



Overview of etiology, diagnosis and management of Graves' disease

Laura Grincevičiūtė¹, Justė Gaižauskaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Graves' disease is the most common cause of thyrotoxicosis. This is an autoimmune disorder. The immunopathogenesis of Graves' disease is complex, but antibodies against the TSH receptor (TRAb) bind to TSH receptors on the surface of thyroid follicular cells, leading to continuous and uncontrolled thyroid stimulation causing hyperthyroidism. The incidence of Graves' disease is 20 - 50 cases per 100,000 individuals each year and it usually affects patients aged 30–60 years with a female to male predominance. While 80% of susceptibility to autoimmune thyroid disease is attributed to genetic factors, the remaining 20% is from environmental exposures. Patients with Graves' disease present with typical symptoms of thyrotoxicosis such as weight loss, fatigue, palpitations, tremor, anxiety, and tachycardia. Additionally, patients can present with a characteristic ophthalmopathy, thyroid dermopathy, and thyroid acropachy, which are autoimmune manifestations of Graves' disease. Treatment involves anti-thyroid drugs usage, radio-iodine ablation and surgery in Graves' disease. A comprehensive understanding of the clinical manifestations as well as patient preferences will help physicians guide therapy for their patients, as each treatment has its own benefits and limitations and has to be assigned for each patient individually.

Keywords: Graves' disease; Hyperthyroidism; Diagnosis; Treatment

Graves ligos etiologijos, diagnostikos ir gydymo apžvalga

Laura Grincevičiūtė¹, Justė Gaižauskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, medicina, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Dažniausia tirotoksikozės priežastis yra Graves liga. Tai autoimuninis susirgimas, kurio imunopatogenezė yra gana sudėtinga. Skydliaukę stimuliuojančio tiotropinio hormono (TTH) receptoriai yra išsidėstę ant folikulinių skydliaukės ląstelių. Susidarę antikūnai prieš TTH receptorių jungiasi prie jų ir sukelia tęstinę bei nekontroliuojamą skydliaukės stimuliaciją bei hipertiroidizmą. Graves ligos dažnis yra nuo 20 iki 50 atvejų 100,000 gyventojų kiekvienais metais. Šis susirgimas dažniausiai pasireiškia 30 – 60 metų amžiaus grupėje ir dažnesnis yra moterims. Apie 80% ligos pasireiškimą predisponuoja genetiniai faktoriai, o 20% aplinkos veiksniai. Graves liga sergantys pacientai patiria tipinius tirotoksikozei būdingus simptomus, tokius kaip svorio kritimas, nuovargis, širdies permušimai, drebulys, nerimas ir tachikardija. Taip pat jiems gali pasireikšti ligai būdinga oftalmopatija, skydliaukės dermatopatija ir akropachija. Pagrindiniai gydymo būdai yra gydymas antitiroidiniais vaistais, skydliaukės destrukcija radioaktyviuoju jodu arba tiroidektomija. Visapusiškas klinikinio scenarijaus ir paciento pageidavimų supratimas padės gydytojams geriau parinkti terapinį metodą, nes kiekvienas gydymas turi savo privalumų bei apribojimų ir turi būti skiriamas individualiai.

Raktiniai žodžiai: Graves liga; Hipertiroidizmas; Diagnostika; Gydymas

Ivadas

Skydliaukė (lot. *glandula thyroidea*) – tai endokrininė liauka, kuri lokalizuojasi priekinėje kaklo dalyje, tarp V kaklo ir I krūtininės dalies slankstelių, ties skydine trachėjos kremzle. Ji sveria vidutiniškai 15–30 g, ir gali padidėti (fiziologinė skydliaukės hipertrofija) moterims menstruacijų ar nėštumo metu [1]. Skydliaukė reguliuoja organizmo metabolinius procesus ir padeda palaikyti homeostazę. Ji išskiria hormonus trijodtironiną (T3) ir tetrajodtironiną (laisvą tiroksiną, T4). Skydliaukės patologija įprastai pasireiškia hipotireoze, hipertireoze, retesniais atvejais išlieka eutireozė [2].

