

SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU MEDICINSKOG CENTRA U ZAJEČARU

## **TESTIRANJE HIPOFIZNE TSH REZERVE U KLINIČKI EUTIREOIDNIH BOLESNIKA LEČENIH RADIOAKTIVNIM JODOM ZBOG HIPERTIREOZE**

*Nebojša Paunković, Ratko Paunović i Olga Pavlović*

Uvodjenjem testa stimulacije adenohipofiznog tireotropina sintetskim »thyrotropin- releasing hormonom« - TRH test (Ormston et al 1971) postalo je moguće preciznije testirati hipotalamo-hipofizo-tireoidni »feed-back« mehanizam. Ovim testom procenjuje se hipofizna tireotropna rezerva (Clark et al. 1976) i na osnovu rezultata tog testiranja mogu da se odvoje tri funkcione grupe: a) osobe sa normalnom TSH rezervom – eutireoidne; b) osobe sa sniženom TSH rezervom – hipertireoidne, klinički ili subklinički, i c) osobe sa povišenom TSH rezervom – hipotireoidne, takodje manifestno ili latentno (Lamberg et al. 1978). Očigledno je da će izvođenje TRH testa imati poseban značaj u detekciji latentnih tireoidnih disfunkcija, u kojih su klinički znaci i koncentracije tireoidnih hormona neznatno izmenjeni.

Poznato je da jedan broj bolesnika koji su zbog hipertireoze lečeni radioaktivnim jodom pokazuje tzv. »smanjenu tireoidnu rezervu« (Jefferies et al. 1956). Ovaj sindrom ranije dokazivan merenjem porasta akumulacije I-131 nakon aplikacije egzogenog tireotropina, danas se pouzdanije detektuje testiranjem hipofizne TSH rezerve. Za praktične ciljeve dozvoljeno je izjednačiti pojmove »smanjene tireoidne rezerve« i »povišene hipofizne TSH rezerve«, kao laboratorijske entitete, sa pojmom subkliničke hipotireoze, kao kliničke definicije ovog sindroma (Paunković, 1977).

S druge strane, posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom, jedan broj bolesnika pokazuje i dalje blage hipermetaboličke manifestacije, što najčešće uz granične vrednosti koncentracije tireoidnih hormona, opravdava pretpostavku postojanja latentne, subkliničke, hipertireoze u njih (Clifton-Bligh et al. 1974; Paunković et al. 1979). I u ovih bolesnika TRH test može da potvrdi kliničku pretpostavku pomenutog stanja.

Oba konsektivna stanja u bolesnika posle terapijske primene radioaktivnog joda imaju određeni klinički značaj: porebu pomnijeg kliničkog i laboratorijskog praćenja bolesnika sa subkliničkom hipotireozom radi blagovremenog uvođenja supstitucione terapije, odnosno razmatranje potrebe dopunskog tretmana bolesnika sa subkliničkom hipertireozom.

Do sada objavljeni izveštaji govore da hipotireoza uopšte, pa i subklinička, uglavnom nastaje u bolesnika lečenih od Bazedovljeve bolesti radioaktivnim jodom, dok su vrlo retki podaci o ovoj pojavi kod bolesnika lečenih zbog toksičnog adenoma (Gordin et al. 1973). Pošto rezultati naših ispitivanja nisu sasvim u skladu sa pomenutim podacima, smatramo da će ovaj izveštaj biti zanimljiv.

### **ISPITIVANI BOLESNICI I METOD RADA**

Izvršili smo ispitivnje hipofizne TSH rezerve u 75 bolesnika koji su zbog različitih oblika hipertireoidizma lečeni radioaktivnim jodom. U razmatranje su uzeti samo bolesnici koji su klinički izgledali eumetabolični i koji su imali bazalne vrednosti tireoidnih hormona u

