

ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(6):798–800
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(6):798–800

Νόσος Graves Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της νόσου

Δ. Καββαδάς,¹ Α. Καββαδά,² Θ. Παπαμήτσου,¹
Μ. Χατζηδημητρίου²

¹Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

²Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Διεθνές Πανεπιστήμιο
Ελλάδας, Σίνδος, Θεσσαλονίκη

Graves' disease: Current data and treatment

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αντιμετώπιση, Θεραπεία, Νόσος Graves,
Υπερθυρεοειδισμός, Φάρμακα

Η νόσος του Graves παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1835 από τον Robert Graves, Ιρλανδό ιατρό, σε ασθενείς με βρογχοκήλη και εξόφθαλμο. Η ταχυκαρδία ήταν ένα κλινικό σύμπτωμα το οποίο έγινε γνωστό ότι σχετιζόταν με τη νόσο, τόσο από τον Graves όσο και από τον Karl von Basedow, Γερμανό ιατρό, ο οποίος παρατήρησε τα ίδια κλινικά ευρήματα με τον Graves.¹

Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο παρουσιάζουν τεράστια αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών και ως συνέπεια εκδηλώνουν μια εκτεταμένη συμπτωματολογία, η οποία ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια μιας κατάστασης ευρέως γνωστής ως υπερθυρεοειδισμός.²

Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται περί τα 40 άτομα ανά 100.000 ανά έτος. Η κλινική εξέταση καθώς και ο σχετικός εργαστηριακός έλεγχος μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνεργατικά για την ανίχνευση της νόσου. Λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων και των παραγόντων που επηρεάζουν την εκδήλωσή της, κάθε θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να μελετηθεί και να προσαρμοστεί στον εκάστοτε ασθενή.³

Υποβλήθηκε 21.7.2020
Εγκρίθηκε 4.8.2020

Οι προσεγγίσεις που ακολουθούνται για την αντιμετώπιση της νόσου διαφέρουν και ποικίλλουν ανάλογα με πληθώρα παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν την πορεία και την εκδήλωσή της. Βασικό στόχο κάθε θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου αποτελεί η μείωση ή και εξάλειψη των παθοφυσιολογικών εκδηλώσεών της. Συνεπώς, η κλινική εμφάνιση της νόσου συνιστά τη βασική κατευθυντήρια γραμμή για την αντιμετώπισή της, με επιπρόσθετους κύριους παράγοντες την ηλικία και το φύλο. Η ιδανική θεραπεία της νόσου Graves έγκειται στην αποκατάσταση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου, στην αποφυγή της υποτροπής ή της εμφάνισης υποθυρεοειδισμού, καθώς και στη θεραπεία της οφθαλμοπάθειας. Υπάρχουν τρεις θεραπευτικοί άξονες: φαρμακευτική θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, θεραπεία με ισότοπα ιωδίου-131 και θυρεοειδεκτομή. Στόχος κάθε θεραπευτικού σχήματος είναι η ελάττωση των συμπτωμάτων της νόσου έως ότου ο ασθενής επανέλθει σε φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία. Στην Αμερική προτιμάται η θεραπεία με το ραδιενεργό ισότοπο, ενώ σε Ευρώπη και Ιαπωνία δίνεται προτεραιότητα στη φαρμακευτική και στη χειρουργική θεραπεία.⁴

Ο κεντρικός άξονας αντιμετώπισης της νόσου είναι η ελάττωση του ρυθμού σύνθεσης ορμονών, τα υψηλά επίπεδα των οποίων είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση του υπερθυρεοειδισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με χρήση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων (γλυκοκορτικοστεροειδή) σε κατάλληλες δόσεις ανάλογα με τον ασθενή. Τέτοια φάρμακα αποτελούν οι θειοαμίνες: μεθιμαζόλη, καρβιμαζόλη και προπυλο-θειουρακίλη (PTU). Η δράση της τελευταίας (PTU) έγκειται στη διακοπή της σύνθεσης των ιόντων ιωδίου με τη θυρεοσφαιρίνη (Tg) προς σχηματισμό των MIT και DIT (προγενέστερων προϊόντων των ορμονών), μειώνοντας έτσι την παραγωγή θυροξίνης και τριιωδοθυρονίνης. Η μεθιμαζόλη αναστέλλει την οξειδωση των ιόντων ιωδίου, καταλήγοντας τελικά στο ίδιο αποτέλεσμα με την PTU.^{5,6} Η χορήγησή τους γίνεται σταδιακά, με μια αρχική περίοδο 2–3 εβδομάδων χορήγησης σημαντικής δόσης φαρμάκων ώστε να αξιολογηθεί η δράση τους. Στη συνέχεια η δόση

