

Kasuistik

Ugeskr Læger 2023;185:V09220550

Thyroideasygdom ved behandling med isotretinoin

Liv Borum Schöps^{1*}, Patricia Skat-Rørdam^{2*} & Anne Benedicte Juul²

1) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 2) Endokrinologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V09220550

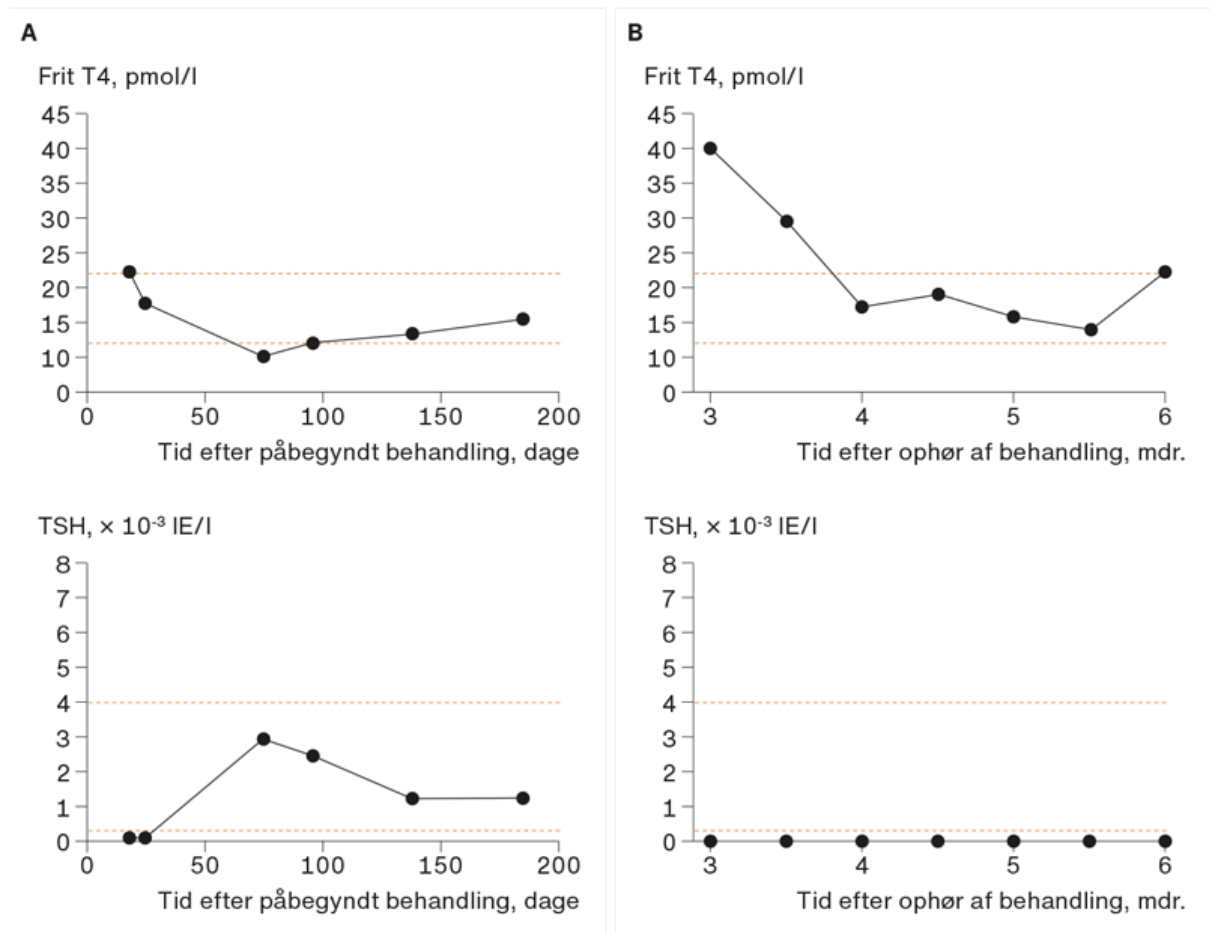
Isotretinoin er et A-vitaminderivat, et retinoid, med hovedanvendelse i behandlingen af acne vulgaris [1]. I 2021 blev ca. 23.000 danskere behandlet med isotretinoin [2]. Isotretinoin påvirker cellecycelus og -differentiering samt har en immunmodulerende effekt formentlig via påvirkning af apoptose og aktivering af B- og T-lymfocytter [3]. Isotretinoin vides at kunne udløse en række autoimmune tilstande bl.a. inflammatoriske tarmsygdomme, hepatitis, arthritis og vaskulitis, som det fremgår af stoffets produktresumé. Den underliggende mekanisme er ukendt, men den generelt immunsupprimerende effekt synes at kunne translateres til autoimmune tilstande [4]. Forskning inden for isotretinoin's effekt på thyroideastofskiftet er begrænset, og der er ikke påvist en klar sammenhæng mellem behandlingen og udvikling af thyroideasygdom.

Her præsenteres to sygehistorier, hvor der i tilslutning til behandling med isotretinoin blev udviklet thyroideasygdom.

