiêm trọng ở những bệnh nhân có hoặc không có bệnh tuyến giáp tiềm ẩn. Tỷ lệ xuất hiện rối loạn chức năng tuyến giáp, hoặc nhiễm độc giáp (nhiễm độc giáp do amiodarone: AIT) hoặc suy giáp do amiodarone (AIH), là 15–20%. Rối loạn chức năng tuyến giáp do amiodarone phụ thuộc một phần vào lượng iốt, ở những vùng thiếu iốt, AIT phổ biến hơn. Ngược lại ở vùng đủ iốt, AIH lại phổ biến hơn. Cường giáp do amiodarone là một tình trạng nguy hiểm vì nó có thể làm nặng thêm bệnh tim vốn có. Nó có liên quan đến việc làm tăng tỷ lệ mắc và tử vong, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi có rối loạn chức năng thất trái. Vì vậy, ở đa số trường hợp, đặc biệt ở người già, cần điều trị và đưa chức năng tuyến giáp về bình thường càng sớm càng tốt. Dưới đây xin trình bày một ca lâm sàng về tiếp cận chẩn đoán và điều trị bệnh nhân cường giáp do amiodarone thể hỗn hợp.

Từ khóa: amiodarone, nhiễm độc giáp

ABSTRACT

Amiodarone induced thyrotoxicosis

Vũ Bích Nga^{1,2}, Nguyễn Thị Thanh Hương²

¹ Trường Đại Học Y Hà Nội, ² Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

Amiodarone is a powerful class III antiarrhythmic drug, used in treatment of supraventricular arrhythmias, supraventricular tachycardia, atrial flutter and atrial fibrillation. Amiodarone contains two iodine atoms and has structure similar to thyroid hormone

(thyroxine and triiodothyronine). Amiodarone can cause serious thyroid dysfunction in patients with or without an underlying thyroid disease. Amiodarone-induced thyroid dysfunction occurs in 15–20% of patients and includes amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) and amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). Amiodarone-induced thyroid dysfunction can be affected by dietary iodine intake. In iodine-sufficient areas, amiodarone-induced hypothyroidism appears to be more common than hyperthyroidism. In contrast, amiodarone-induced hyperthyroidism is more common than hypothyroidism in iodine-deficient regions. Sometimes, heart disease can be worsening by amiodarone – induced thyrotoxicosis, increase morbidity and mortality, especially in elderly patients with left ventricular dysfunction. So in most cases, especially in the elderly, we must treat it as soon as possible.

Keywords: amiodarone, thyrotoxicosis

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Bích Nga

Ngày nhận bài: 09/01/2021

Ngày phản biện khoa học: 09/02/2021

Ngày duyệt bài: 01/04/2021

Email: vubichnga116@gmail.com

Điện thoại: 0905935161

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Amiodarone, một dẫn xuất của acid benzofuranic, là một loại thuốc chống loạn nhịp mạnh nhóm III được sử dụng trong điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất, loạn nhịp nhanh thất ác tính, cuồng nhĩ và rung nhĩ [1]. Nó là một hợp chất giàu iốt có cấu trúc phân tử tương tự như thyroxine (T₄) và triiodothyronine (T₃). Amiodaron rất ưa mỡ và tập trung nhiều ở mô mỡ, cơ tim, cơ xương và tuyến giáp. Thời gian bán hủy của thuốc là khoảng 100 ngày 3. Do đó, độc tính của amiodaron vẫn có thể xảy ra sau khi đã ngừng thuốc 4. Liều thông thường từ 100 đến 600 mg

amiodaron mỗi ngày, cung cấp 37 đến 222 mg i-ốt hữu cơ, gấp 50–100 lần lượng i-ốt tối ưu hàng ngày, và làm tăng đáng kể nguồn i-ốt toàn thân và tuyến giáp 3. Mặc dù nó có thể làm giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến tim mạch và cải thiện tỷ lệ sống sót, amiodarone cũng có thể gây rối loạn chức năng tuyến giáp nghiêm trọng ở những bệnh nhân có hoặc không có bệnh tuyến giáp tiềm ẩn [4 , 5]. Tỷ lệ xuất hiện rối loạn chức năng tuyến giáp, hoặc nhiễm độc giáp (nhiễm độc giáp do amiodarone: AIT) hoặc suy giáp (AIH), là 15–20% [6]. Rối loạn chức năng tuyến giáp do amiodarone phụ thuộc một phần vào lượng iod, ở những vùng thiếu iốt, AIT phổ biến hơn. Ngược lại ở vùng đủ iod, AIH lại phổ biến hơn. Cường giáp do cordarone là một tình trạng nguy hiểm vì nó có thể làm nặng thêm bệnh tim vốn có. Nó có liên quan đến việc làm tăng tỷ lệ mắc và tử vong, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi có rối loạn chức năng thất trái. Vì vậy, ở đa số trường hợp, đặc biệt ở người già, cần điều trị và đưa chức năng tuyến giáp về bình thường càng sớm càng tốt. Cường giáp do cordarone được chia thành 2 typ: typ I và typ II. AIT Typ I là thể cường giáp do tăng tổng hợp hormone tuyến giáp, AIT typ II là do tăng giải phóng T3 và T4 do viêm tuyến giáp phá hủy. Hai typ này khác nhau về cơ chế bệnh sinh, điều trị và biến chứng. Trong nhiều trường hợp, có thể kết hợp giữa hai typ (typ hỗn hợp), khiến cho chẩn đoán và điều trị khó khăn hơn. Dưới đây, chúng tôi xin được trình bày ca lâm sàng một bệnh nhân được chẩn đoán AIT thể hỗn hợp.

2. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 43 tuổi, nhập viện Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội ngày 26/7/2020 trong tình trạng mệt, hồi hộp đánh trống ngực, run tay chân, gầy sút 5kg/ tháng, khó thở tăng dần. Qua thăm khám lâm sàng, chúng tôi thấy bệnh nhân có hội chứng cường giáp rõ, mạch 120 lần/phút, huyết áp 100/60 mmHg. Kết quả một số xét nghiệm: FT4>100 pmol/l, TSH < 0.007 mU/l, TRAb < 0.8 U/l, siêu âm tuyến giáp thấy tuyến giáp tăng nhẹ kích thước, nhu mô

giảm âm, không tăng sinh mạch. Khai thác lại tiền sử, chúng tôi thấy bệnh nhân có bệnh tim bẩm sinh từ bé, đảo ngược phủ tạng, thông liên nhĩ, thông liên thất, tăng áp động mạch phổi và suy tim; đang duy trì Bosetan 125mg x ¼ viên/ngày, cordarone 200mg cách ngày ½ viên, xarelto 15mg/ ngày. Bệnh nhân đã dùng cordarone 4 năm nay. Bệnh nhân được chẩn đoán cường giáp theo dõi do cordarone.

Bệnh nhân được điều trị ngoại trú bằng thyrozol 30mg/ngày trong 2 tuần và dùng cordarone, tiếp tục duy trì Digoxin 0.25mg/ngày, concor 5mg/ngày. Sau 2 tuần điều trị, bệnh nhân xuất hiện mẩn ngứa toàn thân, nổi sẩn đỏ, theo dõi dị ứng thyrozol. Do đó, chúng tôi đã dùng thyrozol và chuyển sang dùng PTU 50mg x 4 viên/ ngày. Sau 2 tuần, bệnh nhân vẫn thấy mệt nhiều, gầy sút cân, hồi hộp đánh trống ngực, run tay chân, khó thở tăng lên, xét nghiệm tại thời điểm này: FT4: 137.5 pmol/l; FT3 > 30.6 pmol/l. Ngày 25/8/2020, bệnh nhân nhập viện tại đơn vị Nội tiết- Hô hấp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, thăm khám lâm sàng thấy hội chứng cường giáp rõ, khó thở NYHA III-IV, tím đầu chi, huyết áp 100/60 mmHg, SpO2 là 84-85%, tim loạn nhịp hoàn toàn, tần số 126 ck/p, có tiếng thổi tâm thu 3/6 khoang liên sườn III cạnh ức phải, bụng mềm, gan không to, không phù, tuyến giáp to độ I theo phân độ của WHO, không có lồi mắt, không có phù niêm trước xương chày. Một số xét nghiệm được chỉ định thêm: anti-TPO 9.0 IU/ml, anti-Tg 456 IU/ml, siêu âm tuyến giáp thấy kích thước tuyến giáp tăng nhẹ, nhu mô tuyến giáp giảm âm nhẹ, không đều, không tăng sinh mạch. Định lượng iod niệu 24h là 444.89 µg/24h (bình thường dưới 400 µg/24h). Chúng tôi tiếp tục điều trị bằng PTU, tăng liều lên 400mg/ ngày, sau 1 tuần điều trị, bệnh nhân đã cải thiện triệu chứng mệt, hồi hộp đánh trống ngực, không gầy sút cân, xét nghiệm FT3 26.25 pmol/l, FT4: >100 pmol/l. Dựa trên tiền sử, thăm khám lâm sàng và xét nghiệm đã có, chúng tôi hướng tới chẩn đoán cường giáp theo dõi do cordarone thể hỗn hợp. Chúng tôi quyết định tiếp tục duy trì PTU 400mg/ngày và bổ sung điều trị solu-medrol dạng tiêm tĩnh mạch

