

MEDICINSKI CENTAR »ZAJEČAR« U ZAJEČARU, SLUŽBA ZA NUKLEARNU
MEDICINU

SINDROM SMANJENE TIREOIDNE REZERVE POSLE LEČENJA HIPERTIREOZE RADIOAKTIVNIM JODOM

Paunković N., O. Pavlović i R. Paunović

Smanjena tireoidna rezerva je označena kao »stanje u kome je preostalo tkivo tireoideje sposobno da održava normalan prijem jodida i nivo PBI u serumu, jer to izvršava pod maksimalnom endogenom stimulacijom TSH, dok je nesposobno da odgovori na dodatnu stimulaciju« (Jefferies et al. 1956). Ovo stanje ograničene tireoidne funkcije zapaženo je u dela bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom ili obostranom subtotalnom tireoidektomijom, od autoimunog tireoiditisa ili retko u bolesnika sa difuznom ili nodoznom strumom (Jefferies et al. 1956, Hobbs et al. 1963, Fowler et al. 1970, Toft et al. 1970).

Procena da li neki bolesnik ima smanjenu ili očuvanu tireoidnu rezervu donošena je na bazi praćenja porasta tireoidne akumulacije radiojoda i serumskog PBI posle aplikacije bovinog TSH (Jefferies et al. 1956, Hobbs et al. 1963, Querido et al. 1950). Postojanje brojnih modifikacije tzv testova stimulacije ponekad je unosilo konfuziju u detekciju ovog sindroma (Taunton et al. 1965, Evered et al. 1972).

Klinički značaj pomenutog stanja je različito tumačen. Postojala su mišljenja da se radi o prolaznoj fazi ka recidivu hipertireoze, ka hipotireozi, ili o jednom od stacionarnih stanja bez većeg kliničkog značaja (Jefferies et al. 1956).

Novija saznanja iz tireoidne patologije i klinike donekle su izmenila ova gledišta. Sa mogućnošću češćeg određivanja endogenog TSH uočeno je da jedan broj bolesnika sa negativnim TSH testom nema povišenu koncentraciju endogenog TSH (Fowler et al. 1970; Shenkman et al. 1972; Gordin et al. 1974). S druge strane, zapaženo je da bolesnici lečeni radioaktivnim jodom, ako imaju povišenu koncentraciju TSH, češće ispoljavaju kasnu postiradijacionu hipotireozu, tj da se verovatno nalaze u stanju koje predhodi hipotireozi (Toft et al. 1974). Za taj stadijum uveden je čitav niz sinonima: subklinička (Evered et al. 1973), preklinička (Fowler et al. 1973), granična (Gordin et al. 1974) itd hipotireoza. Na taj način jedan nedovoljno definisan pojam »smanjene tireoidne rezerve« praktično je izjednačen sa kliničkim entitetom uglavnom determinisanog značaja.

Testiranje tireoidne rezerve postalo je pouzdanije uvodjenjem testa stimulacije »thyrotropin-releasing hormonom« (Evered et al. 1972; Gordin et al. 1974; Hershman et al. 1974).

Poslednjih godina i mi se bavimo ispitivanjem tireoidne rezerve bolesnika lečenih radiojodom. U ovom saopštenju prikazujemo analizu nekih testova za ispitivanje tireoidne rezerve kao i neke parametre koje smo određivali u grupi bolesnika lečenih radioaktivnim jodom.

ISPITIVANE OSOBE I METOD RADA

Radi ispitivanja tireoidne rezerve formirali smo dve grupe: jednu od 30 eutireoidnih osoba sa ili bez strume (kontrolna grupa) i drugu od 71 bolesnika lečenog od hipertireoze radioaktivnim jodom, a u toku ispitivanja uglavnom klinički eutireoidnog. Kontrolna grupa podeljena je u tri

jednake podgrupe i u njih je primenjeno sledeće testiranje: test stimulacije sa 3×10 IJ bovinog TSH (Ambinon Organon); test stimulacije sa 2×10 IJ TSH; i TRH test sa 200 mcg sintetskog TRH (Relefact Hoechst).

