

©Borgis

*Ewa Szczepańska, Małgorzata Gietka-Czernel, Helena Jastrzębska

Trudności w leczeniu choroby Gravesa-Basedowa

Difficulties in Graves-Basedow disease treatment

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

nadczynność tarczycy, choroba Gravesa-Basedowa, tyreostatyki, leczenie radiojodem, tyroidektomia, przeciwciała TRAb, orbitopatia tarczycowa

Keywords

thyrotoxicosis, Graves-Basedow disease, antithyroid drugs, radioiodine treatment, thyroidectomy, TRAb antibodies, thyroid orbitopathy

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Ewa Szczepańska
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
klinendo@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Nadczynność tarczycy to stan nadmiernego działania hormonów tarczycy związany z ich podwyższonym stężeniem w tkankach. Najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy jest choroba Gravesa-Basedowa. Jest to choroba autoimmunizacyjna, w której przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (TRAb) pobudzają receptor TSH, stymulując produkcję hormonów i wzrost tarczycy. Choroba Gravesa-Basedowa charakteryzuje się obecnością nadczynności tarczycy, symetrycznego powiększenia tarczycy z obecnością szmeru naczyniowego, orbitopatii tarczycowej, obrzęku przedgoleniowego oraz rzadko akropachii tarczycowej.

W leczeniu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa stosuje się tyreostatyki, leczenie ^{131}I i tyroidektomię.

Wybór optymalnej metody leczenia stanowi istotny problem kliniczny. Leczenie radiojodem powoduje wzrost miana TRAb, ryzyko nasilenia orbitopatii tarczycowej oraz trwałą niedoczynność tarczycy. Tyroidektomia powoduje trwałą niedoczynność tarczycy oraz wiąże się z ryzykiem powikłań, takich jak porażenie nerwów krtaniowych czy niedoczynność przytarczyc. Jest stosowana tylko w szczególnych przypadkach jak duże wole albo stwierdzenie/podejrzenie raka tarczycy. Leczenie tyreostatykiem wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań: agranulocytozy i uszkodzenia wątroby, zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek leku. W chwili obecnej obserwuje się odwrót od radykalnych metod leczenia nadczynności tarczycy. Większość klinicystów i pacjentów preferuje leczenie tyreostatykiem, które doprowadza do wyrównania czynności tarczycy i wygaszenia odpowiedzi immunologicznej, bez konieczności zniszczenia tkanki tarczycowej. Korzystną alternatywę stanowi przedłużone leczenie małymi dawkami tyreostatyku.

Summary

Hyperthyroidism is a state of excessive thyroid hormones action related to its elevated tissue concentration. The most common cause of hyperthyroidism is Graves-Basedow disease. This is the autoimmune disorder where thyroid receptor antibodies (TRAb) activate TSH receptor stimulating thyroid hormones production and thyroid growth. Graves-Basedow disease is characterized by coexistence of hyperthyroidism, symmetrical thyroid enlargement with vascular murmur, Graves orbitopathy, pretibial myxedema and rarely thyroid acropachy.

Management of hyperthyroidism caused by Graves-Basedow disease consists of antithyroid drugs use, ^{131}I or thyroidectomy. The choice of optimal treatment is important clinical problem. Radioiodine treatment induces elevation of TRAb, carries the risk of aggravation of Graves orbitopathy and usually causes permanent hypothyroidism. Thyroidectomy results in permanent hypothyroidism and may cause complications like laryngeal nerves paresis or hypothyroidism. It is used only in certain conditions like large goiter, confirmation or suspicion of thyroid cancer. Antithyroid drugs treatment carries a risk of serious complications i.e. agranulocytosis or liver damage, especially at higher doses. There is a retreat from radical methods of thyrotoxicosis treatment at present. Most clinicians and patients prefer antithyroid drugs treatment which enables to achieve euthyroidism and suppress immunological response, without destroying thyroid tissue. Beneficial alternative is a prolonged treatment with small antithyroid drug doses.

Nadczynność tarczycy to stan nadmiernego działania hormonów tarczycy związany z ich podwyższonym stężeniem w tkankach. W większości przy-

padków jest on następstwem hypertyreozy, czyli zwiększonej syntezy i sekrecji hormonów tarczycy w gruczole tarczycowym.

