

UDK 617.7:616.441-008.61-085

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.133-141

PREDIKTORI ISHODA MEDIKAMENTNE TIROPSUPRESIVNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOVOM BOLEŠĆU

PREDICTORS OF THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY OUTCOME IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

Aleksandar Aleksić (1), Željka Aleksić (2), Saška Manić (3), Vladimir Mitov (1), Aleksandar Jolić (1), Dušan Vešović (4)

(1) ODELJENJE INTERNE MEDICINE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (3) ODELJENJE NEUROLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (4) BEL MEDIC, DOM ZDRAVLJA, BEOGRAD

Sažetak: Grejvsova bolest (GB) je načešći uzrok hipertiroidizma izazvan cirkulišućim IgG antitelima koja aktiviraju TSH receptor (TRAb). Medikamentna tirosupresivna terapija (MTT) je inicijalna terapija GB, naročito kod mlađih osoba, i prva terapija izbora u Evropi. Po prekidu MTT, recidivi bolesti se najčešće pojavljuju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle nekoliko godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih MTT po prekidu lečenja je najčešće 30-50%. U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu MTT treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje ili na terapiju radioaktivnim jodom. U brojnim istraživanjima prethodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. Ispitivan je pojedinačni ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, nivoa tiroidnih hormona, TRAb-a i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara kao mogućih prediktora ishoda MTT. Utvrđivanje mogućih kliničkih i biohemijskih parametara tiroidnog statusa pacijenata sa GB, na osnovu kojih se može predvideti ishod medikamentne tirosupresivne terapije značajno je zbog mogućnosti da se, shodno njihovom nalazu, pravovremeno izabere neki od drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje. Rezultati većine istraživanja pokazuju da svaki pojedinačni parametar tiroidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT.

KLjučne reči: Grejvsova bolest, medikamentna tirosupresivna terapija, ishod, prediktivni faktori

Summery: Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism caused by circulating IgG antibodies that activate the TSH receptor (TRAb). Thyrosuppressive drug therapy (TDT) is the initial treatment for GB, especially in younger patients, and is the first treatment of choice in Europe. Upon discontinuation of TDT, recurrence of disease is usually manifested during the 6 months after cessation of therapy, but can be observed even after several years. The overall rate of recurrence in patients treated by TDT is usually 30-50%. In patients who develop recurrence after cessation of medication therapy one should consider referral to surgical treatment, or therapy with radioactive iodine. In previous decades, numerous studies intensively searched for factors that could predict the outcome of TDT. They studied the individual or the joint effects of gender, age, size of goite, ophthalmopathy, thyroid hormone levels, TRAb and other immunological, biochemical and clinical parameters as potential predictors of TDT outcome. The importance of determining possible clinical and biochemical parameters of thyroid status of patients with GB, from which one can predict the outcome of TDT, is in the possibility that, according to the findings, some of other forms of treatment such as radioiodine therapy or surgical treatment could be chosen in due time. The results of most studies show that each parameter of thyroid status at diagnosis is not a sufficient predictor of the outcome; a combination of parameters provides a better prediction of outcomes, but there is no consensus on early prognostic parameters that would indicate the likelihood of long-term stable remission of GB after TDT.

Key words: Graves' disease, thyrosuppressive drug therapy, outcome, predictive factors

UVOD

Grejvsova bolest (GB) je načešći uzrok hipertiroidizma izazvan cirkulišućim IgG antitelima koja aktiviraju TSH receptor (TRAb). Ona spada u

stanja sa, verovatno, najvećim brojem naziva i eponima: egzoftalmusna struma, toksična difuzna struma, Bazedovljeva bolest (Morbus Graves-

Adresa autora: Aleksandar Aleksić, Nikole Pašića 83A 2/2, 19 000 Zajecar, Srbija;

E-mail: lukaal@ptt.rs

Rad primljen: 1. 10. 2013. Rad prihvaćen: 7. 11. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.

www.tmg.org.rs

Basedow), Parijeva bolest (Parry), primarni hipertiroidizam, autoimuni hipertiroidizam. [1,2,3]

Prvi opis hipertiroidizma, koji odgovara današnjem entitetu difuzne toksične strume, potiče od italijanskog hirurga Đuzepa Flajanija (Giuseppe Flajani, 1741- 1808). [4] Iako je tiroidna hiperfunkcija uzrokovana patološkom stimulacijom opisana sa kliničkog aspekta, detaljno, pre više od dva veka (Pari 1786, Grejvs 1833, Bazedov 1840), do pre nekoliko decenija smatralo se da je ona izazvana fiziološkom hiperstimulacijom, hipofiznim TSH-om. [4] Kod pacijenata sa autoimunskim hipertiroidizmom klasično se opisuje „merzerburški trijas:“ difuzna struma, tahikardija i očni znaci, klinička slika koju je zapazio i opisao 1840. godine Bazedov (Georg Von Basedow), lekar opšte prakse u Merzerburgu. [5]

