

ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЦИ УСПЕШНОСТИ ЛЕЧЕЊА GRAVES-BASEDOWE БОЛЕСТИ

Драгољуб Манојловић

Прогнозе су, уопште, незахвална ствар, посебно када је реч о медицини. Болест, ток и исход, није прост одговор организма на патолошки агенс, већ резултат испреплетаних многобројних спољних и унутрашњих чинилаца који модификују болест и, некада, битно утичу на њен ток. Упркос томе, неки симптоми и знаци могу да укажу, са знатном вероватноћом, каква ће бити еволуција болести. У зависности од тога модемо поузданије да изаберемо одговарајуће лечење.

Graves-Basedowa болест моде да има врло различит ток, од релативно благог облика, без промена на очима, без велике струме, до опасних форми офталмопатије и знатног оштећења срчане функције. Без обзира на тедину клиничке слике у лечењу ове болести имамо три могућности: медикаментну тиреосупресивну терапију, терапијску дозу радиоактивног јода и хируршки поступак. Тиреосупресивна терапија моде да доведе до ремисије, без потребе за применом агресивнијих средстава, као што су хируршке мере или радиоактивни јод. Тиреосупресивна средства могу да редукују ниво циркулишућих антитела за TSH рецепторе и да индукују активност супресорних Т-ћелија (1, 2). Међутим, пратећи болеснике на медикаментној терапији видимо да су рецидиви болести чести. Имајући ово у виду најрационалније је, уколико постоје знаци који указују на велику вероватноћу честих рецидива, применити одмах радикалне мере лечења.

УЗРОЦИ НЕУСПЕХА ТИРЕОСУПРЕСИВНЕ ТЕРАПИЈЕ

Медикаментно лечење Graves-Basedowe болести метимазолом или пропилтиоурацилом релативно брзо, у просеку за неколико недеља, постиде еутироидно стање, које се одрдава током читавог периода лечења уз правилно дозирање лека („доза одрдавања”). Ретко се дешава да тиреосупресивни лекови не доведу до очекиваног ефекта. То је у случају када дијагноза није коректно постављена или болесник не узима лек. Обе појаве су изузетно ретке. Међутим, код неких болесника разградња тиреосупресивних лекова је много брда него што је то обично. Полудивот метимазола у плазми је око 6 сати, али тиреосупресивни ефекат одрдава се 24 часа или више. Пропилтиоурацил има знатно краћи полудивот, око 90 минута. У неким случајевима забеледен је много краћи полудивот код оба лека, зато и код максималних доза ефекат изостаје, уколико се метимазол даје једанпут или двапут дневно, а пропилтиоурацил на 6 или 8 сати. Ако у очекивано време не добијемо задовољавајуће резултате и поред максималних доза, интервале узимања лека морамо битно да скратимо, водећи рачуна о укупној дневној дози лека.

Током медикаментног лечења модемо да имамо све клиничке знаке хипертиреозе, а да концентрација тироксина (T_4) дуде времена буде сасвим нормална. У тим случајевима најчешће се ради о убрзаном турноверу T_4 у тријодотиронин (T_3) на периферији, због чега је често T_3 повишен, а тиреостимулишући хормон (TSH) супримиран.

Величина струме

Величина струме је један од водећих прогностичких знакова за исход лечења. Процена величине струме зависи од искуства лекара, а прецизне мере могу да се добију математичком конверзијом скена тироидне длезде или, једноставније, мерењем ултразвуком (3). Величина

струме дели се у три категорије:

1. нема струме,
2. мала струма (између 20 и 40 gr тедине) и
3. велика струма (преко 40 gr). У Graves-Basedowј болести струма може да буде тешка и преко 100 gr. Велике струме су најзначајнији лош прогностички знак за исход болести, јер су знак честих рецидива.

Током лечења Graves-Basedowe хипертиреозе редовним клиничким контролама неопходно је пратити евентуалне промене у величини струме. Одличан прогностички знак је смањење струме током терапије. Пораст струме у току медикаментног лечења најчешће је знак предозирањности анти tiroидним лековима (пораст TSH!). Потребно је смањити дозу лека, а не додавати тироксин, што се често примењује у пракси. Чешћим контролама и добрим дозирањем лека треба постићи да ендогени хормони штитасте длезде супримирају повећано стварање TSH, а не егзогено додати тироксин.

