

ΘΥΡΕΟΤΟΞΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου¹, Παναγιώτης Αθανασίου²
¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.
²Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θυρεοτοξίκωση είναι μορφή βαρέος υπερθυρεοειδισμού που χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική δυσλειτουργία και μεγάλη θνητότητα. Ασθενείς με βαριά, απειλητική για τη ζωή θυρεοτοξίκωση τυπικά έχουν σε υπερβολικό βαθμό τα συνήθη συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού. Υπερπυρεξία, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε μερικούς ασθενείς, ανησυχία, delirium, ψύχωση, stupor ή κώμα είναι συνήθη. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν επίσης ναυτία, εμέτους και διάρροια. Μπορεί να παρατηρηθεί και ηπατική ανεπάρκεια με ίκτερο. Η θυρεοτοξική κρίση μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με βαρύ από μακρού μη θεραπευόμενο υπερθυρεοειδισμό αλλά πιο συχνά επάγεται από ένα οξύ εκλυτικό αίτιο, όπως χειρουργική επέμβαση στο θυρεοειδή ή σε άλλο όργανο, λοιμώξη ή μεγάλο φορτίο ιωδίου. Η θεραπευτική αγωγή είναι ειδική αντιθυρεοειδική αγωγή και υποστηρικτικά μέτρα. Χορηγούνται β-αναστολείς, μια θειοναμίδη, όπως η μεθιμαζόλη ή η προπυλθειουρακίλη, ένας ιωδιούχος ακτινοσκιερός παράγοντας όπως η ιπωδάτη και το ιοπανοϊκό οξύ, ιωδιούχο διάλυμα και κορτικοστεροειδή.

Λέξεις ευρετηρίου: θυρεοτοξική κρίση, β-αναστολείς, μεθιμαζόλη, προπυλθειουρακίλη, διάλυμα ιωδίου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι μια συχνή κατάσταση που προκαλείται από υπερβολικά μεγάλες συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών στον ορό. Εάν δεν θεραπευθεί η κατάσταση μπορεί να έχει σαν κατάληξη σημαντική νοσηρότητα, αναπηρία και ακόμη και το θάνατο¹. Το μέγεθος της υπερέκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών ποικίλει ευρέως από ασθενή σε ασθενή και επηρεάζεται από τη βαρύτητα της νόσου και από τις ειδικές αιτίες της θυρεοτοξίκωσης και έτσι οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερμεταβολικής αυτής κατάστασης μπορεί να διαφέρουν². Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής σε γυναίκα είναι 5% και σε άνδρα είναι 1%. Ωστόσο, η θυρεοτοξική κρίση είναι ιδιαίτερα σπάνια, τόσο σπάνια που λίγες σειρές με ανάλογα περιστατικά έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία και αυτές οι σειρές χρονολογούνται από μακρού. Πολ-

λά περιστατικά θυρεοτοξικής κρίσης έχουν περιγραφεί και περιγράφονται μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία υπό μορφή περιγραφής περιπτώσεων.

2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Ασθενείς με βαριά θυρεοτοξίκωση που απειλεί τη ζωή εμφανίζουν τυπικά έξαρση των συνήθων συμπτωμάτων του υπερθυρεοειδισμού. Η πλειονότητα των ασθενών έχει βρογχοκλήη ή και εξόφθαλμο, αν η αιτία είναι νόσος του Graves'. Η δυσανεξία στη ζέση που παρατηρείται στο συνήθη υπερθυρεοειδισμό, στη θυρεοτοξική κρίση μπορεί να εκδηλώνεται σαν υπερπυρεξία με θερμοκρασία σε μερικές περιπτώσεις μεγαλύτερη από 41°C. Μπορεί να παρατηρηθεί ταχυκαρδία, πολλές φορές >140 σφύξεις/min, κοιλιακή αρρυθμία καθώς και άλλοτε άλλου βαθμού κοιλιακή δυσλειτουργία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανησυχία που παρατηρείται στον υπερθυρεοειδισμό, στη θυρεοτοξική κρίση θα εκδηλώνεται σαν σοβαρή ανησυχία, delirium ή ψύχωση που προχωρεί σε μερικές περιπτώσεις σε stupor και κώμα. Η προσβολή του γαστρεντερικού και η ηπατική προσβολή μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εικόνα της θυρεοτοξικής κρίσης με ναυτία, εμέτους, διάρροια και σημαντική ηπατική δυσλειτουργία και ίκτερο.

