

Staša Ivković*

AKUTNI MIKSEDEM NAKON TERAPIJE HIPERTIREOZE RADIOAKTIVNIM JODOM I POSLEDICE

Sažetak: Prikazujemo slučaj pacijentkinje kod koje je, nakon terapije Graves-ove hipertireoze radioaktivnim jodom, nastala teška, klinički manifestna hipotireoza u okviru koje je došlo do razvoja pretežno senzitivne neuropatije dominantno aksonalnog tipa. Pored simptoma i neurofizioloških znakova polineuropatije, kod pacijentkinje su se tokom 2 godine naizgled adekvatne monoterapije hipotireoze levotiroksinom održavali hipotireoidni simptomi od strane CNS-a, povišene serumske koncentracije ukupnog i LDL holesterola i klinički znakovi povećanog perifernog vaskularnog otpora. Održavao se nefiziološki odnos serumskih koncentracija FT3 i FT4, uz serumske koncentracije TSH i FT4 koje su ukazivale na smanjenu osetljivost tireoidno-hipofizne negativne povratne sprege.

Nakon započinjanja kombinovane LT4/LT3 supstitucione terapije veoma brzo je došlo do nestanka hipotireoidnih simptoma vezanih za CNS, značajnog smanjenja serumskih koncentracija ukupnog i LDL holesterola, normalizacije FT3/FT4 odnosa makar u prvim časovima nakon uzimanja leka, nestanka kliničkih znakova povećanog perifernog vaskularnog otpora. Step en polineuropatskih tegoba se smanjio do nivoa kad ne ometa spavanje. Vreme i kontrolna ENG će pokazati kakvi će biti definitivni efekti kombinovane T4/T3 terapije na oštećenja perifernih nerava. Tokom prvih 6 meseci nisu zabeleženi neželjeni efekti kombinovane T4/T3 terapije.

Ključne reči: radioaktivni jod, hipertireoza, polineuropatija, hipotireoza, T4/T3 terapija

* Staša Ivković, Klinika za ORL i MFH Kliničkog centra Srbije.
e-mail : stasaivkovic@eunet.rs

Uvod

Terapija radioaktivnim jodom smatra se veoma pouzdanim i bezbednim postupkom kad je u pitanju trajno lečenje autoimune hipertireoze – Graves-ove bolesti. U SAD-u se često koristi i kao inicijalna terapija u lečenju ove bolesti. U stručnoj literaturi se naglašava da je jedina moguća komplikacija nastanak trajne hipotireoze, a mnogi čak smatraju da je rani nastanak hipotireoze željeni cilj terapije, s obzirom na to da je, dugoročno gledajući, gotovo nemoguće izbeći takav ishod, a hipotireozu je navodno veoma lako lečiti (1).

Prikaz slučaja

Prikazujemo slučaj pacijentkinje, stare 41 godinu, koja je lečena zbog Graves-ove bolesti radioaktivnim jodom. Kod pacijentkinje je dijagnostifikovana hipertireoza u 28. godini života. Dugotrajno je lečena medikamentno propiltiouracilom. Nakon 6 godina terapije propiltiouracilom došlo je do remisije. Tri godine kasnije došlo je do recidiva. Sledeće 3 godine je ponovo lečena propiltiouracilom, a zatim je primenjena terapija radioaktivnim jodom u dozi od 11 mCi. Tri meseca nakon terapije pacijentkinja je u eutireoidnom stanju. Serumska koncentracija FT4 je 16,2 mmol/l, FT3 4,5 mmol/l, TSH 0,4 ml U/l. Izuzetno je dobrog zdravstvenog stanja i bez bilo kakvih simptoma. Naredna kontrola je zakazana za tri meseca. Desetak dana kasnije pacijentkinja dobija egzacerbaciju hroničnog sinuzitisa i bez uspeha se leči nekoliko nedelja. U tom periodu javljaju se umor, malaksalost, neraspoloženje i promuklost. Sedam nedelja nakon prethodne kontrole, pacijentkinja primećuje naglo pogoršanje opšteg stanja, zamaranje i tahikardiju. Laboratorijske analize ukazuju na tešku hipotireozu: TSH je 60 ml U/l, a FT4 2,6 pmol/l. (Tabela 1) Ubrzo nakon započinjanja supstitucione terapije levotiroksinom dolazi do razvoja neuroloških simptoma. Iznenađne simetrične parestezije u šakama bude pacijentkinju iz sna. Istovremeno se razvija permanentan osećaj zatezanja i pečenja prednjeg trbušnog zida. Pored toga, tokom naredna dva meseca izraženi su teški simptomi hipotireoze od strane svih organskih sistema. Česti napadi gušenja i tahikardija, sindrom apneje u snu, panični napadi u nekoliko navrata, promuklost, malaksalost, depresija, vrtoglavica, diskretna dizartrija, osećaj otežanog gutanja. EKG pokazuje mikrovoltažu, difuzno aplatirane i bifazne T talase uz lako proširen QRS kompleks. (Slika 1) Ehokardiografski nalaz je uredan. Laboratorijske analize ukazuju na povećane vrednosti CK i serumskog holesterola.