Животно доба болесника

Утврђен је стабилан однос између дивотног доба, учесталости и тока Graves-Basedowe болести. Болест се најчешће испољава између 40 и 60-те године дивота, али ни једна старосна група није поштеђена од овог поремећаја.

Млади болесници показују изразито већи ризик рецидива болести. Ако се болест испољи пре 18. године дивота рецидиви се јављају у 73% случајева (4). Према томе, младост је, када је реч о Graves-Basedowј болести, лош прогностички знак.

Супротно је код учесталости офталмопатије. Старије особе, посебно старији мушкарци, показују већи ризик за појаву израдене офталмопатије. Млади болесници су добрим делом поштеђени ове непријатне компликације.

Фибрилација предкомора, пратећи знак Graves-Basedowe болести, ретка је код младих болесника, чак и у млађих од 50 година. Код старијих апсолутна аритмија јавља се у 20% случајева, чешће код мушкараца него код дена.

Вредности хормона штитасте жлезде

У многим студијама уочена је веза између тока болести и нивоа хормона штитасте длезде у серуму. Високе вредности T_3 и T_4 на почетку лечења представљају лош прогностички знак. По неким истраживачима већи значај имају повишене вредности T_3 (6), по другима T_4 (7). Више студија није утврдило да однос FT₃I и FT₄I има утицаја на крајњи исход болести (3).

Стално повишене вредности T_3 и T_4 током лечења знак су сигурног рецидива болести. Болесници који, из било којих разлога, нису лечени бета-блокаторима показују веће вредности T_3 и чешћу склоност ка рецидивима болести. Повишене вредности T_3 и T_3 -токсикоза чешће доводе до фибрилације предкомора. Тај значај нема T_4 , изузев када су истовремено повећани и T_3 и T_4 (8).

Такође је утврђена позитивна корелација између T_3 у серуму пре почетка лечења и учесталости офталмопатије (9). Тироксин нема тај прогностички значај.

Због великог значаја T_3 у серуму на почетку и током лечења Graves-Basedowe болести многи аутори иницијалну дозу лека одређују у складу са концентрацијом T_3 у серуму (3).

Аутоимуни чиниоци

Мада су тиреостимулишућа антитела узрок Graves-Basedowe болести, њихова

концентрација у серуму је мала, у малог броја болесника и немерљива. Узрок овоме моде да буде недовољно сензитивна метода одређивања антитела, као и чињеница да је могућа не само екстратиреоидна већ и интратиреоидна синтеза антитела (12).

Велики број студија показује стабилну корелацију између концентрације TSH-рецепторских антитела и рецидива болести. Међутим, нема директне корелације између концентрације тиреостимулишућих антитела и величине концентрације хормона штитасте длезде (13).

Лош прогностички знак је ако се током лечења Graves-Basedowe болести одржава повишен титар тиреостимулишућих антитела, посебно ако остаје повишен и на крају лечења. То би био знак сигурног рецидива болести.

Тиреоглобулинска антитела имају само делимичну везу са рецидивом болести. Микросомална антитела су у обрнутом односу са учесталошћу рецидива Graves-Basedowe хипертиреозе: висок титар микросомалних антитела, мање рецидива.

Тироксин у лечењу Graves-Basedowe болести

У циљу што боље прогнозе исхода лечења Graves-Basedowe хипертиреозе са што мање рецидива, често су предмет истраживања додатна средства основној терапији. У овом погледу посебну падњу изазвали су резултати истраживања Hashizume и сар. (14). Под претпоставком да је стална продукција антитела за TSH рецепторе резултат стимулације ослобађања тиреоидних антигена од стране TSH током анти tiroидне терапије – спровели су супресију TSH секреције додатком 100 µg тироксина основној терапији. Закључак ових истраживања био је да администрација тироксина за време медикаментне анти tiroидне терапије смањује и производњу антитела за TSH рецепторе и учесталост рецидива болести. Ови изузетно повољни резултати истраживања извршили су велики утицај код тиреолога. Већина лекара у лечењу Graves-Basedowe болести, поред основног медикамента, ординирала је и тироксин (најчешће 0.1 mg), углавном почевши од другог месеца лечења.