Nadczynność tarczycy występuje z częstością 1,2% w populacji (0,5% jawna, 0,7% subkliniczna).

Przyczynami nadczynności tarczycy są:

1. Nadmierna stymulacja tarczycy przez przeciwciała pobudzające receptor TSH – choroba Gravesa-Basedowa.
2. Konstytucyjna aktywacja syntezy hormonów tarczycy w tkance autonomicznej – pojedynczy guz autonomiczny, wole wieloguzkowe.
3. Destrukcja miększu i uwolnienie preformowanych hormonów tarczycy pod wpływem uszkodzenia immunologicznego, infekcyjnego, chemicznego lub mechanicznego (ang. *silent thyroiditis*), poporodowe zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy, polekowe zapalenie tarczycy np. podczas leczenia amidarone, interferonem alfa, węglanem litu czy inhibitorami kinazy tyrozynowej.
4. Nadczynność związana z pozatarczycowymi źródłami hormonów tarczycy – endogennymi (*struma ovarii* lub przerzuty raka pęcherzykowego) lub egzogennymi (*thyreotoxicosis factitia*).

Najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy jest choroba Gravesa-Basedowa. Jest to choroba autoimmunizacyjna, w której przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (TRAb) pobudzają receptor TSH, stymulując produkcję hormonów i wzrost tarczycy. Choroba Gravesa-Basedowa charakteryzuje się obecnością: nadczynności tarczycy, symetrycznego powiększenia tarczycy z obecnością szmeru naczyńowego, orbitopatii tarczycowej, obrzęku przedgoleniowego oraz rzadko akropachii tarczycowej.

Rozpoznanie choroby Gravesa-Basedowa opiera się na badaniu klinicznym i stwierdzeniu typowych dla niej objawów. W przypadkach, gdy etiologia nadczynności nie jest oczywista, należy wykonać badania dodatkowe: TRAb, scyntyografię tarczycy, USG z oceną przepływów i stosunek T3/T4.

Najbardziej efektywne jest oznaczenie TRAb – ich dodatnie miano potwierdza rozpoznanie choroby Gravesa-Basedowa, czyli najczęstszej przyczyny tyreotoksykozy. Jednakże niepodwyższone nie różnicują przyczyn nadczynności, gdyż mogą być ujemne we wczesnej fazie choroby Gravesa-Basedowa. Scyntygrafia tarczycy ¹³¹I wykazuje zwiększony wychwyty i równomierne gromadzenie radioizotopu. Umożliwia różnicowanie z destrukcyjnymi postaciami nadczynności, gdzie wychwyty jest bliski 0%, oraz z wolem guzowatym, gdzie wychwyty jest zwiększony, a gromadzenie radioznacznika nierównomierne. W badaniu ultrasonograficznym obserwuje się wzmożony przepływ nad tarczycą, w odróżnieniu od postaci destrukcyjnych, gdzie perfuzja jest zmniejszona. Ponieważ w chorobie Gravesa-Basedowa zwiększona aktywność deiodynazy typu 1 w gruczole tarczycy prowadzi do preferencyjnej produkcji T3, zwiększa się stosunek T3/T4. W chorobie Gravesa-Basedowa stosunek total T3/total T4 (ng/mikrog) wynosi > 20, podczas gdy w *silent* i *postpartum thyroiditis* stosunek T3/T4 wynosi < 20 (1).

Istnieją trzy alternatywne metody leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa:

- leczenie tyreostatykiem,
- leczenie ¹³¹I,
- operacja tarczycy.

W Europie zaleca się leczenie tyreostatykiem pierwszego rzutu niepowikłanej jawnej tyreotoksykozy przez okres 12-18 miesięcy. Bardziej agresywne metody stosowane są w razie nieskuteczności lub nietolerancji leczenia tyreostatycznego.