Pre četrdeset godina, Adams i Purves su u krvi obolelih od GB dokazali postojanje tirostimulantne aktivnosti sa dugotrajnim delovanjem (long acting thyroid stimulator, LATS). Tim otkrićem napušten je model „sekundarnog“ hipofiznog hipertiroidizma. Narednih godina pokazano je da ovu stimulantnu aktivnost predstavljaju antitela koja, delujući na isto mesto na tirocitu kao i TSH, izazi-

vaju hipertiroidizam, tako da je GB svrstana u autoimune bolesti. [4]

Dakle, prava etiologija GB, nakon prvih originalnih opisa Parija, Grejvsa i Fon Bazedova, otkrivena je pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka, dokazom da je novi tiroidni stimulator, imunoglobulin klase G. [4]

Incidenca GB kreće se, prema dosadašnjim izveštajima, od 20 do čak 200 slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. [6,7,8,9] Smatra se da je prevalenca kliničkog hipertiroidizma 0,5%, a subkliničkog hipertiroidizma 0,7%. [9] Incidenca GB kod dece mlađe od 10 godina je vrlo mala, ali raste sa svakom decenijom do životnog doba od 60 godina. [6-9] Najčešće oboljevaju osobe starosti između 40 i 60 godina, pri čemu žene oboljevaju 5-10 puta češće od muškaraca. [1]

Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti mogu se podeliti u tri osnovne grupe. U prvoj grupi su simptomi i znaci koji su posledica adrenergijske stimulacije, u drugoj grupi su oni koji su posledica hipertiroksinemije, a u trećoj grupi su simptomi i znaci koji su posledica imunskih procesa (tabela 1). [3]

Tabela 1. Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti podeljeni na osnovu mehanizma nastanka.

ADRENERGIJSKA STIMULACIJA	HIPERTIROKSINEMIJA	IMUNSKI PROCESI
Tahikardija	Hiperfagija	Struma
Palpitacije	Porast bazalnog metabolizma	Orbitopatija
Uznemirenost	Porast termogeneze	Infiltracijska dermopatija
Izrazito znojenje	Miopatija	Pretibijalni miksedem
Intolerancija toplote	Neuropatija	Tiroidna akropahija
Razdražljivost	Opadanje kose	Limfadenopatija
Tremor	Delimično tahikardija, aritmije, miokardna hipertrofija	Vitiligo
Retrakcija očnih kapaka		Limfadenopatija
Porast sistolnog pritiska		Splenomegalija

Osnovu dijagnoze tirotoksioze predstavlja određivanje TSH i tiroidnih hormona u krvi. Diferencijalna dijagnoza tirotoksikoze se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza (TRAb) i vizualizacionih metoda, prvenstveno ehosonografije i metoda nuklearne medicine. [11]

Medikamentna terapija je inicijalna terapija GB, naročito kod mladih osoba, i prva terapija izbora u Evropi. [2] Ostali terapijski modaliteti su radiojodna terapija i operativno lečenje. [12,13]

Osnovni antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida. [11] Tionamidi se mogu upotrebiti ili kao sredstva prve linije za definitivni tretman, ili u cilju uvođenja u eutiroidno stanje pre primene hirurģije ili radiojodne terapije. Karbimazol (CBZ) se

brzo konvertuje u aktivni metabolit metimazol (MMI) i sa praktičnog stanovišta ova dva preparata su ista. Karbimazol se najviše koristi u Engleskoj i Evropi, dok se u SAD mnogo više upotrebljava propirltiouracil (PTU). Novija literatura ukazuje na veći broj neželjenih dejstava PTU. [11,14,15,16] Tionamidi se akumuliraju u tiroidnoj žlezdi aktivnim preuzimanjem, nasuprot koncentracionog gradijenta. Osnovno dejstvo tionamida je smanjenje sinteze tiroidnih hormona inhibicijom organifikacije i oksidacije joda i spajanja jodotirozina. Oba ova stadijuma sinteze tiroidnih hormona su katalizovani tiroidnom peroksidazom i inhibicija ovog enzima je osnovni vid biohemijskog delovanja tionamida.

Smatra se da metimazol može da ima i imunosupresivno dejstvo. [1,16]

Dužina lečenja tirosupresivima obično je 12 do 18 meseci. [11]

U današnje vreme prirodni tok GB je izmenjen primenom terapije. Pre postojanja terapijskih mogućnosti hipertiroidizam u GB, prolazilo se kroz faze pogoršanja i remisija. Veruje se da je kod $\frac{1}{4}$ pacijenata, pogotovo kod onih sa blagim oblikom bolesti, hipertiroidizam bio samoograničavajući, trajući jednu ili više godina, nakon čega bi pacijent spontano uspostavljao eutiroidno stanje. U jednom od nekoliko dobro dokumentovanih izveštaja, objavljeno je da je nelečena tirotoksikoza kod 7 od 12 pacijenata završila smrću, prosečno za 3,5 godina od početka bolesti, a da su ostali pacijenti preživeli bez terapije. [9,17] Procenjeno je da je u prošlosti mortalitet nelečenog hipertiroidizma bio do 11%. [9,17] Srećom, smrtnost od hipertiroidizma je danas vrlo retka, ali ima teških, na vreme nedijagnostikovanih, nelečenih slučajeva, koji završavaju smrtno. [9,17]

Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle nekoliko godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom (MTT) po prekidu lečenja je najčešće 30-50%. [18,19]

U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje, ili na terapiju radioaktivnim jodom. [11]

U brojnim istraživanjima predhodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. Ispitivan je pojedinačni, ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, nivoa tiroidnih hormona, TRAb-a i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara kao mogućih prediktora ishoda MTT-a. [20]

Pušenje, takođe, može biti udruženo sa većom stopom recidiva nakon prekida MTT, a u novijim istraživanjima i nivo vitamina D dovodi se u vezu sa ishodom MTT. U nekim studijama je zabeleženo da je stopa remisije niža kod pacijenata sa nižim nivoom vitamina D u serumu. [21,22]

Idealan pokazatelj za predviđanje ishoda MTT bio bi onaj koji je lako i jeftino merljiv, senzitivan, sa visokom pozitivnom prediktivnom i visokom negativnom prediktivnom vrednošću, a koji bi se određivao u ranom toku bolesti. [23] Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT. [20]

Uticaj pola, starosti i porodične anamneze na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

U većini istraživanja nije uočena veza između starosti i pola, i ishoda MTT.

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 80 pacijenata, koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, čak 82.5% pacijenata imalo je recidiv bolesti tokom perioda praćenja. Životna dob nije bila koristan prediktivni faktor za predviđanje remisije. U ovoj studiji velika stopa recidiva je tumačena povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom. [24]

Kapeli i saradnici u svom istraživanju na 216 pacijenata zaključuju da pol i starost, na početku bolesti, nemaju prognostički značaj za predviđanje ishoda terapije [20], a do sličnih rezultata dolazi i Kvedbek (Quadbeck) sa svojim saradnicima. [25]

U studiji autora iz Berna, primećena je granično značajna obrnuta korelacija između starosti u vreme dijagnoze i stope recidiva. [26]

Nasuprot ovome, Alahabadija (Allahabadija) i saradnici nalaze da su muški pol i starost pacijenata, ispod četrdeset godina, značajno udruženi sa nižom stopom remisije. [27]

U istraživanju kod dece na MTT, nađen je veći rizik recidiva kod mlađe dece. [28]

Retka su istraživanja sa podacima o povezanosti pozitivne porodične anamneze za tiroidna oboljenja i ishoda MTT. U izveštaju o 196 pacijenata lečenih medikamentno i praćenih 1-10 godina, Balaz (Balasz) i sar. pokušali su da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Između ostalog, upadljiva karakteristika koja je bila udružena sa sklonošću ka recidivu bila je pozitivna porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti. [29]

Uticaj kliničke slike, nivoa tiroidnih hormona i nivoa TSH na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Primećeno je da težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma može ukazivati na manju verovatnoću nastupanja remisije. [30]

U studiji Iglesiasa (Iglesias) i saradnika upoređivane su karakteristike 107 pacijenata u odnosu na težinu hipertiroidizma. Grupa sa FT4 preko 100 pmol/L, kvalifikovana je kao teški hipertiroidizam, grupa sa FT4 od 51-100 pmol/L kao umereni, a grupa sa FT4 od 23-50 pmol/L, kao blagi hipertiroidizam. Pacijenti sa teškim hipertiroidizmom su bili prosečno mlađi u odnosu na druge dve grupe i imali su najviši nivo TRAb-a, izrazitiju tahikardiju i

veću strumu. Takođe su češće imali atrijalnu fibrilaciju. Međutim, ishod terapije i stopa remisije nije bila pod uticajem težine hipertiroidizma na početku bolesti. [31]

Kapeli i saradnici u svom istraživanju kod 216 uzastopnih pacijenata sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je započeta MTT, ispitivali su, između ostalog, i značaj nivoa tiroidnih hormona kao faktora za predviđanje remisije. Istraživanje je pokazalo da nivo FT4 na početku bolesti nije imao prognostički značaj za predviđanje dugoročnog ishoda terapije. [20]

I u nekim drugim studijama nije nađena povezanost nivoa tiroidnih hormona na početku bolesti i ishoda MTT. [32,33]

Što se tiče značaja nivoa TSH, četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije, utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata. Stopa recidiva procenjena je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Tokom perioda praćenja, 49% pacijenata razvilo je recidiv bolesti. Po prekidu terapije, nivo TSH je imao pozitivnu prediktivnu vrednost 70% i negativnu prediktivnu vrednost 62% (specifičnost 85%) za predviđanje recidiva. [25]

