

PROCENA ZNAČAJA NIVOVA TSH RECEPTORSKIH ANTITELA ZA PROGNOZU NASTUPANJA REMISIJE I POJAVU RECIDIVA GRAVES-OVE BOLESTI

Aleksić Z. Aleksandar¹, Aleksić P. Željka¹, Mitov M. Vladimir¹, Jović J. Miljan²

¹Služba za nuklearnu medicinu, Internistička služba

²Služba hitne medicinske pomoći, Zdravstveni centar Zaječar

IMPORTANCE OF TSH RECEPTOR ANTIBODIES MEASUREMENT FOR REMISSION AND RELAPSE PREDICTION IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

Aleksić Z. Aleksandar¹, Aleksić P. Željka¹, Mitov M. Vladimir¹, Jović J. Miljan²

¹Nuclear Medicine Service, Internal Medicine Service

²Emergency Department, Health Center Zaječar

SAŽETAK

Uvod: Nivo TSH receptorskih antitela (TRAb) je koristan parametar u prognozi i praćenju delotvornosti medikamentnog tirosupresivnog lečenja u Graves-ovoj bolesti (GB). Visoki početni nivoi antitela su loš prognostički faktor. Određivanje TRAb ima izvesnu prognostičku vrednost, ne samo pre početka lečenja, već i 12 meseci po započetom lečenju. Odsustvo normalizacije nivoa TRAb tokom terapije povezano je sa perzistirajućom hiperaktivnošću žlezde. Kod "respondera" u toku medikamentne terapije paralelno se normalizuju prethodno povišene koncentracije tiroidnih hormona i TRAb, dok kod onih kod kojih metimazol ne izaziva imunosupresiju, normalizuje se samo koncentracija hormona. Kod bolesnika kod kojih se dugo održava povišena koncentracija TRAb-a (non responderi), izgledi za ulazak u trajnu remisiju su mali. Kod njih je racionalno ne insistirati na primeni duge kure (više od 18 meseci tirostatika), već treba primeniti radikalno lečenje (tiroidektomija, radiojod) posle nekoliko meseci pozitivnosti TRAb-a. Povišeni nivo tirostimulišućih antitela po prestanku medikamentne terapije nije povoljan prognostički znak. Nalaz ovih autoantitela kod bolesnika u remisiji, čak i kod zdravih osoba, sa velikom verovatnoćom najavljuje pojavu hipertiroidizma

Cilj. Procena značaja nivoa TRAb za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva bolesti.

Pacijenti i metode. U studiji je ispitano prospektivno i delom retrospektivno, 149 pacijenata, 109 ženskog pola (Ž) i 40 muškog (M), uzrasta od 5 do 78 godina, u periodu od 1982 - 2004. Bilo je 96 pacijenata sa GB, a kontrolnu grupu (KG) činilo je 53 pacijenta - 21 sa hipertiroidizmom druge etiologije i 32 pacijenta na terapiji amiodaronom, sa i bez kliničke disfunkcije tiroidne žlezde. Svi pacijenti su sa područja Timočkog regiona sa dovoljnim unosom joda. TRAb je meren radioreceptorskom metodom (TRAK assay i DYNO, test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 9U/L i 1 IU/L redom. Nivo TRAb/hTRAb u statističkoj analizi izražavan je rangom (od R0 - R3). Pozitivnim TRAb smatrali smo rang nivoa R2 i R3 (TRAb > 15 IU/L). Pozitivnim hTRAb smatrali smo rang nivoa R1, R2 i R3 (hTRAb > 2 IU/L). Kolmogorov - Smirnov test i χ^2 test saglasnosti (K-S TEST) korišćeni su za

ABSTRACT

Introduction: TSH receptor antibody (TRAb) level is a useful parameter in the prognosis and follow - up of thyrosuppressive drug efficiency in the treatment of Graves' disease. High initial levels of antibodies are a sign of poor prognosis. The measurement of TRAb has some prognostic value not only at the beginning of treatment, but after 12 months of treatment. The lack of TRAb normalization during the treatment is associated with persistence of gland hyperactivity. In "responders", during the thyrosuppressive drug treatment, normalization of thyroid hormones is followed by TRAb normalization, while in others, in whom methimazole has no immunosuppressive effect, only hormones normalize. In patients with a longstanding increased TRAb level (no responders), stable remission is not likely to occur. In these cases, it is reasonable not to insist on the medical treatment (longer than 18 months), but to choose some other treatment options - thyroidectomy or radioiodine treatment. The finding of increased TRAb level in remission patients or in apparently healthy persons precedes with a great probability the relapse or development of the disease.

Aim: Assessment of TRAb measurement value for remission and relapse prediction in patients with Graves' disease.

