

GRAVESOVA BOLEST I MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

JASMINKA JAKŠIĆ*

Gravesova bolest je multisustavni, autoimuni poremećaj i predstavlja najčešći uzrok hipertireoze u djece. Premda je naše razumijevanje etiopatogeneze bolesti znatno napredovalo, raspoloživi terapijski postupci ostali su gotovo nepromijenjeni u zadnjih 40-50 godina. Do danas nema lijeka koji bi direktno djelovao na autoimuna zbivanja. Svi terapijski postupci su simptomatski s ciljem smanjenja sinteze i sekrecije hormona štitnjače. Optimalni način liječenja u djece s Gravesovom bolešću i danas je kontroverzan. Iako, niti jedan od tri moguća postupka (antitiroidni lijekovi, radioaktivni jod i subtotalna tiroidektomija) nije idealan, opća je preporuka da medikamentozna terapija bude prvi izbor u liječenju Gravesove bolesti u djece. Najčešće primijenjivani lijekovi su propiltiouracil, metimazol i karbimazol. Kojem od njih će se dati prednost najviše ovisi o osobnom iskustvu liječnika. Terapija je dugotrajna, s učestalošću remisija od oko 30%. U slučaju da je nemoguće postići remisiju, kao i kad se jave ozbiljni toksični efekti lijeka, potrebno je razmotriti neki od preostalih terapijskih postupaka.

Deskriptori: GRAVESOVA BOLEST; MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE; NOVOROĐENČE; DJECA

Gravesova bolest je multisustavni poremećaj i predstavlja najčešći uzrok hipertireoze u djece i adolescenata. Rijetko se javlja prije 5. godine života, učestalost joj raste s dobi s maksimumom u adolescenata (1). Od ukupnog broja oboljelih od Gravesove bolesti na djecu otpada manje od 5% (2). Od svih bolesti štitnjače Gravesova bolest zastupljena je s 10-15%, dok u našem ambulantom radu iznosi 2,5% (neobjavljeni podaci) (3). U našem istraživanju u populaciji školske djece (10-18 godina) učestalost Gravesove bolesti bila je 0,07% (4). Djevojčice obolijevaju 6-8 puta češće od dječaka, što se ne odnosi na novorođenčad gdje je bolest podjednako zastupljena među spolovima. Čak 60% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na neku od bolesti štitnjače (struma, hipotireoza, hipertireoza) (3).

Gravesova bolest je autoimuni poremećaj koji se javlja u genetski predisponiranih osoba. Antitijela na receptore za TSH (thyroid-receptor antibodies-

TRAb) iz klase IgG imunoglobulina imaju sposobnost da se kompetitivno vežu na receptore za TSH na površini stanice folikula aktivirajući adenil ciklazu koja stimulira ciklički adenozin monofosfat s posljedičnim povećanim stvaranjem i otpuštanjem hormona štitnjače (5-7). Osim ovih antitijela u bolesnika se mogu naći tireoglobulinska i mikrosomalna antitijela, dok su novija istraživanja pokazala i prisutnost antitijela na tiroidni jodni transporter (7). Čini se da je jedan od ključnih zbivanja u imunološkom procesu defekt supresorskih T limfocita (5). Rizik za nastanak Gravesove bolesti vezan je za antigene HLA sustava i to za HLA-B8 i HLA-DR3. Smatra se da će 5-6% osoba s HLA-DR3 razviti Gravesovu bolest (5). Kako postoji povezanost između Gravesove bolesti i drugih autoimunih bolesti kao što su: dijabetes melitus tip I, Addisonova bolest, Hashimotov tiroiditis, perniciozna anemija, mijastenija gravis, kolagene vaskularne bolesti i dr., bolesnici s Gravesovom bolešću mogu imati i neku od nabrojanih autoimunih bolesti. Gravesova bolest rijetka je u novorođenačkoj dobi. Javlja se u 1-1,4% novorođenčadi čije majke imaju aktivnu Gravesovu bolest, transplacentnim prelaskom majčinih TSH receptor stimulirajućih antitijela (2, 8). Bolest se može javiti i u one

novorođenčadi čije majke imaju inaktivnu Gravesovu bolest tj. kod kojih je ranije provedena ablacijska terapija hipertireoze.