Nakon dostizanja laboratorijskog eutireoidnog stanja parestezije se generalizuju i postaju permanentne i postepeno dobijaju kvalitet neuropatskih bolova. Neurološki nalaz je uredan. Prvim ENG pregledom nisu verifikovani znakovi polineuropatije. Elektroforeza proteina seruma i urina pokazale su normalan nalaz. Imunofiksacija

proteina seruma i urina pokazuje uredan nalaz. HBs Ag i anti HCV antitela su negativna.

Imunološke analize pokazuju prisustvo p-ANCA autoantitela najpre u titru 1:80, zatim 1:20 i na kraju su negativna, anti MPO antitela su lako povišena –7,7 U/ml (normalno do 5U/ml). ANA antitela su negativna, a u jednom navratu su nađena lako povišena antiRo SSA antitela 56 U/ml (normalno do 25U/ml), ali nekoliko meseci kasnije nalaz je uredan – 5U/ml. Antiparijetalna, antiglijadinska i endomizijalna antitela su negativna. Krioglobulini su negativni. Serumski imunoglobulini su uredni. Imuni kompleksi nisu prisutni. Test opterećenja glukozom je uredan (Tabela 2).

Neurolog smatra da se radi o tireoidnoj polineuropatiji tankih vlakana i predlaže simptomatsku terapiju Lirica i Amitriptillin tbl, ali zbog neželjenih efekata i nedovoljne efikasnosti terapija je obustavljena nakon 4 nedelje.

Dve godine nakon terapije radioaktivnim jodom ENG nalaz ukazuje na postojanje više senzitivne, dominantno aksonalne neuropatije na tanjim nervima donjih i gornjih ekstremiteta (Tabela 3).

Uprkos supstitucionoj terapiji levotiroksinom u dozi od 125 mcg na dan i serumskoj koncentraciji TSH oko 1 mIU/l, neprekidno se održavaju malaksalost, smanjena koncentracija, zaboravnost, depresija i generalizovani neuropatski bolovi. Odnos serumskih koncentracija FT3/FT4 je snižen. Održavaju se i povišene serumske koncentracije ukupnog i LDL holesterola.

Ekspertsko mišljenje tireoidologa je da polineuropatija ne može biti u vezi s hipotireozom niti s terapijskim postupkom, i da je potrebno polineuropatiju lečiti pod kontrolom neurologa, a zbog depresivnih simptoma potrebno je lečenje od strane psihijatra.

Dve i po godine nakon nastanka hipotireoze uvedena je kombinovana supstituciono-terapija L tiroksinom i L trijodtironinom i to 100 mcg L tiroksina i 10 mcg L trijodtironina, podeljeno u 2 dnevne doze. Veoma brzo dolazi do nestanka hipotireoidnih simptoma vezanih za CNS. Stepent polineuropatskih smetnji se tokom prvih šest meseci kombinovane terapije veoma postepeno smanjuje do nivoa kad uglavnom ne ometa spavanje. Pored toga, pacijentkinja primećuje da ponovo ima tople šake, za razliku od prethodne dve zime tokom kojih je bila na monoterapiji L tiroksinom. Dolazi i do normalizacije odnosa serumskih koncentracija FT3/FT4, makar u prvim časovima nakon uzimanja leka. (Tabela 5) Serumske koncentracije TSH su približno iste tokom monoterapije L tiroksinom 125 mcg/ dan i kombinovane T4/T3 terapije (Tabela 4 i 5).