μειώνεται και στους περισσότερους ασθενείς, σε διάστημα 4–6 εβδομάδων, παρατηρείται φυσιολογική λειτουργία του αδένου. Χορήγηση μεγάλων δόσεων των φαρμάκων οδηγεί ταχύτερα στην ίαση, χωρίς ωστόσο μόνιμο αποτέλεσμα, καθ' όσον τα φυσιολογικά επίπεδα είναι παροδικά και η υπερλειτουργία του αδένου συνήθως υποτροπιάζει. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, η μεθιμαζόλη και η καρβιμαζόλη δεν πρέπει να χορηγούνται σε εγκύους (προτιμάται σε αυτές τις περιπτώσεις η PTU). Ταυτόχρονα με τα φάρμακα αυτά θα πρέπει –σε κάποιες περιπτώσεις– να χορηγούνται και ηρεμιστικά ή αγχολυτικά δισκία για την υποστήριξη της θεραπείας. Δυστυχώς, κατά τη φαρμακευτική θεραπεία η νόσος υποτροπιάζει σε ποσοστό 30–70%.^{4,8}

Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από δύο έτη χορήγησης αντιθυροειδικών φαρμάκων έγινε διακοπή τους και οι ασθενείς παρακολουθούνταν για ενδεχόμενη επανεμφάνιση της νόσου. Στα πρώτα 4 έτη διαπιστώθηκε επανεμφάνιση της νόσου σε ποσοστό 50% και απαιτήθηκε επαχθήρηση της φαρμακευτικής αγωγής. Στα επόμενα 6 έτη το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 55% και μετά από μια δεκαετία (22 έτη αφού είχε διακοπεί η αρχική θεραπεία σε όλους) μόνο ένα μικρό ποσοστό (27%) δεν παρουσίαζε κάποια ένδειξη επανεμφάνισης της νόσου, έτσι ώστε να μη χρειάζεται νέο κύκλο φαρμακευτικής αγωγής.⁷

Ωστόσο, για τη σωστότερη εκτίμηση του κάθε ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη οι εξατομικευμένοι παράγοντες κινδύνου. Παρ' όλα αυτά, η χρήση αντιθυροειδικών φαρμάκων αποτελεί την πρώτη επιλογή αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της νόσου, καθώς η παρατεταμένη λήψη τους δεν παρουσιάζει στους ενήλικες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁹

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η επιστημονική κοινότητα καταβάλλει προσπάθειες παραγωγής ειδικών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία στοχεύουν αποκλειστικά στα αντισώματα που προκαλούν τη νόσο, θεραπεύοντας με αυτόν τον τρόπο μόνιμα και όχι παροδικά τα συμπτώματά της. Μια εναλλακτική προσέγγιση συνιστά η χρήση ανταγωνιστών, όχι μόνο των TSH-υποδοχέων, αλλά και των IGF1-υποδοχέων, καθ' όσον φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους όσον αφορά στην εξέλιξη της νόσου.¹⁰

Μια διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, το οποίο δρα καταστρέφοντας τα θυροειδικά κύτταρα που υπερλειτουργούν, στοχεύοντας με αυτόν τον τρόπο στη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων. Η εν λόγω μέθοδος προτιμάται όταν η φαρμακευτική αγωγή συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες και όταν είναι επιθυμητή η αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης.¹¹ Η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης θεραπείας βα-

