

MEDICINSKI CENTAR »ZAJEČAR« U ZAJEČARU, RADIOIZOTOPSKA
LABORATORIJA

Šef: dr Nebojša Paunković

PRILOG IZUČAVANJU FUNKCIONOG STANJA ŠTITASTE ŽLEZDE POSLE LEČENJA HIPERTIREOZE RADIOAKTIVNIM JODOM

Nebojša Paunković, Olga Pavlović

Štitasta žlezda posle lečenja radioaktivnim jodom može da pokaže neke funkcione osobitosti: povećanu akumulaciju I-131, ubrzan intratireoidni promet radiojoda, sniženu koncentraciju tiroksina u serumu, nedovoljan porast tireoidne fiksacije I-131 posle stimulacije egzogenim tireotropinom itd (9,12). Testovi koji procenjuju akumulaciju i promet jodida (fiksacija I-131, PBI-131 test) u ovom stanju štitaste žlezde pokazuju nenormalne vrednosti usled smanjenog jodidnog prostora u žlezdi, što je posledica terapijske doze aplikovanog radionuklida. Nepostojanje porasta tireoidne akumulacije radiojoda u jednog dela ovih bolesnika nakon stimulacije egzogenim tireotropinom, posledica je tzv. »smanjene tireoidne rezerve« (8). Do ovog stanja dolazi usled smanjenja kvantuma tireoidnog tkiva terapijskom zračnom dozom, što ima za posledicu smanjenu sintezu i sekreciju tireoidnih hormona. Usled tog poremećaja adenohipofiza pojačano luči svoj tireostimulantni hormon (TSH), pod čijom se sada hiperstimulacijom uravnotežava hipofizo-tireoidni kibernetski mehanizam, održava eutireoidno stanje uz relativno normalne koncentracije tireoidnih hormona (7,8,9). Medjutim, ovako hiperstimulisana žlezda ne reaguje ako se u cilju testiranja stimulira egzogenim TSH, pa se taj test tumači kao negativan (7).

Brojna istraživanja poslednjih godina ukazuju da pojam smanjene »tireoidne rezerve« ne predstavlja samo jedan konsekutivni sindrom (2,6,11,13). Većina bolesnika u kojih je testiranjem tireoidne funkcije dokazan ovaj poremećaj, vremenom postaje hipotireoidna, pa se u njih govori o »prekliničkoj«, »subkliničkoj«, »latentnoj« itd. hipotireozi (2,3,13). Zato su od posebnog značaja pokušaji da se u bolesnika lečenih radiojodom detektuje početna insuficijencija tireoidne sekrecije (5,9).

Za ispitivanje tireoidne funkcije u posleterapijskom periodu primenjuje se više različitih testova: stimulacija egzogenim TSH (7), određivanje koncentracije endogenog TSH (13), stimulacija hipofize i štitnjače »thyrotropin-releasing hormonom« (1,3). U toku ovih testova ispituje se više parametara: kretanje tireoidne akumulacije I-131 i koncentracije tireoidnih hormona u toku TSH testa (11); kretanje endogenog TSH (1) i koncentracije trijodotironina (11) u toku TRH testa itd. Upotrebljavaju se brojne modifikacije ovih testova, počev od različitog vremena testiranja, različitih doza stimulatornih agenasa, različite evaluacije mernih parametara itd (1,3,4,7,11,13).

U toku poslednjih godina i mi se bavimo testiranjem funkcione tireoidne rezerve bolesnika lečenih od hipertireoze radioaktivnim jodom. Standardizaciju testova i mernih parametara, rezultata ispitivanja kontrolnih grupa eutireoidnih osoba i druge podatke objavili smo ranije (10). U ovom saopštenju prikazujemo uporedne vrednosti testova u jedne grupe bolesnika lečenih radiojodom, prikazujemo korelacije pojedinih parametara itd., sa ciljem odabiranja

najjednostavnijih metoda za dokazivanje smanjene tireoidne rezerve, radi dijagnostičkog pristupa problemu »prekliničke hipotireoze«.