Kod stimulacionih TSH testova kao pozitivan odgovor računa se porast 24-časovne fiksacije I-131 za preko 35%. Kod TRH testa praćen je porast endogenog TSH. Kao normalan uziman je porast između 3 i 30 mcU/ml, meren 30 min od aplikacije stimulacione doze TRH. Ispod ovih vrednosti test je kvalifikovan kao negativan a iznad navedenog opsega kao hipernormalan (Gordin et al. 1974; Paunković 1977). Pošto između stimulacionih testova sa dve ili tri doze TSH nije bilo razlike (Paunković, 1977) u ispitivanoj skupini korišćena je kraća varijanta.

Struktura grupe bolesnika lečenih radiojodom bila je: toksična difuzna struma 24, toksična nodozna struma 13 i toksični adenom 34 bolesnika. Od aplikacije poslednje terapijske doze do testiranja prošlo je 6 meseci do 8 godina. Testirani su samo oni bolesnici koji su na osnovu koncentracije tireoidnih hormona i kliničkog utiska smatrani za eutireoidne ili granične. Koncentracija tireoidnih hormona i TSH određivana je radioimunološkim postupkom, kompletima firme Hoechst.

Verodostojnost testova stimulacije (TSH i TRH test) procenjavana je na osnovu kliničke slike, koncentracije tireoidnih hormona i tireotropina, praćenja evolucije tireoidnog statusa u toku više meseci, uz često obnavljanje testova.

REZULTATI

Rezultate testiranja tireoidne rezerve u kontrolnoj grupi objavili smo ranije (Paunković, 1977). U osoba obe grupe analizirali smo 80 stimulacionih TSH testova procenjujući njihovu verodostojnost opisanim postupkom (tabela 1).

Tabela 1. PROCENA REZULTATA TSH TESTA

odgovarajući	lažno pozitivan	lažno negativan	nepouzdan	svega
65 (81%)	1	8	6	80

Na isti način izvršili smo procenu verodostojnosti rezultata TRH testa u 88 ispitivanih osoba (tabela 2).

Tabela 2. PROCENA REZULTATA TRH TESTA

odgovarajući	lažno pozitivan	lažno negativan	nepouzdan	svega
81 (92%)	1	6	1	88

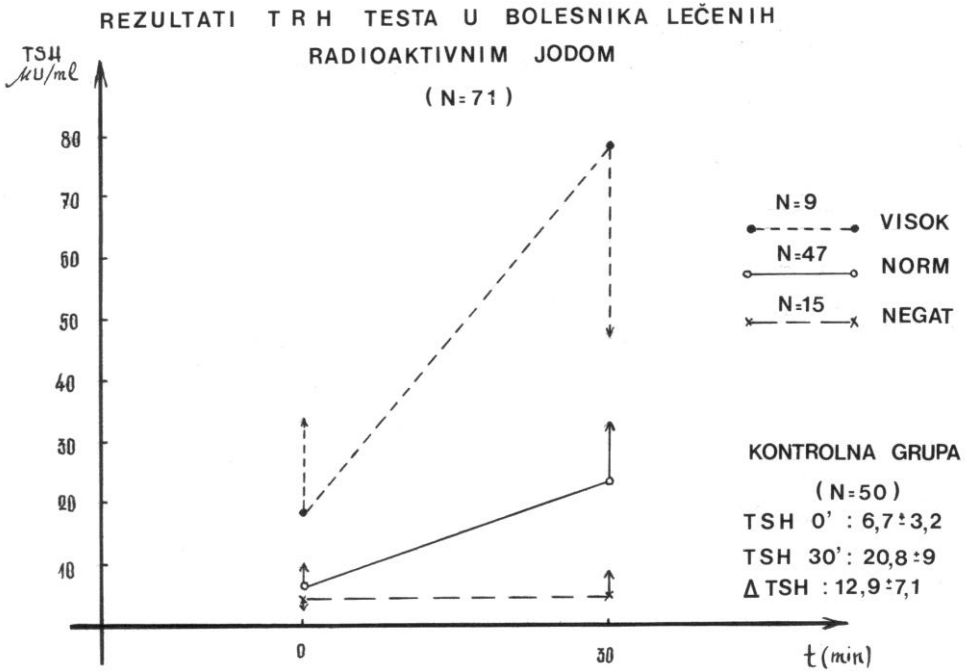
Rezultate TRH testa u grupi od 71 bolesnika lečenog radioaktivnim jodom prikazujemo na grafikonu 1.

U grupi ispitivanih bolesnika analizirali smo i parametre: korelaciju bazalnih koncentracija T_3 i TSH; korelaciju bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH stimulacionog testa (grafikon 2) i odnos koncentracija T_4 i T_3 (tabela 3).