Η θυρεοτοξική κρίση μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μακροχρόνιο μη αντιμετωπιζόμενο υπερθυρεοειδισμό, αλλά, επάγεται πιο συχνά από ένα οξύ εκλυτικό παράγοντα.^{3,4} Η επέμβαση στο θυρεοειδή, που είναι από τα πιο συνήθη εκλυτικά συμβάντα, έχει γίνει μια σπάνια αιτία της διαταραχής λόγω εισαγωγής της κατάλληλης προεγχειρητικής προετοιμασίας των ασθενών που υφίστανται θυρεοειδεκτομή λόγω υπερθυρεοειδισμού. Χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με μη διαγνωσμένο υπερθυρεοειδισμό μπορεί επίσης να είναι εκλυτικό αίτιο θυρεοτοξικής κρίσης. Τραυματισμός μπορεί επίσης να αποτελεί εκλυτικό αίτιο θυρεοτοξικής κρίσης.⁵

Ακριβή κριτήρια για τη διάγνωση της θυρεοτοξικής κρίσης έχουν περιγραφεί από τους Burch και Wartofsky (πιν. 1).⁶ Η υπερπυρεξία από 40-41°C είναι συνήθης. Τα καρδιαγγειακά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν την ταχυκαρδία με ρυθμό που υπερβαίνει πολλές φορές τις 140

Πίνακας 1
 Διαγνωστικά κριτήρια της θυρεοτοξικής κρίσης⁶

Διαταραχή θερμορρύθμισης		Βαθμοί	Διαταραχή καρδιαγγειακού		Βαθμοί
Θερμοκρασία °C	37.5-37.9	5	Ταχυκαρδία	90-109	5
	38.0-38.4	10	Σφύξεις/min	110-119	10
	38.5-38.9	15		120-129	15
	38.9-39.4	20		130-139	20
	39.5-40.0	25		>140	25
	>40.0	30			
Κεντρικό νευρικό σύστημα			Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια		
Απόντα συμπτώματα		0	Απούσα καρδιακή ανεπάρκεια		0
Ηπια συμπτώματα Ανησυχία		10	Ηπια καρδιακή ανεπάρκεια Οίδημα κάτω άκρων		5
Μέτρια συμπτώματα Delirium Ψύχωση Λήθαργος		20	Μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια Ρόγχοι βάσης		10
Βαριά συμπτώματα Σπασμοί Κώμα		30	Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια Πνευμονικό οίδημα		15
Γαστρεντερική-Ηπατική Δυσλειτουργία			Κολπική μαρμαρυγή		
Απούσα		0	Απούσα		0
Μέτρια Διάρροια Ναυτία/Εμετοι Κοιλιακά άλγη		10	Παρούσα		10
Βαριά Ίκτερος		20	Ιστορικό εκλυτικού συμβάντος		
			Αρνητικό		0
			Θετικό		10

σφύξεις/min και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε πολλούς ασθενείς. Η διέγερση, το delirium, η ψύχωση, το stupor ή το κώμα είναι συνήθη και από μερικούς ειδικούς θεωρείται ότι είναι απαραίτητα για τη διάγνωση. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για σοβαρή ναυτία, εμέτους και / ή διάρροια. Μπορεί να παρατηρηθεί και ηπατική ανεπάρκεια με ίκτερο.

Σε ασθενείς με βαριά θυρεοτοξίκωση οι βαθμοί προτίθενται. Όταν δεν είναι δυνατό να διαχωρισθούν τα ευρήματα που οφείλονται στη βαριά θυρεοτοξίκωση ή σε άλλη ασθένεια, οι βαθμοί χορηγούνται ώστε να ευνοείται η διάγνωση της θυρεοτοξικής κρίσης. Σύνολο >45 είναι ενδεικτικό θυρεοτοξικής κρίσης, 25-44 ενδεικτικό επαιλουμένης θυρεοτοξικής κρίσης και <25 δεν είναι ενδεικτικό θυρεοτοξικής κρίσης.

3. ΑΤΥΠΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΘΥΡΕΟΤΟΞΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

Θυρεοτοξική κρίση έχει περιγραφεί σε ασθενείς με απιθητικό υπερθυρεοειδισμό.^{7,8} Ο Lahey ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε αυτή τη μορφή εμφάνισης του υπερθυρεοειδισμού.⁹ Η μορφή παρατηρείται στον γηραιότερο πληθυσμό, συχνά σε ασθενείς χωρίς εμφανή βρογχοκήλη ή εξόφθαλμο. Οι ασθενείς έχουν χαμηλότερη συχνότητα σφύξεων και τείνουν να καταλήγουν σε ημικωματώδη κατάσταση και θάνατο. Αν και η μορφή αυτή του υπερθυρεοειδισμού παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένους, έκτοτε έχει περιγραφεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμα και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η θυρεοτοξική κρίση μπορεί να παρατηρηθεί και σαν δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων σε ασθενή που έχει φυσιολογική πίεση και φυσιολογική θερμοκρασία σώματος.¹⁰

