

UTICAJ VISOKIH DOZA METHIMAZOLA NA KONCENTRACIJU ANTITELA NA RECEPTORE ZA TSH (TRAb) KOD BOLESNIKA OD GRAVES-BAZEDOVljeVE BOLESTI PREDHODNO LEČENIH TITRACIONIM DOZAMA

Nebojša D. Paunković i Džejn S. Paunković

Skraćenice: TSH-R
TSH-R Ab
TRAb
TBI
TBII

S a ž e t a k: U predhodnim radovima smo analizirali uticaj antitireoidnih lekova (methimazole) na koncentraciju prvobitno povišenih TRAb nalaza u bolesnika od Graves-Bazedovljeve bolesti. Našli smo da posle 18-20 meseci lečenja „titracionim dozama” oko 60% postaju TRAb negativni, dok se kod preostalih 40% nalaz TRAb održava povišen. U ovom ispitivanju pokušali smo da neke od bolesnika sa perzistentno povišenim TRAb po završetku 18-mesečne kure titracionim dozama, lečimo visokim (imunosupresivnim?) dozama methimazola, uz dodatak supstitucionih doza L-thyroxina. Ukupno je lečeno i kontrolisano 12 bolesnika (2 muškarca i 10 žena), prosečne životne dobi 33 godine. Na završetku lečenja „titracionim dozama” (prosečno trajanje lečenja bilo je 19,3 meseca), svi su imali povišene vrednosti TRAb (prosečno 136 U/l - TRAb-assay, BRAHMS), uz uglavnom normalizovane vrednosti „slobodnih” tireoidnih hormona. Polovina od njih je ipak imala maksimalno suprimiranu koncentraciju „ultrasenzitivnog” TSH. Svima su ordinirane visoke doze methimazola (1 mg/kg telesne težine). Po ulasku u hipotireoidnu fazu dodata je adekvatna susptitucionna doza L-thyroxina. Bolesnici su kontrolisani prosečno još 16,5 (SD 3,8) meseci uz praćenje koncentracija TRAb. Na kraju ovog perioda došlo je do signifikantnog pada prosečne koncentracije TRAb u ispitivanoj grupi (62 U/l). Ipak, samo je kod jedne bolesnice postignuta negativizacija (imunokonverzija) (ispod 15 U/l), uz približavanje ovoj granici kod još dve. Mada je ova follow-up studija još u toku, dosadašnji nalazi nisu opravdali, ali ni isključili očekivanje da visoke doze methimazola mogu da dovedu do negativizacije TRAb kod nekih bolesnika od imunogene hipertireoze koji su pokazali rezistenciju na lečenje „titracionim dozama”.

K l j u č n e r e č i: hipertireoza, methimazole, visoke doze, TSH-R antitela

Služba za nuklearnu medicinu zdravstvenog centra u Zaječaru
Nebojša Paunković, Zdravstveni centar, 19000 Zaječar, telefon: 019 425811, fax: 019 420672,
E-mail: mcza@sezampro.yu

Abbreviations: TSH-R
TSH-R Ab
TRAb
TBI
TBII

A b s t r a c t: Authors have previously reported the effect of the treatment with antithyroid drugs (methimazole) on increased TSH-receptor antibodies (TRAb) serum level in patients with Graves' disease. Findings have disclosed that after 18-12 months of medication treatment with „titration doses” of methimazole, about 60% of the patients become TRAb negative while 40% of the patients remained TRAb positive. In this investigation an attempt is made to treat some of the patients with persistently high TRAb findings, after the termination of 18 months titration doses therapeutic regimen, with high (immunosuppressive?) doses of methimazole, including substitution with L-thyroxin. Twelve patients (2 males and 10 females, age average 33 years) have been treated. After the completion of „conventional” treatment of methimazole (average duration of 19,3 months) all 12 patients had elevated findings of TRAb in serum (average 136 U/l) and normal findings of „free” thyroid hormones. Six patients had maximally suppressed „ultrasensitive” TSH. High doses (1 mg per kg of body weight) were prescribed to each of 12 patients. Substitution doses of L-thyroxin were applied when patients developed hypothyroidism. All patients were on clinical and laboratory follow-up (including frequent control of TRAb) for average of 16,5 months. At the end of this period average serum level of TRAb was significantly lower for the group, mean value 53 U/l, but only one patient achieved normalization of the TRAb (below 15 U/l), and the two patients had borderline levels. This study is continuing but our present findings did not support, nor excluded, expectation that high doses of methimazole may normalize TRAb in patients with Graves' disease previously resistant to conventional therapy with „titration doses”.