Diskusija

Povezanost između polineuropatije i hipotireoze nije široko poznata među endokrinolozima. Na internetu čak postoji sajt na kojem su se okupili pacijenti koji se

žale da njihovi endokrinolozi ne uviđaju vezu između hipotireoze i polineuropatije. (1) Međutim, o tom problemu postoji značajna naučna literatura. Senzitivna polineuropatija se javlja u nelečenoj, ali i lečenoj kliničkoj, pa čak i supkliničkoj hipotireozu, bez obzira na uzrok hipotireoze (3), (4), (6), (7), (8), (9), (10), (11).

Ettore Beghi i saradnici pronašli su među 39 pacijenata s primarnom hipotireozom različitog uzroka, trajanja i nezavisno od toga da li je započeto lečenje ili ne, subjektivne polineuropatske smetnje u 64% pacijenata, a elektroneurografska dijagnoza polineuropatije postavljena je u 72% slučajeva (3).

Flavia Magri i saradnici su pronašli smanjenu gustinu intraepidermalnih nervnih vlakana u 60% pacijenata sa nelečenom kliničkom hipotireozom i kod 25% pacijenata sa nelečenom supkliničkom hipotireozom (4), i dokumentovali su povećanje gustine intraepidermalnih nervnih vlakana kod tih pacijenata nakon terapije L tiroksinom (5).

Kristin Orstavik i saradnici zaključili su da neki pacijenti s lečenom hipotireozom imaju simptome neuropatije tankih vlakana (6).

Penza P. i saradnici opisuju slučaj pacijentkinje kod koje su simptomi polineuropatije tankih vlakana bili prvi znak supkliničke hipotireoze. Nakon supstitucione terapije levotiroksinom došlo je do potpunog kliničkog i neuropatološkog oporavka (7).

Fabio Monzani i saradnici utvrdili su veliku učestalost neuromišićnih simptoma kod pacijenata koji imaju supkliničku hipotireozu i oporavak nakon uvođenja supstitucione terapije L tiroksinom (8).

D.J. Dick i saradnici opisuju slučaj pacijenta sa senzitivnom neuropatijom kao jedinim simptomom teške hipotireoze. Nakon supstitucione terapije tiroksinom dolazi do potpunog kliničkog i ENG oporavka (9).

Prema tome, senzitivna polineuropatija može biti uzrokovana hipotireozom. O njoj se malo misli zato što je veoma često blaga, pa pacijenti i ne spominju simptome, a često je i supklinička (4). Kod nekih pacijenata subjektivni simptomi i objektivni znakovi (patološki nalaz ENG i smanjena gustina perifernih nervnih završetaka u koži) nakon terapije L tiroksinom iščezavaju, a kod nekih se održavaju (3), (5), (6), (7), (8) (9), (10), (11). Kod nekih pacijenata prve polineuropatske smetnje javljaju se tek više godina nakon započinjanja supstitucione terapije L tiroksinom (3). I to nezavisno od toga da li je uzrok hipotireoze autoimuna tireoidna bolest ili ne (3). Povezanost senzitivne polineuropatije i supkliničke hipotireoze ukazuje na činjenicu da i veoma suptilan deficit tireoidnih hormona može da izazove oštećenja perifernih nerava (4), (7), (8). Patogenetski mehanizam oštećenja perifernih nerava u hipotireozu nije u potpunosti rasvetljen. Smanjena raspoloživost visokoenergetskih fosfata za oksidativni metabolizam u mitohondrijama, uz smanjenu aktivnost Na⁺/K⁺ pumpe i promena od nje zavisnog aksonalnog transporta, verovatni su mehanizmi aksonalnog oštećenja u hipotireozu (11). Smanjen protok krvi u vasa nervorum zbog edema i povećane periferne vaskularne rezistencije moguć je doprinoseći faktor.

Činjenica da su se prvi simptomi polineuropatije kod naše pacijentkinje javili tek nakon početka supstitucione terapije levotiroksinom ukazuje na moguću analogiju sa reperfuzionim oštećenjima miokarda nakon uspešne reperfuzione terapije u akutnom infarktu miokarda i pojavom polineuropatije kod dijabetičara nakon nagle regulacije dijabetesa visokim dozama insulina.

Prvi simptom hipotireoze kod naše pacijentkinje bila je egzacerbacija hroničnog sinuzitisa usled edema ostijuma paranazalnih sinusa izazvanog nastupajućom hipotireozom. Zbog brzog produbljivanja hipotireoze terapija sinuzitisa nije davala efekat, a pacijentkinja je progresivne simptome u vidu zamora, malaksalosti i bezvoljnosti pripisivala upornom sinuzitisu. To je činjenica koja opominje da je hipotireoza izuzetno podmukla bolest, čak i onda kad nastaje naglo i kad se očekuje. I nikad se ne može predvideti šta će biti prvi simptom kod određenog bolesnika.