normalnom ili graničnom opsegu. Od testiranih bilo je 72 žene i 3 muškarca. Od primene poslednje terapijske doze I-131 pa do testiranja prošlo je prosečno 30 meseci, najmanje 6 a najviše 90 meseci. U vreme aplikacije prve Th doze radiojoda prosečna starost bolesnika bila je 50,6 godina; najmladja bolesnica imala je 30 a najstarija 68 godina. Ispod 40 godina starosti bilo je 7 bolesnica, sve lečene zbog toksičnog adenoma. U 18 bolesnika lečenje je preduzeto zbog toksične difuzne strume (M.Basedowi), u 22 zbog nodozne toksične strume (struma polynodosa toxica), dok je 35 bolesnika lečeno od toksičnog adenoma. Prosečna absorbovana doza I-131 u bolesnika od Bazedovljeve bolesti, računato za pojedinačne aplikacije, iznosila je oko 7.000 rada. Sako kod četiri bolesnice aplikacija radiojoda je obnovljena, u dozi od oko 10.000 rada. Kod nodozne toksične strume vrednosti su bile nešto veće, dok su bolesnici sa toksičnim adenomom primali između 10 i 15 mCi radioaktivnog joda (I-131) u nodus. U dve bolesnice doza je bila obnovljena, dvostruko veća od prve.

U svih bolesnika pored evaluacija uobičajenih kliničkih parametara vršeno je određivanje koncentracije tireoidnih hormona i TSH i izveden je TRH test. Koncentracija ukupnog tiroksina određivana je radiosaturacionom metodom reagensima domaće proizvodnje (Institut »Boris Kidrič« u Vinči). Normalne vrednosti za ovu metodu su od 5 do 12,5 mcg/dl. Koncentracija trijodotironina određivana je RIA metodom, reagensima firme Hoechst. Normalne vrednosti 80 do 180 ng/dl. Koncentracija TSH određivana je RIA metodom, reagensima domaće proizvodnje (INEP iz Zemuna), sa normalnim vrednostima za našu laboratoriju do 10 mcU/ml. TRH test izvodjen je i.v. aplikovanjem 200 mcg sintetskog TRH (Relefact Hoechst) a porast endogenog TSH meren je nakon 30 min. Ako nalaz nije bio pouzdan, test je kroz nekoliko nedelja obnavljan a uzorci krvi za određivanje TSH uzimani su pored bazalne i u 20, 40 i 60 minuta, a za tumačenje je uziman maksimalni porast. U polovine ispitanih test je obnavljan posle 1-2 meseca. Rezultat TRH testa računat je kao negativan ako je porast TSH bio manji od 3 mcU/ml a kao hipernormalan ako je bio veći od 30. Između ovih granica test je kvalifikovan kao normalan (Gordin et al. 1973; Paunković 1977).

## REZULTATI

Rezultate TRH testa u proceni hipofizne TSH rezerve prikazali smo na tabeli 1:

**Tabela 1.** REUZULTATI TRH TESTIRANJA

Normalan	negativan	povišen	svega
51	14	10	75

U grupama formiranim na ovaj način obradjeni su rezultati bazalnih koncentracija hormona i predstavljani na tabeli 2, Pojedinačni podaci o bolesnicima sa izmenjenim TRH testom navedeni su na tabelamakasnije.

**Tabela 2** BAZALNE KONCENTRACIJE HORMONA U BOLESNIKA GRUPISANIH PREMA REZULTATU TRH TESTA

TRH test	T <sub>3</sub> ng/dl		T <sub>4</sub> mcg/dl		TSH mcU/ml	
	sr.vr.	st.dev.	sr.vr.	st.dev.	sr.vr.	st.dev.
normalan	132,8	34,4	8,9	2,1	5,0	2,6
negativan	203,3	49,9	12,5	2,4	2,6	1,1
hipernormalan	128,4	30,7	6,1	2,1	20,1	12,6

Primenom Studentovog T testa izvršeno je testiranje značajnosti razlika koncentracija hormona u pojedinim grupama. Koncentracija trijodotironina ne razlikuje se statistički u osoba sa normalnim i hipernormalnim TRH testom, dok su značajno više u osoba sa negativnim testom ( $p < 0,001$ ). Koncentracija tiroksina značajno je povišena u osoba sa negativnim testom, dok je nešto niža u osoba sa hipernormalnim TRH testom ( $p < 0,05$ ). Koncentracija TSH se značajno razlikuje u osoba sa negativnim testom ( $p < 0,01$ ), a takodje je značajna razlika u osoba sa hipernormalnim testom, u kojih je značajno viša nego u onih sa normalnim.