ISPITANI BOLESNICI I METOD RADA

Ukupno je ispitano 40 bolesnika lečenih od raznih vidova hipertireoze radioaktivnim jodom (difuzna toksična struma 15, toksični adenom 18 i toksična polinodozna struma 7 bolesnika). Od vremena terapijske aplikacije radiojoda do trenutka testiranja prošlo je 6 meseci do 7 godina. U razmatranje nisu uzeti bolesnici sa manifestnom hipotireozom niti oni sa izrazitom hipertireozom. Uglavnom su ispitivani bolesnici u kojih je klinička slika i koncentracija tireoidnih hormona odgovarala eutireoidnom statusu.

U testiranju »tireoidne rezerve« primenjena je sledeća metodologija:

Test stimulacije egzogenim tireotropinom (TSH test)

Korišćen je bovini tireotropni hormon (Ambinon Organon), u dozi od 10 I.J. u toku dva uzastopna dana. Vrednovan je porast 24-časovne tireoidne fiksacije I-131 posle druge stimulative doze, a ako je preko 35% u odnosu na vrednost pre stimulacije, test je kvalifikovan kao pozitivan. Test je kvalifikovan kao negativan ako je porast bio manji a tireoidna fiksacija I-131 pre stimulacije bila normalna ili niža. Ako je fiksacija I-131 pre stimulacije bila visoka, stimulacija često nije mogla da se postigne za preko 35%, pa je test kvalifikovan kao »nejasan« i nije uziman u razmatranje (10).

Test stimulacije »thyrotropin-releasing hormonom« (TRH test)

Test je izvodjen aplikacijom 200 mcg sintetskog TRH (Relefact Hoechst), uz praćenje porasta koncentracije endogenog TSH posle 30 min. Test je računat kao normalan ako je postignut porast TSH između 3 i 30 mcU/ml; ispod 3 test je kvalifikovan kao negativan, a iznad 30 mcU/ml kao visok. Standardizacija testa objavljena je ranije.

Odredjivanje koncentracije endogenog TSH

Primenjen je radioimunološki postupak po Odell-u, korišćenjem gotovih kompleta reagensa firme Hoechst. Normalne vrednosti naše kontrolne grupe eutireoidnih su od 0,8 do 14 mcU/ml (srednja vrednost sa dve standard devijacije).

Funkcioni tireoidni status bolesnika pre ispitivanja cenjen je klinički i odredjivanjem koncentracije oba tireoidna hormona. Korišćen je radioimunološki metod uz upotrebu reagensa firme Byk-Mallinckrodt. Normalne vrednosti tiroksina su od 5 do 12 mcg% a trijodotironina od 80 do 100 ng%.

REZULTATI

Na tabelama su prikazani rezultati pomenutih testova.

Tabela 1 UPOREDNI REZULTATI TRH I TSH TESTA

TRH test:	NORMALAN	NEGATIVAN	VISOK	SVEGA
Broj:	23	10	7	40
TSH test:	nor. neg. nejas.	nor. neg. nejas.	nor. neg. nejas.	nor. neg. nejas.
Broj:	18 3 2	3 1 6	1 6 0	22 10 8

Zbog neslaganja dela rezultata ova dva stimulative testa posebno smo analizirali grupe bolesnika formirane na bazi TRH testa. Na tabelama su prikazani rezultati TSH testa i koncentracije tireoidnih hormona u grupama odredjenim ispitivanjem TRH testom.

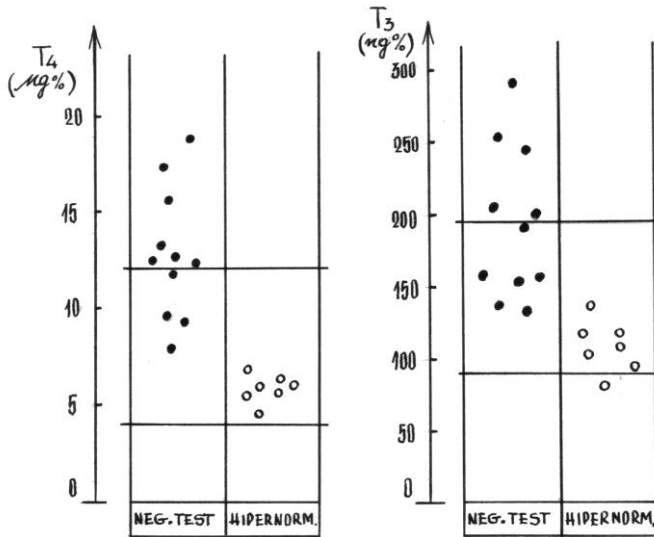
Tabela 2 REZULTATI TSH TESTA I TIREOIDNIH HORMONA U OSOBA SA NORMALNIM TRH TESTOM (23 BOLESNIKA)