Dažniausia tirotoksikozės priežastis yra Graves liga. Ši liga pirmą kartą buvo aprašyta airių gydytojo Rebert James Graves 1835m. [3]. Tai autoimuninis susirgimas, kurio imunopatogenezė yra gana sudėtinga, bet antikūnai prieš tirotropinio skydliaukę stimuliuojančio hormono (TTH) receptorių sukelia hipertiroidizmą. Šie antikūnai jungiasi prie TTH receptorių, kurie yra ant skydliaukės folikulinių ląstelių ir sukelia tęstinę ir nekontroliuojamą skydliaukės stimuliaciją. Dėl to skydliaukė pagamina per daug T4 ir T3 bei sukelia skydliaukės hipertrofiją [4]. Graves ligos dažnis yra nuo 20 iki 50 atvejų 100,000 gyventojų kiekvienais metais [4, 5]. Šis susirgimas dažniausiai pasireiškia 30 – 60 metų amžiaus grupėje ir dažnesnis yra moterims nei vyrams santykiu nuo 5:1 iki 10:1. Vienoje studijoje aprašoma tikimybė gyvenime susirgti Graves liga moterims yra daugiau nei 3%, o vyrams 0.5% [5].

Rizikos veiksniai

Yra keletas faktorių padidinančių riziką susirgti Graves liga. Atliktose epidemiologinėse studijose buvo nustatyta, kad genetika atlieka didžiulį vaidmenį Graves ligos patogenezėje. Yra stipri asociacija tarp Graves ligos ir II klasės histologinio audinių suderinamumo komplekso (MHC) molekulės HLA-DR3, kuri dalyvauja antigenų pateikime [6]. Be to, Graves liga taip pat yra siejama su atskirais nukleotidų polimorfizmais TTH receptorių ir tiroglobulino genuose [6, 7].

Nors apie 80% imlumo autoimuninei skydliaukės ligai priskiriami genetiniams faktoriams, likusieji 20% yra susiję su aplinkos

poveikiu, įskaitant infekcijas, stresą, jodo suvartojimą ir radiacijos poveikį [4, 8]. Be to, interferono ir kitų imunomoduliuojančių vaistų vartojimas gali sukelti skydliaukės autoimuninį atsaką ir sukelti hipertirozę [9]. Rūkymas taip pat padidina Graves ligos riziką dvigubai [10].

Graves ligos klinikinė išraiška

Graves liga sergantys pacientai patiria tipinius tirotoksikozei būdingus simptomus, tokius kaip svorio kritimas, nuovargis, širdies permušimai, drebulys, nerimas ir tachikardija. Taip pat jiems gali pasireikšti ligai būdinga oftalmopatija, skydliaukės dermopatija ir akropachija, kurios yra autoimuninės Graves ligos išraiškos ir bus aptartos toliau straipsnyje. Oftalmopatija pasireiškia apie 50% šia liga sergančių pacientų, o apie 20-30% šis simptomas yra kliniškai reikšmingas, tačiau 3-5% atvejų yra itin sunkūs ir pasireiškia dideliu skausmu bei didina regėjimo praradimo riziką, nes gali sukelti kompresinę optinio nervo neuropatiją ar ragenos atšoką [4]. Dažni oftalmopatijos klinikiniai simptomai yra viršutinio akies voko atitraukimas, egzoftalmas, periorbitalinė edema ir eritema [11]. Pacientai dažnai skundžiasi diplopija, neryškiu matymu, šviesos baime, akių sausumu, jaučiamu spaudimu už akių obuolių. Graves oftalmopatija dažniausiai yra abipusė ir simetriška, tačiau gali pasireikšti ir asimetriškai 10-15% arba tik vienoje pusėje [11]. Skydliaukės dermopatija yra būdinga 4-13% pacientų ir beveik visada būna kartu su Graves oftalmopatija [12]. Abiejų simptomų pasireiškimas indikuoja sunkią autoimuninės ligos išraišką. Skydliaukės dermopatija yra apibūdinama kaip nenusilupančiu, žvynus primenančiu odos sustorėjimu ir sukietėjimu ir yra taip pat vadinama pretibialine miksedema dėl jos dažnos apraiškos apatinėse galūnėse. Tačiau šie odos pažeidimai gali atsirasti ir kitose vietose, ypač buvusių traumų vietose [12]. Šių pažeidimų spalva dažniausiai yra audinių spalvos ar gelsvai rusva, gali turėti apelsino žievelės tekstūrą [12]. Taip pat gali būti stebima hiperpigmentacija ar hiperkeratozė. Šie regionai dažniausiai būna nedideli ir nerimą keliantys tik dėl kosmetinių sumetimų, bet kartais pasitaiko ir sunkių formų kai pasireiškia skausmas ir diskomfortas [13]. Dar retesnis klinikinis ekstratiroidinis Graves ligos pasireiškimas yra skydliaukės akropachija arba kitaip, būgno lazdelės formos kojų ar