Postoji još radova u kojima je istaknut značaj TSH kao faktora za predviđanje remisije. TSH je suprimiran u prisustvu TSI (imunoglobulina koji stimulišu tiroideu – thyroid stimulating immunoglobulins), jer se TSI vezuje na TSH receptor tirocita i tako eliminiše potrebu za cirkulišućim TSH. Kod 50 ispitanika, nivo TSI je bio najviši kod onih sa nedetektabilnim TSH, a najniži kod onih sa supranormalnim koncentracijama TSH. Primećen je progresivan pad TSI sa porastom TSH, kao i značajna negativna korelacija između serumske koncentracije TSI i TSH. S druge strane, veza između nivoa FT4 i FT3, s jedne strane, i nivoa TSI, ili TSH, s druge, nije bila značajna. Kod individualnog pacijenta sa GB, nivo TSH može bolje odražavati koncentraciju TSI nego tiroidna funkcija koja se izražava nivoom FT4 i FT3. Stoga, autori zaključuju da nivo TSH može biti pouzdan prediktor remisije, kao i TSI. [34]

Uticaj prisustva i veličine strume na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

U brojnim istraživanjima prethodnih decenija, primećeno je da prisustvo velike strume na početku MTT može predstavljati loš prognostički znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT. [29,30]

U dugogodišnjem praćenju više stotina pacijenata Soveid i saradnici uočili su da je stopa

recidiva nakon ukidanja MTT kod pacijenata sa GB, veća kod pacijenata koji imaju veću strumu, kako na početku bolesti, tako i na ukidanju MTT. [35]

Retrospektivna studija brazilskih autora, koja je obuhvatala 80 pacijenata, a koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, sem što pokazuje veoma visok procenat recidiva bolesti (čak 82.5%), ukazuje i na veličinu strume kao jedini statistički signifikantan parametar za predviđanje remisije. Autori visoku stopu recidiva tumače povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom. [24]

Brojne kontrolisane prospektivne studije sprovedene u različitim delovima sveta sa različitim unosom joda, potvrdile su da je jedna od odlika na početku GB, udružena sa rizikom recidiva, struma veća od 40 ml. Međutim, prediktivna vrednost ovog pojedinačnog parametra je veća ukoliko se gleda udruženi uticaj i drugih parametara na početku bolesti. [36]

Bojarska i saradnici su istraživali vrednost određivanja veličine tiroidee kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tirosupresivne terapije kod 100 pacijenata. Veličina tiroidee bila je značajno veća u grupi pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na medikamentnu terapiju. [37]

Nasuprot ovome, u studiji na 216 uzastopnih ispitanika sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je uključena MTT, Kapeli i saradnici nisu našli da veličina strume na početku bolesti ima prognostički značaj za predviđanje ishoda MTT, [20], a, takođe, ni Jonas sa saradnicima, u svom istraživanju, ne nalazi vezu između volumena tiroidee i ishoda MTT. [32]

Sem tiroidnog volumena, odnosno veličine strume, Saleh i saradnici kod 24 pacijenta testirali su vrednost procene tiroidnog protoka krvi u predviđanju ishoda GB nakon završetka medikamentne tirosupresivne terapije. Tiroidni volumen, srednja vrednost pika sitolne brzine protoka i stopa zapreminskog protoka na početku bolesti, bili su značajno viši kod pacijenata koji su imali recidiv bolesti nakon prekida terapije, u odnosu na one u remisiji. Nađena je visoka korelacija između nivoa tiroidnog protoka krvi i tiroidnog volumena. [38]

Sinem (Cinemre) i saradnici, takođe nalaze da je povišen tiroidni protok krvi prediktor dužeg vremena do postizanja remisije na MTT. [33]

Sem povećanog protoka krvi i difuzne hiperemije, registrovane kolor doplerom, i ehogenost tiroidee, prema nekim autorima, može se koristiti kao parametar u predviđanju ishoda MTT. [39,40,41]

Primećeno je da je odsustvo hipohogene ehostrukture tiroidee nakon medikamentne tirosupresivne terapije povoljan prognostički faktor za remisiju GB. [42,43]

Uticao prisutva i težine oftalmopatije na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Oftalmopatija je prisutna kod 30-50% pacijenata sa GB. Najčešće je blaga do umerena, a ređe se viđaju teži oblici. [2]