W USA preferowane jest leczenie ¹³¹I, jednakże zaznacza się trend powrotu do leczenia tyreostatykiem. W 2011 roku 59,7% endokrynologów w USA preferowało terapię ¹³¹I w leczeniu pierwszego rzutu nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, podczas gdy 20 lat wcześniej odsetek ten wynosił 69%. Według zaleceń ATA wszystkie trzy metody leczenia traktowane są równorzędnie, w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji pacjenta (2):

- leczenie tyreostatykiem jest preferowane w przypadku niezbyt nasilonej nadczynności tarczycy z małym wolem i niskim mianem TRAb i dużą szansą uzyskania remisji po leczeniu zachowawczym, u osób przewlekle chorych i z dużym ryzykiem operacyjnym, osób niezdolnych do przestrzegania zasad ochrony radiologicznej po leczeniu ¹³¹I oraz pacjentów z umiarkowaną i ciężką aktywną orbitopatią Gravesa,
- leczenie ¹³¹I jest preferowane u kobiet planujących ciążę w czasie ponad 6 miesięcy po leczeniu, u osób nietolerujących leczenia tyreostatykiem lub gdy to leczenie było nieskuteczne, u osób ze schorzeniami stanowiącymi przeciwwskazania do operacji, z przewlekłą niewydolnością serca,
- leczenie operacyjne jest preferowane w przypadku dużego wola o objętości > 80 ml, podejrzenia raka tarczycy, obecności dużych guzów zimnych o wymiarach ponad 4 cm, u kobiet planujących ciążę w czasie krótszym niż 6 miesięcy, u pacjentów z umiarkowaną i ciężką aktywną orbitopatią Gravesa.

TRUDNOŚCI W LECZENIU TYREOSTATYKIEM CHOROBY GRAVESA-BASEDOWA

Leczenie tyreostatykiem jest bardzo skuteczną metodą leczenia nadczynności tarczycy. Pozwala ono szybko kontrolować wartości hormonów tarczycy, a dostatecznie długo podawane tłumi odpowiedź immunologiczną, pozwalając uzyskać remisję choroby. Wiąże się ono jednak z niebezpieczeństwem poważnych reakcji niepożądanych – agranulocytozą i uszkodzeniem wątroby. Obecnie, jako alternatywę dla tradycyjnych metod terapii, ATA dopuszcza przedłużone leczenie małymi dawkami tiamazolu, co pozwala długotrwale kontrolować chorobę, zwiększa odsetek remisji oraz zmniejsza występowanie poważnych powikłań związanych ze stosowaniem dużych dawek tyreostatyków.

Lekami z wyboru w leczeniu nadczynności tarczycy są tiamazol oraz niedostępny w Polsce karbimazol. Propylotiouracyl, z uwagi na działanie hepatotoksyczne i możliwość spowodowania piorunującej martwicy wątroby, powinien być stosowany tylko w szczególnych sytuacjach – w pierwszym tryestrze ciąży, w leczeniu przełomu tarczycowego oraz u osób z drobnymi reakcjami uczuleniowymi na tiamazol, niewyrażających zgody na leczenie ¹³¹I lub operacyjne.

CZAS TRWANIA LECZENIA TYREOSTATYCZNEGO

1. Leczenie pierwszego rzutu nadczynności tarczycy tiamazolem powinno trwać 12-18 miesięcy, po tym czasie należy oznaczyć TRAb. Jeśli wartość TRAb i TSH są prawidłowe, można zakończyć leczenie tyreostaticzne. Celem leczenia jest uzyskanie remisji choroby. Remisję nadczynności definiuje się jako prawidłowe TSH, fT4, fT3 rok po zakończeniu leczenia tyreostatykiem. Pacjenci, u których miano TRAb po zakończeniu leczenia jest niskie, mają dużą szansę uzyskania remisji, w tej grupie ryzyko nawrotu nadczynności wynosi 20-30%, podczas gdy w grupie chorych z utrzymującym się podwyższonym mianem ryzyko nawrotu wynosi 80-100% (3). W populacji europejskiej odsetek remisji stanowi 50-60% po 5-6 latach od zakończenia leczenia (4). Jest on niższy w USA, gdzie jedynie 20-30% uzyskuje remisję (5).
2. Pacjenci, u których po upływie 12-18 miesięcy terapii utrzymuje się podwyższone miano TRAb, mogą mieć przedłużone leczenie o kolejne 12-18 miesięcy lub zastosowaną radykalną metodę leczenia – ¹³¹I lub operację. W niektórych przypadkach, np. u młodych osób z łagodną, stabilną chorobą kontrolowaną małymi dawkami tyreostatykami, alternatywą jest długotrwałe leczenie małymi dawkami tiamazolu. W grupie 59 chorych leczonych dawką 2,5-10 mg tiamazolu przez 14 lat wykazano, iż postępowanie takie było efektywne i bezpieczne (6).
3. Pacjenci z nawrotową nadczynnością tarczycy mogą być leczeni ¹³¹I lub operacyjnie. Mogą oni również otrzymać terapię małą dawką tyreostatyku przez okres dłuższy niż 12-18 miesięcy. Jeśli pacjenci otrzymują długotrwałe leczenie tiamazolem, powinni mieć monitorowane TRAb co 1-2 lata. W przypadku ich normalizacji można podjąć próbę zakończenia leczenia.

