

DINAMICA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI INDICILOR HORMONALI LA PACIENȚII CU GUȘĂ TOXICĂ DIFUZĂ DEPISTATĂ PRIMAR PE PARCURSUL TRATAMENTULUI

THE DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH GRAVE'S DISEASE PRIMARY DETECTED DURING THE THERAPY

Dumitru HAREA

Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Introducere: Dinamica manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului hipertiroidiei subclinice (HS) simptomatice, comparativ cu hipertiroidia manifestă (HM), este puțin cunoscută. *Scopul lucrării:* constă în studierea dinamicii manifestărilor clinice și statusului hormonal la pacienții cu gușă difuză toxică (GDT) pe parcursul tratamentului. *Materiale și metode:* studiul include 130 pacienți (20 bărbați și 110 femei) cu GDT, cu vârsta medie $38,23 \pm 10,52$ ani și durata medie a maladiei $6,88 \pm 3,26$ luni, precum și de 20 persoane sănătoase. Pacienții au fost divizați în 4 grupe: cu hipertiroidie (tireotoxicoză) subclinică (15,38% pacienți), ușoară (16,15%), medie (29,23%) și gravă (39,23%). Pacienții au fost supravegheați timp de 12 luni de tratament (cu tiamazol). La fiecare etapă a monitorizării (la prima adresare și peste 0,5, 1, 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului) s-a efectuat examenul clinic și apreciată funcția glandei tiroide, prin dozarea hormonilor tiroidieni. *Rezultate:* Peste 3 luni de tratament la pacienții cu GDT persistă fatigabilitatea, transpirațiile, palpitațiile, nervozitatea, iar cei cu HS devin asimptomatici. În tireotoxicoza subclinică și ușoară normalizarea hormonilor tiroidieni survine peste 1-3 luni de tratament, iar în medie și gravă peste 6-12 luni. Normalizarea nivelului tireotropinei (TSH) survine la toți peste 6-12 luni. *Concluzii:* Eutiroidia clinică survine mai devreme comparativ cu eutiroidia biochimică. Normalizarea indicilor hormoni depinde de severitatea tireotoxicozei, fiind mai precoce în formele ușoară și subclinică, comparativ cu formele medie și gravă. Drept criterii de apreciere a eficacității tratamentului servește normalizarea nivelului atât de hormoni tiroidieni, cât și de TSH. *Cuvinte-cheie:* hipertiroidie subclinică, gușă difuză toxică, tireotoxicoză, dinamica manifestărilor clinice, dinamica hormonilor tiroidieni, hormonul tireostimulator.

Summary

Compared with overt hyperthyroidism (OH), the dynamics of clinical manifestations of symptomatic subclinical hyperthyroidism (SH) during treatment is little known. *Objective Subjects and methods:* The study included 130 patients (20 men and 110 women) with Grave's disease, with average age $38,23 \pm 10,52$ years and average disease duration of $6,88 \pm 3,26$ months and 20 healthy people. Patients were divided into 4 groups: with subclinical (15,38% patients), mild (16,15%), medium (29,23%) and severe (39,23%) hyperthyroidism (thyrotoxicosis). Patients were supervised for 12 months of treatment (with tiamazol). At each stage of monitoring (on the first addressing and over 0.5, 1, 3, 6 and 12 months after initiation of treatment) is carried out clinical examination and thyroid function is assessed by thyroid hormone dosage. *Results:* After 3 months of treatment in patients with OH persist fatigue, sweating, palpitation, nervousness, but those with SH are asymptomatic. In SH and easy thyrotoxicosis normal thyroid hormone occurs over 1-3 months of treatment, but in medium and serious thyrotoxicosis on average over 6-12 months. Normalization of thyroid-stimulating hormone level (TSH) occurs at them all over 6-12 months. *Conclusions:* Clinical euthyroidism is achieving earlier compared with biochemical euthyroidism. Normalization of hormone level depends on the severity of thyrotoxicosis, being more in the early and mild forms of thyrotoxicosis compared with medium and serious forms. As criteria for assessing the effectiveness of treatment are the normalization of thyroid hormones and TSH levels. *Key words:* subclinical hyperthyroidism, Grave's disease, thyrotoxicosis, evolution of clinical manifestations, evolution of thyroid hormones levels, thyroid-stimulating hormone.