Cilj istraživanja Ekštajna (Eckstein) i saradnika bio je da se utvrdi veza između težine oftalmopatije i stope remisije i recidiva kod pacijenata sa GB. 158 pacijenata sa GB praćeno je najmanje 18 meseci, a težina oftalmopatije je klasifikovana kao blag ili težak oblik. Pacijenti su lećeni godinu dana sa MTT, a kod pacijenata kod kojih je došlo do recidiva bolesti ponovo je uključena MTT, ili je lećenje sprovedeno tiroidektomijom, ili RJ terapijom. Nakon prvog ciklusa MTT, 42% pacijenta sa blagom tiroidnom oftalmopatijom je ušlo u remisiju, dok je samo 8% pacijenata sa teskim oblikom tiroidne oftalmopatije postiglo remisiju. Među pacijentima sa teškom tiroidnom oftalmopatijom, čak 84% je upućeno na hirušku terapiju, za razliku od 49% pacijenata sa blagim oblikom tiroidne orbitopatije. Autori zaključuju da je verovatnoća remisije kod pacijenata sa teškom tiroidnom orbitopatijom mala. [44]

I neka druga istraživanja pokazuju da prisustvo tiroidne oftalmopatije može ukazivati na sklonost ka recidivima nakon MTT [29], ali u većini istraživanja nije nađena veza između prisustva tiroidne oftalmopatije i ishoda MTT. [24,25, 44]

Primena TRAb u predviđanju recidiva i remisije GB

Antitela na TSH receptorima štitaste žlezde (TSH-R At, TRAb) imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunskog hipertiroidizma. TSH-R antitelo, vezujući se za specifične sekvence ekstracelularnog domena TSH-R, dovodi do stimulišućih ili inhibišućih efekata na tiroidnu ćeliju. Jedno antitelo je dovoljno da aktivira receptor. TSH-R antitela su oligoklonalna antitela. [45,46,47]

Do sada su opisane su sledeće vrste TSH-R At:

TSI ili TSAb – imunoglobulini koji stimulišu tiroideu ili antitela koja stimulišu tiroideu – vezuju se za epitop na TSH-R, aktiviraju ga dajući iste efekte kao TSH, odnosno postreceptorsko stvaranje cAMP.

TBII – inhibitorni imunoglobulini za vezivanje TSH – vezuju se za isti ili različite epitope sprečavajući vezivanje obeleženog TSH.

TBAb – blokirajuća antitela – blokiraju delovanje TSH. [45,46,47]

TSAb – izazivaju TSH-nezavisnu stimulaciju tiroidne funkcije koja, ako je dovoljno jaka, izaziva hipertiroidizam. [45,46,47]

TBII – čini mešavina TSAb i TBAb, te se tiroidna funkcija ne može predvideti na osnovu njihovog nivoa. Kod GB su dominantna TSAb, ali verovatno je kod većine prisutna mešavina stimulišućih i blokirajućih At. Kod Hašimota, tiroidita (HT) i primarni hipotiroidizam (PH) su dominantna TBAb. [45,46,47]

U retrobulbarnom okularnom tkivu, posebno u preadipocitima i fibroblastima, otkrivena je mRNA za TSH-R, što može imati ulogu u razvoju tiroidne oftalmopatije. [45,46,47]

TSH-R At mogu se naći i kod zdravih. Ona se vezuju, ali ne aktiviraju TSH-R, i niskog su afiniteta. Ova prirodna (naturalna) At mogu biti prekursori TSAb koja izazivaju GB. Moguće je da je sazrevanje afiniteta kritično za kliničke posledice produkcije ovih At. [45]

Vrlo mali broj pacijenata sa GB ima negativna TSH-R At merena najsenzitivnijim esejima. Moguće objašnjenje za ovo je u senzitivnosti esaja, ili u isključivo intratiroidnoj produkciji ovih At. [45,46,47]

Primena TRAb u kliničkoj praksi ostaje predmet mnogih kontroverzi. Prema mišljenju nekih autora, osnovna klinička primena TRAb nije potvrda dijagnoze GB, već pokušaj da se predvidi odgovor na MTT, jer ova terapija, između ostalog, direktno inhibiše stvaranje TRAb od strane tiroidnih limfocita. [48]

Takođe, određivanje TRAb je značajno u slučajevima unilateralnog egzoftalmusa, eutiroidne orbitopatije, subkliničkog hipertiroidizma, tirotoksikoze udružene sa *hyperemesis gravidarum*, amiodaronom indukovane tirotoksikoze i *painless* tiroidita. Osim toga, merenje TRAb u trećem trimestru trudnoće može predvideti rizik za neonatalnu tiroidnu disfunkciju. [49]

Teško je postići konsenzus o značaju TRAb u pogledu predviđanja recidiva i remisije GB. Do sada sprovedene studije, razlikovale su se među sobom, kako po vrsti korišćene metodologije TRAb esaja, tako i po dizajnu studije TRAb esaja. Neke su bile retrospektivne, neke prospektivne. Takođe su se razlikovale i u pogledu vremena tokom bolesti kada se testirao TRAb. Osim toga, populaciona genetika i jodni status, s obzirom na ra-

zličita geografska područja gde su sprovedene studije, mogli su da utiču na rezultate studija. [23]