TSH test	NORMALAN	NEGATIVAN	NEJASAN
Broj	18	3	2
Tiroksin (T ₄)	normalan (18)	normalan (3)	normalan (2)
Trijodot.(T ₃)	normalan (18)	normalan (3)	normalan (2)

Tabela 3 REZULTATI TSH TESTA I TIREOIDNIH HORMONA U OSOBA SA NEGATIVNIM TRH TESTOM (10 BOLESNIKA)

TSH test	NORMALAN	NEGATIVAN	NEJASAN
Broj	3	1	6
	T ₄ i T ₃ norm.(2)	T ₄ poviš.(1)	T ₄ i T ₃ poviš.(3)
	T ₄ i T ₃ poviš.(1)	T ₃ norm.(1)	T ₄ poviš.(2),T ₃ poviš.(1)

Pojedinačne vrednosti tiroksina i trijodotironina u bolesnika sa negativnim i hipernormalnim TRH testom prikazane su na grafikonu 1.

GRAF. 1 BAZALNE VREDNOSTI T₄ I T₃ / NEGATIV. I HIPERNORM. TRH TEST/**Tabela 4** REZULTATI TSH TESTA, TIREOIDNIH HORMONA I TIREOTROPINA U OSOBA SA VISOKIM TRH TESTOM (7 BOLESNIKA)

TSH test	NORMALAN	NEGATIVAN	
Broj	1	6	
	T ₄ i T ₃ norm.(1)	T ₄ norm.(1)	ostali donja granica
	TSH norm. (1)	TSH norm.(1)	ostali poviš. i granični

Dalje su analizirani podaci dobijeni TSH testom. Grupa od 22 bolesnika sa normalnim TSH testom može da se sagleda iz predhodnih tabela. Grupa sa »nejasnim« testom (8 bolesnika) u suštini predstavlja bolesnike sa »graničnom« hipertireozom te nije interesantna sa aspekta detektovanja smanjene tireoidne rezerve. Zato je detaljnije analizirana grupa u kojoj je TSH test bio negativan.

Tabela 5 REZULTATI KONCENTRACIJE TSH I REZULTATI TRH TESTA U OSOBA SA NEGATIVNIM TSH TESTOM (10 BOLESNIKA)

Koncentracija TSH	NORMALNA	POVIŠENA
Broj	6	4
TRH test	NORMALAN	NEGATIVAN VISOK
Broj	3	1 6

Koncentracija endogenog tireotropina (TSH) određivana je u svih bolesnika. U tri bolesnika bila je povišena (23, 43 i 49 mcU/ml) a u druga dva bila je na gornjoj granici naših normalnih vrednosti (13,2 i 14,5 mcU/ml). Svih 5 navedenih bolesnika imalo je negativan TSH test i visok odgovor na stimulaciju sa TRH. Maksimalni porast koncentracije TSH u toku TRH testa bio je u skladu sa bazalnim koncentracijama. Koeficijent korelacije za ova dva parametra bio je visok ($r = 0,83$) i statistički visoko značajan ($p < 0,001$).

I pored navedenih podataka iz literature o esencijalnoj važnosti trijodotironina za hipofizotireoidnu osovину, i na koncentraciju endogenog TSH (11), korelacija između ova dva parametra nije bila statistički značajna ($r = -0,26$; $p > 0,05$). Medjutim koncentracija tiroksina u boljoj je bila korelaciji sa koncentracijom TSH ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

DISKUSIJA

Radioaktivni jod je efikasan i relativno bezbedan terapijski agens u tretmanu hipertireoze. Jedina realna »komplikacija« ovog vida lečenja je pojava postiradijacione hipotireoze, koja može da nastane i više godina od aplikacije radiojoda i čiji mehanizam nije sasvim jasan. Ipak, mogućnost primene jednostavne hormonske supstitucije ovog jatrogenog hipotireoidnog stanja i ovaj neželjeni efekat terapije znatno ublažava. Da bi supstituciona terapija ovog stanja bila adekvatna neophodno je razviti kliničke i laboratorijske metode za detekciju postiradijacione hipotireoze u što ranijoj, po mogućstvu »prekliničkoj« fazi.