Posebno je analizirana grupa od 10 bolesnika u kojih je hipernormalan posarst TSH u toku TRH testa ukazivao na povišenu tireotropnu rezervu. Struktura tih bolesnika u odnosu na vrstu hipertireoze zbog koje su lečeni radioaktivnim jodom prikazane je na tabeli 3.

**Tabela 3** STRUKTURA BOLESNIKA SA POVIŠENOM TSH REZERVOM

str.diff.tox.		str.nod. tox.		aden. tox.		svega	
Br	%	Br	%	Br	%	Br	%
3	16,5	0	0	7	20	10	13,4

Procenti su računati u odnosu na ukupan broj testiranih bolesnika od pojedine vrste hipertireoze (naveden napred). Statističkim testiranjem (chi kvadrat test) nadjeno je da nema značajne razlike u broju pojava osoba sa povišenom TSH rezervom u grupi sa difuznom toksičnom strumom u odnosu na grupu lečenu zbog toksičnog adenoma ( $p > 0,05$ ). Pojedinačni podaci za osobe iz grupe navedeni su na tabeli 4.

**Tabela 4** PODACI O BOLESNICIMA SA POVIŠENOM TSH REZERVOM

Br	Dg.	vreme (meseci)	T <sub>3</sub> ng/dl	T <sub>4</sub> mcg/dl	TSH baz. mcU/ml	TSH max mcU/ml
1	M.Based.	6	105	4,0	20,0	100
2	M.Based.	90	90	2,0	15,0	66
3	M.Based.	48	125	7,0	30,0	80
4	Ad.tox.	17	105	6,8	25,0	115
5	Ad.tox.	25	140	6,5	49,0	120
6	Ad.tox.	26	144	8,6	9,0	60
7	Ad.tox.	12	120	9,0	14,5	90
8	Ad.tox.	24	140	6,2	4,2	52
9	Ad.tox.	46	200	6,0	20,0	80
10	Ad.tox.	36	115	4,7	14,5	63

Na sličan način analizirana je i grupa bolesnika sa negativnim TRH testom (smanjenom TSH rezervom).

**Tabela 5** STRUKTURA BOLESNIKA SA SMANJENOM TSH REZERVOM

str.diff.tox.		str.nod. tox.		aden. tox.		svega	
Br	%	Br	%	Br	%	Br	%
5	27	9	41	0	0	14	18,6

Procenti su računati kao na tabeli br 3. Ne postoji značajna razlika ( $X^2$  test) u broju bolesnika sa smanjenom TSH rezervom u lečenih od toksične difuzne i nodozne strume ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 6**                    **PODACI O BOLESNICIMA SA SMANJENOM TSH REZERVOM**

Br	Dg.	vreme (meseci)	T <sub>3</sub> ng/dl	T <sub>4</sub> mcg/dl	TSH baz. mcU/ml	TSH max mcU/ml
1	M.Based.	10	230	14,0	2,8	3,0
2	M.Based.	24	120	7,2	3,2	3,2
3	M.Based.	32	180	13,0	4,9	4,3
4	M.Based.	41	240	14,0	3,6	4,2
5	M.Based.	7	200	13,5	4,0	4,0
6	S N T	58	236	11,8	2,3	2,3
7	S N T	28	145	9,4	1,4	1,4
8	S N T	19	210	13,8	1,0	1,0
9	S N T	10	280	15,0	2,3	2,3
10	S N T	60	205	11,6	1,9	2,1
11	S N T	27	150	10,0	2,5	1,7
12	S N T	6	245	15,9	1,9	1,9
13	S N T	28	140	12,0	2,4	5,0
14	S N T	6	140	12,0	2,4	5,0

### DISKUSIJA

Terapijska aplikacija radioaktivnog joda u hipertireoidnih bolesnika ima za cilj dovodjenje bolesnika u eutireoidno stanje. Međutim, poznato je da jedan broj lečenih na ovaj način ranije ili kasnije ispoljava manifestnu hipotireozu, dok je u jednog dela bolesnika potrebno aplikovati još jednu terapijsku dozu radiojoda jer su i dalje hipertireoidni. Međutim, preciznijim testiranjem i bolesnika dovedenim u željeno eutireoidno stanje mogu se dokazati diskretne promene u funkciji štitaste žlezde.