rankų pirštai. Šis simptomas pasireiškia apie 0.3% pacientų ir beveik visada eina kartu su oftalmopatija ir skydliaukės dermopatija, o apie 20% pacientų, kurie turi dermopatiją, pasireiškia ir akropachija [12]. Dažniausiai skydliaukės akropachija yra neskausminga, tačiau kartais gali būti susijusi su stipriu tinimu, kuris sukelia skausmą ir funkcijos praradimą. Procesas dažniausiai yra simetriškas, bet gali būti stebimas ir tik viename piršte [13]. Skydliaukės padidėjimas taip pat yra siejamas su Graves liga, tačiau tikslus skydliaukės hiperplazijos patofiziologijos mechanizmas lieka neaiškus. Įdomu tai, kad skydliaukės padidėjimas yra grįžtamas procesas taikant sėkmingą hipertiroidizmo gydymą antitiroidiniais vaistais, radioaktyviuoju jodu ar tiroidektomija [14].

Graves ligos diagnostika

Graves liga turėtų būti įtariama pacientui su klinikiniais tirotoksikozės požymiais ir simptomais bei kitais ekstratiroidiniais reiškiniais, tokiais kaip oftalmopatija, dermatopatija ar akropachija. Fizinis ištyrimas gali atskleisti skydliaukės gūžį, kuris yra labai būdingas Graves ligai [13]. Taip pat reikalingas ir laboratorinis ištyrimas. Pirminį biocheminį ištyrimą turėtų sudaryti TTH ir laisvo T4 hormonų įvertinimas. Jų padidėjimas patvirtina diagnozę bei rodmenys naudojami vertinant gydymo efektyvumą. T3 įvertinimas reikalingas, jei klinikiniai duomenys leidžia įtarti tirotoksikozę, bet TTH yra sumažėjęs, o T4 normalus. Kai dar abejojama dėl diagnozės gali būti atliekamas antikūnų prieš TTH titro nustatymas. Šis tyrimas taip pat gali būti atliekamas diagnostiniais tikslais vertinant gydymo efektyvumą ir remisiją [15].

Diagnozuojant Graves ligą taip pat yra naudojama keletas vaizdavimo būdų. Radioaktyviojo jodo įsisavinimas stebimas scintigrafijos metu paprastai yra difuzinis ir didesnis nei 30-50%. Taip pat gali būti naudojamas spalvinis dopleris ultragarsinio (UG) tyrimo metu. Tuomet stebima difuziškai padidėjusi ir hipoechogeniška skydliaukė su padidėjusia ekstranodaline ir intratiroidine kraujotaka [16]. “Skydliaukės inferno” yra ultragarsinio tyrimo radinys, kai tiek sistolėje, tiek diastolėje stebimas daugybinis difuzinis spalvų srautas negydomiems pacientams [17]. Studijos neparodė didelio diagnostinio skirtumo tarp scintigrafijos ir UG tyrimo, tačiau

buvo nustatyta, jog UG yra ekonomiškė ir pasižymi didesniu jauktumu kartu nustatant ir mazginius skydliaukės pažeidimus [18].

