

POJAVA SUBKLINIČKE HIPOTIREOZE KOD BOLESNIKA OD TOKSIČNOG ADENOMA LEČENIH RADIOAKTIVNIM JODOM

N. Paunković, O. Pavlović

O kliničkom značaju blage tireoidne insuficijencije koja nastaje kod velikog broja bolesnika lečenih zbog hipertireoze radioaktivnim jodom, od ranih radova grupe istraživača u kojoj su bili Jefferies, Kelly, Levy i dr. pa do danas, ima relativno malo novih bitnijih podataka. Najviše se učinilo na usavršavanju metodologije i tehnike ispitivanja ovog stanja.

Početak pedesetih godina opisuje pomenuta grupa mogućnost dijagnostikovanja prikrivene hipotireoze stimulacijom pomogu egzogenog tireotropina (Jefferies et al.1953). Ista grupa u narednim radovima definiše stanje tzv. smanjene tireoidne rezerve (Kelly et al.1954) a kasnije pokušava da tom stanju proceni i klinički značaj (Jefferies et al.1956).

Kasnijim razvojem preciznije funkcione dijagnostike, problemu je dat širi značaj. Ovo stanje se preciznije ispituje određivanjem koncentracije endogenog TSH (Hall et al. 1972, Toft et al.1974) kao i određivanjem porasta koncentracije endogenog TSH nakon stimulacije sa TRH (Gordin et al.1974) ili porasta koncentracije T_3 nakon stimulacije sa TRH (Shenkman et al.1973). Metodološki se govori o testiranju tireoidne rezerve, odnosno testiranju pituitarne TSH recerve (Sawin et al.1976). Uvodi se čitav niz kliničkih pojmova: subklinička hipotireoza (Hall et al.1972), preklinička hipotireoza (Fowler et al.1973), granična hipotireoza (Gordin et al.1974) itd.

U suštini, savremena eksperimentalno-metodološka i klinička znanja, vezana za pomenuti problem, govore da se u određenoj grupi tireoidnih oboljenja, u koju spadaju i stanja posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom, javlja blaga insuficijencija štitaste žlezde, koja uglavnom nije ispoljena klinički, niti daje sniženu koncentraciju tireoidnih hormona, već se može detektovati testiranjem hipotalamo-hipofizo-tireoidnog mehanizma povratne sprege. Korisna zapažanja su podaci Mitsume (1976) da je u hipotireozu povišena i koncentracija endogenog TRH, mada o vrednostima tog parametra u subkliničkoj hipotireozu za sada nema podataka. Kao sopstveni doprinos smatramo zapažanje da je tzv. subklinička hipotireoza relativno česta i kod bolesnika lečenih radiojodom zbog toksičnog adenoma, a ne samo Bazedovljeve bolesti ili manjeg dela nodozne toksične strume (Paunković,1977).

Pored ostalih, danas u otvorena sledeća pitanja:

kolika je zastupljenost subkliničke hipotireoze kod bolesnika lečenih radiojodom zbog toksičnog adenoma, u odnosu na druge vrste hipertireoze;

da li je subklinička hipotireoza isto što i preklinička, naime da li je ovo stanje stacionarno ili evoluiru ka hipotireozu;

da li je isti klinički (prognostički) značaj ovog stanja kod bolesnika od toksičnog adenoma i drugih vrsta hipertireoze, lečenih radioaktivnim jodom.

METOD RADA

a) Ispitivani bolesnici – Izvršena je procena funkcionog stanja štitaste žlezde kod 109 bolesnika lečenih zbog hipertireoze radioaktivnim jodom (31 Bazedovljeva bolest, 26 polinodozna toksična struma i 52 toksični adenom). Svi su bili klinički eumetabolični i imali normalnu koncentraciju ukupnog tiroksina u serumu. Starosna dob se kretala od 35-74 godine,

uz izrazito preovladjivanje ženskog pola (14:1). Prosečna terapijska doza ^{131}I kod difuzne toksične strume bila je 174 MBq (92,5 – 407), kod lečenja nodozne toksične strume bila je 414 mBq (148 MBq – 1,11 GBq), i kod toksičnog adenoma 626 MBq (185 MBq – 1,3 GBq). Dve terapijske doze primila su 22 bolesnika, a tri doze 5 bolesnika.