Niedawna analiza grupy 238 chorych z nawrotową nadczynnością tarczycy leczonych tiamazolem lub radiojodem wykazała przewagę długotrwałego leczenia tyreostatykiem w porównaniu z terapią ¹³¹I. W grupie leczonej tiamazolem stwierdzano mniejszy odsetek dolegliwości związanych z aktywną orbitopatią, mniej permanentnej dysfunkcji tarczycy wymagającej leczenia l-tyroksyną, mniejszą tendencją do przybierania na wadze. W obu grupach nie wykazano różnic w zakresie jakości życia ocenianej 36-parametrowym kwestionariuszem (7).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE TYREOSTATYKÓW

W leczeniu nadczynności tarczycy zaleca się początkowo większą dawkę tiamazolu celem uzyskania eutyreozy, a następnie zmniejsza się ją do dawki podtrzymującej. Ponieważ występowanie objawów niepożądanych jest zależne od dawki, istnieje tendencja do zalecania mniejszych dawek leku niż w przeszłości. W początkowym leczeniu nadczynności tarczycy ATA sugeruje stosowanie następujących dawek dobowych tiamazolu: 5-10 mg, gdy fT4 przekracza 1-1,5 raza górną normę; 10-20 mg, gdy fT4 przekracza 1,5-2 razy górną normę; 30-40 mg, gdy fT4 przekracza 2-3 razy górną normę. Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnego pacjenta z uwzględnieniem stanu klinicznego, wielkości tarczycy i wartości fT3. W leczeniu podtrzymującym stosuje się 2,5-10 mg tiamazolu.

Działania niepożądane podczas leczenia tyreostaticznego podzielić możemy na łagodne i poważne. Łagodne objawy alergiczne, jak wysypka i świąd skóry, występują u 6% pacjentów przyjmujących tiamazol i 3% pacjentów przyjmujących propylotiouracyl (8). Poważne objawy uboczne to: agranulocytoza, uszkodzenie wątroby i zapalenie naczyń.

Przed włączeniem tyreostatyku pacjent powinien mieć wykonaną morfologię z rozmazem, transaminazy i bilirubinę oraz być ostrzeżony, iż w razie wystąpienia niepokojących objawów, takich jak: świąd skóry, żółtaczka, odbarwiony stolec, ciemny mocz, bóle stawowe, bóle brzucha, mdłości, zmęczenie, gorączka, angina, powinien odstawić lek i natychmiast zgłosić się do lekarza. Pacjent powinien być ostrzegany również przy każdej kolejnej wizycie. Przeciwwskazaniem do włączenia leczenia tyreostatykiem jest stwierdzenie obniżonej liczby neutrocytów < 1000/mikrol oraz wzrost transaminaz pięciokrotnie przekraczający górną normę.

AGRANULOCYTOZA

Agranulocytoza podczas leczenia tyreostatykiem występuje z częstością 0,1-0,7%.

W badaniu japońskim w grupie 754 zgłoszonych w Japonii do 2011 roku przypadków agranulocytozy u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych tyreostatykiem powikłanie to występowało z częstością 0,1-0,15%. W tej grupie 725 pacjentów otrzymywało tiamazol, 28 propylotiouracyl, a jeden pacjent oba leki. U 89% chorych stwierdzono agranulocytozę, a w pozostałych 11% anemię aplastyczną lub pancytopenię.