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί της θυρεοτοξικής κρίσης δεν είναι απολύτως κατανοητοί. Η σχετική σπανιότητα της διαταραχής, η ανάγκη για άμεση αντιμετώπιση και η ποικιλία των εκλυτικών παραγόντων και των χαρακτηριστικών εμφάνισης έχουν συμβάλει σε αυτή την έλλειψη απόλυτης κατανόησης. Τα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της θυρεοτοξικής κρίσης.¹¹ Η αυξημένη διαθεσιμότητα σε κυτταρικό επίπεδο των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών μπορεί επίσης να συμβάλλει στην παθογένεια της θυρεοτοξικής κρίσης. Η ενεργοποίηση του αδρενεργικού συστήματος φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεια του υπερθυρεοειδισμού, αλλά και της θυρεοτοξικής κρίσης. Η μερική αποσύνδεση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (partial decoupling) που οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση, οξείδωση των λιπαρών οξέων μπορεί να συμβάλλει σε αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, θερμιδογένεση και υπερθερμία που είναι χαρακτηριστικά της θυρεοτοξικής κρίσης.¹² Ελαττωμένη ηπατική και νεφρική κάθαρση των θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια συστηματικής νόσου μπορεί επίσης να συμβάλλει στην παθογένεια της θυρεοτοξικής κρίσης.

Αν και οι μηχανισμοί που υπόκεινται της εμφάνισης της θυρεοτοξικής κρίσης δεν είναι απόλυτα γνωστοί, ωστόσο η δραματική αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών φαίνεται να είναι κοινός παρονομαστής στην πρόκλησή της. Επιπρόσθετοι παράγοντες που επηρεάζουν τη δέσμευση και μεταβολική κάθαρση των θυρεοειδικών ορμονών φαίνεται επίσης να συμβάλλουν στην παθογένεια της θυρεοτοξικής κρίσης. Το τελικό συνθετικό αποτέλεσμα όλων αυτών των επιδράσεων σε ένα ευπαθή ασθενή καταλήγει στην καταστροφική μεταβολική κρίση που ονομάζεται θυρεοτοξική κρίση.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές για τη θυρεοτοξική κρίση είναι βασικά οι ίδιες με αυτές για μη επιπλεγμένα υπερθυρεοειδισμό, εκτός του ότι τα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε υψηλότερες δόσεις και να δίδονται συχνότερα^{13,14}. Επιπρόσθετα, είναι ουσιώδης η υποστήριξη του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας, καθώς η θυρεοτοξική κρίση συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα.

Οι αρχές της θεραπείας της θυρεοτοξικής κρίσης συχνά εφαρμόζονται σε ασθενείς με βαρύ υπερθυρεοειδισμό που δεν πληρούν τα κριτήρια της θυρεοτοξικής κρίσης. Επιπρόσθετα προς την ειδική θεραπεία που στοχεύει στο θυρεοειδή, η υποστηρικτική θεραπεία μπορεί να είναι αποφασιστική για την τελική έκβαση. Πολλοί ασθενείς

χρειάζονται σημαντικές ποσότητες υγρών, ενώ άλλοι μπορεί να χρειάζονται διούρηση λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ανάγκες σε διγοξίνη μπορεί να είναι υψηλές. Η πιθανώς συνυπάρχουσα λοίμωξη πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται. Η υπερπυρεξία θα πρέπει να διορθώνεται επιθετικά. Η ακεταμινοφαίνη είναι προτιμότερη από την ασπιρίνη, καθώς η ασπιρίνη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών μέσω παρεμβολής στη δέσμευσή τους με τις πρωτεΐνες.

