

## ЈАТРОГЕНА ХИПОТИРЕОЗА

М. Докнић, С. Дамјановић, М. Петаков, М. Ђуровић, С. Пекић,  
Д. Миљкић, В. Поповић

Пацијенткиња М. М. стара 28 година више пута је хоспитализована на нашем одељењу ради покушаја постизања адекватне супституције тироксином у циљу лечења јатрогене хипотиреозе. Пре 5 година дијагностикован је М. Graves на основу клиничке слике, високих тироксина преко 300 pmol/l и TSH од 1,0 mU/l. Лечена је око 3 године Favistanom. Фебруара 1998. године у Нишу је урађена субтотална тиреоидектомија јер је болесница имала компресивне сметње при гутању, након чега постаје хипотироидна. Уведена терапија Tivoral 100, затим 200 и 300 µg/дан, али TSH остаје и даље висок између 70 и 90 mU/l уз ниске вредности тироксина. Због сумње на евентуални TSH секретујући аденом хипофизе урађен је MR чији је налаз био уредан. Учињена је биопсија и пасада танког црева због сумње да је малапсорпција разлог изостанка ефекта супституције, али су резултати били уредни. Болесница има повишен артеријски притисак до 160/110 mmHg, који се успешно регулише калцијумским антагонистима. Менструације су уредне.

Болесница се дала да је након операције стално малаксала, заборавна и добија у телесној тедини. Објективни преглед уредан, BMI=28 kg/m<sup>2</sup>, TA=160/100 mmHg, p=84/min, уредан EKG, радиографија плућа и срца, као и ултразвук абдомена. Рутинске лабораторијске анализе осим благо повишеног холестерола и триглицерида не одступају од нормале. Преглед столице на три препарата уредан. Вредности базног кортизола, гонадотропина, пролактина и SHBG су у граници нормале. Гликемије у тесту оптерећења глукозом (OGTT) су у физиолошким границама, док је инсулин повишен. Сви лабораторијски резултати су приказани на крају текста.

У току прве хоспитализације код нас, уведена је комбинација тироксина 500 µg/дан и тријодтиронина 100 µg/дан, на чему је TSH 73 mU/l, уз FT4 и FT3 на доњој граници са редукцијом телесне тедине (10 kg за два месеца) и серумског холестерола. На другој хоспитализацији у циљу даљег смањења TSH, примењена је терапија тироксином парентерално у дози 100 µg/дан у трајању од 14 дана на којој долази до пада TSH са 90 на 27 mU/l уз нормалан FT4 (15,2 pmol/l) и FT3 (3,8 pmol/l). У току треће хоспитализације код нас, примењен је тироксин у таблетама у дози 775 µg/дан са таблетама тријодтиронина у дози 200 µg/дан. На тој терапији TSH је 44 mU/l уз FT4 на доњој граници (Табела 1). На овом третману пратили смо вредност укупног T4 и T3 у профилу на 2 сата од момента узимања таблета, где видимо да T4 дискретно расте током времена праћења, док је пораст T3 већи (Табела 2).

Табела 1. Вредности слободних хормона тиреоидеје и TSH на сујстимулацији са T4 и T3

Табела 2. Вредности укупног T4 и T3 у профилу на 2 сата на терапији T4 (775mcg/дан) и T3 (200mcg/дан) per os

## Биохемијске и хормонске анализе

SE-30/h; Hb-131g/l; Htc-0,36; Er-4,4x10<sup>12</sup>/l; Le-10,0x10<sup>9</sup>/l; Tr-238x10<sup>9</sup>/l; MCV-84fl  
гликемија – 3,8mmol/l; уреа-3,6mmol/l; креатинин-99 $\mu$ mol/l; acidum uricum-287 $\mu$ mol/l;  
билирубин-нормалан; укупни протеини-78g/l; фибриноген-3,7g/l; холестерол-7,3mmol/l;  
триглицериди-2,8mmol/l; K-4,2mmol/l; Na-138mmol/l; Cl-102mmol/l; Ca-2,2mmol/l; P-1,2mmol/l;  
AST-10U/l; ALT-10U/l; алк. фосфатаза-59U/l; албумин-47g/l; Fe-8,4 $\mu$ mol/l  
клиренс креатинина-63ml/min; протеинурија-120mg/дан  
калиуреза-33,6 $\mu$ mol/дан; натриуреза-69,6 $\mu$ mol/дан  
столица на 3 препарата-негативна на скроб, мишићна влакна и масти  
столица на паразите негативна  
Кортизол (базно)-349,8 $\mu$ mol/l и након DEX II-28 $\mu$ mol/l;  
FSH-8,0mU/l; LH-4,9mU/l; PRL-1550mU/l;  
SHBG-82,1 $\mu$ mol/l;  
Тиреоглобулин-1,8 $\mu$ mol/l  
OGTT: гликемија-4,1...8,1...9,6...5,9...5,1mmol/l  
инсулин-25,1...155,9...386,5...282,7...178,2mU/l  
TRH тест: TSH-88,3...150...115mU/l  
PRL-1466...5413...2435mU/l