Patients and methods: We studied prospectively and partly retrospectively, 149 patients, 109 female and 40 male patients, 5 to 78 years old, in the period from 1982 to 2004. There were 96 patients with Graves' disease. The control group consisted of 53 patients - 21 with thyrotoxicosis of other etiology and 32 patients on the amiodarone therapy, with or without the thyroid dysfunction. All patients are from Timok region with a sufficient iodine supply. TRAb is measured with a radioreceptor assay (TRAK assay and DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) with normal values up to 9 U/L and 1 IU/L respectively. The level of TRAb/hTRAb in the statistical analysis is expressed as a rank (from R0 to R3). We consider R2 and R3 positive for TRAb (TRAb over 15 U/L), and R1, R2 and R3 positive for hTRAb (hTRAb over 2 IU/L). Chi - square test and Kolmogorov-Smirnov test were used for the evaluation of statistical significance.

analiziranje značajnosti razlike u učestalosti pojava od interesa između pojedinih grupa ispitanika.

Rezultati. Nađena je visoko statistički signifikantna razlika u trajanju remisije kod pacijenata sa GB u odnosu na rang nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti ($p < 0,01$). Nije nađena statistički signifikantna razlika u trajanju remisije kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću u odnosu na rang nivoa TRAb pri ukidanju terapije, ali je nađena statistički signifikantna razlika ($p < 0,05$) u odnosu na rang nivoa hTRAb pri ukidanju terapije. Nađena je visoko statistički signifikantna razlika u broju recidiva kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću u odnosu na rang nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti ($p < 0,01$). Nađena je visoko statistički signifikantna razlika u broju recidiva kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću u odnosu na rang nivoa hTRAb pri ukidanju terapije ($p < 0,01$), i statistički signifikantna ($p < 0,05$) u odnosu na rang nivoa TRAb pri ukidanju terapije.

Zaključak. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je viši nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti kao i nivo TRAb/hTRAb pri ukidanju terapije, bio udružen sa većim brojem recidiva Graves-ove bolesti i sa kraćim trajanjem remisije.

Cljučne reči: TRAb, Graves-ova bolest, remisija, recidiv, prognoza.

UVOD

Graves-Basedow-ljeva bolest definiše se kao hipertireoidizam sa difuznom strumom nastalom zbog imunskih poremećaja. Incidenca ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1%, a četiri do pet puta je češća kod žena, što važi i za većinu autoimunskih bolesti. Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imunski poremećaji i verovatno minimalne promene u ciljnom organu nadovezuju se na genetsku predispoziciju. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje (1).

Antitela na TSH receptore štitaste žlezde imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunske hipertireoze (Graves-Basedow-ljeve bolesti). Ova autoantitela svojim stimulatornim efektom (tireostimulišuća antitela) nakon vezivanja za TSH receptor, mogu da izazovu pojačanu sintezu i sekreciju tiroidnih hormona.(2) Nivo TSH receptorskih antitela (TRAb) je koristan parametar u prognozi i praćenju delotvornosti medikamentnog tirosupresivnog lečenja u Graves-ovoj bolesti. Visoki početni nivoi antitela su loš prognostički faktor. Određivanje TRAb ima izvesnu prognostičku vrednost ne samo pre početka lečenja, već i 12 meseci po započetom lečenju. Odsustvo normalizacije nivoa TRAb tokom terapije povezano je sa perzistirajućom hiperaktivnošću žlezde. Kod "respondera" u toku

Results: We found a high statistically significant difference in remission duration in patients with Graves' disease associated with TRAb/hTRAb rank at the beginning of the disease ($p < 0,01$). There were no statistically significant differences in remission duration in patients with Graves' disease associated to TRAb rank at the end of medical therapy, but we found a statistically significant difference associated with hTRAb rank ($p < 0,05$) at the end of medical therapy. We found a high statistically significant difference in the number of relapses in patients with Graves' disease associated with TRAb/hTRAb rank at the beginning of the disease ($p < 0,01$). We found a high statistically significant difference in the number of relapses in patients with Graves' disease associated with hTRAb rank at the end of medical therapy ($p < 0,01$), and a statistically significant difference ($p < 0,05$) associated with TRAb rank at the end of medical therapy.

Conclusion: Our results show that higher level of TRAb/hTRAb at the beginning of the disease and at the end of medical therapy is associated with a greater number of relapses and shorter remission duration.

Key words: TRAb, Graves' disease, remission, relapse, prognosis

medikamentne terapije paralelno se normalizuju predhodno povišene koncentracije tiroidnih hormona i TRAb, dok kod onih gde metimazol ne izaziva imunosupresiju, normalizuje se samo koncentracija hormona. Kod bolesnika kod kojih se dugo održava povišena koncentracija TRAb-a (non responderi), izgledi za ulazak u trajnu remisiju su mali. Kod njih je racionalno ne insistirati na primeni duge kure (više od 18 meseci tirostatika), već primeniti radikalno lečenje (tiroidektomija, radiojodna terapija) posle nekoliko meseci pozitivnosti TRAb-a. Povišeni nivo tirostimulišućih antitela po prestanku, medikamentne terapije nije povoljan prognostički znak. Nalaz ovih autoantitela kod bolesnika u remisiji, čak kod zdravih osoba, sa velikom verovatnoćom najavljuje pojavu hipertireoidizma (3).