Το θεραπευτικό σχήμα τυπικά αποτελείται από πολλαπλά φάρμακα, από τα οποία το καθένα έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

β-ανταγωνιστές. Χρησιμοποιείται β-ανταγωνιστής για τον έλεγχο των συμπτωμάτων που επάγονται από τον αυξημένο αδρενεργικό τόνο. Οι β-ανταγωνιστές είναι μεγάλης σημασίας για τη θεραπεία των περισσότερων ασθενών με βαρύ υπερθυρεοειδισμό. Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή εάν ο ασθενής έχει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες αντενδείξεις για τη χρήση β-ανταγωνιστών. Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ο έλεγχος της ταχυκαρδίας μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Η προπρανολόλη επιλέγεται συχνά σαν αρχική θεραπεία καθώς μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια. Η ενδοφλέβια δόση είναι 1 mg/min μέχρι τη χορήγηση αρκετών mg ή την επίτευξη επαρκούς β-αποκλεισμού. Συχνώνως, χορηγείται προπρανολόλη από το στόματος ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σε δόση 60-80 mg/4 ώρες. Εναλλακτικό σχήμα είναι η χρήση του β-ανταγωνιστού εσμολόλης. Χρησιμοποιείται δόση εφόδου 250 έως 500 μg/kg, ακολουθούμενη από έγχυση με ρυθμό 50-100 μg/kg/min. Το σχήμα αυτό επιτρέπει ταχεία τιτλοποίηση του φαρμάκου για την επίτευξη επαρκούς β-αποκλεισμού και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θειοναμίδες. Χρησιμοποιείται επίσης μια θειοναμίδη, όπως η μεθιμαζόλη, σε δόση 30 mg ανά 6 ώρες για την ελάττωση της σύνθεσης νέων ορμονών. Οι θειοναμίδες εμποδίζουν την εκ νέου σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών σε μια ως δύο ώρες μετά τη χορήγηση. Ωστόσο, δεν επηρεάζουν την απελευθέρωση σχηματισμένων ορμονών από το θυρεοειδή. Έχει υποδειχθεί ότι η προπυλθειουρακίλη είναι η θειοναμίδη εκλογής για την αντιμετώπιση της θυρεοτοξικής κρίσης, καθώς η προπυλθειουρακίλη αλλά όχι και η μεθιμαζόλη αναστέλλει τη μετατροπή της T₄ σε T₃ στην περιφέρεια. Ωστόσο, πολλοί ιατροί προτιμούν τη μεθιμαζόλη υπό τον όρο ότι θα χρησιμοποιείται και άλλος φαρμακευτικός παράγοντας, όπως η ιπωδάτη για την αναστολή της μετατροπής της T₄ σε T₃. Η μεθιμαζόλη έχει μακρότερη διάρκεια δράσης από την προπυλθειουρακίλη

και έτσι είναι πιο αποτελεσματική από την προπυλθειουρακίλη εκτός εάν η τελευταία χορηγείται ανά τακτικά και συχνά διαστήματα.

Η δόση που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της θυρεοτοξικής κρίσης είναι μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται για την αναστολή της οργανοποίησης του ιωδίου, και λόγω της σημαντικής θνητότητας που σχετίζεται με τη θυρεοτοξική κρίση και λόγω της πιθανότητας πτωχής απορρόφησης που οφείλεται σε συνυπάρχουσα δυσλειτουργία του γαστρεντερικού. Μπορεί να χορηγούνται 30 mg μεθιμαζόλης ανά 6ωρο ή 200 mg προπυλθειουρακίλης ανά 4ωρο από του στόματος ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Και τα δύο σκευάσματα μπορεί να χρησιμοποιηθούν από το ορθό. Η προπυλθειουρακίλη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια μετά από διάλυση των δισκίων σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου που γίνεται αλκαλικό με υδροξείδιο του νατρίου. Μικρότερες δόσεις χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με βαρύ υπερθυρεοειδισμό που δεν πληρούν τα κριτήρια της θυρεοτοξικής κρίσης.

Ιωδιούχοι ακτινοσκιεροί παράγοντες. Η ιωδάτη και ιοπανοϊκό οξύ είναι οι πιο ισχυροί αναστολείς της μετατροπής της T₄ σε T₃ και είναι εξαιρετικά χρήσιμοι παράγοντες για τη θεραπεία του βαρέος υπερθυρεοειδισμού ή για την προετοιμασία υπερθυρεοειδικών ασθενών για επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Μπορεί να χορηγηθούν σε δόση 0.5 – 1 g άπαξ ημερησίως. Οι παράγοντες αυτοί περιέχουν ιώδιο και είναι σημαντικό η χρήση τους να γίνεται τουλάχιστο 1 ώρα μετά τη χορήγηση θειοναμίδης για την πρόληψη της οργανοποίησης του χορηγούμενου ιωδίου.