Częstość agranulocytozy zależna była od dawki leku, wieku pacjenta oraz czasu trwania terapii. Średnia dawka tyreostatyku wywołująca to powikłanie wynosiła $25 \pm 12,8$ mg w przypadku tiamazolu i 217 ± 116 mg w przypadku propylotiouracylu. Agranulocytoza rzadko występuje podczas stosowania dawki tiamazolu nieprzekraczającej 15 mg/dobę. Pacjenci rozwijający agranulocytozę byli starsi niż średnia wieku pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (43,4 vs 40 lat).

Powikłanie rozwijało się na początku leczenia lub po ponownym podaniu tyreostatyku po dłuższej przerwie.

Szczególnie ważne jest więc monitorowanie pacjenta w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii. W 72% przypadków agranulocytoza rozwinęła się w ciągu 60 dni, a w 85% w ciągu 90 dni. U 7% osób powikłanie rozwinęło się w czasie dłuższym niż 4 miesiące od podania leku. Obserwowane przypadki agranulocytozy po 2 latach leczenia tyreostatykiem dotyczyły najczęściej osób, które miały ponownie wdrożone leczenie, po dłuższym okresie przerwy. Najkrótszy czas od wdrożenia terapii do wystąpienia powikłania wynosił 5 dni.

Podstawową przyczyną zgonu z powodu agranulocytozy jest opóźnione rozpoznanie, co uświadamia, jak ważne jest informowanie pacjenta o możliwości agranulocytozy. Analiza 30 pacjentów, którzy zmarli, wykazała, iż w tej grupie w ponad połowie przypadków diagnoza była z różnych przyczyn opóźniona. W tej grupie częściej występowała anemia aplastyczna i pancytopenia (częstość 30%).

Agranulocytoza rozwija się nagle. Spośród 211 pacjentów, którzy mieli sprawdzaną morfologię krwi podczas leczenia tyreostatykiem, 52% wykazywało prawidłową wartość neutrocytów ($> 1000/\mu\text{m}^3$) na 2 tygodnie przed wystąpieniem agranulocytozy, a 21% na tydzień przed. U jednego pacjenta morfologia krwi była prawidłowa w przeddzień rozwinięcia agranulocytozy.

U połowy chorych powikłanie poprzedzone było jednak stopniowym spadkiem wartości neurocytów, pozostających ciągle w zakresie dopuszczalnej przy leczeniu tyreostatykiem normy ($> 1000/\mu\text{m}^3$) (9).

Sugeruje to możliwe dwie etiologie zaburzenia: immunologiczną i toksyczną. W surowicy części pacjentów po przebytej agranulocytozie wykazano obecność zależnych od komplementu przeciwciał IgM przeciwko granulocytom, powodujących reakcję cytotoksyczną zależną od przeciwciał. Reakcja immunologiczna rozwija się nagle, powodując gwałtowne uszkodzenie granulocytów. Natomiast u części chorych agranulocytoza rozwija się stopniowo w ciągu tygodni, na skutek toksycznego działania leku na szpik. Stwierdzenie stopniowego spadku liczby krwinek białych poprzedza jej wystąpienie i stanowi sygnał o konieczności odstawienia leku.

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Uszkodzenie wątroby jest kolejnym niebezpiecznym powikłaniem podczas leczenia tyreostatykami. Jeśli w trakcie leczenia tyreostatykiem wystąpią objawy sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak: świąd skóry, żółtaczką, odbarwiony stolec, ciemny mocz, żółtaczką, bóle brzucha, utrata apetytu, mdłości, wymioty, zmęczenie, należy ocenić funkcję wątroby.

Uszkodzenie wątroby, przejawiające się wzrostem transaminaz, występuje u 2,7% pacjentów przyjmujących propylotiouracyl i 0,4% leczonych tiamazolem. Tiamazol może powodować zarówno cholestazę, jak i zapalenie wątroby, propylotiouracyl najczęściej zapalenie wątroby.

W czasie leczenia propylotiouracylem obserwowano bardzo ciężkie powikłanie – piorunującą martwicę

wątroby wymagającą przeszczepu wątroby. Powikłanie to pojawia się szczególnie często u dzieci i w tej grupie wiekowej propylotiouracyl nie powinien być stosowany. Wskazania do leczenia propylotiouracylem ograniczono do pierwszego trymestru ciąży, leczenia przełomu tarczycowego oraz u osób uczulonych na tiamazol przy braku zgody na leczenie radykalne.