Tokom monoterapije L tiroksinom održavao se nefiziološki odnos između serumske koncentracije FT4 i FT3 (Tabela 4). Kod eutiroidnih ljudi sa zdravom štitnom žlezdom prosečan FT3/FT4 odnos je 0,32 (12). Kod naše pacijentkinje tokom monoterapije L tiroksinom 125 mcg/d ovaj odnos je bio 0,18 (Tabela 4). Nakon uvođenja kombinovane T4/T3 terapije ovaj odnos je 0,33 dva sata nakon uzimanja leka, što odgovara fiziološkom odnosu (Tabela 5). Tokom terapije L tiroksinom 125 mcg/d, serumska koncentracija FT4 je nešto iznad gornje referentne vrednosti, dok je serumska koncentracija TSH u granici normale, 2 h nakon uzimanja leka, što ukazuje na smanjenu osetljivost tireoidno-hipofizne negativne povratne sprege, kao posledice nemogućnosti periferne dejodinacije da nadomesti nedostajuću tireoidnu T3 sekreciju. (12) (Tabela 4). Vrednosti ukupnog i LDL holesterola tokom monoterapije L tiroksinom su povišene. (Tabela 4) Tokom kombinovane LT4/LT3 terapije dolazi do značajnog pada serumskih koncentracija ukupnog i LDL holesterola (Tabela 5). Monoterapija L tiroksinom, bez obzira na primenjenu dozu, nije bila u stanju da serumske koncentracije ukupnog i LDL holesterola vrati na nivo koji je postojao pre nastanka hipotireoze dok je pacijentkinja bila u eutiroidnom stanju na tireosupresivnoj terapiji ili pre toga u remisiji. Kombinovana LT4/ LT3 terapija omogućila je održavanje tih koncentracija upravo na tom nivou. To je indirektni dokaz da monoterapija L tiroksinom, bez obzira na primenjenu dozu, nije bila dovoljna da obezbedi onoliko aktivnog oblika tireoidnog hormona, trijodtironina koliko je neophodno da bi metabolizam holesterola bio onakav kakav je bio pre nastanka hipotireoze, kada je izvor tireoidnih hormona bila funkcionalna štitna žlezda. Nakon započinjanja kombinovane LT4/LT3 terapije pacijentkinja primećuje da ponovo ima tople šake. To bi mogla biti posledica jačeg dejstva kombinovane T4/T3 terapije na normalizaciju periferne vaskularne rezistencije, jer je serumska koncentracija FT3 jedini parametar tireoidne funkcije koji je nezavisno povezan sa vrednošću periferne vaskularne rezistencije kod hipertireoidnih pacijenata na tireosupresivnoj terapiji i hipotireoidnih pacijenata na supstitucionoju terapiji L tiroksinom (13). Serumske koncentracije TSH su bile približno iste tokom LT4 i kombinovane LT4/LT3 terapije (Tabela 4 i 5).

Tireoidni hormoni imaju veliku ulogu za održavanje normalne funkcije i integriteta centralnog i perifernog nervnog sistema. Imaju značajnu ulogu u regulaciji centralne noradrenergičke neurotransmisije, kao i u funkciji serotoninergičkog i dopaminergičkog sistema. Tireoidni hormoni se nalaze u visokoj koncentraciji u kortikalnom tkivu, a nasuprot perifernim tkivima gde koncentracije T4 daleko nadmašuju koncentracije T3, u mozgu se T4 i T3 nalaze u ekvimolarnom odnosu. Iz toga proizlazi izuzetan značaj adekvatnih intraneuronalnih koncentracija biološki najpotentnijeg hormona tireoidne žlezde, trijodtironina, za funkciju mozga (14).

Brojne eksperimentalne studije su pokazale ogroman značaj koji T3 ima za regeneraciju povređenih perifernih nerava, tako da se razmatra mogućnost njegove primene u terapiji povreda perifernih nerava (15), (16), (17), (18). Trijodtironin ima veći efekat na regeneraciju perifernih nerava nego bilo koji faktor rasta ili adhezioni molekul. On je najmoćnija neurotrofna supstanca u prirodi. To je posledica njegovog višestrukog dejstva na gensku ekspresiju većeg broja faktora rasta, međucelijskog matriksa i ćelijskih adhezivnih molekula (19).