Ιώδιο. Διαλύματα που περιέχουν ιώδιο χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της θυρεοτοξικής κρίσης, καθώς το ιώδιο αναστέλλει την απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών από το θυρεοειδή. Η δόση στην οποία χρησιμοποιούνται τα διαλύματα του ιωδίου είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή που χρειάζεται για την αναστολή της απελευθέρωσης των θυρεοειδικών ορμονών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί το διάλυμα Lugol's σε δόση 10 σταγόνες 3 φορές ημερησίως. Ιωδιούχο νάτριο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δόση 0.5 – 1.0 g ενδοφλεβίως/12 ώρες. Έχει προταθεί επίσης η χρήση του διαλύματος Lugol's μετά απευθείας προσθήκη του στα ενδοφλέβια υγρά, καθώς είναι στείρο. Τα ιωδιούχα διαλύματα μπορεί επίσης να χορηγηθούν από το ορθό¹⁵. Η χορήγηση ιωδιούχου διαλύματος πρέπει να γίνεται τουλάχιστο 1 ώρα μετά τη χορήγηση των θειοναμίδων για την πρόληψη της χρησιμοποίησης του ιωδίου ως υποστρώματος για τη σύνθεση ορμονών.

Κορτικοστεροειδή. Τα κορτικοστεροειδή ελαττώνουν τη μετατροπή T₄ σε T₃ και μπορεί να έχουν απευθείας επίδραση στην υποκείμενη αυτοάνοση διεργασία αν η θυρεοτοξική κρίση οφείλεται σε νόσο του Graves'. Η χρήση

των κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της θυρεοτοξικής κρίσης μπορεί να βελτιώνει την έκβαση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υδροκορτιζόνη σε δόση 100 mg ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες.

Λίθιο. Το λίθιο έχει χορηγηθεί οξέως για την αναστολή της απελευθέρωσης των θυρεοειδικών ορμονών. Ωστόσο, οι παρενέργειές του από το νεφρό και το νευρικό σύστημα περιορίζουν τη χρησιμότητά του.

ABSTRACT

Thyroid storm

Ifigenia Kostoglou-Athanassiou¹, Panagiotis Athanassiou²

¹Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens, ²Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Athens, Greece

Thyroid storm is a form of severe hyperthyroidism characterized by multisystem dysfunction and a high mortality rate. Patients with severe life-threatening thyrotoxicosis typically demonstrate an exaggeration of the usual symptoms of hyperthyroidism. Hyperpyrexia, tachycardia, congestive heart failure in some patients, agitation, delirium, psychosis, stupor or coma are usual symptoms. Patients may also exhibit nausea, vomiting and diarrhoea. Hepatic failure with jaundice may occur. Thyroid storm can develop in patients with long-standing untreated hyperthyroidism but it is more frequently induced by an acute precipitant such as thyroid or nonthyroidal surgery, trauma, infection or an iodine load. Therapeutic measures include specific therapy directed against the thyroid gland and supportive therapy. Beta-blockers, a thionamide such as methimazole or propylthiouracil, an iodinated radiocontrast agent, an iodine solution and corticosteroids are administered.

Key words: thyroid storm, therapy, beta-blockers, methimazole, propylthiouracil, iodine solution

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dabon-Almirante CLM, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27: 25-35
2. Trzepacz P, Klein I, Roberts M, et al. Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989, 87: 558-561
3. Kunishige M, Sekimoto E, Komatsu M, et al. Thyrotoxicosis masked by diabetic ketoacidosis.

Diabetes Care 2001, 24: 171

4. Kadmon PM, Noto RB, Boney CM, et al. Thyroid storm in a child following iodine (RAI) therapy: A consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1865-1867
5. Vora NM, Fedok F, Stack BC Jr. Report of a rare case of trauma-induced thyroid storm. *Ear Nose Throat J* 2002, 81: 570-572
6. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993, 22: 263-277
7. Thomas RB, Mazzaferri EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. *Ann Intern Med* 1970, 72: 679-685
8. Ghobrial MW, Ruby EB. Coma and thyroid storm in apathetic thyrotoxicosis. *South Med J* 2002, 95: 552-554
9. Lahey FH. Non-activated (apathetic) type of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1931, 204: 747-748
10. Jiang YZ, Hutchinson KA, Bartelloni P, et al. Thyroid storm presenting as multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2000, 118: 877-879
11. Brooks MH, Waldstein SS. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. *Ann Intern Med* 1980, 93: 694-697
12. Mackin JF, Canary JJ, Pittman CS. Thyroid storm and its management. *N Engl J Med* 1974, 291: 1396-1398
13. Smallridge RC. Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med* 1992, 20: 276-291
14. Malchiodi L. Thyroid storm: Recognizing the signs and symptoms of this life-threatening complication. *Am J Nurs* 2002, 102: 33-35
15. Yeung SCM, Go R, Balasubramanyam A. Rectal administration of iodide and propylthiouracil in the treatment of thyroid storm. *Thyroid* 1995, 5: 403