CILJ

Procena značaja nivoa TRAb za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva Graves-ove bolesti.

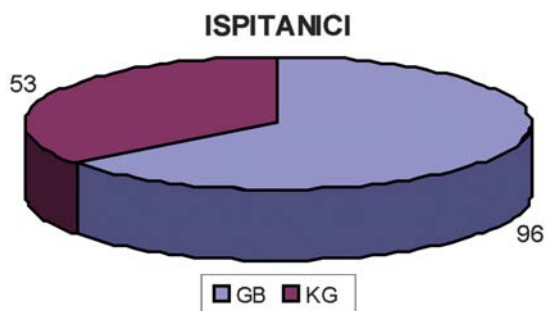
PACIJENTI I METODE

U studiji je ispitano prospektivno i delom retrospektivno, 149 pacijenata, 109 ženskog pola (Ž) i 40 muškog (M), uzrasta od 5 do 78 godina, u periodu od 1982 - 2004. Bilo je 96 pacijenata sa GB, a kontrolnu grupu (KG) činilo je 53 pacijenta - 21 sa

DG	BROJ PACIJENATA	PROS. STAROST	SD	MIN	MAX	M	Ž
GB	96	40,13	12,5	5	75	18	78
PLT	13	45,46	13,84	24	67	8	5
AUTON	8	45,62	17,64	24	74	0	8
AMD	32	57,78	11,16	29	78	14	18

Tabela 1. Struktura ispitanika. DG - dijagnoza, GB - Graves-ova bolest, PLT - painless tiroiditis, AUTON - autonomni hipertiroidizam, AMD - pacijenti na terapiji amiodaronom, PROS. - prosečna, SD - standardna devijacija, MIN - minimalna starost, MAX - maksimalna starost, M - muškarci, Ž - žene.

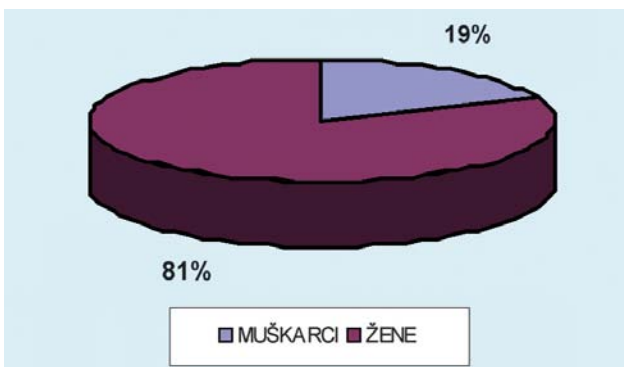
tireotoksikozom druge etiologije i 32 pacijenta na terapiji amiodaronom, sa i bez kliničke disfunkcije tiroidne žlezde TŽ. Svi pacijenti su sa područja Timočkog regiona sa dovoljnim unosom joda. (3) Starost pacijenata u kontrolnim grupama u poređenju sa grupama pacijenata na terapiji amiodaronom ne razlikuje se statistički značajno.



Dijagram 1. Struktura ispitanika. GB - Graves-ova bolest, KG - kontrolna grupa

Klinički pregled pacijenata obuhvatao je inspekciju i palpaciju TŽ, merenje pulsa, utvrđivanje prisustva ili odsustva tremora, procenu kvaliteta kože, merenje telesne mase, kao i inspekciju očnih jabučica i očnih kapaka u cilju utvrđivanja prisustva tiroidne oftalmopatije (TO).

Dijagnoza tireotoksikoze postavljena je na osnovu tipičnih anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda i utvrđivanja znakova hipermetabolizma. Potvrda hipertiroidizma dobijena je utvrđivanjem suprimiranih



Dijagram 2. Struktura prema polu obolelih od GB

nivoa TSH i/ili povišenih nivoa ukupnih tiroidnih hormona ili njihovih slobodnih frakcija.

Za diferencijalnu dijagnozu tireotoksikoze koristili smo utvrđivanje prisustva/odsustva ekstratiroidnih manifestacija autoimunskog hipertiroidizma, prisustva/odsustva difuznog i nodoznog uvećanja TŽ, kao i navedene *in vivo* testove - RAIU, TcU, scintigrafiju TŽ i ehosonografiju TŽ. Struktura ispitanika prikazana je u tabeli 1 i dijagramu 1 i 2.