SYGEHISTORIER

I. En 36-årig, tidligere rask kvinde udviklede acne efter ophør med p-piller og blev derfor udredt for polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) hos en gynækolog. Patienten startede behandling med 40 mg isotretinoin dagligt for acne. Som led i PCOS-udredningen måltes kort efter opstart af behandling med isotretinoin et suppresseret thyroideastimulerende hormon (TSH)-niveau på $< 0,01 \times 10^{-3}$ IE/l samt et forhøjet frit thyroxin (T4)-niveau på 22,3 pmol/l. Efterfølgende målinger viste initialt subklinisk hypertyreose efterfulgt af hhv. stigende TSH-niveau og faldende frit T4-niveau til under referenceinterval, hvorefter thyroideahormonerne stabiliseredes (**Figur 1**). Patienten fik påvist et thyroglobulinantistof (anti-Tg)-niveau på 587 IE/l samt gråzoneforhøjelse af TSH-receptorantistof (TRAb)-niveauet til 1,2 IE/l. Thyroideaperoxidaseantistof (anti-TPO)- og CRP-niveauerne var begge normale. På intet tidspunkt fandtes kliniske symptomer på hypo- eller hypertyreose. Der forelå ingen familiær disposition eller tidligere anamnese med thyroideasygdom, og patienten havde ikke modtaget jodholdig kontrast forud for diagnosen. Samlet set tydede anamnese og biokemi på en stum thyroiditis opstået umiddelbart efter påbegyndt isotretinoinbehandling.

FIGUR 1 Thyroideaprøver ved behandling med isotretinoin hos patienterne i sygehistorie I (A) og sygehistorie II (B). Patienten i sygehistorie II påbegyndte umiddelbart efter første stofskiftemåling (3 mdr. efter ophør af isotretinoinbehandling) behandling med thiamazol. Gule stiplede linjer: referenceintervaller for hhv. thyroideastimulerende hormon (TSH) og frit thyroxin (T4).



II. En 26-årig, tidligere rask kvinde med intermitterende hjertebanken og høj pulsfrekvens på 90-110 fik påvist et supprimeret TSH-niveau på $<0,01 \times 10^{-3}$ IE/l, et forhøjet trijodthyronin (T3)-niveau på 3,9 nmol/l, et frit T4-niveau på 29,5 pmol/l (Figur 1) samt et forhøjet TRAb-niveau på 7,5 IE/l. Anti-TPO- og CRP-niveauer var normale. Thyroideascintigrafi viste normal kirtelstørrelse med homogen, høj optagelse. UL-skanning af thyroidea bar præg af inflammation med inhomogen struktur, vekslende ekkogenicitet, ødem og øget flow. De billeddiagnostiske og biokemiske fund var forenelige med diagnosen Graves' sygdom. Patienten blev sat i behandling med thiamazol 10 mg samt propranolol 25 mg ved behov. Patienten havde ingen familiær disposition, var ikkeryger og uden tidligere behandling med jodholdige præparater. Den eneste medicin, som patienten tog i perioden op til diagnosen, var isotretinoin 40 mg dagligt, som patienten havde været i behandling med mod acne i sammenlagt ni måneder i det forgangne år. Behandlingen blev afsluttet to en halv måned inden debut af symptomerne. Der forelå en normal TSH-værdi otte måneder inden opstart af behandlingen.

DISKUSSION

Det særlige ved disse sygehistorier er udviklingen af thyroideasygdom i umiddelbar proksimitet til start eller

ophør af isotretinoinbehandling. Begge patienter fik målt forhøjede niveauer af thyroideaautoantistoffer hhv. anti-Tg og TRAb. En stor andel af thyroideasygdomme er autoimmunt betingede og menes udløst af såvel genetiske som miljømæssige faktorer [5]. Med viden om isotretinoin's påvirkning af cellulært immunrespons og association til anden autoimmun sygdom synes det sandsynligt, at isotretinoin kan udløse thyroideasygdom hos genetisk disponerede individer. Thyroiditis i tilslutning til behandling med isotretinoin kan let overses, da symptomer som øjentørhed, ledsmerter, træthed og humørsvingninger let forveksles med bivirkninger til behandlingen. Thyroideasygdom er bl.a. associeret med atrieflimren, osteoporose, kognitive deficit, øjenforandringer og infertilitet. Patienter i isotretinoinbehandling følges regelmæssigt med blodprøver for at monitorere leverfunktion. I den forbindelse ville en screening for thyroideasygdom være lettilgængelig og potentielt mindske forekomsten af komplicerede thyroidea- og thyroideaassocierede sygdomme.

Den udbredte brug af isotretinoin understreger vigtigheden af yderligere forskning inden for området, da selv en sjælden forekomst af thyroideasygdom ved brug af isotretinoin potentielt berører mange patienter.

Korrespondance *Liv Borum Schöps*. E-mail: liv.schoeps@hotmail.com

*) Delt førsteforfatterskab

Antaget 6. december 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 30. januar 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V09220550

SUMMARY

Thyroid disease during treatment with isotretinoin

Liv Borum Schöps, Patricia Skat-Rørdam & Anne Benedicte Juul

Ugeskr Læger 2023;185:V09220550

A 36-year-old woman received isotretinoin treatment for acne and shortly after developed a silent thyroiditis. A 26-year-old woman likewise was treated with isotretinoin for acne and developed Graves' disease two and a half months after treatment. Both patients were without personal or familiar history of thyroid disease. These case reports describe two young women who in proximity to treatment with isotretinoin developed thyroid disease. We propose screening for development of thyroid disease as a part of the already established control regime for isotretinoin patients.

REFERENCER

1. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162-9. doi: 10.4161/derm.1.3.9364.
2. Medstat.dk (8. sep 2022).
3. Pino-Lagos K, Benson MJ, Noelle RJ. Retinoic acid in the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:170-87. doi: 10.1196/annals.1443.017.
4. Hareedy MS, Tawfik KM. Systemic isotretinoin has an impact on hemoglobin, ferritin, urea, ceruloplasmin, albumin, uric acid levels, and neutrophil to lymphocyte ratio in acne patients. *J Cosmet Dermatol.* (online 29. jun 2022). doi: 10.1111/jocd.15199.
5. Bogus&awska J, Godlewska M, Gajda E et al. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210024.