Gydymas

Terapinis tikslas, gydant Graves ligą, yra arba pasiekti biocheminį eutiroidizmą vartojant antitiroidinius vaistus, arba pasiekti hipotiroidizmą taikant gydymą radioaktyviuoju jodu (^{131}I) ar atlikus tiroidektomiją. Taip pat yra ypač svarbu, kad gydymas būtų paskirtas laiku, kad būtų išvengta negydytos Graves ligos komplikacijų, tokių kaip prieširdžių virpėjimas ar osteoporozė. Egzistuoja trys gydymo strategijos: (1) Normalizuoti skydliaukės hormonų produkciją antitiroidiniais vaistais, (2) Chirurginis liaukos pašalinimas atliekant totalinę tiroidektomiją ir (3) Liaukos destrukcija skiriant radioaktyvų jodą. Gydymo būdas turėtų būti parenkamas pagal klinikinį scenarijų ir paciento pasirinkimą. Stebėtina, kad tyrime, kuriame dalyvavo 179 pacientai, atsitiktinai suskirstyti į vieną iš trijų gydymo kategorijų, tarp gydymo būdų nebuvo pastebėta reikšmingų gyvenimo kokybės skirtumų [19]. Kiekvieno iš šių gydymo metodų teigiamos bei neigiamos savybės pateiktos (*Lentelė 1*) [4].

Apibendrinant, pacientams pradžioje yra skiriamas gydymas tioamidais, kurie kontroliuoja hormonų gamybą ir išskyrimą taip palengvindami simptomus. Metimazolis ar karbimazolis yra visada vartojami pirmos eilės gydymui. Propiltiouracilas, dėl hepatotoksiškumo, yra rezervinis vaistas skiriamas tada, kai pacientai netoleruoja karbimazolio, moterims pirmame nėštumo trimestre arba esant paūmėjimui [16, 20]. Pirminis gydymo antitiroidiniais preparatais tikslas yra normalizuoti skydliaukės hormonų gamybą ir pasiekti remisiją arba kartais yra skiriami prieš skiriant radioaktyvų jodą arba prieš operaciją [20]. Dažniausiai naudojama viena iš dviejų strategijų - dozė titruojama pagal biocheminį atsaką arba skydliaukės veikla vaistais visiškai blokuojama ir taikomas pakaitinis gydymas (t.y. fiksuotos didelės dozės antitiroidinių preparatų skiriamos kartu su skydliaukės hormonų pakaitalu) [21]. Toks medikamentinio gydymo kursas paprastai trunka nuo 6 iki 18 mėnesių, nes įrodyta, jog ilgesnis gydymas neturi papildomos naudos [21]. Kai kurie pacientai ilgą laiką vartoja mažas dozės antitiroidinių vaistų. Šis požiūris taip pat naudojamas recidyvuojamoms

Graves'o ligos formoms kaip alternatyva radioaktyvaus jodo abliacijai ar tiroidektomijai [22]. Atkryčiai skiriant medikamentinį gydymą yra apie 30-40% per pirmus 12 mėnesių ir apie 50-60% ilgesnėje perspektyvoje [23]. Nepavykus medikamentinei terapijai, yra planuojamas galutinis chirurginis gydymas ar skydliaukės destrukcija radioaktyviuoju jodu. Pastarasis yra labai populiarus Šiaurės Amerikoje ir yra dažnai naudojamas kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas, tačiau jis nėra tinkamas nėščiosioms ar su sunkia akių patologija. Kaip alternatyva tiroidektomija, yra efektyvus gydymo būdas norint pasiekti visiškos remisijos ir pacientams, kuriems gydymas radioaktyviuoju jodu yra negalimas arba tiems, kurie turi ypač didelį gūžį [24].

Lentelė 1.

GYDYMAS	TEIGIAMOS SAVYBĖS	NEIGIAMOS SAVYBĖS
ANTITIROIDINIAI VAISTAI	-Konservatyvus gydymas -Nereikalinga hospitalizacija -Maža vėlesnio hipotiroidizmo rizika -Nėra radiacijos poveikio -Nėra nepageidaujamos reakcijos Graves oftalmopatijai -Saugu vartoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu	-Dažni atkryčiai -Reikalauja dažnų vizitų pas gydytoją ir aktyvaus stebėjimo -Prastas režimo laikymasis -Nepageidaujami poveikiai (retai pasitaiko sunkūs)
¹³¹I RADIOTERAPIJA	-Galutinis gydymas -Maža kaina -Nereikalinga hospitalizacija -Nereikalinga operacija ir anestezija	-Visą gyvenimą išliekantis hipotiroidizmas -Radiacijos poveikis -Lėta hipertiroidizmo kontrolė -Galimas ligos progresavimas ar <i>de novo</i> atsiradimas Graves oftalmopatijos
TIROIDEKTOMIJA	-Galutinis gydymas -Nėra radiacijos poveikio -Greita hipertiroidizmo kontrolė	-Visą gyvenimą išliekantis hipotiroidizmas -Nepageidaujami reiškiniai susiję su operacija ir anestezija -Reikalinga hospitalizacija -Didelė kaina -Randas po operacijos