IN VITRO I IN VIVO TESTOVI

Serumi pacijenata za određivanje nivoa tiroidnih hormona i TSH, kao i nivoa TRAb, čuvani su zamrznuti (ispod -20 °C) do izvođenja analize. Nivo ukupnih tiroidnih hormona, TT4 i TT3 određivan je RIA metodom (RIA TT4 i RIA TT3 Institut za nuklearne nauke "Vinča"), sa opsegom normalnih vrednosti 51.5-160 nmol/L za TT4 i 1.33-3.1 nmol/L za TT3. Nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona određivan je metodom DELFIA (DELFIN FT4 i DELFIN FT3 Wallac Oy, Turku, Finland). Opseg normalnih vrednosti slobodnih frakcija tiroidnih hormona su 9.25-25 pmol/L za FT4 i 3.5-9.0 pmol/L za FT3. TSH je meren ultrasenzitivnom DELFIA metodom (DELFIN hTSH Ultra Wallac Oy, Turku, Finland) sa referentnim opsegom od 0.1-4 mU/L. TRAb je meren radioreceptorskom metodom (TRAK assay i DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 9U/L i 1 IU/L redom. Pozitivnim TRAb smatrali smo rang nivoa R2 i R3 (TRAb > 15 IU/L). Pozitivnim hTRAb smatrali smo rang nivoa R1, R2 i R3 (hTRAb > 2 IU/L) tabela 2.

RANG	hTRAb (U/L)	TRAb (U/L)
R0	<2	0-9
R1	2-4	10-15
R2	5-15	16-50
R3	> 15	> 50

Tabela 2. Nivo hTRAb/TRAb izražen rangom od 0-3

PB – TRAb					PB – hTRAb			
R0	R1	R2	R3		R0	R1	R2	R3
5	4	12	24	N	3	4	24	24
3.4-9	11.2-14.6	16.8-43	49.6-350	OPSEG	0.8-1.6	2.1-4	4.3-14.6	15.6-113
2.85	10,5	26.45	133.16	PROSEK	1.07	2,285	8.85	39.38
0.82	0.38	10.29	89.99	SD	0.46	0.82	3.36	29.58
2.65		21.7	89.5	MEDIANA	0.8			25.1

Tabela 3. Prosečan nivo TRAb/hTRAb prema rangu nivoa na početku bolesti (PB) kod pacijenata sa GB. N-broj pacijenata, SD-standardna devijacija.

Merenje fiksacije radiojoda (^{131}I) vršeno je nakon 3 i/ili 24 sata od peroralne primene oko 10 μCi (0,37 MBq) Na^{131}I scintilacionom sondom sa kristalom NaI (TI), 3x3 inča i divergentnim kolimatorom pravolinijskog skenera Pho/Dot Scanner, Nuclear Chicago. Opseg referentnih vrednosti fiksacije radiojoda je 8-20% za 3 sata i 20-45% za 24 sata. Scintigrafija TŽ rađena je nakon 15-20 minuta po intravenskoj primeni oko 1 mCi (37MBq) tehnećijum-pertehne-tata ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) na gama kameri Simens Diacam. Svi *in vivo* i *in vitro* testovi rađeni su u nuklearno-medicinskoj laboratoriji Zdravstvenog centra u Zaječaru.

remisije, vrednosti ukupnih i slobodnih tiroidnih hormona i TSH po grupama su izraženi kao srednja vrednost $\pm\text{SD}$ ili medijana - Me (za vrednosti čiji je koeficijent varijacije veći od 30%). Razlika između srednjih vrednosti i medijana je analizirana korišćenjem studentovog t-testa i medijana testa.

Nivo TRAb/hTRAb u statističkoj analizi izražavan je rangom (od R0 - R3), tabela 2.

Kolmogorov-Smirnov i test χ^2 test saglasnosti (K-S TEST) korišćeni su za analiziranje značajnosti razlike u učestalosti pojava od interesa između pojedinih grupa ispitanika.

STATISTIČKA ANALIZA

Starost pacijenata, dužina trajanja terapije tirosupresivnim lekovima (TL), dužina trajanja

REZULTATI

Prosečni nivoi TRAb/hTRAb, TSH i TH za ukupnu grupu, kao i prema rangovima nivoa TRAb/hTRAb

K – TRAb					K - hTRAb			
R0	R1	R2	R3		R0	R1	R2	R3
8	3	7	14	N	6	6	11	6
3.4-14	10-13.1	17.5-37	45-672	OPSEG	0.5-1.9	2.3-4.2	4.2-15.5	16.4-88.7
7.26	12.03	29.31	157.08	PROSEK	1.03	3.43	8.24	42.15
3.16	1.76	7.26	196.94	SD	0.61	0.73	3.36	31.5
6.65		28.1	79.05	MEDIANA	0.8	3.7	7.8	27.65

Tabela 4. Prosečan nivo TRAb/hTRAb prema rangu nivoa na kontrolnom pre-gledu (K) kod pacijenata sa GB. N-broj pacijenata, SD-standardna devijacija.