Introducere

Tabloul clinic în GDT la debutul bolii este bine cunoscut: este divers și include semne și simptome de afectare a diferitor organe și sisteme, în primul rând a sistemului cardiovascular și sistemului nervos central [3, 10]. Spre deosebire de hipertiroidia manifestă, hipertiroidia subclinică se prezintă clinic mai des asimptomatic, iar când sunt prezente, manifestările clinice sunt mai puțin pronunțate și nu atât de specifice [2, 17]. Sunt

puține studii care examinează manifestările clinice și calitatea vieții la pacienții cu HS [8]. În genere, importanța clinică a HS rămâne încă de stabilit, tratamentul HS este controversat, iar dinamica manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului HS simptomatice este puțin cunoscută [2, 8, 17].

La pacienții cu GDT, după câteva luni de tratament, cu toate că se obține eutiroidie clinică și nivelul hormonilor tiroidieni se normalizează, nivelul seric al TSH rămâne micșorat pe

parcursul a săptămâni ori luni. Deși cauza veridică a persistenței nivelului scăzut de TSH nu este cunoscută, aceasta poate fi atribuită recuperării tardive a interrelației axului tiroidă-hipofiză după o durată îndelungată de exces de hormoni tiroidieni [9]. În ultimul timp sunt descrise alte mecanisme sugestive. Prummel et al. (2000) relatează faptul că celulele foliculo-stelate din hipofiza anterioară posedă receptori pentru TSH, iar secreția de TSH poate fi reglată prin intermediul acestora cu ajutorul unui mecanism feed-back paracrin [14]. Astfel, anticorpii antireceptor TSH prin acțiune în calitate de ligand pe receptorii TSH intrahipofizari, pot cauza supresia secreției de TSH [14]. Brokken et al. (2001) relatează că anticorpii tireostimulatori suprimă nivelul seric de TSH independent de nivelul hormonilor tiroidieni periferici [4].

Scopul lucrării

Studierea dinamicii manifestărilor clinice și statusului hormonal tiroidian la pacienții cu gușă toxică difuză pe parcursul tratamentului.

Material și metode

Studiul include 130 de pacienți cu GDT primar depistată și 20 persoane sănătoase (în total 150 subiecți). Raportul bărbați-femei a constituit 1/5,5 (20 bărbați și 110 femei), iar vârsta medie a fost $38,23 \pm 10,52$ ani (cuprinsă în limitele de la 18 până la 54 ani). Durata medie a maladiei a constituit $6,88 \pm 3,26$ luni. Diagnosticul endocrin a fost stabilit prin examen clinic, determinări hormonale (nivel crescut al hormonilor tiroidieni totali – triiodtironina (TT3 > 2,8 nmol/l) și tiroxina (TT4 > 160 nmol/l), asociat cu nivel scăzut al tireotropinei (TSH < 0,1 mUI/l) și examen ecografic al tiroidei (caracter difuz al modificărilor și absența formațiunilor de volum). Prezența procesului autoimun tiroidian a fost constatat prin determinarea anticorpilor anti-tireoperoxidază (AntiTPO) și anticorpilor antireceptor TSH (ultimii au fost apreciați doar la 32 pacienți). Drept HS au fost considerate cazurile cu nivelul de TSH < 0,1 mUI/l și nivelul TT3 și TT4 în limitele valorilor normale de referință.

Lotul studiat a fost împărțit în 4 grupe în dependență de severitatea și gradul de manifestare a tireotoxicozei. Astfel, repartitia pe grupe a fost următoarea: pentru subclinică 20 pacienți (15,38%) – grupul 1, pentru tireotoxicoza ușoară 21 pacienți (16,15%) – grupul 3, pentru medie 38 pacienți (29,23%) – grupul 4 și pentru gravă 51 pacienți (39,23%) – grupul 5. Persoanele sănătoase (grupul 1 din studiu) au format lotul martor.

Pacienții au primit tratament antitiroidian după principiul clasic de tratament și supraveghere ale GDT. În calitate de preparat antitiroidian a fost utilizat tiamazolul. Dozele inițiale, în dependență de severitatea tireotoxicozei, au constituit 20-40 mg/zi. După normalizarea hormonilor tiroidieni, dozele au fost scăzute treptat până la dozele de menținere, care au constituit 5-15 mg/zi. În calitate de betablocatori a fost utilizat metoprololul (50-100 mg/zi) sau propranololul (30-120 mg/zi).