KLINIČKA SLIKA

Bolest često počinje podmuklo s postupnim razvojem simptoma kroz više mjeseci. Razdoblje od početka do manifestacije bolesti duže je u djece u predpubertetu nego u adolescenata (9). Najčešće kliničke manifestacije prikazane su u Tablici 1. početni simptomi su nespecifični: smetnje ponašanja, nervoza, emocionalna labilnost, poremećaj spavanja, slabiji uspjeh u školi. S trajanjem bolesti javljaju se sve karakterističniji simptomi. U mlađe djece to su gubitak tjelesne težine uz pojačan apetit i pojačana peristaltika crijeva, u starijih intolerancija topline, pojačano znojenje, palpitacije, mišićna slabost (9). Oftalmopatija je rjeđa nego u odraslih, a maligni egzoftalmus gotovo se ne vidi. Retrakcija gornje vjeđe i rijetko žmirkanje, nemogućnost konvergencije te zaostajanje gornje vjeđe kod pogleda na dolje posljedica su hiperaktivnosti simpatikusa (2, 3).

Kliničkim pregledom struma se nađe u više od 95% bolesnika, veličinom

* Opća bolnica Šibenik

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Jasminka Jakšić
Opća bolnica Šibenik
Dječji odjel
22000 Šibenik, S. Radića 83

Tablica 1.
Učestalost simptoma i znakova
Gravesove bolesti u djece

Table 1
Frequency of symptoms and signs
of Graves' disease in children

Simptomi i znakovi	%
Struma	97 - 100
Tahikardija	88 - 91
Nervoza	80 - 92
Sistolička hipertenzija	80 - 84
Egzoftalmus	77
Tremor	68 - 76
Povećan apetit	67 - 71
Gubitak težine	50 - 67
Pojačano znojenje	50 - 70
Srčani šum	36 - 48
Tiroidni šumovi	48 - 71
Hiperaktivnost	38 - 63
Školski problemi	40 - 43
Palpitacije	30 - 41
Nepodnošenje topline	25 - 40
Umor	13 - 71
Poremećaj sna	15 - 17
Proljevanje	13 - 16

Prema:
Saxena KM. Br Med J 1964; 2: 1153-8.
Barnes VH. J Pediatr 1977; 91: 313-20.

varira, difuzna je, glatke površine poput gume. Zbog pojačanje vaskularizacije moguće je čuti šumove i palpirati tril. Od drugih znakova prisutni su tahikardija, povišeni sistolički tlak, topla, vlažna koža i tremor. Rast je ubrzan kao i koštana zrelost (1-3). Dermatopatija - taloženje mukopolisaharida u kožu i potkožno tkivo rijetko je u djece (3). Simptomi u novorođenčadi s Gravesovom bolešću mogu se manifestirati in utero, na rođenju ili kasnije - desetog dana ako je majka na terapiji antitiroidnim lijekovima ili nakon šest tjedana ako je prevladao transplacentni prijenos TSH receptor blokirajućih antitijela (3). Fetalna tireotoksikoza manifestira se tahikardijom, strumom i fetalnim hidropsom (3, 10). Prematuritet i intrauterina retardacija rasta su česti, a stopa smrtnosti iznosi do 16% (3). Kod novorođenčadi česta je struma, egzoftalmus, izbočenost čela, povećanje timusa i limfnih čvorova, hepatosplenomegalija s trombocitopeni-

čnom purpurom. Koštana zrelost je ubrzana. Kod nekih razvije se kraniosinostoza, mikrocefalija uz blažu cerebralnu disfunkciju. Tahikardija sa srčanim zasvojem, aritmija, iritabilnost, povraćanje i proljev nastaju kao odraz hipermetabolizma (2, 11).