Key words: hyperthyroidism, methimazole, high doses, TSH-R antibodies.

Uvod

Smatra se da tireosupresivni lekovi (methimazole, tiouracili) na štitastu žlezdu obolelih od Gravesove bolesti deluju na sledeće načine: a) blokiraju sintezu tireoidnih hormona u štitnjači, i b) deluju supresivno na stvaranje „tireostimulantnih” antitela. Pored ovog, propilthiouracil deluje i na perifernu konverziju (5' dejodonazu) tiroksina u trijodotironin (1,2). Kod bolesnika kod kojih se ne negativiziraju predhodno povišeni nalazi tireostimulantnih antitela (stimulirajuća TRAb), može se pretpostaviti da terapijom neće moći da se postigne prava, imunološka remisija. Ovakve „non-respondere” lečimo radikalnim merama (operativno ili radiojodom). Možda je opravdano i pokušati ovu imunokonverziju višim (imunosupresivnim) dozama anti-tireoidnih lekova. Cilj ovog rada bio je pokušaj da kod „non-respondera” izazovemo negativizaciju TRAb nalaza ordiniranjem viših doza antitireoidnih lekova (umesto uobičajenih „titracionih”).

Metod rada

a) Bolesnici – Ispitivana grupa sastojala se od 12 pacijenata od pouzdano dokazane Graves-Bazedovljeve bolesti, dva muškarca i 10 žena, prosečne životne dobi od 33 godine. Najmlađa bolesnica imala je 5 a najstarija 56 godina. Bolesnici su lečeni antitireoidnim lekovima (methimazole) režimom „titracionih doza” (početno doziranje najčešće 1 mg/kg telesne mase uz postepeno smanjivanje u skladu sa metaboličkim tireoidnim statusom) prosečno 19,3 meseca (samo jedan kraće od 11 meseci). Na završetku tog perioda svi su imali i dalje pozitivan nalaz TSH-R antitela (TBI). U daljem toku bolesnici su stavljeni na režim „visokih doza” (1 mg/kg telesne mase) uz dodatak l-thyroxina posle ulaska u hipotireoidnu fazu. Bolesnici su dalje praćeni prosečno još 16,5 meseci (najkraće 11 a najduže 22).

b) Metodologija – Dijagnoza Graves-ove bolesti postavljena je na osnovu kliničkih simptoma i znakova, određivanja koncentracije „slobodnih” tireoidnih hormona i „ultrasenzitivnog” TSH (DELFIJA Farmacia), izvođenja scintigrama štitaste žlezde ^{99m}Tc pertehnetatom (scintilaciona kamera Open Diacam Siemens) i dokazivanjem antitela na TSH receptore (TBII test, TRAK-assay, BRAHMS, Germany – normalna vrednost ispod 15 U/l). Kontrolno testiranje je vršeno na svaka dva meseca primenom iste metodologije.

Rezultati

Struktura pacijenata po polu i uzrastu kao i trajanje lečenja titracionim i visokim dozama metimazola prikazani su na tabeli broj 1.

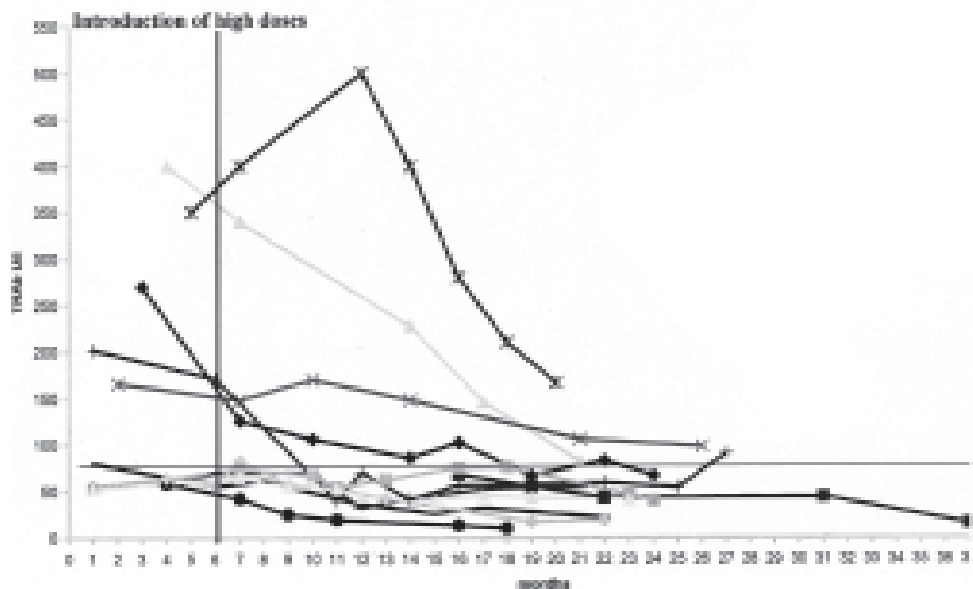
Tabela 1. Neki podaci o bolesnicima sa Graves-ovom bolešću lečenih visokim dozama methimazola