U – TRAb					U - hTRAb			
R0	R1	R2	R3		R0	R1	R2	R3
9	2	2	4	N	12	7	2	2
4.7-9.2	13.2-13.2	18.7-22.2	53.9-408	OPSEG	0.1-1.8	2.2-3.6	5.9-9.3	15.9-73.5
6.85	13.2	20.45	155.9	PROSEK	0.92	3	7.6	44.7
1.91	0	2.47	168.78	SD	0.57	0.57	2.4	40.73
7.4		20.45	80.85	MEDIANA	0.7	3.1	7.6	44.7

Tabela 5. Prosečan nivo TRAb/hTRAb prema rangu nivoa prilikom ukidanja medikamentne tirosupresivne terapije (U) kod pacijenata sa GB. N - broj pacijenata, SD - standardna devijacija.

PB - TRAb	R0	R1	R2	R3		PB-hTRAb	R0	R1	R2	R3	
	5	4	11	21	N		2	4	20	19	N
	13,8	15,75	25,82	31,24	PROSEK		18	15,5	12,5	21,26	PROSEK
	7,56	3,86	27,45	15,78	SD		1,41	7	6,78	11,32	SD
	12	15	15	32	MEDIANA		18	15	14	18	MEDIANA
4-24	12-21	1-96	11-64	OPSEG	17-19	8-24	1-24	5-40	OPSEG		
K - TRAb	R0	R1	R2	R3		K-hTRAb	R0	R1	R2	R3	
	8	3	5	13	N		6	6	10	6	N
	26	17,33	30,2	39,92	PROSEK		20,83	15	23,9	32,17	PROSEK
	29,31	6,11	21,41	12,02	SD		9,79	0,89	14,11	7,17	SD
	14,5	16	22	40	MEDIANA		18	15	18	35	MEDIANA
8-96	12-24	12-63	16-64	OPSEG	8-33	14-16	16-63	18-37	OPSEG		
U - TRAb	R0	R1	R2	R3		U-hTRAb	R0	R1	R2	R3	
	9	2	2	4	N		12	7	2	2	N
	19,22	8,5	22,5	41	PROSEK		25,42	14,57	23	39,5	PROSEK
	9,05	0,71	2,12	8,08	SD		27,1	7,23	1,41	3,53	SD
	16	8,5	22,5	43	MEDIANA		16	14	23	39,5	MEDIANA
12-40	8-9	21-24	30-48	OPSEG	1-96	7-29	22-24	37-42	OPSEG		

Tabela 6. Trajanje MTL u mescima kod pacijenata sa GB prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U). N - broj pacijenata, SD - standardna devijacija.

kod pacijenata sa GB na početku bolesti (PB), kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U) prikazani su u tabelama 3, 4 i 5. Testiranje TRAb / hTRAb na kontrolnim pregledu vršeno je prosečno u desetom mesecu (mediana = 10 meseci) po početku MTL.

Tabela 6. prikazuje trajanje medikamentnog tireosupresivnog lečenja (MTL) u mescima kod

pacijenata sa GB prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U).

U tabeli 7. prikazan je odgovor pacijenata sa GB na MTL prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U).

PB-TRAb		RESP	NON	PB-hTRAb		RESP	NON
	R0	2	3		R0		
	R1	2	2		R1	1	1
	R2	5	6		R2	10	8
	R3	12	11	R3	9	11	
K-TRAb		RESP	NON	K-hTRAb		RESP	NON
	R0	5	3		R0	4	0
	R1	2	1		R1	6	0
	R2	4	2		R2	5	6
	R3	2	12	R3	1	5	
U-TRAb		RESP	NON	U-hTRAb		RESP	NON
	R0	9	0		R0	12	0
	R1	1	1		R1	4	3
	R2	2	0		R2	1	1
	R3	0	4	R3	0	2	

Tabela 7. Odgovor pacijenata sa GB na MTL prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U). RESP - responder, NON - nonresponder.