Toți pacienții au fost supravegheați pe o perioadă de 12 luni de la inițierea tratamentului. La fiecare etapă a monitorizării (prima spitalizare momentul internării și peste 0,5, 1, 3, 6 și 12 luni de tratament) a fost efectuat examenul clinic, apreciate funcția glandei tiroide (prin dozarea hormonilor serici TT3, TT4, TSH) și persistența procesului autoimun

intratiroidian (prin determinarea AntiTPO și anticorpilor tireostimulatori).

Rezultatele proprii

La toți pacienții cu GDT au fost prezente semne și simptome clinice caracteristice acestei afecțiuni. La pacienții cu HS, similar HM, în tabloul clinic au predominat semnele și simptomele cardiovasculare și neuropsihice. Manifestările clinice, evaluate inițial până la începutul tratamentului, și după 1 și 3 luni de tratament sunt prezentate în Tabelul 1.

Analiza dinamică a manifestărilor clinice la pacienții cu HM a prezentat o ameliorare continuă a tuturor semnelor și simptoamelor clinice după 1 și 3 luni de tratament. Concomitent, unele din acestea, regresând în prima lună, au dispărut spre luna a treia de tratament (Tabelul 1).

La pacienții cu HS, comparativ cu HM, manifestările clinice regresează mai rapid, astfel încât în luna a 3-a de tratament toți pacienții au devenit asimptomatici.

Dinamica parametrilor clinici cardiovasculari în dependență de forma clinică și gradul de severitate a hipertiroidiei. Grupele de studiu, inițial au fost comparate între ele, apoi fiecare grup în parte a fost comparat cu grupul de control. Rezultatele obținute la pacienții cu tireotoxicoză subclinică și ușoară sunt prezentate în Tabelul 2.

Analiza rezultatelor obținute după 2 săptămâni de tratament a demonstrat evoluție similară a manifestărilor clinice în tireotoxicoza subclinică și ușoară. Astfel, frecvența contracțiilor cardiace (FCC) s-a micșorat semnificativ ($P < 0,001$) în ambele grupe. Aceeași dinamică de normalizare a prezentat și tensiunea arterială. Tensiunea arterială sistolică (TAS) și tensiunea arterială pulsatilă (TAP) se micșorează semnificativ ($P < 0,001-0,01$), iar tensiunea arterială diastolică (TAD) se majorează ($P < 0,01-0,05$) pentru ambele grupe după tratament. Analiza comparativă a relatat dispariția diferenței ($P > 0,05$) cu grupul martor, pe parcursul primelor 2 săptămâni de tratament, privind toți parametrii clinici studiați (FCC, TAS, TAD și TAP), atât la pacienții cu HS, cât și la cei cu tireotoxicoză ușoară. Din această cauză indicii cardiovasculari, la etapele de 1 și 3 luni de tratament pentru pacienții cu tireotoxicoză subclinică și ușoară, nu au fost examinați.

Rezultatele obținute la pacienții cu tireotoxicoză medie sunt prezentate în Tabelul 3.

Comparativ cu valorile inițiale, peste 2 săptămâni de tratament, se micșorează FCC ($P < 0,001$), valorile TAS ($P < 0,05$) și TAP ($P < 0,01$) și crește TAD ($P < 0,05$). Aceeași tendință de micșorare a FCC ($P < 0,001$), TAS ($P < 0,05-0,01$), TAP ($P < 0,001$) și de creștere a TAD ($P < 0,05-0,01$) se menține pe toată perioada de evidență, în prima și a treia lună de tratament. Concomitent, valorile obținute devin similare celor din lotul martor ($P > 0,05$) pentru TAS peste 2 săptămâni de tratament, pentru TAD și TAP peste 1 lună de tratament, iar pentru FCC peste 3 luni de tratament.

Rezultatele obținute la pacienții cu tireotoxicoză gravă sunt prezentate în Tabelul 4.

După 2 săptămâni de tratament s-a stabilit următoarea dinamică a indicilor cardiovasculari (comparativ cu valorile inițiale): a scăzut vădit FCC ($P < 0,001$), TAS ($P < 0,05$) și TAP ($P < 0,001$). Pe parcursul întregii perioade de tratament, la 1 și 3 luni, continue scăderea semnificativă a valorilor FCC ($P < 0,001$), TAS ($P < 0,01$), TAP ($P < 0,001$) și creșterea TAD

Tabelul 1

Frecvența semnelor clinice la pacienții cu gușă difuză toxică inițial și pe parcursul tratamentului