Duża praca z Tajwanu, obejmująca 71 379 pacjentów leczonych po raz pierwszy tiamazolem lub propylotiouracylem, wykazała, wbrew wcześniejszym doniesieniom, że zapalenie wątroby częściej występowało po tiamazolu niż po propylotiouracylu (0,25 vs 0,08%), a cholestaza ze zbliżoną częstością po obu lekach (0,019 vs 0,016%). Również w tym badaniu potwierdzono groźną hepatotoksyczność propylotiouracylu. Niewydolność wątroby obserwowano częściej podczas leczenia propylotiouracylem w porównaniu do tiamazolu (0,048 vs 0,026%) (10).

W trakcie leczenia propylotiouracylem obserwowano wzrost transaminaz u 30% chorych. U 4% występował trzykrotny wzrost transaminaz, co jest wskazaniem do przerywania leczenia i dalszej kontroli transaminaz w odstępach cotygodniowych. Jeśli cechy uszkodzenia wątroby utrzymują się, należy skierować pacjenta do hepatologa. Według zaleceń ATA w przypadku cięższych postaci uszkodzenia wątroby po propylotiouracylu można zastosować tiamazol w dalszym leczeniu tyreotoksikozy.

Uszkodzenie wątroby podczas leczenia propylotiouracylem występowało najczęściej w ciągu 120 dni od początku leczenia. Piorunująca martwica wątroby rozwija się nagle i szybko postępuje, może powodować niewydolność wątroby i śmierć. Nie udowodniono, aby monitorowanie funkcji wątroby zmniejszało ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności. Jeśli monitorowanie jest prowadzone, to największą efektywność ma ono w ciągu pierwszych 120 dni do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

ZAPALENIE NACZYŃ

Zapalenie naczyń podczas leczenia tyreostatykiem występuje, w odróżnieniu od pozostałych objawów niepożądanych, po długotrwałym leczeniu propylotiouracylem i rzadko tiamazolem. Jest ono związane z pojawieniem się przeciwciał p-ANCA i dotyczy drobnych naczyń. Częściej występuje u dzieci i osób pochodzenia azjatyckiego. Po odstawieniu propylotiouracylu przeciwciała p-ANCA powoli zanikają i zapalenie naczyń ustępuje, niekiedy wymaga jednak ono leczenia immunosupresyjnego.

REAKCJE ALERGICZNE

Drobne reakcje alergiczne, takie jak wysypka i świąd skóry, są częstym powikłaniem podczas leczenia tyreostatykiem i dotyczą 6% leczonych tiamazolem i 3% leczonych propylotiouracylem.

W przypadku wystąpienia drobnych objawów alergicznych można dołączyć lek przeciwhistaminowy lub zastosować alternatywną metodę leczenia – ^{131}I lub

operację, a w przypadku braku zgody zastosować inny lek tyreostatyyczny.

Ciężka pokrzywka podczas leczenia jednym z tyreostatyków jest przeciwwskazaniem do podania drugiego leku. Wówczas pacjenta skierować należy do leczenia radykalnego nadczynności tarczycy ^{131}I lub operacji.

WYBÓR METODY LECZENIA A ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA W CHOROBY GRAVESA-BASEDOWA

Podstawową rolę w patogenezie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa odgrywają przeciwciała TRAb stymulujące produkcję hormonów tarczycy poprzez aktywację receptora TSH oraz powodujące u wielu pacjentów powstanie wola naczyniowego. Wysokie miano TRAb odgrywa rolę w patogenezie orbitopatii tarczycowej, obrzęku przedgoleniowego i akropachii tarczycowej.

Podczas terapii, niezależnie od metody leczenia, w dłuższym okresie czasu miano TRAb obniża się. Uważa się, że uzyskanie eutyreozy zmienia odpowiedź immunologiczną, doprowadzając do jej wygaszenia.

Porównując metody leczenia tyreotoksykozy – leczenie tyreostatyczne, leczenie ^{131}I lub strumektomia – obserwuje się istotne różnice w ich wpływie na remisję immunologiczną.