PB-TRAb	R0	R1	R2	R3		PB-hTRAb	R0	R1	R2	R3	
	5	4	12	23	N		0	4	21	19	N
	19,8	12,25	10,17	19,35	PROSEK			7,5	10,86	9,74	PROSEK
	18,42	9,91	13,39	23,16	SD			9,33	11,99	11,89	SD
	16	9	5	12	MEDIANA			4,5	6	2	MEDIANA
	0-48	5-26	0-40	0-96	OPSEG			0-21	0-40	0-36	OPSEG
K-TRAb	R0	R1	R2	R3		K-hTRAb	R0	R1	R2	R3	
	8	3	5	14	N		4	5	10	6	N
	11,5	21,67	19,2	8,14	PROSEK		16,75	19	6,4	4	PROSEK
	9,64	24,34	21,8	14,59	SD		13,72	7,55	9,28	9,8	SD
	8	17	12	0	MEDIANA		15	22	1	0	MEDIANA
	0-30	0-48	0-48	0-48	OPSEG		3-34	6-24	0-26	0-24	OPSEG
U-TRAb	R0	R1	R2	R3		U-hTRAb	R0	R1	R2	R3	
	9	2	2	4	N		12	7	2	3	N
	24,78	24	30,5	9,25	PROSEK		28,33	14,28	18	10	PROSEK
	31,14	8,48	24,75	14,22	SD		19,57	9,12	25,45	14,14	SD
	8	24	30,5	3,5	MEDIANA		25	17	18	10	MEDIANA
	0-96	18-30	13-48	0-30	OPSEG		0-74	4-25	0-36	0-20	OPSEG

Tabela 8. Prosečno trajanje remisije u mesecima kod pacijenata sa GB prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U). N - broj pacijenata, SD - standardna devijacija.

Dijagram 3. prikazuje strukturu pacijenata obolelih od GB prema odgovoru na medikamentno tiro-supresivno lečenje (MTL).

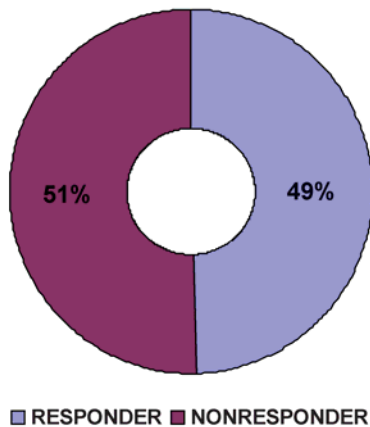
U tabela 8. prikazano je prosečno trajanje remisije u mesecima kod pacijenata sa GB prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom

pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U).

Tabela 9. prikazuje strukturu pacijenata sa GB prema broju recidiva bolesti prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U)

PB-TRAb	BROJ RECIDIVA			PB-hTRAb	BROJ RECIDIVA		
	0	1	2 I VIŠE		0	1	2 I VIŠE
R0	1	1	0	R0	/	/	/
R1	1	0	1	R1	1	0	0
R2	1	1	3	R2	9	1	0
R3	8	2	2	R3	9	0	0
K-TRAb	0	1	2 I VIŠE	K-hTRAb	0	1	2 I VIŠE
R0	0	1	4	R0	3	1	0
R1	0	1	1	R1	6	0	0
R2	3	1	0	R2	4	0	0
R3	1	1	0	R3	1	0	0
U-TRAb	0	1	2 I VIŠE	U-hTRAb	0	1	2 I VIŠE
R0	2	3	4	R0	10	1	1
R1	0	0	1	R1	3	1	0
R2	1	0	1	R2	0	1	0
R3	/	/	/	R3	/	/	/

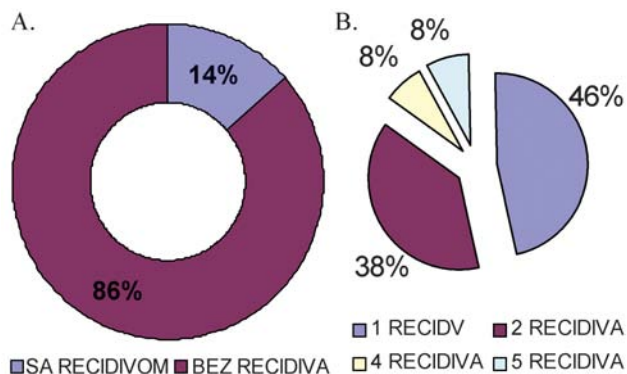
Tabela 9. Struktura pacijenata sa GB prema broju recidiva bolesti prema rangu nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti (PB), na kontrolnom pregledu (K) i pri ukidanju terapije (U). / - nema podataka.



Dijagram 3. Struktura pacijenata obolelih od GB prema odgovoru na medikamentno tirosupresivno lečenje (MTL).

Dijagram 4. prikazuje: A. Učestalost recidiva bolesti kod pacijenata sa GB. B.

Struktura pacijenata sa recidivom GB prema broju recidiva.



Dijagram 4. A. Učestalost recidiva bolesti kod pacijenata sa GB. B. Struktura pacijenata sa recidivom GB prema broju recidiva.

Nađena je visoko statistički signifikantna razlika u trajanju remisije kod pacijenata sa GB u odnosu na rang nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti ($p < 0,01$). Nije nađena statistički signifikantna razlika u trajanju remisije kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću u odnosu na rang nivoa TRAb pri ukidanju terapije, ali je nađena SS ($p < 0,05$) u odnosu na rang nivoa hTRAb pri ukidanju terapije. Nađena je visoko statistički signifikantna razlika u broju recidiva kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću u odnosu na rang nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti ($p < 0,01$). Nađena je visoko statistički signifikantna razlika u broju recidiva kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću u odnosu na rang nivoa hTRAb pri ukidanju terapije ($p < 0,01$), i statistički signifikantna ($p < 0,05$) u odnosu na rang nivoa TRAb pri ukidanju terapije.