40mg/ ngày. Sau 5 ngày, chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện rõ rệt về lâm sàng và xét nghiệm. Bệnh nhân đỡ mệt, tim loạn nhịp hoàn toàn tần số 80-90 ck/p, đỡ hồi hộp trống ngực, không gầy sút cân, không khó thở. Về xét nghiệm, FT4: 44.6 pmol/l, FT3: 6.56 pmol/l, công thức máu: BC: 4.73 G/L, BCTT: 2.3 G/L, AST/ALT: 35/59 U/l.

Bệnh nhân ra viện, tiếp tục điều trị PTU 300mg/ngày và Medrol đường uống 40mg/ngày và tiếp tục dùng thuốc theo chuyên khoa Tim mạch: Digoxin 0.125mg/ngày, Concor 2.5mg/ngày,

Spinolac plus 50+20mg x ½ viên/ngày, Tracleer 125mg x ¼ viên/ngày. Kiểm tra lại sau 01 tuần, bệnh nhân đỡ mệt, hết hồi hộp đánh trống ngực, không run tay chân, không gầy sút cân, tim tần số 85 ck/p. Xét nghiệm FT4: 27.58 pmol/l, FT3: 5.45 pmol/l.

Siêu âm tuyến giáp: kích thước bình thường, nhu mô tuyến giáp đồng nhất, tưới máu đều. Chúng tôi tiếp tục duy trì PTU liều 300mg/ngày và Medrol đường uống 40mg/ngày, bổ sung magie, kali đường uống và duy trì thuốc theo đơn chuyên khoa Tim mạch; hẹn kiểm tra lại sau 02 tuần.

Bảng 1. Bảng tóm tắt kết quả xét nghiệm của bệnh nhân

Thời gian	Thời điểm mới phát hiện bệnh	Thời điểm nhập viện NTHH	Sau 1 tuần	Sau 5 ngày	Thời điểm ra viện	Tái khám sau 1 tuần
FT3 (pmol/l)		>30.6	26.25	6.56	5.8	5.45
FT4 (pmol/l)	>100	137.5	>100	44.6	74.5	27.58
TSH (mU/l)	< 0.8					< 0.0083
GOT (U/l)		37		25	35	33
GPT (U/l)		40		32	59	65
Anti-Tg (IU/ml)		456.0				
Anti-TPO (IU/ml)		9.0				
Na+/K+		137/4.1		139/3.9	140/3.8	127/4.1
Creatinin		55				
Pro-BNP		2888		2370	1314	1394
Iod niệu (µg/24h)		444.89				
Điều trị	Thyrozol 30mg/ngày x 2 tuần → PTU 200mg/ngày	PTU 400mg/ngày x 1 tuần	PTU 400mg/ngày + Solu-medrol 40mg/ngày	PTU 300mg/ngày Medrol 40mg/ngày		

3. BÀN LUẬN

AIT là thuật ngữ chỉ tình trạng nhiễm độc giáp phát sinh trong hoặc sau khi điều trị bằng amiodaron. Amiodarone là thuốc giàu iod và có tác dụng độc trực tiếp trên tuyến giáp nên

có thể gây rối loạn chức năng tuyến giáp (cường giáp hoặc suy giáp). Amiodaron rất ưa mỡ và tập trung nhiều ở mô mỡ, cơ tim, cơ xương và tuyến giáp. Thời gian bán hủy của thuốc là khoảng 100 ngày³. Tác dụng của

amiodarone trên tuyến giáp có thể thấy trong vòng vài tuần sau khi bắt đầu điều trị và/hoặc đến vài tháng sau khi ngừng điều trị.^{8,9}AIT có thể xuất hiện sau điều trị cordarone 3 năm.¹⁰Tuy nhiên, khoảng thời gian thông thường là từ 2 đến 47 tháng.