b) Metodologija - Pored praćenja kliničkih parametara vršeno je određivanje koncentracije tireoidnih hormona i tireotropina u serumu (RIA postupkom), merena fikacija ^{131}I posle 3 i 24h i radjena scintigrafija štitaste žlezde. Kod jednog broja bolesnika (48 bolesnika) izveden je i stimulacioni TSH test, a kod većine (90 bolesnika) i stimulacioni TRH test. Procena rezultata vršena je na osnovu ranije standardizovanog postupka (Paunković, 1977). Testiranje funkcije štitaste žlezde obavljeno je dva puta godišnje, a rezultati ispitivanja upisivani su u karton bolesnika. Ispitivanu grupu činili su bolesnici kod kojih je poslednje testiranje izvršeno najviše tri meseca pre obrade ovih rezultata.

Kao subklinička hipotireoza kvalifikovano je stanje sa povišenom koncentracijom endogenog TSH, ili izrazitim povišenjem granično visokih koncentracijama TSH nakon TRH stimulacije, uz normalne vrednosti T_4 u serumu, i bez kliničkih znakova hipometabolizma (Lamberg et al. 1978). Uporedo sa analiziranjem ovako formirane grupe subkliničke hipotireoze, analizirani su i neki parametri iz grupe klinički manifestnih hipotireoidnih bolesnika, predhodno lečenih radiojodom.

REZULTATI

Na osnovu rezultata ispitivanja tireoidne funkcije formirana je grupa sa »subkliničkom hipotireozom«. Podaci o njima navedeni su na tabeli 1.

Tabela 1. PODACI O BOLESNICIMA SA SUBKLINIČKOM HIPOTIREOZOM

red br	^{131}I MBq	TRH-hiper. god	TSH-poviš. god	T_4 -norm god	vreme god
<i>M. Basedowi</i>					
1.	111	2	3	5	5
2.	192	2	3	3	7
<i>Str. nod. tox.</i>					
3.	1480	1	2	3	4
<i>Adenoma tox.</i>					
4.	370	2	2	2	3
5.	1850	3	3	3	3
6.	925	2	4	4	5
7.	777	4	5	5	5
8.	740	2	3	5	5
9.	629	2	2	6	6
10.	703	2	2	7	7
11.	1110	7	7	7	7
12.	666	5	N	5	5

Procentualna zastupljenost subkliničke hipotireoze u ispitivanoj grupi bila je kod: M. Basedowi 6%, nodozne toksične strume oko 4% i toksičnog adenoma 17%!

Vremenski parametri (godine) na tabeli 1 kazuju kada je registrovan hipernormalan TRH test, kada su bazalne vrednosti TSH postale visoke, koliko dugo je koncentracija T₄ ostala normalna, odnosno koliko je vremena prošlo od terapije do poslednjeg testiranja tireoidne funkcije.

Radi razjašnjenja pitanja da li subklinička hipotireoza predhodi manifestnoj postiradijacionoj hipotireozu, analizirani su neki parametri u grupi hipotireoidnih bolesnika (tabela 2).

Tabela 2 PODACI O BOLESNICIMA SA MANIFESTNOM HIPOTIREOZOM

Red Br	¹³¹ I MBq	vreme meseci	P r e d h o d i	
			TSH povišen meseci	T ₄ snižen meseci
<i>M. Basedowi</i>				
1.	555	2	-	-
2.	629	4	1	1
3.	222	4	1	1
4.	111	5	-	-
5.	333	12	-	10
6.	166	12	6	6
7.	240	60	12	12
<i>Str. nod. tox.</i>				
8.	370	3	-	1
<i>Adenoma tox.</i>				
9.	1036	24	12	12
10.	2960	42	12	-

Procentualna zastupljenost manifestne hipotireoze posle lečenja hipertireoze radiojodom izračunata u odnosu na ukupan broj lečenih iznosi kod: M. Basedowi 11%, kod nodozne toksične strume 2% i kod toksičnog adenoma 2%. Vreme od terapije do pojave hipotireoze kretalo se od 2 meseca do 5 godina, a vreme opservacije cele grupe lečenih od terapije pa do 12 godina. Mada je ukupan broj posmatranih bolesnika mali za neku ozbiljnu analizu, moglo bi se zaključiti da je kod tri bolesnika od Bazedovljeve bolesti postojao kraći period »subkliničke hipotireoze«.