Za detekciju prekliničke hipotireoze opisano je više metoda: testiranje tireoidne rezerve stimulacionim TSH testom; dokazivanje antitireoidnih antitela; praćenje koncentracije endogenog TSH i tireoidnih hormona; izučavanje koncentracije lipoproteina u serumu, itd (2,6,7,8,13).

Mi smo pokušali da bolesnike koje smo klinički kontinuirano kontrolisali ispitamo i preporučimo što jednostavniju metodologiju za testiranje »tireoidne rezerve« sa ciljem potvrđivanja pretpostavke i postojanju »prekliničke« hipotireoze u dela bolesnika lečenih radiojodom (10).

Posle predhodnog standardizovanja ispitivanja (10), izvršili smo testiranje 40 bolesnika primenom sledećih metoda: stimulacijom »thyrotropin-releasing hormonom«, stimulacijom egzogenim tireotropinom i određivanjem koncentracije endogenog TSH.

TRH test je u 23 bolesnika bio normalan, u 10 negativan (što se vidja kod hipertireoze) i u 7 visok, što odgovara hipotireozu, manifestnoj ili latentnoj. Stimulacija egzogenim TSH izvedena u istih bolesnika nije se u potpunosti slagala sa podacima dobijenim TRH testom, pa smo

izvršili evaluaciju oba testa procenivanjem koncentracije oba tireoidna hormona u svih bolesnika (tabele 2,3 i 4). Svi bolesnici sa normalnim TRH testom imaju i normalne koncentracije tireoidnih hormona (tabela 2), što je potvrdilo naš klinički utisak o eutireoidnom stanju tih osoba. Medjutim, od njih 23 samo je u 18 stimulacija egzogenim tireotropinom (TSH test) dala normalne podatke. U ostalih 5, nalaz ovog testa bio je neodgovarajući, tj. »lažno negativan« (3 bolesnika) ili nejasan (2 bolesnika).

U 10 bolesnika u kojih je TRH test bio negativan, što je karakteristika hipertireoidnog stanja, koncentracija tireoidnih hormona (oba ili jednog) bila je blago povišena kod 8, što je u saglasnosti sa njihovim verovatno još uvek hipertireoidnim stanjem (grafikon 1). I stimulatorni TSH test je u 6 od ovih 8 bio »nejasan«, tj. postignuta je nedovoljna stimulacija već predhodno povišenih tireoidnih fikacija I-131, što takodje odgovara hipertireozu. U 2 bolesnika iz ove grupe TRH test je negativan i pored sasvim normalnih vrednosti tireoidnih hormona. U obe ove bolesnice je bilo prošlo oko godinu dana od primene radiojoda, i obe su klinički delovale eutireoidno. U jedne od njih tri meseca nakon ovog ispitivanja došlo je do pogoršanja hipertireoze. U druge je 6 meseci iza testiranja obnovljen TRH test, ponovo je bio negativan, dok je koncentracija trijodotironina bila na gornjoj granici normalnih vrednosti, uz klinički utisak blagog hipermetabolizma. Moglo bi se prihvatiti mišljenje da je u obe ove bolesnice TRH test »najavio« stanje kasnijeg recidiva hipertireoze.

Od 7 bolesnika sa visokim, hipernormalnim TRH testom, u 6 je na postojanje smanjene tireoidne rezerve ukazivala i povišena ili granično visoka koncentracija TSH, negativan TSH test i statistički niža, mada još uvek u eutireoidnom opsegu, koncentracija oba tireoidna hormona. Jedan bolesnik iz ove grupe ipak je imao normalne koncentracije sva tri određena hormona i pozitivan TSH test.

Rezimirajući diskusiju o komparaciji TSH i TRH testa, možemo da istaknemo sledeće: TRH test je znatno precizniji za procenu tireoidne rezerve. Od 40 testiranih bolesnika, najviše u tri može da se smatra neadekvatnim, mada dalje praćenje ovih bolesnika ukazuje da je verovatno i u njih imao odgovarajući značaj.