Najverovatniji uzrok polineuropatije kod naše pacijentkinje je nastanak akutnog jatrogenog miksedema usled nepravovremenog uvođenja supstitucijske terapije tireoidnim hormonima, što je posledica velike doze i prevelikog razmaka između preporučenih kontrola nakon primene terapijske doze radioaktivnog joda.

Među tireoidnim pacijentima na monoterapiji L tiroksinom postoje velike interindividualne razlike u kapacitetu konverzije T4 u T3 u serumu i u proseku imaju daleko niže serumske koncentracije FT3 u odnosu na osobe sa zdravom štitnom žlezdom (12). Populacione studije su pokazale da je serumska koncentracija FT3 parametar koji ima najveću interindividualnu varijabilnost od svih laboratorijskih parametara tireoidne funkcije (20). Trijodtironin ima osoben cirkadijalni ritam koji sa izvesnom vremenskom zadržkom prati cirkadijalni ritam TSH, što ukazuje na njegovo tireoidno poreklo i veliki fiziološki značaj (21). Kod naše pacijentkinje tokom monoterapije L tiroksinom istovremeno su se održavali simptomi polineuropatije i hipotireoidni simptomi od strane CNS-a. Tokom kombinovane T4/T3 terapije, hipotireoidni simptomi od strane CNS-a su gotovo u potpunosti nestali, a polineuropatske tegobe su se značajno smanjile. Moguće je da monoterapija L tiroksinom kod naše pacijentkinje nije bila u stanju da obezbedi dovoljnu serumsku koncentraciju FT3, koja bi obezbedila optimalnu intraneuronalnu koncentraciju T3 neophodnu za održanje normalne funkcije i strukturnog integriteta centralnog i perifernog nervnog sistema u skladu sa specifičnim tireoidnim fenotipom. Genetski polimorfizam na nivou D2 dejodinaza i tireoidnih transportera takođe bi mogao da modifikuje raspoloživost trijodtironina u nervnim ćelijama (22).

Potrebno je ostaviti mogućnost i za eventualnu ulogu autoimunosti u patogenezi polineuropatije. Kod pacijentkinje su pozitivna p-ANCA autoantitela u niskom titru verovatno postojala i ranije zbog dugotrajne terapije Propiltiouracilom (23). Anti TPO antitela su umereno, a zatim lako povišena nakon terapije radioaktivnim jodom.

Moguće je da su ona posledica autoimunizacije tokom raspada tireocita nakon terapije radioaktivnim jodom.

Rezultati studija indirektno ukazuju na metaboličku prirodu hipotireoidne neuropatije, a za sada nema dokaza u prilog teorijskoj mogućnosti autoimunog uzroka hipotireoidne neuropatije (3). Osim toga, prvi simptomi polineuropatije kod naše pacijentkinje javili su se u stanju preteške, naglo nastale, klinički manifestne hipotireoze, istovremeno sa mnogim drugim hipotireoidnim simptomima.

Zaključak

Slučaj koji smo prikazali ukazuje da terapija hipertireoze radioaktivnim jodom može dovesti do oštećenja perifernih senzitivnih nerava. Najverovatniji uzrok takvog oštećenja je razvoj akutnog miksedema zbog nepravovremenog uvođenja supstitucione terapije tireoidnim hormonima, a perzistiranje tih oštećenja tokom supstitucione terapije levotiroksinom mogao bi biti znak nedovoljnosti takve terapije ili pak ireverzibilnosti oštećenja perifernih nerava zbog težine hipotireoidnog stanja i velike brzine njegovog nastanka. Ostavljena je mogućnost i za ulogu tireoidne autoimunosti u patogenezi polineuropatije i malo verovatnog direktnog toksičnog dejstva radioaktivnog joda. Nakon primene terapijske doze radioaktivnog joda potrebne su daleko češće kontrole tireoidnih hormona nego što se preporučuju u kliničkoj praksi (2) (24), a lekari moraju biti svesni rizika koje neprepoznati nagli prestanak funkcije štitne žlezde i posledični brutalni metabolički sunovrat nose (25)(26).