r.br	pol	god	titracione doze (meseci)	visoke doze (meseci)
1	\	26	4	18
2	\	5	11	23
3	\	56	11	14
4	\	38	36	18
5	\	27	20	12
6	\	43	16	11
7	\	16	20	18
8	\	45	24	15
9	m	33	24	14
10	\	30	24	18
11	\	44	30	17
12	m	34	12	18
sr.vr.		33	19.3	16.7
SD		13	8.6	3.0

Praćenje rezultata TRAb svih pacijenata u oba terapijska perioda predstavljeno je na grafikonu 1.

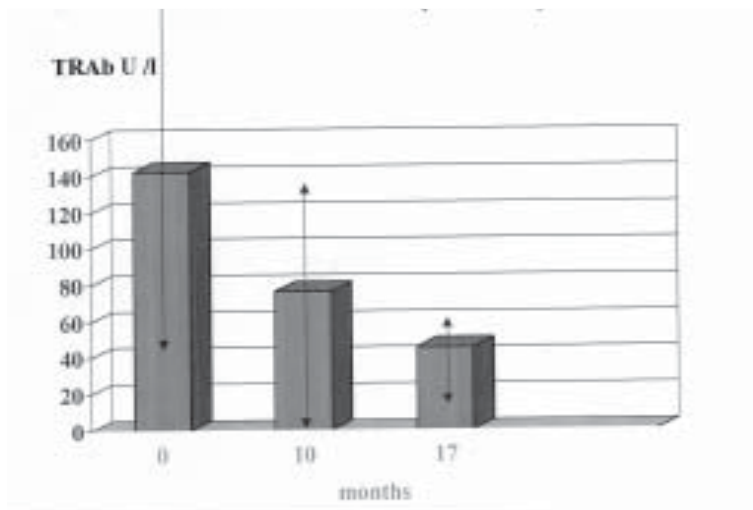
Grafikon 1. Vrednosti TRAb obolelih od Graves-ove bolesti lečenih „titracionim” pa visokim dozama methimazolai

Prikazano je i smanjivanje prosečnih vrednosti TRAb (u odnosu na one na kraju



perioda titracionih doza – označeno sa 0 meseci), kroz 10 odnosno 17 meseci posle uvođenja visokih doza methimazola (grafikon 2).

*Grafikon 2. Prose-*ne* koncentracije TRAb u vreme le-*enja* visokim dozama methimazola*



Diskusija

Antitireoidni (tiresupresivni) lekovi, poznatim, ali često i nedovoljno ispitanim mehanizmima, uvode bolesnike od imunogene hipertireoze u remisiju bolesti (1,2). Učestalost i stabilnost ove remisije zavisice od dužine primene antitireoidne terapije (3,4,5), od istovremenog uključivanja l-thyroxina (6,7), i verovatno od veličine primenjenih doza ovih lekova. Na osnovu našeg predhodnog iskustva (8,9), bolesnici od Graves-ove bolesti kod kojih posle dovoljno dugog perioda lečenja (12 do 18 meseci), uobičajenim režimom primene tireostatskih lekova (režim „titracionih doza”), ne dođe do negativizacije predhodno pozitivnih TRAb nalaza, neće ući u remisiju. Ovakvih imunoloških nerespondera ima između 30 i 40% (8,9). Postoje izveštaji iz literature koji nalažu upotrebu većih (imunosupresivnih?) doza antitireodnih lekova uz dodatak tiroksina (10), ali i podaci koji kažu da remission rate pri ovakvom režimu nije veći nego pri konvencionalnom, titracionom (11). U pomenutim saopštenjima nije jasno istaknut imunološki status (TRAb nalazi) lečenih pacijenata. Takođe, mišljenja smo da kod procene efikasnosti većih doza ne treba evaluirati ovaj učinak na

pacijente kojima već i male (titracione) doze omogućuju negativizaciju TRAb (na taj način se značajnost eventualnog učinka znatno smanjuje nepotrebnim povećavanjem veličine statističke mase kod koje se dopunski učinak ne može očekivati). Cilj ovog ispitivanja bio je da se utvrdi da li veće doze antitireoidnih lekova mogu da dovedu do negativizacije TRAb koji je ostao u opsegu pozitivnih nalaza po završetku lečenja manjim dozama.