DISKUSIJA

Neprekidno traju napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu terapije tionamidima. Velika struma, težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma ukazuju na malu verovatnoću remisije. Iščezavanje ili znatno smanjenje strume tokom lečenja predstavlja dobar prognostički znak. Izveštaji o postignutoj dugotrajnoj remisiji kreću se od 14-80% lečenih. (1,7) Ukupna stopa recidiva kod GB lečene tirosupresivnim lekovima (TL) po prekidu lečenja je oko 30-50% (4,5,6,7,8).

U grupi naših ispitanika 86% pacijenata sa GB je u remisiji u periodu praćenja, dok se kod 14% javljaju recidivi, i to kod 80% pacijenata 1-2 recidiva.

Nivo TRAb je koristan parametar u prognozi i praćenju delotvornosti medikamentnog tirosupresivnog lečenja (MTL) u GB. Visoki početni nivoi antitela su loš prognostički faktor. Određivanje TRAb ima izvesnu prognostičku vrednost ne samo početka lečenja, već i 12 meseci po započetom lečenju. Odsustvo normalizacije nivoa AT tokom Th povezano je sa perzistirajućom hiperaktivnošću žlezde. U nekim istraživanjima nađena je korelacija između koncentracije TRAb i veličine TŽ (9).

Kod naših ispitanika sa GB nije nađena povezanost nivoa TRAb/hTRAb na početku bolesti i učestalosti prisustva strume. Nasuprot tome, klinički znaci oftalmopatije su češći kod pacijenata sa višim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti.

Pozitivan TRAb na kraju medikamentnog tirosupresivnog lečenja (MTL) je značajno udružen sa mnogo većim rizikom za recidiv. (4-8) Prema nekim izveštajima povišene vrednosti TRAb kod obolelih od GB se pod uticajem metimazola normalizuju u oko 70% obolelih. Kod oko 30% medikamentno lečenih, vrednosti TRAb ostaju stalno visoke (metimazolom nije postignuta imunološka remisija - non responderi).

Ukoliko tokom lečenja tirosupresivnim lekovima na uobičajeni način dođe do znatnog smanjenja koncentracije TSH-R autoantitela, ili do njihove negativizacije, smatra se da lek deluje imunosupresivno (a ne samo na blokadu sinteze hormona), tj. da je bolesnik "responder". Ukoliko se ovakav nalaz potvrdi i narednih nekoliko meseci, to praktično znači da je bolest u "biološkoj remisiji" i može se razmotriti prekid terapije.

Kod "respondera" u toku medikamentne terapije paralelno se normalizuju prethodno povišene koncentracije tiroidnih hormona i TRAb, dok kod onih kod kojih metimazol ne izaziva imunosupresiju, normalizuje se samo koncentracija hormona.

Kod bolesnika kod kojih se dugo održava povišena koncentracija TSH-R antitela (non responder), izgledi za ulazak u trajnu remisiju su mali. Kod njih je racionalno ne insistirati na primeni duge kure (18 meseci tirostatika), već treba primeniti radikalno lečenje (tiroidektomija, radiojod) posle nekoliko meseci pozitivnosti TSH-R Ab (8).

Pokazalo se takođe da je visok nivo TRAb-a značajan kao prognostički znak skorog recidiva (9,10,11,12,13).

Povišen nivo tirostimulišućih antitela po prestanku medikamentne terapije nije povoljan prognostički znak. Nalaz ovih autoantitela kod bolesnika u remisiji, čak kod zdravih osoba, sa velikom verovatnoćom najavljuje pojavu hipertiroidizma (14).

Kod naših ispitanika nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti nije mogao poslužiti za predviđanje odgovora na MTL. Inače pokazano je da oko 50% obolelih od GB dobro reaguje na MTL, u smislu postizanja imunološke remisije.

Ipak, primećeno je da je prosečno trajanje MTL kod pacijenata sa GB duže kod onih sa višim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti. To znači da je kod pacijenata sa višim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti potrebno više vremena da se TRAb/hTRAb normalizuje.

Nasuprot tome, nalazimo da je trajanje remisije kod pacijenata sa nižim nivoom TRAb/hTRAb na početku bolesti duže, odnosno da viši nivo TRAb/hTRAb na ukidanju MTL može da ukaže na predvidi brži recidiv bolesti.