σίζεται στην ενεργότητα του ιωδίου-131. Υψηλός βαθμός ακτινοβόλησης από το ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να προκαλέσει υποθυροειδισμό στους ασθενείς με νόσο Graves, όταν η ποσότητα της δόσης κυμαίνεται από 10,1–15 mCi (ή 373,7–555 MBq). Έχει βρεθεί ότι σε ποσοτήτες <5 mCi η εν λόγω επιπλοκή πρακτικά μηδενίζεται, μειώνεται όμως και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας.¹² Γίνεται εμφανές ότι ο υπολογισμός της βέλτιστης ενεργότητας του ιωδίου-131 είναι μείζονος σημασίας ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή θεραπεία με τον ελάχιστο κίνδυνο. Η σχέση με την οποία υπολογίζεται η ενεργότητα είναι:

$$A[\text{MBq}] = 27,2 \frac{m[\text{g}] \times D[\text{Gy}]}{U[\%] \times T[\text{d}]}$$

Όπου A[MBq] η ενεργότητα ιωδίου-131, m[g] η μάζα στόχος του αδένου, D[Gy] η επιθυμητή απορροφούμενη δόση (σε Gray) και ο παρονομαστής αποτελεί το ποσοστό της μέγιστης απορρόφησης του ιωδίου από τον αδένου. Εκτός από τον υποθυροειδισμό, η θεραπεία με ιώδιο-131 έχει προκαλέσει ορισμένες επιπλοκές σε ασθενείς με οφθαλμοπάθεια και –σε χορήγηση μεγάλων δόσεων– έχει οδηγήσει σε επιδείνωση της βρογχοκήλης λόγω ανάπτυξης φλεγμονής στην περιοχή της τραχείας.⁴

Η χειρουργική επέμβαση (θυροειδεκτομή) αποτελεί μια ακόμη μέθοδο αντιμετώπισης της νόσου και μπορεί να περιλαμβάνει είτε ολική είτε μερική εξαίρεση του αδένου. Η επιλογή αυτή προτιμάται σε άτομα που δεν μπορούν να ακολουθήσουν θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, όπως παιδιά ηλικίας <5 ετών (λόγω κινδύνου καρκινογένεσης),¹³ εγκύους (εξ αιτίας ανάπτυξης υπερθυροειδισμού του κυήματος)¹⁴ και ενήλικες με εκσεσημασμένη υπερπλασία του αδένου.² Οι επιπλοκές της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η μη ελεγχόμενη αιμορραγία, η παράλυση των φωνητικών χορδών και η εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας.¹⁵ Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η ολική θυροειδεκτομή αποτελεί την προτεινόμενη χειρουργική μέθοδο επειδή, όχι μόνο μηδενίζει την πιθανότητα επανεμφάνισης συμπτωμάτων, αλλά είναι και περισσότερο ασφαλής σε σχέση με τη μερική.¹⁶

Γενικά, η θεραπευτική πορεία θα πρέπει να συζητείται και να αναλύεται ενδελεχώς μεταξύ ασθενούς και θεράποντος ιατρού, γεγονός που προϋποθέτει τη σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με τη νόσο ώστε να κατανοήσει τις επιλογές του και να συναινέσει στην έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Η έναρξη της αγωγής δεν θα πρέπει να καθυστερεί, γιατί η νόσος μπορεί να επιφέρει καταστροφικές συνέπειες στην εύρυθμη λειτουργία όλου του οργανισμού, καθώς επηρεάζονται συστήματα όπως της καρδιάς, των οστών, ακόμη και αυτή η ψυχική υγεία του ασθενούς.⁴

Βέβαια, εδώ τίθεται το ερώτημα της έννοιας του όρου «θεραπεία». Αν με τον όρο αυτόν αναφερόμαστε στη μείωση της υπέρμετρης έκκρισης ορμονών του αδένου και κατ' επέκταση στη ρύθμιση και στην επαναφορά της φυσιολογικής λειτουργίας του, τότε μπορούμε να επιτύχουμε τον στόχο μας και μάλιστα με πολλούς τρόπους (αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ραδιενεργό ιώδιο κ.λπ.). Αν όμως ληφθούν υπ' όψη οι δυνητικές επιπλοκές της θεραπείας, θα σημείωνε κάποιος ότι δεν μπορεί να θεωρηθεί «θεραπεία» η πρόκληση μιας νέας ασθένειας στην προσπάθεια υπερνίκησης μιας άλλης, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει με την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού στην περίπτωση θεραπείας με ιώδιο-131. Οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου τα τελευταία έτη. Συνεπώς, η επιστημονική κοινότητα είναι σε θέση να χρησιμοποιήσει κάθε δυνατή πληροφορία για τη μελέτη και τη σχεδίαση νέων μεθόδων αντιμετώπισης της νόσου (όπως παραγωγή νέων φαρμακευτικών προϊόντων), ώστε να επιτευχθεί η πλήρης θεραπεία της με τον ασφαλέστερο τρόπο.