Kombinovana T4/T3 terapija je kod naše pacijentkinje imala povoljne efekte na simptome hipotireoze vezane za centralni nervni sistem, dovela je do značajnog smanjenja serumске koncentracije ukupnog i LDL holesterola i do normalizacije odnosa serumskih koncentracija FT3 i FT4, makar u prvim časovima nakon primene leka. Takođe su se ispoljili i klinički znakovi sniženja, odnosno normalizacije periferne vaskularne rezistencije (tople šake). Dalje kliničko i ENG praćenje će pokazati kakav će biti dugoročni efekat ove terapije na hipotireoidnu senzitivnu polineuropatiju. Nikakvi neželjeni efekti nisu zapaženi tokom prvih šest meseci kombinovane T4, T3 terapije. Slučaj naše pacijentkinje višestruko ilustruje kompleksnost funkcionalnih poremećaja štitaste žlezde i izuzetnu složenost terapijskog pristupa, koji se, nažalost, u kliničkoj praksi često pojednostavljuje. (2) Klinički i laboratorijski parametri tokom monoterapije hipotireoze L tiroksinom i promena tih parametara tokom kombinovane LT4/LT3 terapije jasno ukazuju na prisustvo stalnog deficita trijodtironina tokom LT4 monoterapije kod naše pacijentkinje. S obzirom na ogroman značaj koji optimalna intraćelijska koncentracija trijodtironina ima za mnogobrojna tkiva i organe, a prvenstveno za nervni i kardiovaskularni sistem, hronični deficit trijodtironina bi se mogao veoma nepovoljno odraziti ne samo na kvalitet života nego i na morbiditet, prvenstveno kardiovaskularni i cerebrovaskularni, pa samim tim i na mortalitet (14),

(27). Povećan kardiovaskularni i cerebrovaskularni mortalitet, koji je pronađen u nekim studijama kod pacijenata koji su lečeni radioaktivnim jodom zbog hipertireoze, upravo bi mogao biti uzrokovan manjkavostima supstitucione terapije hipotireoze kod ovih pacijenata, a ne prethodnom davnašnjom hipertireozom kao što neki misle (2), (28), (29), (30).

Poseban etički problem koji stoji pred endokrinološkom zajednicom predstavlja činjenica da značajan broj pacijenata (10–15%), koji imaju hipotireozu nakon terapije hipertireoze radioaktivnim jodom ili operacijom ima doživotne hipotireoidne simptome uprkos supstitucionojoj terapiji levotiroksinom, a o takvoj mogućnosti nisu bili pravovremeno obavješteni (30).

S obzirom na savremena saznanja o velikim interindividualnim genetskim razlikama na svim nivoima kompleksnog i nedovoljno proučenog tireoidnog sistema, potrebno je u lečenju funkcionalnih oboljenja štitaste žlezde imati individualni pristup pacijentu (20), (22), (31).

Slika 1. EKG na početku supstitucione terapije L tiroksinom

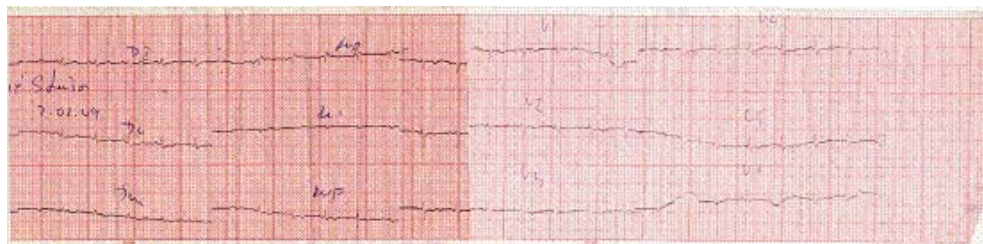


Tabela 1. Laboratorijske analize tokom hipotireoze

Analize	Vrednosti	Referentne vrednosti
FT4, pmol/l	2,6	9,1 – 23,9
TSH, mIU/l	75	0,27 – 4,2
CK, U/l	409	< 150
LDH, U/l	529	220 – 460
Holesterol, mmol/l	8,36	<5,2
LDL, mmol/l	5,9	<3,4
HDL, mmol/l	1,46	> 1,6
Trigliceridi, mmol/l	2,15	<1,7