Nismo našli povezanost nivoa TRAb/hTRAb na kontrolnom pregledu sa dužinom remisije i brojem recidiva bolesti, međutim ovo je verovatno posledica prisutne velike varijacije u vremenu kontrolnog testiranja TRAb (od 2-70. meseca MTL) i hTRAb (od 3-36. meseca MTL). Ipak, uočeno je da dvostruko više pacijenata sa pozitivnim TRAb/hTRAb na kontrolnom testiranju ne budu responderi. Za razliku od toga, svi pacijenti koji su na kontrolnom testiranju imali normalan nivo TRAb/hTRAb su responderi na MTL.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je viši nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti, kao i nivo TRAb/hTRAb pri ukidanju terapije, bio udružen sa većim brojem recidiva GB.

S obzirom na veću pouzdanost u niskom opsegu merenja, h-TRAb esej sada omogućava da se tačnije prate niske koncentracije TRAb-a tokom lečenja, što će omogućiti bolju procenu značaja TRAb-a, kako u dijagnozi tako i u prognozi GB u odnosu na remisiju i recidiv (15).

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je viši nivo TRAb/hTRAb na početku bolesti kao i nivo TRAb/hTRAb pri ukidanju terapije, bio udružen sa većim brojem recidiva Graves-ove bolesti i sa kraćim trajanjem remisije.

SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU:

- DDG – difernecijalna dijagnoza
- DTA – diseminovana tireoidna autonomija
- EGB – eutiroidna Graves-ova bolest
- EO – endokrina oftalmopatija
- FT3 – slobodni trijodtironin
- FT4 – slobodni tiroksin
- GB – Graves-ova
- GK – glikokortikoidi
- HB – Hašimotova bolest
- hTRAb – humana TSH receptorska antitela
- KG – kontrolna grupa
- S TEST – Kolmogorov-Smirnov test saglasnosti
- LN – lažno negativni
- LP – lažno pozitivni
- M – muškarci
- Me – medijana
- NP – negativna prediktivna vrednost
- PB – početak bolesti
- PP – prediktivna vrednost pozitivnog testa
- PT – painless tiroidit
- PTS – polinodozna toksična struma
- RAIU – radiojodna fiksacija
- RIA – radioimuni esej
- RRA – radioreceptorski esej
- SAT – subaktni tiroidit
- SD – standardna devijacija
- Sn – senzitivnost
- TBII – imunoglobulini koji inhibišu vezivanje TSH na TSH-R.
- TcU – kratki test fiksacije
- TL – tireosupresivni lekovi
- TN – tačno negativni
- TO – tiroidna oftalmopatija
- TP – tačno pozitivni
- TSA – tirostimulišuća antitela
- TSH – tirostimulišući hormon
- TT3 – ukupni trijodtironin
- TT4 – ukupni tiroksin
- TŽ – tiroidna žlezda
- Ž – žene

LITERATURA

1. Aleksić A, Aleksić Ž. Klinički značaj TSH receptorskih autoantitela. *Timočki medicinski glasnik*, 2004; 29 (3): 193-205.
2. Trbojević B. *Tiroidna žlezda*. Čip štampa Beograd, 1998.
3. Aleksić A. Značaj određivanja TSH receptorskih antitela za diferencijalnu dijagnozu prognozu hipertireoze. *Magistraka teza, Medicinski fakultet, Niš*, 2005.
4. Glinoe D, de Nayer P, Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001;144(5):475-83.
5. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JJ, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002;147(5):583-9.
6. Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. *Thyroid* 2000;10(10):891-6.
7. Raber W, Kmen E, Waldhausl W, Vierhapper H. Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. *Eur J Endocrinol* 2000;142(2):117-24.
8. Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991;25:319-23.
9. Bojarska-Szmygin A, Ciechanek R. Antibodies against TSH receptors (TRAb) as indicators in prognosing the effectiveness of Tiamazol therapy for Grave's Disease. *Wiad Lek* 2003;56(7-8):303-7.
10. Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(1):89-96.
11. Massart C, Orgiazzi J, Maugendre D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clin Chim Acta* 2001;304(1-2):39-47.
12. Lavard L, Perrild H, Jacobsen BB, Hoier-Madsen M, Bendinelli G, Vitti P. Prevalence of thyroid peroxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor antibodies in a long-term follow-up of juvenile Graves disease. *Autoimmunity* 2000;32(3):167-72.
13. Schott M; Morgenthaler NG; Fritzen R; Feldkamp J; Willenberg HS; Scherbaum WA; Seissler J. Levels of Autoantibodies against Human TSH Receptor Predict Relapse of Hyperthyroidism in Graves' Disease (In Process Citation) *Horm Metab Res* 2004;36(2):92-6.
14. Paunković N. i Paunković J. *Autoimuna tireoidna stimulacija u hipertireozi*. Megatrend, Beograd, 1997.
15. Morgenthaler NG, Nagata A, Katayama S, Bergmann A, Iitaka M. Detection of low titre TBII in patients with Graves' disease using recombinant human TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):193-8.