Studiju smo započeli kod 12 bolesnika od Gravesove bolesti. Svi su predhodno dovoljno dugo (prosečno 19,3 meseca) lečeni titracionim dozama. Samo je pacijentkinja pod red. br. 1. (tabela 1) uključena u ovu studiju posle samo 4 meseca predhodnog lečenja titracionim dozama, na lični zahtev. Individualno trajanje ovog perioda navedeno je na istoj tabeli. Na kraju navedenog perioda nije došlo ni kod jednog bolesnika do negativizacije TBII (najniža vrednost bila je 42 U/l), mada je kod više njih došlo do značajnog sniženja. Kod svih bolesnika smo započeli režim „visokih doza”: ordinirali smo methimazole (Favistan) u dozi od 1 mg/kg telesne mase i po pojavi znakova hipotireoze (povišen TSH) uveli dopunsku supstitucionu terapiju tiroksinom. Nju smo korigovali daljim praćenjem TSH. Studiju smo proveli prosečno 16,7 meseci. Neželjenih efekata leka nije bilo. Ovaj režim smo prekinula kod 4 pacijenta (r.br. 5,7, 9 i 12): kod jedne pacijentkinje zbog graviditeta, a kod tri je zbog slabe kontrole bolesti ili iz tehničkih razloga ordiniran radioaktivni jod. Ukupan period trajanja kod pomenuta 4 pacijenta bio je najmanje 12 meseci, a najviše 22, tj nije se značajno razlikovao od ostalih osam koji su i dalje u studiji. Kretanje nivoa TRAb predstavili smo na grafikonu 1 za sve pacijente. Mada je jasno uočen trend smanjivanja koncentracija, posle perioda ispitivanja, do negativizacije (smanjenje ispod 15 U/l) došlo je samo kod bolesnice br 6. a još kod dve (br. 2 i 10) su se ovi nalazi približili opsegu. Ovi rezultati nisu tako obeshrabrujući kao što nam se činilo pre nekoliko meseci: kod ¼ pacijenata došlo je do negativizacije (ili skoro negativizacije) uporno povišenih TRAb. Kod preostalih 5 pacijenata došlo je do značajnog smanjenja i studija se nastavlja. Ipak, nemamo utisak da će dugotrajno davanje metimazola u visokim dozama zameniti „radikalno lečenje” (operaciju, radiojod) bolesnika rezistentnih na medikamentnu terapiju imunogene hipertireoze.

Autori izražavaju zahvalost Insitututu BRAHMS iz Berlina za donaciju reagensnog pribora (TRAK-assay).

Literatura

1. Cooper D. S. Antithyroid drugs. *N. Eng. J. Med.* 1984; 311:1356-1362.
2. Volpe R., Karlsson A., Jansson R., Dahlberg P. A. Evidence that antithyroid drugs induce remission in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 453-462.
3. Greer M. A., Kammer H., Bouma D. J. Short term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297:173-176.
4. Allanic H., Fauchet R., Orgiazzi J. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:675-679.
5. Tamai H., Nakagawa T., Fukino O. et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92:488-490.
6. Kuo S., Huang W., Hu C. et al. Effect of thyroxine administration on serum thyrotropin receptor antibody and thyroglobulin levels in patients with Graves' hyperthyroidism during antithyroid drug therapy. *Europ. J. Endocrinol.* 1994; 131:125-130.
7. Rittmaster R. S., Abbott C. E., Douglas R., et al. Effect of methimazole, with or without l-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:814-818.
8. Paunkovic N., Miladinovic J., Pavlovic O. Values of TSH receptor autoantibodies (TRAb) in patients with treated Graves' disease. *Europ. J. Nucl. Med.* 1990; 16:483 (abstr 525).
9. Paunkovic J., Paunkovic N. Predictive value of TSH receptor antibodies for relapse in patients with Graves' disease treated by antithyroid drugs. *Europ. J. Nucl. Med.* 1998; 25(8):1119 (abstr PS-541).
10. Romaldini J. H., Bromberg N., Werber R. S., Tanaka L. M., Rodrigues H. F., Werner M. C., et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57:563-567.
11. Edmonds C. J., Tellez M. Treatment of Graves' disease by carbimazole: high dose with thyroxine compared to titration dose. *Europ. J. Endocrinol.* 1994;131:120-124.