U grupi od 40 klinički eutireoidnih bolesnika lečenih sa I-131, od kojih su neki imali značajno povišene vrednosti TSH, statistički nije nadjena značajna korelacija za koncentracije T_3 i TSH ($r = -0,26$; $p > 0,05$). U istih bolesnika korelacija između koncentracija T_4 i TSH je signifikantnija ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

Korelacija između bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH testa izvedenog u 28 bolesnika sa normalnim ili hipernormalnim testom visoko je značajna ($r = 0,83$; $p < 0,001$).

Graf 1.



Graf 2.

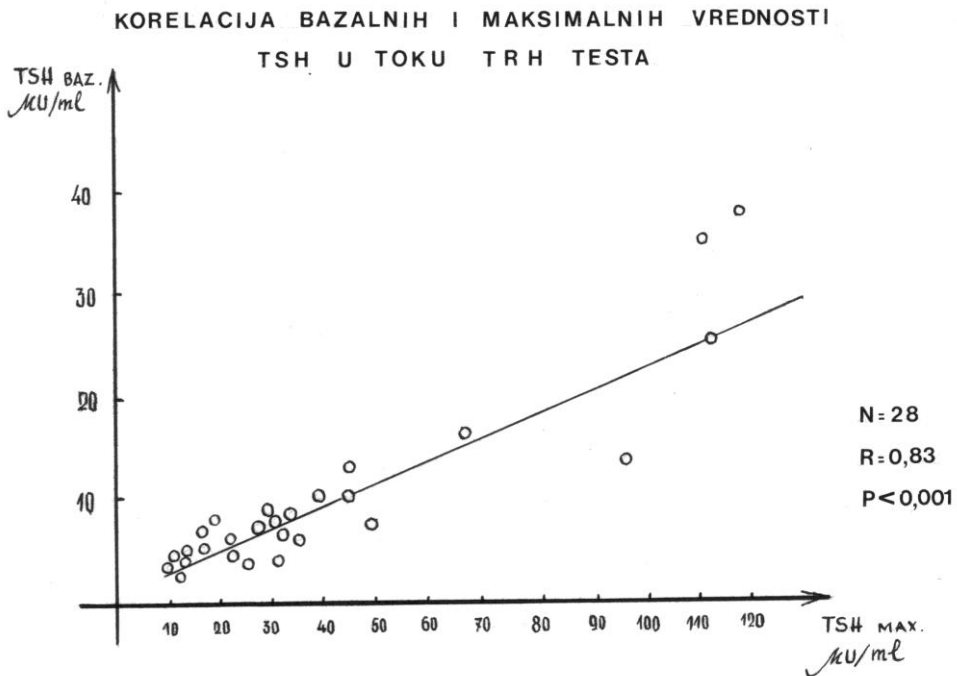


Tabela 3 T₄/T₃ ODNOS U BOLESNIKA SA NORMALNIM (28), NEGATIVNIM (15) I HIPERNORMALNIM (9) TRH TESTOM

normalan test	negativan test	hipernormalan test
T ₄ /T ₃ 69,8	T ₄ /T ₃ 57,2	T ₄ /T ₃ 73,5

Na kraju navodimo podatke o bolesnicima u kojih testiranje ukazuje na smanjenu tireoidnu rezervu (tabela 4).

Tabela 4 PODACI O BOLESNICIMA SA SMANJENOM TIREOIDNOM REZERVOM

br	Dg	Vreme od Th do test (god)	Bazalni T ₃ ng%	Bazalni T ₄ mcg%	Bazalni TSH mU/l	TSH test	TRH test
1.	M.Basedowi	6,0	90	6,0	43	negat	hipernorm
2.	M.Basedowi	1,5	90	5,4	100	negat	hipernorm
3.	M.Basedowi	1,5	130	6,5	6	Negat	hipernorm
4.	Str.nod.tox.	2,5	130	7,8	11	negat	hipernorm
5.	Str.nod.tox.	4,0	80	3,8	80	negat	hipernorm
6.	Ad.toxicum	3,0	88	4,2	100	negat	hipernorm
7.	Ad.toxicum	2,0	140	6,5	50	negat	hipernorm
8.	Ad.toxicum	1,5	105	6,8	25	negat	hipernorm
9.	Ad.toxicum	1,0	120	7,0	8	-	hipernorm
10.	Ad.toxicum	1,5	160	6,0	8	negat	hipernorm