S druge strane TSH test je bar u 7 bolesnika neadekvatan (nije normalan u 5 sigurno eutireoidnih, neadekvatno normalan ili negativan u 2 hipertireoidna). Pored toga nije primenjiv u bolesnika sa već povišenom tireoidnom fikacijom I-131, jer daje »nejasan« odgovor. Doduše, ako se primenjuje sa ciljem dokazivanja »smanjene tireoidne rezerve« i ne treba ga primenjivati u bolesnika sa povišenom akumulacijom radiojoda. Sem navedenog, TSH test ima i nedostatke: trajanje najmanje 5 dana, može da bude potencijalno opasan izazivajući jatrogeno (mada tranzitorno) hipertireoidno stanje, i najzad može biti i realno opasan pa čak i da završi letalno usled pojave anafilaktičkog šoka.

Nasuprot tome TRH test ima mnoge prednosti: test je jednostavan (dve venepunkcije), kratak (30 min), pouzdan (samo tri neadekvatna rezultata od 40), bezbedan (sintetski hormon) i bez kontraindikacija (ne unosi se radioaktivnost u organizam, tj nije praćen testom fiksacije radiojoda).

Koncentracija endogenog TSH, ako je povišena, veoma je pouzdan parametar »smanjene tireoidne rezerve« (13). Teoretski, po ustaljenim shvatanjima (7,8) i u osoba sa negativnim TSH testom trebalo bi očekivati povišenu koncentraciju TSH. Medjutim, od naših 10 bolesnika sa negativnim TSH testom, 5 je imao normalne vrednosti TSH. Stimulacijom sekrecije TSH pomoću »thyrotropin-releasing hormona« mogu da se detektuju i oni bolesnici koji imaju normalnu »bazalnu« koncentraciju TSH, ali je ona labilno uravnotežena mehanizmom povratne sprege, pa dolazi do izrazitog povišenja koncentracije pod uticajem TRH. Ipak, u proseku visina odgovora sekrecije TSH u toku TRH testa pokazuje dobru linearnu korelaciju sa bazalnom vrednošću ovog hormona (grafikon 2).

Mada je često saopštavano da na visinu koncentracije TSH u serumu pretežno utiče koncentracija trijodotironina (11,12), rezultati ovog ispitivanja, kao ni naših ranijih (10), ne odgovaraju tim zapažanjima. Nasuprot tome postoji određena korelacija između koncentracija TSH i tiroksina.

ZAKLJUČAK

Prikazali smo postupak za testiranje »tireoidne rezerve« bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom. Pošto rad ima pretežno metodološki karakter, smatramo da i zaključci treba da budu iz tog domena:

za testiranje tireoidne rezerve sa ciljem dokazivanja sindroma »smanjene tireoidne rezerve« u praktične svrhe dovoljno je izvesti sledeća ispitivanja: određivanje »bazalnih« koncentracija tireoidnih hormona i TSH i izvođenje testa sa 200 mcg sintetskog TRH uz praćenje porasta koncentracije endogenog tireotropina posle 30 min;

stimulaciju egzogenim TSH u ove svrhe ne treba rutinski izvoditi zbog opisanih nedostataka; koncentracija endogenog TSH u određenoj je korelaciji sa koncentracijom ukupnog tiroksina u serumu, dok je korelacija sa koncentracijom trijodotironina neznčajna. Porast koncentracije TSH u toku TRH testa u korelaciji je sa bazalnim vrednostima TSH.

LITERATURA

- 1 Dannies P.S., Tashjian Jr. Israel J.Med.Sci 10:1762, 1974.
- 2 Evered D.C., Hall R. Lancet 2:963-964, 1973.
- 3 Evered D.C., Ormston B.J., et al. Israel J.Med.Sci 11:1862, 1975.
- 4 Fowler P.B.S., Swale H., Banim S. Lancet 6:801, 1973.
- 5 Goldsmith R.E. Mayo Clin.Proc. 74:953-961, 1972.
- 6 Gordin A., Wagar G., Hernberg C.A. Acta med.scand. 194:355, 1973.
- 7 Hobbs J.R., Bayliss R., MacLagan N.F. Lancet 1:8-13, 1963.
- 8 Jefferies W., et al. J.Clin.Endocrinol.Metab 16:1438, 1956.
- 9 Labhart A. Klinik der Inneren Sekretion, Berlin, 1971.
- 10 Paunković N. Doktorska disertacija, Beograd, 1977.
- 11 Shenkman L., et al. J.Clin.Endocrinol.Metab 36:1074, 1973.
- 12 Sterling K. Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, Cleveland, 1975.
- 13 Toft A.D., et al. Lancet 22:1284, 1974.

Timoč.med.glas. 4:9-16, 1977.