## Дискусија

Примарна хипотиреоза најчешће настаје јатрогеним путем тј. као последица губитка функционог ткива штитасте длезде хируршком интервенцијом или применом радиоактивног јода у циљу лечења М. Graves. Клинички се манифестује поспаномшћу, заборавношћу, порастом телесне тедине, малаксалошћу, интолеранцијом хладноће, отицањем лица и екстремитета. Лечење хипотиреозе подразумева супституцију синтетичким хормонима L-тироксиним (Т4), L-тријодтиронином (Т3) или комбинацијом оба. Најчешће се примењује Т4 јер његова ингестија не доводи до наглог скока серумске концентрације Т3, што нарочито може бити опасно код старијих пацијената или оних са срчаном болешћу. Уобичајена дневна доза Т4 за одржавање нормалног метаболизма је 1,8  $\mu$ g/kg, тј. између 50 и 100  $\mu$ g. Иницијално код старијих се почиње са дозом 25  $\mu$ g/дан, која ако се добро толерише повећава до оптималне (1). Оптимална доза је индивидуална и зависи од старости пацијента, његове телесне тедине, узрока хипотиреозе, срчаног статуса, трудноће. Најбољи маркер у одређивању дозе тироксина је серумски TSH. При промени дозе тироксина нормализација TSH се очекује након 6 недеља. По успостављању оптималне дозе, контроле се врше једном у 6 месеци. Вредност TSH пре почетка терапије је вадан предиктор оптималне дневне дозе тироксина.

У приказаном случају на уобичајеној дози тироксина није дошло до пораста слободних фракција тироидних хормона у серуму, као ни супресије TSH. Повећавајући дневни унос Т4 од 775  $\mu$ g са Т3 од 200  $\mu$ g орално, постигнута је редукција TSH на 44,4 mU/l уз FT4 од 9,2 pmol/l. У току лечења наше болеснице највеће смањење TSH (27 mU/l) смо постигли интравенском применом L-тироксина у дози 100  $\mu$ g дневно у трајању од 14 дана на чему се нормализују FT4 и FT3. Овим смо искључили поремећај функције дејодиназе.

Постоји више разлога за изостанак ефекта тироксина:

- резистенција на лек (генерализована и питуитарна);
- отедана ресорпција лека;
- убрзана елиминација лека;
- присуство аутоантитела на Т4 и Т3;
- недовољна концентрација активне компоненте лека у таблетама.

Резистенција на тироидне хормоне је редак поремећај који се карактерише високим нивоом тироидних хормона, неадекватном TSH секрецијом и редукованим одговором периферних ткива на тироидне хормоне. Описане су две форме резистенције на тироидне

хормоне – генерализована и питуитарна. Генерализована форма је обично асимптоматска или праћена дискретним знацима тироидне дисфункције, струмом, повећаним серумским укупним и слободним фракцијама тироидних хормона и нормалним или лако повишеним TSH. Обично се овај поремећај дијагностикује у детињству или адолесценцији, подједнако оболевају оба пола (2). Понекад је овај вид резистенције удруден са глувоћом, ниским растом што индикује на хипотироидизам у детињству. Такође, генерализована форма резистенције може да се манифестује хиперметаболизмом због дејства тироидних хормона који су повишени, тј. сва ткива не показују исти степен резистенције. Због тога су ови пацијенти често погрешно лечени као тиротоксикоза, па хипотироидизам клинички и лабораторијски постаје евидентан тек након терапије радиојодом или оперативне тиреоидектомије. Могуће је да је наша болесница била такав случај, односно да је оперисана као M. Graves (имала је високе тироксине преко 300nmol/l и TSH 1,0mU/l, хиперметаболична, са струмом), а да је у ствари имала генерализовану форму резистенције на тироидне хормоне. Обзиром да се код нелечених пацијената са генерализованом формом резистенције на тироидне хормоне, у 60% случајева TSH налази у рангу нормалних вредности, поставља се питање настанка струме и повишених тироидних хормона код њих. Сматра се да је разлог томе повећана биолошка активност TSH у овој форми резистенције (3). Питуитарна форма резистенције на тироидне хормоне се манифестује хипертиреозом, са високим вредностима укупних и слободних фракција тироидних хормона у серуму и високим TSH. Међутим, често је тешко раздвојити питуитарну од генерализоване форме резистенције, због преклапања њихових симптома и знака. Осим тога, чак и код једне исте особе често постоји несразмера између клиничке слике и нивоа тироидних хормона, као и осцилације њихових вредности током времена. Генетске анализе које су средином деведесетих спровели Beck-Pescos и сар. утврдиле су да пацијенти са генерализованом и питуитарном резистенцијом на тироидне хормоне имају мутацију гена за бета рецептор тироидних хормона (4). Мутирани рецептор не само да редукује афинитет везивања тироидног хормона, већ инхибира акцију и нормалних рецептора за ове хормоне. Код ових особа постоји читав спектар различитих клиничких варијација фенотипског испитивања ове мутације, што је модда последица разлике у степену интеракције мутираних и нормалних рецептора. Сматра се да су две форме резистенције на тироидне хормоне различите манифестације једног генетског ентитета. У приказаном случају огромним дозама T4 и T3 добијен је клинички одговор на периферним ткивима у смислу редукације телесне тежине и холестерола као и скока срчане фреквенце, док је на питуитарном нивоу тај одговор слабији (најмањи TSH је био 27mU/l).