U istraživanju Kapelija, kod 216 uzastopnih pacijenata sa novodijagnostikovanom GB, započeta je medikamentna tirosupresivna terapija, koja je ukidana po postizanju eutiroidnog stanja, a nivo TRAb je praćen u šestomesečnim intervalima tokom perioda praćenja do 120 meseci. Titar TRAb na početku bolesti jednak, ili veći od 46.5 IU/L, nađen je kod pacijenata koji nisu postigli dugoročnu remisiju, sa senzitivnošću od 52% i specifičnošću od 78%. Takođe, stopa pada nivoa TRAb nakon 6 meseci terapije i u vreme ukidanja terapije, bila je korisna za predviđanje konačnog ishoda. Pad nivoa TRAb manji od 52.3% nakon 6 meseci terapije, ili njegov porast, nađen je kod pacijenata koji nisu ušli u remisiju, sa senzitivnošću 55% i specifičnošću 79.1%. Autori zaključuju da je najbolji prediktor dugotrajne remisije prisustvo najmanje jednog od dva parametra procenjenih nakon 6 meseci terapije, nivo TRAb i/ili procenat pada nivoa TRAb, sa senzitivnošću od 63% i specifičnošću od 88%. [20]

U studiji Jonasa i saradnika, kod 37 pacijenata lečenih 12 meseci tiamazolom, 1, 3, 6, 9 i 12 meseci od započinjanja terapije, praćeni su klinički i biohemijski parametri tiroidnog statusa. Nakon prekida terapije, pacijenti su praćeni oko 27 meseci. Od ukupnog broja pacijenata, 32% imalo je recidiv hipertiroidizma, prosečno oko 8 meseci po prekidu terapije. Primećeno je da su pacijenti sa TRAb preko 14 IU/L, nakon 3 meseca terapije, i preko 8 IU/L, nakon 6 meseci terapije, češće imali recidiv, nego oni sa nižim TRAb, sa senzitivnošću 50% i specifičnošću 92% i 96% redom. Autori zaključuju da nivo TRAb u ranoj fazi tirosupresivne terapije može biti koristan u izboru odgovarajuće terapije za GB i raniju odluku o radikalnijem lečenju, radiojodnom, ili operativnom. [32]

Četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata u istraživanju Kvebeka i saradnika. Stopa recidiva procenjena je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Tokom perioda praćenja, 49% pacijenata razvilo je recidiv bolesti. Prosečan nivo TRAb na kraju terapije u grupi pacijenata sa recidivom, bio je značajno viši nego kod grupe u remisiji. Korišćenjem granične vrednosti od 1.5 IU/L, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost je bila niska, 49% i 54% redom (specifičnost 14%), ali korišćenjem granične vrednosti od 10 IU/L, poboljšana je pozitivna prediktivna vrednost na 83% i negativna prediktivna vrednost na 62% (specifičnost 92%). Ostali faktori, starost, pol,

volumen tiroidee, pušenje i prisustvo oftalmopatije, nisu imali uticaj na stopu recidiva. [25]

TRAb perzistira u krvi kod većine pacijenata sa GB nakon 18 meseci od završetka medikamentne tirosupresivne terapije. I učestalost recidiva, kao i vreme do pojave recidiva hipertiroidizma, je u bliskoj korelaciji sa nivoom TRAb na kraju terapije. Podaci pokazuju da TRAb zadržava stimulantnu aktivnost kod većine pacijenata nakon celog ciklusa medikamentne terapije. Međutim, verovatno je da se potencijal ovih antitela i/ili odgovor tiroidee na njihovu stimulantnu aktivnost menja tokom medikamentne terapije, na šta ukazuje razlika u nivou TRAb između lečenih pacijenata u remisiji i kontrolne grupe eutiroidnih. [50]

U našem ranijem istraživanju, gde je praćen broj recidiva i trajanje remisije kod medikamentno lečenih pacijenata sa GB, nalazimo da je trajanje remisije duže, a broj recidiva manji, kod pacijenata sa nižim početnim nivoom TRAb, i nižim nivoom TRAb na ukidanju terapije. Početni nivo TRAb preko 5 IU/L, daje 18% veću šansu za remisiju kraću od 6 meseci. Nivo TRAb na ukidanju terapije preko 15 IU/L, davao je 36% veću šansu za remisiju kraću od 6 meseci. [51,52,53,54]

Međutim u studiji na 129 pacijenata, nađena je pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost za predikciju recidiva od samo 55% i 62% redom, kada se koristi granična vrednost od 1.5 IU/ml za TRAb. Autori zaključuju da, i pored visoke dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti *TRAK human* eseja, nije poboljšana njegova prediktivna vrednost za recidiv hipertiroidizma, kada se merenje izvrši na kraju medikamentne tirosupresivne terapije. [55]

U istraživanju autora iz Berna, koje je obuhvatalo 94 pacijenta sa prvom epizodom GB i koji su lečeni sa MTT, urađena je logistička regresiona analiza u cilju utvrđivanja prediktivnih faktora za nastupanje remisije i nastanak recidiva bolesti. Utvrđeni su klinički i biohemijski parametri na početku bolesti, a stopa recidiva je bila u obrnutoj korelaciji sa trajanjem MTT. Međutim, nije primećena nikakva korelacija između veličine strume na početku bolesti, nivoa TRAb na početku bolesti, kao i nivoa TRAb na ukidanju terapije sa stopom remisije, odnosno recidiva. [26] U tabeli 2. dat je prikaz značajnijih studija koje su ispitivale kliničku vrednost TRAb u predviđanju ishoda GB. Može se uočiti relativno niska pozitivna prediktivna vrednost za niske granične vrednosti TRAb koja raste ukoliko se uzima viša granična vrednost TRAb, obično preko 10 IU/L.