ABSTRACT

Graves' disease: Current data and treatment

D. KAVVADAS,¹ A. KAVADA,²
T. PAPAMITSOU,¹ M. CHATZIDIMITRIOU²

¹Laboratory of Histology and Embryology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, ²Biomedical Science, International Hellenic University, Sindos, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(6):798–800

The treatment of Graves' disease differs according to a variety of factors related to its manifestation and course. The main goal of any therapeutic approach is to eliminate or reduce the pathophysiological symptoms. The clinical manifestations of the disease, therefore, constitute the main guidelines for its treatment, with additional factors being age and gender. The ideal treatment for this disease achieves restoration of thyroid function, prevention of recurrence, and avoidance of hypothyroidism, as well as treatment of the ocular disease. Three treatment axes can be applied: drug therapy with antithyroid drugs, treatment with iodine-131 isotopes, and thyroidectomy. The aim of any treatment regimen is to reduce the symptoms of the disease until normal thyroid function is resumed.

Key words: Cure, Drugs, Graves' disease, Hyperthyroidism, Treatment

Βιβλιογραφία

- WEETMAN AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000, 343:1236–1248
- MENCONI F, MARCOCCI C, MARINÒ M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014, 13:398–402
- EHLERS M, SCHOTT M, ALLELEIN S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2019, 24:35–47
- PRASEK K, PLAZIŃSKA MT, KRÓLICKI L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015, 18:110–116
- LAURBERG P, KREJBJERG A, ANDERSEN SL. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 21:415–421
- ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS, GREENLEE MC, LAURBERG P, MAIA AL ET AL. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016, 26:1343–1421
- WIERSINGA WM. Graves' disease: Can it be cured? *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019, 34:29–38
- SHI H, SHENG R, HU Y, LIU X, JIANG L, WANG Z ET AL. Risk factors for the relapse of Graves' disease treated with antithyroid drugs: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2020, 42:662–675
- AZIZI F, MALBOOSBAF R. Long-term antithyroid drug treatment: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2017, 27:1223–1231
- KRIEGER CC, NEUMANN S, GERSHENGORN MC. TSH/IGF1 receptor crosstalk: Mechanism and clinical implications. *Pharmacol Ther* 2020, 209:107502
- POUSO-DIZ JM, ABALO-LOJO JM, GONZALEZ F. Thyroid eye disease: Current and potential medical management. *Int Ophthalmol* 2020, 40:1035–1048
- BESLIC N, LICINA S, SADIJA A, MILARDOVIC R. Incidence of hypothyroidism after radioactive iodine-131 treatment in dependence of hyperthyroidism etiology and therapy dose. *Med Arch* 2017, 71:270–273
- DU Y, SHAN LF, CAO ZZ, FENG JC, CHENG Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017, 9:5387–5396
- TRAN P, DESIMONE S, BARRETT M, BACHRACH B. I-131 treatment of Graves' disease in an unsuspected first trimester pregnancy; the potential for adverse effects on the fetus and a review of the current guidelines for pregnancy screening. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010, 2010:858359
- RUBIO GA, KORU-SENGUL T, VAGHAIWALLA TM, PARIKH PP, FARRA JC, LEW JI. Postoperative outcomes in Graves' disease patients: Results from the nationwide inpatient sample database. *Thyroid* 2017, 27:825–831
- BOBANGA ID, McHENRY CR. Treatment of patients with Graves' disease and the appropriate extent of thyroidectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019, 33:101319

Corresponding author:

T. Papamitsou, Laboratory of Histology and Embryology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
e-mail: thpapami@auth.gr