DISKUSIJA

Smanjena tireoidna rezerva je stanje u kome su neke funkcije štitaste žlezde lako reducirane. Prema ranijim izveštajima smanjen je porast akumulacije jodida u štitnjači i PBI u serumu prilikom stimulacije egzogenim tireotropinom. Kao uzrok tog smanjenog reagovanja smatrana je pojačana stimulacija endogenim TSH (Jefferies et al. 1956; Slingerland et al. 1972). Na taj način posledica smanjene tireoidne funkcije (nedovoljno suprimirana sekrecija TSH) praktično je smatrana uzrokom negativnog TSH testa. Ovako definisan i sindrom »smanjene tireoidne rezerve« imao bi više laboratorijski nego klinički značaj.

Upoznati sa kasnijim ispitivanjima tireoidne rezerve testovima stimulacije tireotropinom, određivanjem endogenog TSH, izvođenjem TRH testa, koje smo već citirali, kao i sa prvim rezultatima određivanja koncentracije endogenog TRH u nekim tireoidnim obolenjima (Mitsuma et al. 1976), a i na osnovu naših ispitivanja, pokušaćemo da obrazložimo naše mišljenje u vezi pristupa pomenutom problemu i o njegovom kliničkom značaju.

Funkcionalni model stimulacije štitaste žlezde egzogenim tireotropinom ne izgleda nam podestan iz više razloga: ne daje dovoljan broj pouzdanih podataka (oko 80% u našem radu); kao osnovu koristi nefiziološki mehanizam (stimulacija ledirane štitnjače), a uz to nosi sa sobom i rizik pojave anafilaktičkih reakcija. Takođe nam ne izgleda pogodna ni definicija »smanjene tireoidne rezerve« (Jefferies et al. 1956).

Po našem shvatanju »smanjena tireoidna rezerva« je blaga insuficijencija tireoidne sekrecije. Koncentracije njenih hormona u serumu u tom stanju su još uvek dovoljne za održavanje eumetabolizma ali su nedovoljne za supresiju nadređenih centara. Izgleda nam logično da pretpostavimo da evolucija ka hipotireozii posle lečenja radiojodom prolazi kroz sledeće

»faze«: prvu, u kojoj su koncentracije tireoidnih hormona u serumu dovoljne za eumetabolizam i supresiju sekrecije TSH ali nedovoljne za supresiju TRH, i »drugu fazu« u kojoj koncentracije tireoidnih hormona još mogu da zadovolje metaboličke zahteve ali više ne mogu da suprimiraju ni sekreciju TSH. Obe ove faze zajedno odgovarale bi subkliničkoj hipotireozu, i moguće bi bilo razlikovati ih određivanjem koncentracija endogenih TSH i TRH. Dok ne bude dostupnije određivanje koncentracije endogenog TRH, možemo se u »prvoj fazi« koristiti TRH testom, koji će pokazivati hipernormalan porast TSH uz normalne bazalne vrednosti ovog hormona (u drugoj fazi je već i bazalni TSH povišen).

Određivanjem koncentracije tireoidnih hormona i TSH kao i izvođenjem TRH testa detektovali smo subklinički hipotireozu u 10 od 71 bolesnika lečenih radioaktivnim jodom. Polovina od ovog broja su bolesnici lečeni od toksičnog adenoma.

Kretanje koncentracija tireoidnih hormona i TSH u ovom ispitivanju ne pokazuju očekivanu korelaciju. U grupi od 40 osoba statistički je neznačajna korelacija između koncentracija trijodotironina i TSH, dok je korelacija između tiroksina i TSH značajna. Ovaj podatak nije u saglasnosti sa mišljenjima da se supresija hipofizne sekrecije TSH obavlja uglavnom trijodotironinom (Shenkman et al. 1972). Slično se odnosi i na mišljenje da štitasta žlezda posle lečenja radiojodom pretežno sekretuje trijodotironin (Sterling et al. 1971). Grupa koju smo mi testirali ne pokazuje značajne razlike u T_4/T_3 odnosu u poredjenju sa eutireoidnim osobama, dok takodje nema razlike između bolesnika sa normalnim TRH testom i onih sa »smanjenom tireoidnom rezervom«.