DISKUSIJA

1. Metodološki problemi.- Za testiranje funkcione tireoidne rezerve, radi dokazivanja blage, subkliničke hipotireoze posle lečenja radiojodom, a na osnovu podataka iz literature i sopstvenih iskustava, smatramo najadekvatnijim izvodjenje TRH testa uz praćenje koncentracije endogenog TSH (Gordin et al.1973; Paunković et al.1978).

2. Klinički problemi.- Poznata je činjenica da se postiradijaciona hipotireoza nalazi često posle lečenja difuzne toksične strume radiojodom, a znatno redje posle lečenja drugih vrsta hipertireoze. Naši rezultati, mada sumirani na malom uzorku (oko 250 bolesnika) i u toku kraćeg vremenskog intervala (1 do 12 godina) su sledeći: 11% hipotireoza posle lečenja Bazedovljeve bolesti, a po 2% posle terapijske primene radiojoda kod nodozne toksične strume i toksičnog adenoma.

Nasuprot tome, prevalencija subkliničke hipotireoze, najveća je kod bolesnika lečenih zbog toksičnog adenoma (17% u ovoj studiji) dok je kod M. Basedowi samo oko 6%. Ovakav

prividan nesklad između velikog broja manifestnih hipotireoza i malog broja subkliničkih, kod difuzne toksične strume, uz obrnutu pojavu kod toksičnog adenoma, može da se objasniti logično. Subklinički hipotireoidni bolesnici iz grupe Bazedovljeve bolesti mnogo brže prelaze u manifestnu hipotireozu, pa se u trenutku jednog testiranja nalaze kao malobrojniji. Analizirajući podatke iz tabele 2, vidi se da su tri bolesnika u toku nekoliko meseci, iz subkliničke hipotireoze prešla u manifestnu, iz grupe M.Basedowi. Ovo se uglavnom nije dešavalo kod onih koji su lečeni od toksičnog adenoma. Od devet iz ove grupe, 7 se već duže od 5 godina može okvalifikovati kao »subklinički hipotireoidno«. Od dva bolesnika sa manifestnom hipotireozom posle lečenja toksičnog adenoma (tabela 2), jedan je verovatno lečen prevelikom dozom ^{131}I dok je kod drugog terapijska doza verovatno obnovljena na osnovu nedovoljno pouzdane indikacije (samo scintigrafski nalaz). Praktično ni jedan bolesnik kod koga je od 1975 pa do danas bila registrovana subklinička hipotireoza, a bio lečen zbog toksičnog adenoma, nije prešao u manifestnu. Ovo ne može da se primeni na bolesnike lečene zbog difuzne toksične strume. Kod njih subklinička dijagnoza evoluirala ka manifestnoj, pa bi bilo pravilnije koristiti izraz »preklinička«. Tumačenje postojećih razlika je i logično: kod difuzne toksične strume lečene radiojodom iradijacija je difuzna, pa su i kasnije promene difuzne i evolutivne, dok je kod toksičnog adenoma uglavnom perinodulska i kvantitativno znatno manja.

LITERATURA

- 1 Fowler P., H.Ikram and S.Banim: Lancet, 6, 810, 1973.
- 2 Gordin A., P.Saarinen, R.Pelkonen and B.Lamberg: Acta Endocrin.,75,274, 1974.
- 3 Jefferies W.McK., L.W.Kelly, R.P.Levy, G.W.Cooper and R.L.Prouty: J Clin Endocrinol 16:1438, 1956.
- 4 Hall R.: Clin. Endocr. 1,115,1972.
- 5 Lamberg B.A. and A.Gordin: Ann Clin Res 10:171, 1978.
- 6 Mitsuma T., Y.Hirooka and N.Noriyuki. Acta Endocrinol. 83,225,1976.
- 7 Paunković N.: Doktorska disertacija, Beograd, 1977.
- 8 Paunković N., O.Pavlović i R.Paunović: Radiol Jugosl 12:389, 1978.
- 9 Shenkman L., T.Mitsuma and Ch. Hollander. J Clin Endocrinol Metab 36,1074, 1973.
- 10 Toft A.D., W.M.Hunter, W.J.Irvine and J.Seth: Lancet, 22, 1284, 1974.

Simpozijum o tireoidnom adenomu i karcinomu, Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Skopje, 1982., 107-112.