		Hipertiroidie manifestă			Hipertiroidie subclinică		
		inițial	1lună	3luni	inițial	1lună	3luni
Gușă	Gușă	100%		100%	100%		
	Uniformă	67%			100%		
	Predomină un lob	33%					
	Gr1-2	22%		31%	100%		
	Gr2-3	56%		63%			
	Gr3-4	22%		6%			
Semne oculare	Prezența cel puțin a 3 semne	62%		14%	20%	0	0
Oftalmopatie		73%	73%	73%	0	0	0
Semne de tireotoxicoză:							
Semne de hipermetabolism	Fatigabilitate	100%	76%	42%	95%	40%	0
	Transpirații	89%	52%	16%	55%	10%	0
	Termofobie	95%	47%	0	40%	0	0
	Subfebrilitate	37%	0	0	0	0	0
Manifestări cardiovasculare	Palpitații	93%	74%	23%	95%	15%	
	Tahicardie sinusală	86%	14%		30%	0	0
	Fibrilație atrială	14%	13%	13%	0	0	0
Manifestări neuro-psihiice	Nervozitate	85%	31%	9%	90%	40%	
	Tremor	100%	57%	0	35%	0	0
	Emotivitate	76%	24%	6%	85%	35%	0
	Neliniște	76%	22%	0	0	0	0
	Insomnie	71%	0	0	0	0	0
	Anxietate	70%	16%	0	0	0	0
	Hiperchinezie	67%	12%	0	0	0	0
	Tahilalie	50%	0	0	0	0	0
Manifestări digestive	Apetit crescut	73%	17%	0	60%	0	0
	Apetit păstrat	27%			40%		
	Pierdere ponderală	86%	0	0	90%	0	0
	Până la 10 kg	63%			100%		
	Între 10-20 kg	26%					
	Mai mult de 20 kg	11%					
	Accelerarea tranzitului intestinal (inclusiv diaree)	50%	7%	0	10%	0	0

Tabelul 2

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză subclinică și ușoară pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică					Ușoară				
		inițial	P 1-2	0,5 luni	P 2-2.1	P 1-2.1	inițial	P 1-3	0,5 luni	P 3-3.1	P 1-3.1
	1	2		2.1			3		3.1		
Ps	74,9± 4,79	86,5± 5,27	**	77,6± 5,90	***	a	92,8± 6,07	***	77,5± 6,05	***	a
TAS	127,25± 9,93	136,2 ±14,54	*	125,75± 7,5	**	a	138,5± 12,68	**	128,25± 8,2	**	a
TAD	71,25± 7,23	65,5± 6,86	*	69,75± 4,72	*	a	65,5± 6,05	**	70± 5,62	*	a
TAP	56± 6,86	72,3± 11,53	***	57,0±7,15	***	a	73,0± 12,18	***	58,25±8,8	***	a

Notă: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05; a - P>0,05;

(P<0,001). În același timp, valorile TAS devin similare grupului martor (P>0,05) peste 2 săptămâni de tratament, iar valorile TAD, TAP și frecvenței contracțiilor cardiace doar peste 3 luni de tratament.

Dinamica parametrilor hormonalni în dependență de forma clinică și gradul de severitate a hipertiroidiei

Parametrii s-au studiat până și la 0,5, 1, 3, 6 și 12 luni după inițierea tratamentului. Grupele de studiu, inițial au fost

Tabelul 3

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză medie pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Medie										
		inițial	P 1-4	0,5 luni	P 4-4.1	P 1-4.1	1 lună	P 4-4.2	P 1-4.2	3 luni	P 4-4.3	P 14.3
	1	4		4.1			4.2			4.3		
Ps	74,9± 4,79	105,57± 6,33	***	80,72± 4,01	***	***	78,71± 5,26	***	*	76,86± 5,82	***	a
TAS	127,25± 9,93	138,21± 12,49	**	128,39± 5,62	*	a	127,32± 7,76	*	a	125,18± 6,87	**	a
TAD	71,25± 7,23	63,21± 7,23	***	66,79± 7,1	*	*	68,93± 5,67	*	a	69,46± 4,38	**	a
TAP	56±6,86	75,71± 9,20	***	60,35± 7,32	**	*	58,39± 8,28	***	a	56,43± 6,65	***	a

Notă: *** - $P < 0,001$; ** - $P < 0,01$; * - $P < 0,05$; a - $P > 0,05$;