У вези са овим, четири године касније (1995) Tamai и сар. (15) саопштили су резултате истраживања извршених у више универзитетских центара Јапана и САД и закључили да администрација тироксина, у комбинацији са тиреосупресивним лековима, нема ефекта на ниво антитела за TSH рецепторе и нема ефекта на учесталост рецидива Graves-Basedowe болести. До истих закључака дошло је и више студија објављених у неколико следећих година (12, 16).

Овакве контраверзе у медицини нису ретке. Међутим, на основу више студија обављених мултицентрично, на великом броју болесника, праћених више година, моде се закључити да додавање тироксина тиреосупресивној терапији, током лечења Graves-Basedowe болести, не побољшава прогнозу и не води мањем броју рецидива болести.

Генетски чиниоци

Добро је познато да генетски чиниоци утичу на учесталост Graves-Basedowe болести. Није познат јединствен ген који би био одговоран за настанак болести. Утврђена је само позитивна веза између одређених хаплогена HLA и Graves-Basedowe хипертиреозе. Пре више година установљено је да HLA-DR3 представља значајан ризик за настанак, али и рецидиве ове болести – и представља лош прогностички знак. Хаплоген HLA-B8 нема тако јасан значај. HLA-DR3 доводи до имунолошке нестабилности, што моде да се манифестује и у виду неке друге аутоимуне болести, а не само Graves-Basedowe.

Последњих година утврђена је чврста удруденост Graves-Basedowe болести и склоност рецидивима са носиоцима HLA-DQA1* 0501 (10). Од интереса је и новооткривена чињеница да HLA-DRB1* 0701 штити од настанка Graves-Basedowe хипертиреозе (11).

У најновије време идентификоване су локације на хромозомима 14q³¹, 20q11.2 и Xq21 које условљавају склоност за Graves-Basedowu болест. Потврду значаја ових хромозомских локација захтева скрининг бројних породица и бројних оболелих појединаца (12).

Сва ова сазнања указују на могућност генетског лечења ове болести у будућности. До данас није јасно утврђена генетска осетљивост за развој офталмопатије.

Када лечење прекинути

Циљ лечења Graves-Basedowe болести је, поред постизања еутиреоидног стања, да се број рецидива смањи и тиме побољша укупна прогноза. У поређењу са три могућности лечења ове болести (медикаментно, радиојодом и хируршко), медикаментно лечење је најнеизвесније. Апроксимативно 30–40% медикаментно лечених пацијената и после 10 година од прекида лечења остаје еутиреоидно. Код осталих наступају рецидиви, што је врло незадовољавајући резултат. Тиреосупресивни лекови брзо доводе до контролу манифестације болести и током лечења, често доводе до нормализације антитела за TSH рецепторе. Многи подаци говоре да прекид лечења, пре нормализације нивоа TSH рецепторских антитела, доводи до високе стопе релапса болести. Најпоузданији показатељ, када лечење тиреосупресивним средствима треба прекинути, јесте нормализација нивоа антитела за TSH рецепторе. Искуство је показало да се то догађа у просеку за 18 месеци лечења, наравно ако до значајног пада антитела за TSH рецепторе уопште дође. Уколико титар ових антитела и после овог периода лечења остане висок, рецидив болести је изванредно.

Друго, доста поуздано мерило је TRH тест. Сматра се да током лечења треба више пута поновити TRH тест. Прекинути лечење када овај тест постане нормалан, односно када дође до задовољавајућег одговора TSH. Овакав поступак смањује број рецидива болести. Једанпут настао рецидив Graves-Basedowe болести знак је склоности ка даљим рецидивима. Тада је потребно приступити радикалним мерама лечења – хирурушком или радиојодом, зависно од индикација и контраиндикација.