Mi smo analizirali jednu grupu bolesnika lečenih zbog hipertireoze radioaktivnim jodom. Kliničkim i laboratorijskim testiranjem bili su eutireoidni. U ispitivanje je uvršteno i nekoliko bolesnika sa lako povišenim nivoima hormona, jer su klinički bili savim eumetabolični.

Kao metod ispitivanja korišćen je TRH test. Od 75 ispitanih, u njih 51 (68%) test je dao normalne rezultate. U ostalih, i pored eumetaboličkog kliničkog statusa, nenormalni rezultai TRH testa govore da je u pitanju postojanje diskretne tireoidne disfunkcije.

U 14 bolesnika nije postignut dovoljan porast koncentracije tireotropina pod stimulacijom sintetskim TRH, tj. nadjena je smanjena hipofizna TSH rezerva. Ovakav rezultat se nalazi kod hipertireoidnih bolesnika. Pojedinačnim analiziranjem bazalnih koncentracija tireoidnih hormona u ovoj grupi, uočava se da najveći deo njih zalazi u gornje granične opsege, što se uklapa u mišljenje da se ovi bolesnici nalaze u stanju »subkliničke hipertireoze«. U manjem broju bolesnika (4 od 14) koncentracije oba tireoidna hormona su blizu srednjih vrednosti eutireoidnog opsega. Obnavljanjem TRH testiranja na svakih 6 meseci nije mogla da se ustanovi pojava normalizacije TSH rezerve (Paunković et al. 1979). Ovaj podatak navodi na razmatranje gledišta iz literature da negativnost TRH testa mora u nekim slučajevima da se tumači i drugim mehanizmima, a ne samo postojanjem »granične hipertireoze« ili predhodnom dugom supresijom adenohipofize povišenim koncentracijama tireoidnih hormona (Clifton-Bligh et al. 1974; Sanchez-Franco et al. 1974).

U 10 bolesnika testiranje je dalo podatke da se radi o osobama sa povišenom TSH rezervom. Niže prosečne kao i individualne koncentracije ukupnog tiroksina, kao i u njih 8 manje ili više povećane bazalne vrednosti endogenog TSH, daju nam za pravo da ove bolesnike uvrstimo u

grupu »prekliničke hipotireoze«. Praćenjem ovih bolesnika u toku dužeg vremenskog intervala može se uočiti postepena pojava hipotireoidnih kliničkih znakova (Paunković et al. 1978). Ova grupa bolesnika zahteva češće kontrole kliničkog i hormonskog statusa, jer je pojava manifestne hipotireoze u njih znatno češća nego u grupi sa očuvanom TSH rezervom (Paunković et al. 1978). Ova grupa bolesnika zahteva češće kontrole kliničkog i hormonskog statusa, jer je pojava manifestne hipotireoze u njih znatno češća nego u grupi sa očuvanom TSH rezervom (Toft et al. 1974). Značaj TRH testiranja je posebno u tome što se u nekih osoba tek njime može dokazati povišena TSH rezerva i pored normalnih bazalnih koncentracija TSH (u dva naša bolesnika).

I pored izveštaja iz literature i udžbeničkih podataka (Labhart et al. 1971; Williams et al. 1968) kao i ukorenjenog mišljenja kliničara da se postiradijaciona hipotireoza javlja gotovo isključivo kao posledica lečenja Bazedovljeve bolesti radioaktivnim jodom, mi smo našli da je »povišena tireotropna rezerva« prisutna podjednako i u bolesnika lečenih zbog toksičnog adenoma. Kakva je dalja evolucija od »subkliničke« ka manifestnoj hipotireozu ostaje predmet budućih istraživanja. U naša dva bolesnika iz ove grupe, posle višemesečnog praćenja došlo je do pojave kliničkih manifestacija hipotireoze i do trajnog sniženja tiroksina u krvi (Paunković, 1977).