DIJAGNOSTIKA

Za potvrdu dijagnoze koriste se laboratorijski testovi kojima se određuju koncentracije hormona štitnjače u krvi te koncentracija tireotropina (TSH). Koncentracije trijodtironina (T3), slobodnog T3, tiroksina (T4), slobodnog T4 su povišene, dok je koncentracija TSH snižena. Koncentracija TSH kao odgovor na stimulaciju s TRH je suprimirana. U oko 10-20% bolesnika povišene su samo koncentracije T3 i slobodnog T3 (T3 tireotoksikoza). Kod većine bolesnika mogu se naći tiroidna antitijela. Mikrosomalna i tireoglobulinska antitijela mogu se naći u 70-90% bolesnika, iako im je titar znatno niži nego u bolesnika s Hashimotovim tiroiditisom (12, 13). Antitijela na TSH receptore (TRAb) bilo da su stimulirajuća ili inhibirajuća karakteristična su za Gravesovu bolest, a nalaze se u 70-100% bolesnika (14). Njihovo određivanje, međutim, nije neophodno za dijagnozu, iako pomaže u predviđanju relapsa bolesti nakon započete terapije antitiroidnim lijekovima (15, 16). Vežanje radioaktivnog joda u štitnjači je povećano, ali je pretraga rijetko potrebna. Razni metabolički poremećaji kao što su: hiperkalcemija, hipokolesterolemija, povećanje enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze i karbon anhidraze, povećanje koncentracije natrija i cinka u eritrocitima mogu se naći u bolesnika s Gravesovom bolešću. Gustoća kosti može biti reducirana na početku bolesti (17).

LJEČENJE

Do danas nema optimalnog terapijskog postupka s kojim bi se primarno djelovalo na imunološka zbivanja koja su osnovni uzrok bolesti. Medikamentozno liječenje, terapija radioaktivnim jodom i kirurško liječenje opće su prihvaćeni terapijski postupci. Nijedan od njih, međutim, nije idealan, a izbor ovisi o nizu faktora (dob, suradljivost bolesnika i obitelji, iskustvu medicinskog

tima i dr.). Ipak prevladava stav, pogotovo u Europi da se u djece liječenje započne lijekovima. Medikamentozno liječenje sastoji se od specifičnog i simptomatskog liječenja.

Specifično liječenje podrazumijeva primjenu antitiroidnih lijekova. Najčešći su tioamidi: propiltiouracil, metimazol i karbimazol. Sva tri lijeka smanjuju sintezu hormona štitnjače tako da blokiraju enzim peroksidazu potrebnu za organifikaciju joda i spajanje jodotirozinskih ostataka u T3 i T4. Propiltiouracil dodatno sprječava perifernu konverziju T4 u T3. U literaturi se navodi i povoljan učinak antitiroidnih lijekova na imunološki sustav. Međutim, teško je objasniti povećanje broja supresorskih T limfocita ili smanjenje titra TRAb na račun terapije, jer se ove promjene mogu dogoditi i kao rezultat poboljšanja bolesti per se (18). Preparati joda kao antitiroidni lijekovi rijetko se primjenjuju, osim u slučajevima gdje je potreban kratkoročni, brz terapijski učinak kao npr. u preoperativnoj pripremi bolesnika ili u tiroidnoj krizi.

Farmakodinamski metimazol je deset puta potentniji od propiltiouracila, djelovanje mu je duže (4-6 sati prema 1-2 sata) (18). Početna doza propiltiouracila je 5-10 mg/kg/24 sata, maksimalno 300 mg/24 sata podijeljeno u tri doze, dok je početna doza metimazola i karbamazola 0,5-1,0 mg/kg/24 sata, maksimalno 30 mg/24 sata u jednoj ili dvije doze (3). Propiltiouracil vezivanjem na proteine teže prolazi placentu, a za vrijeme dojenja manje se izlučuje u mlijeku. Zbog toga mu mnogi terapeuti u trudnoći i dojenju daju prednost u odnosu na metimazol (3, 19, 20). Nakon što je terapija započeta potrebno je pažljivo pratiti bolesnika. Povećanje koncentracije TSH iznad normalnih vrijednosti uz povećanje štitnjače znak je predoziranja antitiroidnim lijekovima. Klinički odgovor vidljiv je nakon 2-3 tjedna od početka terapije, dok se potpuna kontrola najčešće uspostavlja nakon 1-3 mjeseca (18). Kada dođe do kliničkog poboljšanja, dva su načina na koja se dalje nastoji održati eutiroidno stanje. Prvi način je da se doza lijeka smanji na minimalnu količinu koja je dovoljna za održavanje koncentracije T3 i T4 u normalnim granicama. Prednost ovog postupka je da su doza i eventualne nuspojave smanjene

na najmanju moguću mjeru. Drugim načinom postiže se potpuna supresija aktivnosti štitnjače zbog čega je potrebno dodatno uvođenje L-tiroksina kako bi se koncentracije T3 i T4 održale u normalnim granicama. Ovakvim načinom moguće je lakše održati stabilnu koncentraciju hormona, a prema nekim istraživanjima vjerojatnost postizanja remisije je veća (21, 22). Novija istraživanja nisu, međutim, potvrdila ove rezultate (23-25).