Ризици настанка офталмопатије

Graves-Basedowa офталмопатија представља најнепријатнију манифестацију ове болести. Офталмопатија се клинички испољава на различите начине. Егзофталмус се јавља код једне трећине болесника, а диплопија код 5–10% оболелих.

Ризик за развој офталмопатије је већи ако је ниво T_3 већи на почетку лечења. Концентрација T_4 нема тај значај (9).

Пушење показује слабу корелацију са настанком Graves-Basedowe болести али, супротно овоме, строго удруденост са развојем офталмопатије (17). Ова удруденост резултат је погоршаног имуног одговора код пушача, код којих је офталмопатија 2,5 пута чешћа него код непушача. Код пушача утврђене су веће вредности T_3 и ниве TSH, у поређењу са непушачима (18).

Терапијска доза радиојода у малом степену подстиче развој офталмопатије или је погоршава ако већ постоји. TSH рецепторска антитела смањују се током медикаментне или хируршке терапије, а повећавају се после примене радиојода. У циљу превенирања ове појаве препоручује се ординирање гликокортикоида пре и после примене овог терапијског поступка. Старији мушкарци показују висок ризик развоја офталмопатије.

ЗАКЉУЧАК

Прогностички знаци нису апсолутни показатељи, али могу да буду оријентација за избор терапијских мера. У случајевима када се очекују рецидиви Graves-Basedowe болести потребно је применити радикалне мере лечења, што је медицински најрационалније.

Најлошији прогностички знаци за Graves-Basedowu хипертиреозу су: младост болесника, велика струма, високе почетне вредности T_3 и T_4 , као и носиоци хаплотипа HLA-DR3, односно

HLA-DQA1*0501. Код удрудености ових знакова стални рецидиви болести су извесни, због чега се препоручује хируршка терапија када се ради о младим особама или терапијска примена радиојода код особа изнад 50 година старости (12).

ЛИТЕРАТУРА

1. McGregor M., Petersen M., McLachlan S., et al.: Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 1980, 303: 302–307.
2. Tötterman A., Karlsson A., Bengtsson M., Mendel-Hartvig I.: Introduction of circulating activated suppressor, like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 1987, 316: 15–22.
3. Winsa B., Dahlberg P., Jansson R., et al.: Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 1990, 122: 622–728.
4. Gorton C., Abdollah S., Boris S.: Remission in children with hyperthyroidism treated with propylthiouracil. *Am. J. Dis. Child.* 1987, 141: 1084–6.
5. Perros P., Crombie L., Matthews S., Kendall-Taylor P.: Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1993, 38: 367–72.
6. Takamatsu J., Kuma K., Mozai T.: Serum triiodothyronine ratio: a newly recognized predictor of the outcome hyperthyroidism due to Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 62: 980–3.
7. Weetman A., Ratanachaiyavong S., Middleton G., et al.: Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment. *Q. J. Med.* 1985, 228: 409–19.
8. Woeber K., Thyrotoxicosis and the heart. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327: 94–98.
9. Tallsted L., Lundell G., Topping O., et al.: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326: 1733–8.
10. Heward M., Allahabadi A., Daykin J., et al.: Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the mayor histocompatibility complex and Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83: 3394–7.
11. Chen Q., Huang W., She J., et al.: HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101 and DRB3*02020 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Causasians whereas DRB1*07 is protective. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84: 3182–6.
12. Weetman A.: Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343: 1236–1248.
13. Takata I., Suzuki Y., Saida K., Sato T.: Human thyroid stimulating activity and clinical state in antithyroid treatment of juvenile Graves' disease. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1980, 94: 46–52.
14. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A., et al.: Administration of thyroxine in treated Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324: 947–953.
15. Tamai H., Hayaki I., Keisuke K., et al.: Lack of Effect of Thyroxine Administration on Elevated Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody Levels in Treated Graves' Disease Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80: 1481–1484.
16. McIver B., Rac P., Beckett G., et al.: Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyreoidism who are treated with an antithyroid drug. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334: 220–224.
17. Barralena L., Bogazzi F., Tanda M., et al.: Cigarette smoking and the thyroid. *Eur. J. Endocrinol.* 1995, 133: 507–512.
18. Utiger R.: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326: 1772–1773.