S obzirom na rezultate dosadašnjih istraživanja, primena TRAb u predviđanju remisije

i relapsa GB još uvek nije prihvaćena kao korisna metoda. [23]

ZAKLJUČAK

Utvrđivanje mogućih kliničkih i biokemijskih parametara tiroidnog statusa pacijenata sa GB, na osnovu kojih se može predvideti ishod medikamentne tirosupresivne terapije, značajno je zbog mogućnosti da se, shodno njihovom nalazu, pravovremeno izabere neki od drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje.

Rezultati većine istraživanja pokazuju da svaki pojedinačni parametar tiroidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih

parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT.

Pol, starost i pozitivna porodična anamneza, nivo tiroidnih hormona na početku bolesti, prisustvo i veličina strume i prisustvo tiroidne oftalmopatije prema rezultatima većine istraživanja, nisu prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije.

Perzistentno suprimiran nivo TSH tokom medikamentne tirosupresivne terapije predstavlja nepovoljan prognostički faktor.

I pored nepostojanja jasnog konsenzusa o primeni TRAb u predviđanju ishoda MTT, perzistentno povišen nivo TRAb tokom medikamentne tirosupresivne terapije mogao bi biti kasniji prediktivni faktor za nepovoljan ishod medikamentne tirosupresivne terapije i može imati klinički značaj ranijeg donošenja odluke o promeni vrste terapije.

Tabela 2. Neke od studija koje ispituju kliničku vrednost TRAb u predviđanju ishoda GB.

Autor (godina, ref.)	Esej (broj pacijenata)	Dizajn studije	Granična vrednost TRAb	% Recidiva	PPV (%)
Zimmermanni-Belsing et al. (2002, x)	TBII (129)	TRAb na početku GB (122) i na ukidanju terapije (129): medijana praćenja 18 meseci	1.5 U/L	45	49
Quadbeck et al. (2005, x)	TBII (96)	TRAb 4 nedelja nakon ukidanja terapije: praćenje 2 godine	1.5 U/L 10 U/L	49	49 83
Quadbeck et al. (2005, x)	Bioesej (96)	Kao gore	1.5 U/L		49 TSAb - 51
Schott et al. (2007, x)	TBII (131)	TRAb 4.3 meseca nakon dijagnoze GB	>2 i <6 U/L	71.8	66.7-90
Cappelli et al. (2007, x)	TBII (216)	TRAb na početku bolesti i svakih 6 meseci tokom 120 meseci	>46.5 U/L na početku bolesti ili >30.7 U/L na 6 meseci	67.1	52
Massart et al. (2009, x)	TBII (128)	TRAb nakon 18 meseci terapije: 3 godine praćenja	0.94-3.2 IU/L	48	53-66

LITERATURA

- Trbojević B. Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
- Brent GA. Grave's disease. N Engl J Med. 2008;358:2594-2605
- Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Grave's disease. Trends Endocrinol. Metab 2005;16:243-248
- Paunković N. i Paunković J. Autoimuna tireoidna stimulacija u hipertireozu. Megatrend, Beograd, 1997.
- Lepšanović L, Teodor K, Manojlović D i ost. Štitasta žlezda. U: Endokrinologija. Teodor K. Ed. 59-99. Savremena administracija Beograd. Beograd, 1996.
- Furszyfer J, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR: Graves' disease in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1967. Mayo Clin Proc 1970; 45:636.
- Tunbridge WMG, Evered DE, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley-Evans J, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. Clin Endocrinol 1977; 7:481-5.
- Vanderpump MPJ et al: Incidence of thyroid disorders in the community based on a twenty year follow-up of the Wickham survey population. Clinical Endocrinol 1995;43:55-68.
- Leslie J, DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Last Updated: November 1; 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis/>

10. Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Klinicke manifestacije tirotoksikozе - pregled literature. *Timocki medicinski glasnik* 2007; 32 (2-3):117-123
11. Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S. i ostali, za radnu grupu za izradu vodiča. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. 2011.
12. Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.*2007;48:379-89.
13. Stalberg P, Svensson A, Heissman O, Akerstrom G, Hellman P. Surgical treatment of Grave's disease: Evidence-based approach. *World J Surg* 2008;32:1269-77
14. David S. Cooper and Scott A. Rivkees. Putting Propylthiouracil in Perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):1881-1882.
15. Solomon B, Glineor D, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves- disease *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1518
16. Leslie J. DeGroot, M.D. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease Last Updated: February 13, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/>
17. White WH: On prognosis of secondary symptoms of exophthalmic goiter. *Br Med J* 1986; 2:151-159.
18. Glineor D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001;144(5):475-83
19. Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991;25:319-23
20. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, A gosti B, Delbarba A, Pirola I, Martino ED, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007;54:713-720
21. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 2013; 43:230.
22. Mario Rotondi, Luca Chiovato. Vitamin D deficiency in patients with Graves' disease: probably something more than a casual association. *Endocrine* 2013;43:3-5.
23. Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrothrophinreceptor antibody assays in Graves disease. *Jour Thyroid Res.* 2012;2012: 1-8.
24. Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin.* 2002;54(4):307-10.
25. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE; Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid.* 2005;15(9):1047-54.
26. Wille T, Muleler B, North D, Burgi U, Diem P. Long-term follow up after antithyroid drug treatment in Graves disease. *Praxis (Bern 1994)* 2006;19:95(29-30):1121-7.
27. Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Michael C, et al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1038-1042.
28. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guittney MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3817-26.
29. Balasz CS, Leovey A, Szabo M, Bako G: Stimulating effect of triiodothyronine on cell mediated immunity. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17: 19.
30. Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: *Thyroid disease manager*. Last Revised 20 December 2008. [http://www. Thyroidmanager.org](http://www.Thyroidmanager.org)
31. Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):551-7.
32. Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, Nauman J. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs. *Endokrynol Pol.* 2006;57(6):596-604.
33. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Akdemir N, Erdoganmus B, Buyukkaya R. Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clin Invest Med.* 2009;32(3):199-205.
34. Kabadi UM, Premachandra BN. Serum thyrotropin in Graves' disease: a more reliable index of circulating thyroid-stimulating immunoglobulin level than thyroid function? *Endocr Pract.* 2007;13(6):615-9.
35. Soveid M, Shaabani A, Ghaedi GH. H, Jafari SM. and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. *Iran J Med Sci* 2003; 28(3): 106-110.
36. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid.* 2002;12(10):849-53.
37. Bojarska-Szmygin A, Janicki K, Pietura R, Janicka L. The usefulness of thyroid size and TSH receptor antibody (TRAb) determinations in predicting the effectiveness of tiamazole and I-131 treatment for Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2003;58(1):242-7.
38. Saleh A, Cohnen M, Fürst G, Mödder U, Feldkamp J. Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: value of color Doppler sonography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(9):510-3.
39. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:763-769.
40. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; 17:223-227.
41. Gerenova J, Ivanova B, Boeva S. Prediction of recurrence in Graves' disease treated with methimazole therapy by thyroid hypoechogenicity, size, TRAb and TSH tests. *Hell J Nucl Med* 2000; 3:163-167.
42. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Fujiwara-Ueda M, Hiura Y, Nishizawa Y. Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother* 2007;61:472-478.
43. Markovic V, Eterovic D. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3547-52.
44. Eckstein AK, Lax H, Losch C, Glowacka D, Plicht M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG. Patient with severe Graves ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf);* 2007; 67(4):607-12.
45. Latif R, Morashed SA, Zaidi M, Davies TF. The Thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibody-

- ies an multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:319-341.
46. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009;9:113-116.
47. Morshed SA, Latif R, Davis TF. Characterization of thyrotropin receptor antibody-induced signaling cascades. *Endocrinology* 2009; 150:519-529.
48. Ratanachaiyavong S, McGregor AM. Immunosuppressive effects of antithyroid drugs. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:449-66
49. Matthews DC, Syed AA. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):213-6.
50. Carella C, M azzioiti G, S orvillo F, P iscopo M, C ioffi M, P illa P, N ersita R, Iorio S , Amato G , Braverman LE , Roti E . Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves ' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period . *Thyroid* 2006 ;16 : 295 – 302
51. Aleksić A, Aleksić Z, Stojanović M. TSH receptor antibodies for confirming the diagnosis and prediction of remission duration, in newly diagnosed Graves' disease patients. *Hell J Nucl Med* 2009;12(2):146-50.
52. Aleksić A, Aleksić Z, Mitov V, Jović M. Utvrđivanje pouzdanost pozitivnog i negativnog nalaza TRAb u krvi za dijagnozu autoimunskog hipertiroidizma. *Medicinski časopis* 2008; (1):23-29
53. Aleksić A, Aleksić Z, Mitov V, Jović M. Procena znacaja nivoa TSH receptorskih antitela za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva Graves-ove bolesti. *Medicinski časopis* 2007; (2):7-18
54. Aleksić A, Aleksić Ž. Ispitivanje tiroidne građe i funkcije. *Timočki medicinski glasnik*, 2004; 29 (3): 175-90.
55. Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):173-7.