Tabelul 4

Indicii cardiovasculari la pacienții cu tireotoxicoză gravă pe parcursul a 3 luni de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică										
		inițial	P 1-5	0,5 luni	P 5-5.1	P 1-5.1	1 lună	P 5-5.2	P 1-5.2	3 luni	P 5-5.3	P 1-5.3
	1	5		5.1			5.2			5.3		
Ps	74,9± 4,79	125,84± 7,56	***	85,25± 5,44	***	***	81,06± 3,93	***	***	77,68± 5,79	***	a
TAS	127,25± 9,93	138,28± 12,48	**	131,09± 9,22	*	a	129,53± 7,97	**	a	128,91± 9,48	**	a
TAD	71,25± 7,23	59,38± 6,69	***	64,69± 4,74	***	***	67,19± 5,67	***	*	70,63± 6,19	***	a
TAP	56±6,86	78,91± 10,29	***	65,00± 10,31	***	***	61,93± 9,59	***	*	59,22± 8,34	***	a

Notă: *** - $P < 0,001$; ** - $P < 0,01$; * - $P < 0,05$; a - $P > 0,05$;

Tabelul 5

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu hipertiroidie subclinică pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Subclinică					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.2
T3	1,73 ± 0,42	2,80 ± 0,16	2,69 ± 0,31	2,34± 0,35	1,9± 0,39	1,88± 0,37	1,73± 0,32
T4	119,85 ± 22,68	156,55 ± 9,33	154,6 ± 21,7	145,7± 19,81	134,35± 14,04	126,8± 22,63	107,2± 21,24
TPO	101,0 ± 0,00	477,5 ± 185,54	400 ± 182,6	280± 75,83	190± 65,19	153,2± 61,65	166,2± 154,77
TSH	1,83 ± 0,94	0,025 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,2± 0,2	1,01± 0,54	1,56± 0,81	2,48± 0,99

comparate între ele, apoi fiecare grup în parte a fost comparat cu grupul de control. Analiza dinamică a nivelului TT3 și TT4 a constatat persistența tendinței de scădere semnificativă a acestora pe parcursul întregii perioade de evidență comparativ cu nivelul inițial în toate grupele studiului. Evoluție similară, dar de creștere suportă TSH-ul începând cu prima lună de tratament.

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu HS pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelul 5, diferențele fiind descrise în text.

Cu toate că conform definiției HS se caracterizează prin valori normale ale hormonilor tiroidieni periferici în asociere cu nivel suprimat de TSH, analiza comparativă a valorilor

grupului martor cu HS tratată arată menținerea unei diferențe semnificative ($P < 0,001$) la 1 lună de tratament pentru toți hormonii (T3 T4 și TSH). Lipsa diferenței, comparativ cu lotul martor ($P > 0,05$), atât pentru TT3 cât și pentru TT4, se observă doar la a 3-a lună de tratament, iar pentru TSH doar la a 6 lună de tratament. Spre lunile 6-12 de tratament se normalizează și nivelul anticorpilor antiTPO ($P > 0,05$).

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu tireotoxicoză ușoară și medie pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelele 6 și 7 respectiv, diferențele fiind descrise în text.

La pacienții cu tireotoxicoză ușoară și medie, nivelul hormonilor TT3 și TT4, cu toate că se menține net mai mare ($P < 0,001-0,05$) pe parcursul primelor 3 luni de tratament

Tabelul 6

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu tireotxicoză ușoară pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Ușoară					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5
T3	1,73 ± 0,42	3,23 ± 0,57	2,42± 0,38	2,33± 0,31	1,96± 0,33	1,8± 0,29	1,78± 0,27
T4	119,85 ± 22,68	225,3 ± 48,94	175,65± 22,41	165,1± 15,7	137,9± 21,54	124,1± 21,13	115,3± 22,77
TPO	101,0 ± 0,00	400,0 ± 120,0	335± 137,23	270± 170,88	172,5± 71,82	125± 20,82	102,5± 12,58
TSH	1,83 ± 0,94	0,025 ± 0,026	0,12± 0,07	0,26± 0,22	0,77± 0,49	2,19± 0,99	2,81± 0,81

Tabelul 7

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu tireotxicoză medie pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Medie					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	4	4.1	4.2	4.4	4.4	4.5
T3	1,73 ± 0,42	4,74± 0,94	3,05 ± 0,37	2,35± 0,37	1,95± 0,2	1,79± 0,28	1,82± 0,21
T4	119,85 ± 22,68	240,04± 44,15	185,1 ± 20,36	159,43± 19,65	136,68± 15,36	127,79± 17,32	117,1± 16,96
TPO	101,0 ± 0,00	852,0± 1207,5	665,4 ± 917, 18	614± 776,2	234± 155,18	176± 139,03	141± 100,15
TSH	1,83 ± 0,94	0,022± 0,03	0,04 ± 0,05	0,74± 0,48	0,8± 0,43	1,03± 0,32	1,63± 0,45