Tabela 2. Laboratorijske analize tokom ispitivanja polineuropatije

Analize	Merenje 1	Merenje 2	Ref. vrednosti
Elektroforeza p.s.	Uredna		
Elektroforeza p.u.	Uredna		
Imunofiksacija p.s.	Uredna		
Imunofiksacija p.u.	Uredna		
HBsAg, anti HCV	Negativna		
ANA	Negativna		
p-ANCA	1:80	1:20	
Anti-MPO	9,2	7,7	<5U/ml
ANA SSA 52/60	56,6	5,0	<25U/ml
Antiparijentalna At	Negativna		
Endomizijalna At	Negativna		
Antiglijadinska At	Negativna		
Krioglobulini	Negativni		

Tabela 3. Elektoneurografski nalaz

	Terminalna latenca (ms)	Motorna brzina (ms)	Amplituda motornih EP (mV)	Senzitivna brzina (m/s)	Amplituda senzitivnih EP amp. (μ V)	F talas latenca (ms)
n. medianus	2.8 (2.78+-0.41)	56.4 (58.78+-4.41)	10.2 (14.62+-8.45)	61.9 (60.88+-5.07) 63.8 (60.93+-5.17)	14 (30.93+- 12.07) 26 (22.74+-14.43)	24.8 (<30.142)
n. ulnaris						-
n. peroneus desno	4.2 (3.72+-0.53)	53.8 (49.51+-3.93) 53.7	1.0 (10.09+-4.81) 3.0	45.5 (54.48+-5.16)	2.9 (18.02+-8.27)	50.6 (< 52.292)
n. peroneus levo	4.8			67.7 (49.3+-3.8)	2.6 (10-30)	
n. suralis				51.9 (65.7+-3.7)	2.3 (20.5+-6.1)	
n. cutaneus antebrachii medialis				52.6 (56.7+-5.0)		
n. peroneus superficialis					11 (34.3+-14.2)	
n. radialis						

Tabela 4. Serumske koncentracije tireoidnih hormona i lipida tokom LT4 terapije

	Izmerene vrednosti		Ref. vrednosti	
	1. merenje	2. merenje		
FT4	22.8	16.14	12-22	pmol/l
FT3	4.21	4.15	3.1-6.8	pmol/l
TSH	0.57	1.70	0.27-4.2	mIU/L
FT3/FT4	0.18	0.26		
Holesterol	6.3	5.9	0-5.2	mmol/l
LDL	4.2	4.05	0-3.4	mmol/l
HDL	1.68	1.47	>=1	mmol/l
Trigliceridi	0.92	0.82	0-1.7	mmol/l

Uzorci seruma uzeti 2h nakon peroralne doze od 125 mcg L tiroksina (prvo merenje) i 100 mcg L tiroksina (drugo merenje)

Tabela 5. Serumske koncentracije tireoidnih hormona i lipida tokom kombinovane LT4/LT3 terapije (L tiroksin 100 mcg, L trijodtironin 10 mcg) podeljeno u 2 dnevne doze

	Izmerene vrednosti		Ref. vrednosti	
	1. merenje	2. merenje		
FT4	15.6	15.8	12-22	pmol/l
FT3	5.17	5.68	3.1-6.8	pmol/l
TSH	0.7	1.12	0.27-4.2	mIU/L
FT3/FT4	0.33	0.36		
Holesterol	5.38	5.44	0-5.2	mmol/l
LDL	3.6	3.5	0-3.4	mmol/l
HDL	1.41	1.48	>=1	mmol/l
Trigliceridi	0.76	0.96	0-1.7	mmol/l

Uzorci seruma uzeti 2 h nakon peroralne doze od 50 mcg LT4 I 5 mcg LT3 (prvo merenje) i nakon 3h drugom prilikom (drugo merenje)

Reference:

1. POLL/Neuropathy & Thyroid – Please Join – Thyroid Disorders- MedHelp.
2. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein J, Laurberg P, Mc Dougall JR, Montori M V, Rivkees AS, Ross SD, Sosa AJ, Stan NM: Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21:6.
3. Beghi E, Delodovici M, Bogliun G, Crespi V, Paleari F, Gamba P, Capra M, Zarelli M. Hypothyroidism and polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 52: 1420-1423.
4. Magri F, Buenocore M, Oliveira A, Rotondi M, Gatti A, Accornero S, Camera A, Chiovato L. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small fiber sensory polyneuropathy in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:279-284.
5. Magri F, Buenocore M, Camera A, Capelli V, Oliveira A, Rotondi M, Gatti A, Chiovato L. Improvement of intraepidermal nerve fiber density in hypothyroidism after L thyroxine therapy. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(1):152-3.
6. Orstavik K, Norheim I, Jorum E. Pain and small fiber neuropathy in patients with hypothyroidism . *Neurology* 2006; 67:786-791.
7. Penza P, Lombardi R, Camozzi F, Ciano C, Lauria G. Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy . *Neurol Sci* 2009; 30: 149-151.
8. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferranini E. Neuromuscular symptoma and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of LT4 replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 237-242.
9. Dick DJ, Nogues MA, Lane RJM, Fawcett PRV. Polyneuropathy in occult hypothyroidism. *Postgrad Med J* 1983; 59: 518-519.
10. Nebuchennykh M, Loseth S, Mellgren SI. Aspects of periferal nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 67-72.
11. Nemni R, Bottacchi E, Fazio R, Mamoli A, Corbo M, Camerlingo M, Galardi G, Erenbourg L, Canal N. Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1454-1460.
12. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism All Athyreotic Patients. 2011 August 1. DOI :10.1371/journal.pone.0022552
13. Dickman MJM, Harms PMP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 339-346.
14. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Molecular Psychiatry* 2002; vol 7,2 : 140-156.
15. Barakat-Walter I, Kraftsik R, Schenker M, Kuntzer T. Thyroid hormone in biodegradable nerve guides stimulates sciatic nerve regeneration: a potential therapeutic approach for human periferal nerve injuries. *J. Neurotrauma* 2007; 24(5): 917.
16. Berenberg RA, Forman SD, Wood DK, DeSilva A, Demaree J. Recovery of periferal nerve function after axotomy: Effect of triiodothyronine. *Exp. Neurol.* 1977; 57 (2): 349-363.

17. McIsaac G, Kiernan JA. Accelerated recovery from peripheral nerve injury in experimental hyperthyroidism. *Exp. Neurol.* 1975; 48 (1): 88-94.
18. Talman P. Measurement of peripheral nerve regeneration in the rat and the effects of pyronin or hypothyroidism. *Exp. Neurol.* 1979; 65 (3): 535-541.
19. Barakat Walter I. Role of thyroid hormones and their receptors in peripheral nerve regeneration: *Journal of Neurobiology.* 1999; 40: 541-559.
20. Samollow PB, Perez G, Kammerer CM, Finegold D, Zwartjes PW, Havill LM, Comuzzie AG, Mahaney MC, Gorringer HH, Blangero J, Foley TP, Barmada MM. Genetic and environmental influences on thyroid hormone variation in Mexican Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7): 3276-84.
21. Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, Ross RJ. Free Triiodothyronine Has a Distinct Circadian Rhythm That Is Delayed but Parallels Thyrotropin Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2300-2306.
22. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1623-1629.
23. Gunton E J, Stiel J, Clifton – Bligh P, Wilmshurst E, Mc Elduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti- thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 587-590.
24. Uputstvo za pacijente koji se leče radioaktivnim jodom zbog hipertireoze u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, 2010.
25. Yang JH, Yang HW, Park SJ, Park SW. Transient Left Ventricular Systolic Dysfunction with Thrombus and Subsequent Cardioembolic Stroke in Short-Term Overt Hypothyroidism. *Cardiology.* 2011; 119: 38-42 (doi : 10. 1159/000329839)
26. Hyams C, Joshi P, Foster P, Katz J. Acute psychosis caused by hypothyroidism following radioactive iodine treatment of Graves disease. *JRSM Short Rep.* 2013; 4(4) : 26.
27. Pingitore, Alessandro; Lervasi Giorgio. Triiodothyronine (T3) Effects on cardiovascular System in Patients with Heart Failure. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery,* 2008; Vol 3, No 1, 19-27(9).
28. Solter D, Solter M. Do we treat hypothyroidism properly? A survey of 2488 patients from University Hospital Center, Zagreb, Croatia. *Annales d'endocrinologie.* Vol 74 (1) Elsevier Masson, 2013.
29. Paunković N., Paunković J. Adekvatnost supstitucije tiroksinom kod bolesnika od spontane i jatrogene hipotireoze. *Medicinski glasnik, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor.* 2010, vol. 15, 33; 36-44.
30. Kansagra S, Mc Cudden C, Willis M. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement. *Lab Med.* 2010; 41 (6): 229-348.
31. Biondi, Bernadette, and Leonard Wartofsky. "Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism?" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97.7 (2012): 2256-2271.