Tačiau atliekant tiroidektomiją yra potenciali komplikacijų rizika, tokių kaip grįžtamojo gerklų nervo pažeidimas ir hipoparatiroidizmas [23]. Haejin ir kitų bendraautorių [25] atliktame tyrime buvo nustatyta, jog totalinė tiroidektomija buvo ekonomiškiausias antro pasirinkimo gydymas po terapijos vaistais Jungtinėse Amerikos Valstijose. Vis dėlto, kiekvienu atveju gydymas turi būti parenkamas individualiai.

Simptominiam gydymui, kad palengvinti jaučiamus širdies permušimus, dirglumą, fizinio krūvio netoleravimą, tremorą ir/ar sumažinti širdies susitraukimų dažnį mažiau nei 90 k./min gali būti skiriama beta adrenoblokatorių [24].

Apibendrinimas

Tirotoksikozė yra charakteringas klinikiis sindromas, kuris privalo būti atpažintas anksti, kad būtų išvengta rimtų pasekmių. Graves liga yra dažniausia tirotoksikozės priežastis. Pagrindiniai gydymo būdai yra gydymas antitiroidiniais vaistais, skydliaukės destrukcija radioaktyviuoju jodu arba tiroidektomija. Visapusiškas klinikinio scenarijaus ir paciento pageidavimų supratimas padės gydytojams geriau parinkti terapinį metodą, nes kiekvienas gydymas turi savo privalumų ir apribojimų ir turi būti skiriamas individualiai.

Literatūra

- Goldstein AJ, Oliva I, Honarpisheh H, Rubinowitz A. A Tour of the Thymus: A Review of Thymic Lesions With Radiologic and Pathologic Correlation. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2015;66(1):5–15.
- Zdrojewicz Z, Pachura E, Pachura P. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(2):369–75.
- Weetman AP. Graves Disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(17):1236–48.
- Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(12):724–34.
- Goldstein AJ, Oliva I, Honarpisheh H, Rubinowitz A. A Tour of the Thymus: A Review of Thymic Lesions With Radiologic and Pathologic Correlation. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2015;66(1):5–15.
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64:82–90.
- Tomer Y. Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases: From Genetics to Epigenetics. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9(1):147–56
- Ye X-P, Yuan F-F, Zhang L-L, Ma Y-R, Zhang M-M, Liu W, et al. ITM2A Expands Evidence for Genetic and Environmental Interaction in Graves' Disease Pathogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;
- Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, Buffet C, François M, Bernard-Chabert B, Lukas-Croisier C, Delemer B. Interferon- α -induced hyperthyroidism: a threestage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(3):367–72.
- Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1606–11.
- Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves ophthalmopathy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(2):134–42.
- Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37(8):691–700.
- Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26(4):553–65.
- Haider U, Richards P, Gianoukakis AG. Thymic Hyperplasia Associated with Graves Disease: Pathophysiology and Proposed Management Algorithm. *Thyroid*. 2017;27(8):994–1000.
- Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones* 2018 Apr;50(2):177-182.
- Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA*. 2015;314(23):2544–54.
- Williams E, Chillag S, Rizvi A. Thyroid bruit and the underlying 'inferno'. *Am J Med*. 2014;127(6):489–90.
- Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Agosti B, Delbarba A, Castellano M, Rosei EA. The role of imaging in Graves' disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol*. 2008;65(1):99–103.
- Abraham-Nordling M, Törring O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, Wallin G. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid*. 2005;15(11):1279–86.
- Cooper DS. Antithyroid Drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(9):905–17.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD003420. doi(1):CD003420.
- Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos ABBP, Ward LS. Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine

- or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid*. 2015;25(12):1282–1290.
23. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine*. 2017;56(3):568–78.
 24. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in Graves' disease. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2011;2(3):135–44.
 25. In H, Pearce EN, Wong AK, Burgess JF, McAneny DB, Rosen JE. Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis. *J. Am. Coll. Surg*. 2009;209(2):170–179.