S druge strane, između bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH testa postoji visoko značajna linearna korelacija, što je u saglasnosti sa podacima iz literature (Jensen et al. 1972). Međutim, baš odstupanje od ove zavisnosti, tj izrazito povišenje TSH u toku TRH testa u osoba sa normalnom bazalnom sekrecijom TSH, verovatno je prvi znak insuficijencije štitaste žlezde.

ZAKLJUČAK

Prikazali smo neke rezultate ispitivanja funkcije štitaste žlezde bolesnika lečenih radiojodom sa ciljem dokazivanja »smanjene tireoidne rezerve«.

Smatramo da je za detekciju ovog stanja za sada najadekvatnije određivanje koncentracije tireoidnih hormona i vršenje TRH testa, uz praćenje koncentracije TSH. Mogućnost određivanja koncentracije endogenog TRH verovatno će zameniti TRH test u ovom ispitivanju.

Medjusobne relacije tireoidnih hormona, TSH i TRH treba dalje ispitivati radi tačnijeg razumevanja mehanizma povratne sprege uz kritičko sagledavanje objavljenih podataka.

LITERATURA

- 1 Evered D.C., B.J.Ormston, T.Bird, P.Smith and R.Hall: The identification of the grades of hypothyroidism, *Israel J.Med.Sci* 11,1862,1972.
- 2 Evered D.C. and R.Hall: Raised plasma TSH levels in thyrotoxic patients treated with iodine 131, *Lancet*, 2, 963, 1973.
- 3 Fowler P., J.Swale and H.Andrews: Hypercholesterolaemia in borderline hypothyroidism, Stage of premyxoedema, *Lancet*, 5, 488, 1970.
- 4 Fowler P., H.Ikram and S.Banim: Raised plasma TSH levels in thyrotoxic patients treated with iodine 131, *Lancet*, 6, 801, 1973.
- 5 Gordin A., P.Saarinen, B.Pelkonen and B.Lamberg: serum thyrotropin and response to thyrotropin releasing hormone in borderline and overt hypothyroidism, *Acta Rndocrinol.* 75, 274, 1974.
- 6 Hershman M.J.: Clinical application of thyrotropin-releasing hormone, *New Engl. J.of Med.* 18, 886. 1974.

- 7 Hobbs J., R.Bayliss and N.Maclagan: The routine use of I-132 in the diagnosis of thyroid disease, *Lancet*, 1, 8, 1963.
- 8 Jensen S.E. and J.Wecke: Evaluation of the TRH stimulation test: The influence of the circadian TSH rhythm, *Israel J.Med.Sci* 8, 1985, 1972.
- 9 Jefferies W., L.Kelly, R.Levy, G.Coope and R.Proutry: The significance of low thyroid reserve, *J.Clin.Endocrinol.* 16, 1438, 1956.
- 10 Mitsuma T., Y.Hrooka and N.Noriyuki: Radioimmunoassay of thyrotropin releasing hormone in human serum and its clinical application, *Acta Endocrinol.* 83, 225, 1976.
- 11 Paunković N.: Ispitivanje funkcije tireoidne rezerve bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom, Doktorska disertacija, Beograd, 1977.
- 12 Querido A. And J.Stanbury: The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism, *J.Clin.Endocrinol.* 10, 1192, 1950.
- 13 Shenkman L., T.Mitsuma and C.Hollander: Methods for detection of incipient primary hypothyroidism: a comparative study, *J.Clin.Endocrinol.Metab* 36, 1074, 1973.
- 14 Shenkman L., T.Mitsuma and C.Hollander: Rapid inhibition of pituitary responsiveness to TRH by physiologic doses of T₃. *Israel J.Med.Sci* 11, 1885, 1972.
- 15 Slingerland D., J.Hershman, E.Dell and B.Burrows: Thyrotropin and PBI in treated hyperthyroid, *J.Clin.Endocrinol.* 6, 912, 1972.
- 16 Sterling K., M.Brenner, E.Newman, W.Odell and D.Bellarbarba: The significance of triiodothyronin (T₃) in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism, *J.Clin.Endocrinol.Metab* 33, 729, 1971.
- 17 Taunton O., H.Mc Daniel and J.Pittman: Standardization of TSH testing. *J.Clin.Endocrinol.* 25, 266, 1965.
- 18 Toft A., W.Hunter, W.Irvine and J.Seth: Serum FTI and TSH in iodine-131 treated hyperthyroidism, *Lancet*, 22, 1284, 1974.

Radiol Jugosl 12 (2): 389-393 , 1978.