Cường giáp do cordarone được chia thành 2 typ: typ I và typ II. AIT Typ I là thể cường giáp do tăng tổng hợp hormone tuyến giáp, ngược lại AIT typ II là do tăng giải phóng T3 và T4 do viêm tuyến giáp phá hủy. Hai typ này khác nhau về cơ chế bệnh sinh, điều trị và biến chứng. AIT typ I thường gặp ở các bệnh nhân đã có bướu giáp đa nhân hoặc bệnh Basedow thể ẩn; Quá nhiều iod từ Amiodaron gây tăng

sản xuất hormon tuyến giáp. Còn trong AIT typ II, cường giáp là do viêm phá hủy tuyến giáp gây tăng giải phóng T3 và T4, mà không tăng tổng hợp hormon. Typ này thường gặp ở các bệnh nhân không có bệnh tuyến giáp và do hậu quả độc trực tiếp của amiodarone trên các tế bào biểu mô nang tuyến giáp. Ở đa số bệnh nhân, AIT typ II thường diễn biến qua 3 giai đoạn: Giai đoạn cường giáp có thể kéo dài vài tuần tới vài tháng và sau đó là giai đoạn suy giáp và cuối cùng là giai đoạn hồi phục. Nhưng không phải tất cả bệnh nhân đều hồi phục. Người ta cũng chưa rõ lý do tại sao tác động gây độc của thuốc có thể phải mất 2 đến 3 năm mới có biểu hiện.

Bảng 2. Một số đặc điểm của hai typ AIT (AIT typ I và typ II)

	AIT typ I	AIT typ II
Bệnh lý tuyến giáp tiềm ẩn	Có	Thường không
Siêu âm doppler mạch	Tăng sinh mạch	không tăng sinh mạch
Đo độ tập trung iod 24h	Thấp/bình thường/tăng	thấp không đo được
Tự kháng thể tuyến giáp	có nếu AIT do Basedow	thường không có
Thời gian khởi phát sau dùng Amiodarone	ngắn (trung bình 3 tháng)	lâu (trung bình 30 tháng)
Tự khỏi	không	có thể
Suy giáp giai đoạn sau	không	có thể
Điều trị ưu tiên	Kháng giáp trạng ± sodium perchlorate (vài tuần)	Glucocorticoid đường uống
Điều trị hỗ trợ	thường có	Không

Chẩn đoán phân biệt giữa typ I và typ II là rất quan trọng vì điều trị hai typ là khác nhau. Tuy nhiên, đôi khi dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng rất khó để phân biệt hai typ, một phần do một số bệnh nhân có hỗn hợp cả hai cơ chế. Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp không giúp chẩn đoán phân biệt cường giáp do typ I với typ II.

Ở bệnh nhân có nhân tuyến giáp hoặc bướu giáp hoạt động tiềm tàng, typ I có xu hướng xuất hiện sớm sau khi bắt đầu điều trị Amiodarone (trung bình 3,5 tháng trong một nghiên cứu), typ II thường muộn hơn nhiều (trung bình là 30 tháng)³⁶.

Ở các bệnh nhân không dùng amiodaron,

người ta dùng xét nghiệm đo độ tập trung iod để phân biệt giữa viêm tuyến giáp bán cấp phá hủy với cường giáp do tăng tổng hợp hormone tuyến giáp. Trong viêm tuyến giáp bán cấp, độ tập trung Iod 24h là < 1%, còn trong bướu nhân độc hoặc bệnh Graves, độ tập trung Iod 24h tăng.

Tuy nhiên, khi uống Amiodarone tương đương với hấp thu lớn hơn hoặc bằng 6mg iod có hoạt tính sinh học hàng ngày làm lượng iod trong máu tăng cao, đủ để cạnh tranh với các chất đánh dấu dùng để làm xét nghiệm đo độ tập trung. Vì vậy, đa số bệnh nhân typ I (cũng như tất cả bệnh nhân typ II) có độ tập trung iod < 1%³⁷.

Về điều trị

Bệnh nhân AIT typ I thường đáp ứng tốt với thuốc kháng giáp trạng tổng hợp (carbimazole, methimazole hoặc propylthiouracil), mặc dù đáp ứng có thể chậm và cần dùng liều lớn, có thể do tích lũy một lượng lớn iod trong tuyến giáp. Liều có thể lớn tới Methimazole 40 - 60 mg/ngày hoặc Propylthiouracil với liều tương đương. Cần theo dõi sát các tác dụng phụ của thuốc như mày đay, đau khớp, tăng men gan và hiếm khi gây ức chế tủy xương. Để tăng độ nhạy và đáp ứng của tuyến giáp với thionamide, người ta dùng thêm Perchlorate. Tuy nhiên, dùng perchlorate lâu dài có thể gây độc với thận và tủy xương, do đó người ta khuyến cáo không dùng perchlorate quá 1g/ngày, và không dùng kéo dài trên 4 - 6 tuần. Sau khi đạt bình giáp, Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu năm 2018 đã đưa ra khuyến cáo nên phẫu thuật cắt tuyến giáp hoặc điều trị iod phóng xạ. Điều này cho phép bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng amiodaron một cách an toàn nếu tình trạng tim mạch cần.