### ZAKLJUČAK

Izvršili smo testiranje hipofizne TSH rezerve u 75 eutireoidnih bolesnika lečenih zbog hipertireoze radioaktivnim jodom. U jedne trećine, TSH rezerva procenjena TRH testom, bila je izmenjena.

Snižena TSH rezerva detektovana je u 14 bolesnika (18,6%). Ovaj sindrom ispoljavalo je 27% bolesnika lečenih od Bazedovljeve bolesti, i 41% bolesnika od polinodozne toksične strume (razlika nije statistički značajna). U grupi lečenih od toksičnog adenoma nije bilo bolesnika sa smanjenom tireotropnom rezervom.

Povišena TSH rezerva detektovana je u 10 bolesnika (13%). Ovaj sindrom imalo je 16,5% bolesnika lečenih od Bazedovljeve bolesti i 20% bolesnika lečenih zbog toksičnog adenoma (razlika između ovih grupa statistički nije značajna). U grupi lečenih od polinodozne toksične strume nije bilo bolesnika sa povišenom TSH rezervom.

Posebno smatramo za potrebno da naglasimo da se povišena TSH rezerva koju mi smatramo laboratorijskim sinonimom za klinički entitet subkliničke hipotireoze nalazi zastupljena praktično podjednako u bolesnika lečenih zbog toksičnog adenoma kao i difuzne toksične strume.

### LUTERATURA

- 1 Clark T.S. and J.M.Hershman: The TSH response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in young adult men: Inter-individual variation and relation to basal serum TSH and thyroid hormones, *J Clin Endocrinol Metab* 42:809-819, 1976.
- 2 Clifton-Bligh P., G.E.Silverstein and G.Burke: Unresponsiveness to Thyrotropin- Releasing hormone (TRH) in treated Graves' hyperthyroidism and in euthyroid Graves' disease, *J.Clin.Endocrinol.Metab* 38: 531-538, 1974.
- 3 Gordin A., G.Wager and A.C. Hernberg: Serum thyrotropin and response to thyrotropin-releasing hormone in patients who are euthyroid after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Acta med. Scand* 194:335-340, 1972.
- 4 Lamberg B.A. and A.Gordin: Abnormalities of thyrotropin secretion and clinical implications of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test, *Ann Clin Res* 10:171-183, 1978.
- 5 Labhart A.: *Klinik der Inneren Sekretion*, Berlin-Heidelberg-New York, 1971, 130-256.
- 6 Jefferies W.McK., L.W.Kelly, R.P.Levy, G.W.Cooper and R.L.Prouty: The significance of low thyroid reserve, *J Clin Endocrinol* 16:1438-1455, 1956.
- 7 Ormston B.J., R.Garry, R.J.Cryer, G.M.Besser and R.Hall: Thyrotropin- releasing hormone as a thyroid-function test, *Lancet* 2:10-14, 1971.

- 8 Paunković N.: Ispitivanje funkcione tireoidne rezerve bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jdom, Doktorska disertacija, Beograd, 1977.
- 9 Paunković N., O.Pavlović i R.Paunović: Sindrom smanjene tireoidne rezerve posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom, Radiol Jugosl 12:389-393, 1978.
- 10 Paunković N., O.Pavlović i R.Paunović: Ispitivanje funkcionog tireoidnog statusa bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom u kojih je izostao odgovor sekrecije TSH na stimulaciju thyrotropin releasing hormonom, Radiol Jugosl , 13:495-498, 1979.
- 11 Sanchez-Franco F., M.D.Garcia, L.Cacicedo, A.Martin-Zurro, F.Escobar del Rey and G.Morreale de Escobar: Transient lack of thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxin (T<sub>4</sub>) and triiodothyronin (T<sub>3</sub>), J.Clin.Endocrinol. Metab 38: 1098-1104, 1974.
- 12 Toft A.D., W.J.Irvine, W.M.Hunter and J.Seth: Plasma TSH and serum T<sub>4</sub> levels in long-term follow-up of patients treated with I-131 for thyrotoxicosis, Brit Med J 3:152-153, 1974.
- 13 Williams R.H.: Textbook of Endocrinology, Philadelphia-Toronto-London, 105-279, 1968.

## **II jugoslovenski kongres endokrinologa, Struga, 1980, 242-245.**