Oko 5-30% djece liječene antitiroidnim lijekovima razvije toksične reakcije na terapiju (26). Većina nuspojava je blaga. Jedna od najčešćih štetnih reakcija je tranzitorna granulocitopenija, koja je uglavnom asimptomatska, nije znak agranulocitoze i obično nije razlog za prekid terapije (osim ako ne traje duže od mjesec dana ili je praćena kliničkim znakovima agranulocitoze). Prolazni urtikarijalni osipi su česti i javljaju se u 1-8% djece (25). Terapija se može prekinuti na par dana, a zatim nastaviti nekim drugim antitiroidnim lijekom. Važno je napomenuti da se u oko 50% slučajeva javljaju križne reakcije među lijekovima. Tvrdokorniji osipi zahtijevaju kraću terapiju antihistaminicima. Ostale blaže nuspojave uključuju: mučninu, glavobolju, parestezije, atralgiju (18). Mnogo ozbiljnije reakcije, ponekad i po život opasne su: agranulocitota, hepatitis, artritis, glomerulonephritis, vaskulitis i lupusu sličan sindrom (27). U tom slučaju potrebno je odmah prekinuti terapiju i razmisliti o alternativnom liječenju.

Različita su mišljenja o duljini provođenja terapije čiji je krajnji cilj postići što dulju ili konačnu remisiju bolesti. Rezultate brojnih studija na odrasloj populaciji teško je primijeniti u djece. Gravesova bolest u odraslih ima blaži tok nego u djece, remisije antitiroidnim lijekovima postižu se u relativno kratkom vremenu u 49-75% bolesnika, dok se u djece remisija postiže u 25-30% slučajeva (9, 16). Djeca u predpubertetu kasnije postižu remisiju nego ona u pubertetu i adolescenciji (9, 28). Lippe i suradnici izvještavaju o učestalosti remisije od 25% svake druge godine (26). Zbog toga je kod djece vrijeme trajanja terapije antitiroidnim lijekovima duže nego u odraslih i iznosi često i preko pet godina. Relapsi bolesti nastaju najčešće

unutar 6 mjeseci od prekida terapije. Različiti parametri kao što su dob, spol, BMI, veličina strume, koncentracije T3, T4, titar TSH receptor stimulirajućih antitijela, raniji relapsi, trajanje terapije antitiroidnim lijekovima, doza antitiroidnih lijekova, kombinirana terapija s tiroksinom, obrađivani su u mnogim prospektivnim studijama s ciljem da se utvrdi koji su od navedenih parametara najpouzdaniji u predviđanju remisije. U istraživanju Glasera i suradnika, jedino su se veći BMI i manja struma pokazali kao neovisni prediktori rane remisije (16). Prema McIveru i Lucasu niska koncentracija TSH u krvi pokazala se kao nezavisna varijabla u predviđanju veće vjerojatnosti relapsa bolesti (24, 25). Lazar u djece navodi pozitivnu korelaciju između niskog titra TRAb i veće šanse za remisiju (9). Na žalost niti jedan od brojnih parametara nije se pokazao potpuno pouzdanim u predviđanju remisije ni u djece niti u odraslih.

SIMPTOMATSKA TERAPIJA

U bolesnika s izrazitom toksikozom indicirani su sedativi (diazepam, fenobarbiton). Beta adrenergični blokatori - propranolol u dozi od 0,5-2 mg/kg/24 sata tri puta dnevno daje se za postizanje brze kontrole tremora, tahikardije i aritmije. Novorođenačka hipertireoza liječi se kalijevim jodidom (Lugolova otopina), 3x1 kap dnevno (1 kap=8 mg), propiltiouracilom 5-10mg/kg/24 sata te u posebno ozbiljnim slučajevima propranololom 2 mg/kg/24 sata za smanjenje tahikardije i hiperaktivnosti. Rijetko je potrebno primijeniti kortikosteroide i digitalis. Terapija mora biti strogo individualna, a ovisi o težini bolesti. Obično nakon 3-6 mjeseci liječenje se može prekinuti.