Bệnh nhân kém đáp ứng với thuốc kháng giáp nên được phẫu thuật cắt tuyến giáp. Đây cũng là khuyến cáo của Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu 2018 cho điều trị rối loạn tuyến giáp do amiodarone. Khi cân nhắc giữa nguy cơ của phẫu thuật với nguy cơ của cường giáp không theo dõi và không kiểm soát được trong vài tháng, lợi ích của phẫu thuật trở nên rõ ràng hơn.

Bệnh nhân AIT typ II đáp ứng tốt với corticosteroids liều tương đối cao (prednisone 40 tới 60 mg/ngày), ngay cả khi vẫn tiếp tục dùng amiodarone.

Chúng tôi thường bắt đầu với prednisone 40 - 60mg/ngày và tiếp tục điều trị 1 - 3 tháng trước khi bắt đầu giảm liều (để tránh đợt cấp của cường giáp). Một số trường hợp có thể thấy hiệu quả sớm sau một tuần. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, việc thêm perchlorate vào prednisone ở bệnh nhân AIT typ II không thấy có hiệu quả thêm.

Theo Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu 2018, một số trường hợp thể hỗn hợp hoặc không thể phân định được AIT typ I với typ II, có thể

tiếp cận theo hai cách. Cách thứ nhất là bắt đầu với thionamide (\pm natri perchlorat) như đối với AIT typ I và, trong trường hợp không có cải thiện sinh hóa trong khoảng 4–6 tuần, thêm glucocorticoid. Cách thứ hai là điều trị kết hợp (thionamid và glucocorticoid) ngay từ đầu. Cách này có thể khiến cho bệnh nhân bị bệnh tim dùng quá nhiều glucocorticoid.

Do có bệnh lý tuyến giáp tiềm tàng, nên ở AIT typ I, Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu 2018 khuyến cáo phẫu thuật cắt tuyến giáp để điều trị dứt điểm. Cắt tuyến giáp là một lựa chọn hợp lý trong trường hợp đáp ứng kém với điều trị kết hợp.

Quay trở lại trường hợp bệnh nhân trên: bệnh nhân không có tiền sử bệnh tuyến giáp, xét nghiệm TRAb âm tính, siêu âm tuyến giáp thấy nhu mô giảm âm, không tăng sinh mạch. Bệnh nhân đã được điều trị với thionamide, nhưng đáp ứng kém với điều trị. Sau khi điều trị thêm glucocorticoid thì bệnh nhân đáp ứng rất tốt.

Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp cải thiện nhanh chóng. Do đó, chúng tôi chẩn đoán đây là thể hỗn hợp. Và ở bệnh nhân này, chúng tôi dự kiến sẽ tiếp tục điều trị kết hợp thionamide và glucocorticoid cho đến khi bệnh nhân đạt tình trạng bình giáp. Bệnh nhân xét điều trị phẫu thuật cắt tuyến giáp

4. KẾT LUẬN

Rối loạn chức năng tuyến giáp khá thường gặp khi điều trị với amiodarone. Suy giáp do amiodarone điều trị tương đối đơn giản bằng bổ sung levothyroxine và thường không cần ngừng amiodarone. Cường giáp do amiodarone gồm hai typ, typ I và typ II. Chẩn đoán phân biệt hai typ có ý nghĩa nhiều trong điều trị. Tuy nhiên, đôi khi rất khó phân biệt giữa hai typ. Trên thực hành lâm sàng, cần kiểm tra và theo dõi thường xuyên chức năng tuyến giáp trước, trong và sau khi điều trị với amiodarone.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shashitj K. Narayana, (2011). Management of Amiodarone-Related Thyroid Problems. Endocrinol Metabv.

2. R H Rao, V R McCready, G S Spathis, (1986). Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.*
3. *Am J Med.*
4. F Bogazzi, (2001). The various effects of amiodarone on thyroid function.
5. Janna Cohen-Lehman, (2010). Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.*
6. Lyle A Siddoway, (2003). Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.*
7. Lieselot van Erven, (2010). Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart*
8. Janna Cohen-Lehman, (2010). Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.*
9. Patricia Vassallo, (2007). Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.*
10. D P Zipes, E N Prystowsky, J J Heger, (1984). Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol*
11. Spyros A Papiris, (2010). Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity.
12. Lieselot van Erven, (2010). Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart.*
13. F Bogazzi, (2003). Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest.*
14. L Chiovato, (1994). Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology.*
15. H C van Beeren, (1995). Desethylamiodarone is a competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone alpha 1-receptor protein. *Mol Cell Endocrinol.*
16. L E Braverman, (1971). Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab.*
17. S Melmed, K Nademanee, 1981. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab.*