Podczas leczenia tyreostatycznego, jak też po tyreoidektomii, miano TRAb obniża się, a po 18 miesiącach u 70-80% chorych normalizuje się. Po upływie 5 lat od rozpoczęcia leczenia u 90% chorych przeciwciała TRAb zanikają (11). W Japonii wykonano badanie retrospektywne grupy 45 pacjentów z wysokim mianem TRAb (średnio 65 IU/l przy normie < 1,9) poddanych tyreoidektomii. Okres półtrwania TRAb wynosił średnio 94 dni, był on dłuższy u osób palących i z orbitopatią Gravesa (wynosił 162 dni lub 357 dni, gdy obecne były oba czynniki) (12).

Mimo iż po tyreoidektomii natychmiast uzyskujemy wyliczenie nadczynności tarczycy, normalizacja TRAb następuje dopiero po 18 miesiącach. Ma to znaczenie, gdy operacja jest wykonywana u kobiety ciężarnej z powodu niepoddającej się leczeniu nadczynności tarczycy. U kobiety ciężarnej zarówno TRAb, jak i tyreostatyk przechodzą przez łożysko. Zaprzerwanie podawania tyreostatyku u matki, wobec utrzymujących się przeciwciał TRAb, może spowodować wystąpienie płodowej nadczynności tarczycy.

Natomiast po terapii ^{131}I miano TRAb podnosi się gwałtownie w ciągu 3 miesięcy po leczeniu, a następnie stopniowo powraca do wartości wyjściowych w ciągu roku od podania radioizotopu. Następnie bardzo powoli obniża się i osiąga wartości prawidłowe u 60% chorych po 5 latach od momentu przeprowadzenia terapii (11).

Wzrost TRAb po terapii ^{131}I stanowi istotny problem kliniczny, szczególnie u pacjentów z orbitopatią Gravesa oraz u kobiet planujących ciążę.

U kobiety ciężarnej przeciwciała TRAb, nawet w stanie niedoczynności tarczycy po terapii ^{131}I lub pozosta-

jących w eutyreozie, przechodząc przez łożysko, mogą powodować płodową nadczynność tarczycy. Według zaleceń ATA u kobiety po przebytej terapii radiojodem z powodu choroby Gravesa-Basedowa należy oznaczyć TRAb w pierwszym trymestrze ciąży i jeśli są podwyższone, powtórzyć oznaczenie w 18.-22. tygodniu ciąży. Jeśli miano TRAb jest wysokie, konieczne jest monitorowanie USG płodu i w niektórych przypadkach kordocenteza celem oceny stanu tyreometabolicznego dziecka.

ORBITOPATIA TARCZYCOWA

Orbitopatia tarczycowa jest główną pozatarczycową manifestacją choroby Gravesa-Basedowa. Łagodne zmiany oczne występują u 20,1% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 3,9:1, a szczyt zapadalności występuje w wieku 40-60 lat (13). Jej umiarkowana i ciężka postać dotyczy jedynie 4,9% osób z chorobą Gravesa-Basedowa.

U pacjentów z orbitopatią Gravesa trudnym zagadnieniem jest wybór optymalnej metody leczenia, gdyż zarówno zaburzenia funkcji tarczycy sprzyjają nasileniu zmian ocznych, jak też utrzymujące się podwyższone miano TRAb po leczeniu ^{131}I sprzyja występowaniu orbitopatii.

Leczenie tyreostatykiem oraz leczenie operacyjne są neutralne w zakresie indukcji orbitopatii tarczycowej.

Wykazano, iż u większości pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (> 80%), którzy nie mieli zmian ocznych w momencie rozpoznania nadczynności tarczycy, orbitopatia Gravesa nie pojawiła się już później w toku 18-miesięcznego leczenia tyreostatykiem, a łagodne zmiany oczne ustępowały samoistnie w większości przypadków. W przypadku łagodnych zmian ocznych konieczne jest unikanie czynników mogących spowodować ich progresję do bardziej nasilonych postaci, przede wszystkim palenia tytoniu, a także nadczynności i niedoczynności tarczycy. Zaleca się stosowanie kropli nawilżających do oczu o właściwościach osmoprotekcyjnych oraz selenu. Stosowanie selenianu sodu w dawce 2 x 100 mikrog przez okres 6 miesięcy w grupie pacjentów z łagodną orbitopatią tarczycową spowodowało istotną poprawę u 61% chorych, w porównaniu do 36% w grupie placebo (14).