Поред питуитарне резистенције на дејство тироидних хормона, високе вредности TSH и тироидних хормона срећемо још једино у случају TSH-секретујућег аденома хипофизе. Његова дијагноза се поставља позитивним налазом на MR хипофизе, повишеним или нормалним вредностима TSH, високим концентрацијама FT4, FT3, алфа субјединице, SHBG, одсутног одговора TSH током TRH теста, клиничком сликом хипертиреозе (5). Међутим, уредан MR селарне регије код наше болеснице искључио је постојање TSH секретујућег аденома.

Синдром малапсорпције у приказаном случају, искључен је нама располодивим методама (уредним налазом пасаде и биопсије црева, као и нормалном сварљивошћу столице) док прецизнија дијагностика није могла бити урађена из техничких разлога (Xylosa тест, Shilling тест, тестови са мерењем издахнутог H<sub>2</sub>, антиглијадинска антителиа). Описани су случајеви селективног поремећаја ресорпције тироксина услед присуства паразита у цревима као што је *Giardia intestinalis* (6). Тек након елиминације паразита, долази до нормалне супресије TSH на терапији са T4. Бројни лекови који се примењују истовремено са тироидним хормонима, могу да утичу на поремећај ресорпције T4. У ту групу спадају препарати калцијум карбоната, феросулфат, алуминијум хидроксид, H<sub>2</sub> блокатори (циметидин), холестирамин, исхрана богата дитарницама (7). Ниједан од наведених лекова наша болесница није узимала. Чињеница да након i.v. примене L-тироксина у дози 100 µg/дан у трајању од 14 дана долази до нормализације FT4 и FT3, као и делимичног пада TSH, иде у прилог проблема са малапсорпцијом.

Клиренс појединих лекова условљен је активношћу хепатичког микрозомалног ензима цитохром P450. Описани су случајеви где је та активност убрзана дејством неких лекова

(циклофосфамид и хлорамфеникол) што има за последицу повећан клиренс тироидних хормона (8).

Познато је да постоје аутоантитела на тироидне хормоне код здравих, хипотироидних и хипертироидних особа. Студија рађена у Јапану је показала да аутоантитела на Т4 постоје у око 1% здраве популације (нормалне вредности Т3, Т4 и ТSH у серуму). Код хипотироидних особа ова антитела постоје у преко 7% случајева, а код хипертироидних 1,5% (9). Улога ових антитела није још увек јасна, мада се сматра да ремете равнотеду између тироидних хормона и њихових везујућих протеина (ТBG), тако да су слободне фракције тироидних хормона парадоксално повећане и без биолошког ефекта, са неадекватним ТSH и јасном клиничком сликом хипотиреозе (10). Код особа са контрадикторним резултатима тироидне функције треба посумњати на присуство ових антитела. Пошто је наша болесница била хипертироидна преоперативно, вероватно није имала ова антитела (нисмо били у могућности да их одредимо). Сматра се да током лечења примарне хипотиреозе супституцијом са тироидним хормонима расте титар ових антитела.

У закључку модемо рећи да се у приказаном случају вероватно ради о форми генерализоване резистенције на тироидне хормоне у комбинацији са поремећајем његове апсорпције из дигестивног тракта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Inbar S.: Disease of the thyroid in *Harrisons Principles of Internal Medicine* McGraw-Hill, 1998.
2. Utiger R.: Thyroid disease in *Endocrinology and Metabolism*. Felig P., Baxter J. and Frohman L., McGraw-Hill, 1995.
3. Beck-Peccoz et al.: Evidence for the secretion of TSH with enhanced bioactivity in syndroma of thyroid hormone resistance. *JCEM*, 1994, 75(5): 1034–9.
4. Beck-Peccoz P., and Chatterjee V.: The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrom. *Thyroid*. 1994., 4(2): 225–32.
5. Beck-Peccoz P., Perasni, L., Weintraub B.: Thyrotropin secreting pituitary tumors. *Metabolism* 1996, 45(8): 75–9.
6. Seppel T., Rose F.: Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1996, 104(2): 180–2.
7. Singh N., Singh P., Hershman J.: Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000, 283: 2822–25.
8. Kraner et al.: Selective suppression of rat hepatic cytochrome p450 by chloramphenicol and cyclophosphamide. *J. Pharmacol. Exp.* 1994, 270(3): 1367–72.
9. Vyas S. and Wilkin T.: Thyroid hormone autoantibody and their implications for free thyroide hormone measurement. *J. Endo. Invest.* 1994, 17(1): 15–21.
10. Blackett P., Garnica A., Blik K.: Thyroxine and tiiodthyronine autoantibodies in Hashimoto thyroiditis with hormone resistant hypothyroidism. *J. Pediatr. Endocrinol.* 1997, 7(1): 65–8.