LITERATURA

1. Barnes VH, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse giter (Graves' disease): thirty years experience in children and adolescents J *Pediatr* 1977; 91: 313-20.
2. LaFranchi S, Mandel SH. Graves' disease in the neonatal period and childhood. U: Werner SC, Ingbar SH, ur. *The thyroid*, 7. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1000-8.
3. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 109-26.

4. Jakšić J, Dumić M, Filipović B, Ille J, Cvijetić M, Gjurčić G. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. *Arch Dis Child* 1994; 70: 103-6.
5. Volpé R. Autoimmunity in Endocrine Diseases. U: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, ur. *Pediatric endocrinology*, 2. izd. Baltimore: Williams&Wilkins 1993; 625-34.
6. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 339-55.
7. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 73-89.
8. Choppra IJ. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1992; 2: 161-9.
9. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3678-82.
10. Treadwell MC, Sherer DM, Sacks AJ, Ghezzi F, Romero R. Successful treatment of recurrent non-immune hydrops secondary to fetal hyperthyroidism. *Obstetrics Gynecol* 1996; 87: 838-40.
11. Malvaux P. Hyperthyroidism. U Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, ur. *Pediatric endocrinology*, 2. izd. Baltimore: Williams & Wilkins 1993; 264-9.
12. Fisher DA, Pandian MR, Carlton E. Autoimmune thyroid disease: an expanding spectrum. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 907-18.
13. Wright-Pascoe R, Smikle MF, Barton EN i sur. Limited usefulness of antithyroperoxidase and antithyroglobulin assay in Jamaicans with Graves' disease. *Hum Antibodies* 1999; 9: 161
14. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 315-37.
15. Jorde R, Ytre-Arne K, Stormer J, Sundsfjord J. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high vs. low doses. *J Intern Med* 1995; 238: 161-5.
16. Glaser NS, Styne DM. Predictors and Early Remission of Hyperthyroidism in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719-26.
17. Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, Leger J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *J Pediatr* 2000; 137: 56-62.
18. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 225-47.
19. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 127-49.
20. Momotani N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 177-81.

21. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A i sur. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. N Eng J Med 1991; 324: 947-53.
22. Kuo S, Huang W, Hu C, Liao W, Fung T, Wu S. Effect of thyroxine administration on serum thyrotropin receptor antibody and thyroglobulin levels in patients with Graves' hyperthyroidism during antithyroid drug therapy. Eur J Endocrinol 1994; 131: 125-30.
23. Rittmaster RS, Zwicker H, Abbott EC i sur. Effect of methimazole with or without exogenous L-thyroxine on serum concentrations of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3283-8.
24. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson W, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. N Eng J Med 1996; 334: 220-4.
25. Lucas A, Salinas I, Rius F i sur. Medical therapy of Graves' disease: Does Thyroxine Prevent Recurrence of Hyperthyroidism? J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2410-3.
26. Lippe BM, Landau EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1241.
27. Sato-Matsumura KC, Koizumi H, Matsumura T, Takahashi T, Adachi K, Ohkawara A. Lupus erythematosus-like syndrome induced by thiamazole and propylthiouracil. J Dermatol 1994; 21: 501-7.
28. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and response to medical therapy. Thyroid 1997; 7: 755-60.

Summary

GRAVES' DISEASE AND MEDICAL THERAPY

J. Jakšić

Graves' disease is a multisystem, autoimmune disorder and represents one of the most frequent causes of hyperthyroidism in children. Although our understanding of the disease has greatly improved, the therapeutic procedures have remained almost the same over the last 40 to 50 years. Until this very day there is no specific drug which directly influences autoimmune processes. All therapeutic procedures are symptomatic only, with the goal to reduce synthesis and secretion of the thyroid hormones. Optimal treatment in children is still controversial. Although none of the three recommended treatments (antithyroid drugs, radioactive iodine and subtotal thyroidectomy) is ideal, medical therapy is the first choice. Drugs that are most often used are propylthiouracil, methimazole and carbimazole. Which one is preferred depends on the personal experience of the physician. The therapy is a long-termed one, with the remission of about 30%. If the remission failed and the serious side effects occurred, it is necessary to consider alternative procedures.

Descriptors: GRAVES' DISEASE; ANTITHYROID DRUGS; NEWBORNES; CHILDREN