Leczenie operacyjne nie powoduje nasilenia orbitopatii tarczycowej, a nawet wywiera korzystny efekt, gdyż po strumektomii obniża się miano TRAb.

Leczenie radiojodem wiąże się z ryzykiem nasilenia istniejących zmian ocznych lub z ryzykiem rozwoju orbitopatii *de novo* wynoszącym 10-33%. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów palących, z ciężką nadczynnością tarczycy (wysokie miano wolnych hormonów tarczycy lub wysokie miano TRAb > 8,8 IU/l) i z niedawnym (w ciągu 3 miesięcy) początkiem orbitopatii. Ryzyko to jest prawie całkowicie zniwelowane przez profilaktyczne podanie glikokortykoidów. EUGOGO zaleca podanie prednizonu w początkowej dawce 0,3-0,5 mg/kg, a leczenie powinno trwać przez okres

3 miesięcy (15). Prawdopodobnie podanie mniejszych dawek 0,2 mg prednizonu/kg przez okres 6 tygodni może być równie skuteczne, jednakże niedawne prospective badanie z Japonii wykazało, iż profilaktyka małą dawką glikokortykoidów nie zawsze jest wystarczająca i u 4% pacjentów może dojść do nasilenia zmian ocznych (16). ATA zaleca stosowanie prednizonu 0,4-0,5 mg/kg przez okres miesiąca, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 2 miesięcy. Nie zaleca się stosowania profilaktycznej korykoterapii u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez współistniejących zmian ocznych, chyba że występują inne czynniki ryzyka – wysokie miano TRAb i wartości wolnych hormonów tarczycy, niedawny początek orbitopatii, palenie. U palących papierosy, z uwagi na zwiększone ryzyko korykoterapii, należy rozważyć alternatywne metody leczenia – leczenie tyreostatykiem

lub strumektomię. U pacjentów z przeciwwskazaniami do korykoterapii również należy rozważyć inne metody leczenia nadczynności tarczycy. Nie zaleca się stosowania profilaktycznej korykoterapii w nieaktywnej orbitopatii, przy braku współistnienia innych czynników ryzyka. Nie zaleca się leczenia radiojodem w przypadku umiarkowanej i ciężkiej orbitopatii tarczycowej, w tym przypadku wskazane są leczenie tyreostatykiem lub strumektomią (ATA).

Wobec dużej skuteczności profilaktycznej korykoterapii w prewencji wystąpienia czy nasilenia łagodnej orbitopatii tarczycowej po leczeniu ¹³¹I, wszystkie metody leczenia nadczynności tarczycy w grupie chorych z łagodnymi zmianami ocznymi powinny być traktowane równorzędnie, a wybór metody leczenia powinien być zależny od innych wskazań klinicznych i preferencji pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

1. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S et al.: Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 359-363.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al.: 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343-1421.
3. Klein I, Becker DV, Levey GS: Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15; 121: 281-288.
4. Mazza E, Carlini M, Flechia D et al.: Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 866-872.
5. Klein I, Becker DV, Levey GS: Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 281-282.
6. Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A et al.: Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med* 2012; 15: 477-484.
7. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB et al.: Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid* 2015; 25: 1282-1290.
8. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z et al.: Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3671-3677.
9. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J: Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4776-4783.
10. Wang MT, Lee WJ, Huang TY et al.: Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 619-629.
11. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L et al.: TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69-75.
12. Yoshioka W, Miyauchi A, Ito M et al.: Kinetic analyses of changes in serum TSH receptor antibody values after total thyroidectomy in patients with Graves' disease. *Endocr J* 2016; 63(2): 179-185.
13. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O et al.: Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899-905.
14. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al.; European Group on Graves Orbitopathy: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920-1931.
15. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al.; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.
16. Watanabe N, Noh JY, Kozaki A et al.: Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: randomized prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2700-2708.

otrzymano/received: 10.11.2017
zaakceptowano/accepted: 30.11.2017