Tabelul 8

Dinamica evoluției indicilor paraclinici la pacienții cu tireotxicoză gravă pe parcursul unui an de evidență

Variabile	Lotul martor	Gravă					
		Inițial	0,5 luni	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
	1	5	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5
T3	1,73 ± 0,42	7,64± 1,81	4,67± 1,25	4,04± 1,01	2,44± 0,38	2,15± 0,41	1,99± 0,38
T4	119,85 ± 22,68	299,97± 64,45	212,± 39,32	195,53± 25,67	158,19± 26,73	132,91± 22,35	126,19± 21,55
TPO	101,0± 0,00	852,0± 1207,5	665,4 ± 917, 18	348,89± 151,2	345,56± 151,34	177,78± 73,62	161,11± 80,38
TSH	1,83 ± 0,94	0,022± 0,03	0,04 ± 0,05	0,21± 0,16	0,8± 0,41	0,7± 0,3	1,87± 0,42

comparativ cu lotul martor, scade treptat și se cuprinde în limitele normei de referință peste 1 lună pentru TT3 și peste 3 luni pentru TT4. Dispariția diferenței, comparativ cu lotul martor a indicilor ambilor hormoni tiroidieni TT3 și TT4, s-a constatat peste 6 luni de tratament ($P > 0,05$).

Nivelul TSH peste 2 săptămâni de tratament în tireotxicoza medie a rămas în limitele semnalate până la tratament ($P > 0,05$), iar în cea ușoară a crescut ($P < 0,001$).

Având tendință constantă de creștere ($P < 0,001$) pe toată durata evidenței, comparativ cu nivelul până la tratament, nivelul TSH devine similar ($P > 0,05$) grupului de control peste 6 luni de tratament pentru tireotxicoza ușoară și peste 12 luni pentru medie.

Rezultatele examenului paraclinic la pacienții cu tireotxicoză gravă pe parcursul tratamentului sunt prezentate în Tabelul 8, diferențele fiind descrise în text.

Analiza indicilor hormoni TT3 și TT4 a demonstrat tendință de scădere pentru ambii începând cu prima lună de tratament, însă normalizarea acestora se semnalează mult mai târziu, inițial nivelul TT4, care doar la 12 luni devine similar grupului martor ($P > 0,05$), apoi și TT3. Nivelul TT3 și la 12 luni de tratament se mai menține mai mare comparativ cu grupul de control ($P < 0,05$). Cu toate că nivelul de TSH crește progresiv ($P < 0,001$) pe toată perioada de evidență, el rămâne scăzut comparativ cu norma ($P < 0,001$) și doar peste 12 luni atinge limitele lotului martor ($P > 0,05$).

Pentru toate grupele studiate, în cursul tratamentului titrul anticorpilor antiTPO, față de cu nivelul inițial, a scăzut, paralel cu scăderea nivelului hormonilor tiroidieni și creșterea TSH, totodată, comparativ cu lotul martor, acesta se menține constant crescut pe tot parcursul perioadei de evidență. De menționat faptul că la pacienții cu tireotoksi-

coză gravă și medie valorile medii inițiale ale antiTPO au fost mai mari (Tabelul 2), iar scăderea acestora mai lentă pe parcursul tratamentului comparativ cu tireotoxicoza subclinică și ușoară. Titru pozitiv al anticorpilor antireceptor TSH (anti-rTSH) a fost prezent la toți 32 pacienți studiați (100%) și a constituit la debutul bolii $21,51 \pm 14,14$ U/l, fiind semnificativ mai mare ($P < 0,001$) în comparație cu lotul martor ($1,0 \pm 0,0$ U/l). Analiza dinamică a nivelului anti-rTSH a constatat lipsa diferenței semnificative ($P > 0,05$) peste 1 și 3 luni de tratament (respectiv $17,92 \pm 13,20$ U/l și $17,76 \pm 16,45$ U/l) comparativ cu nivelul inițial.

Discuții

Unul din obiectivele studiului a fost aprecierea dinamică a manifestărilor clinice pe parcursul tratamentului. Datele studiului nostru confirmă diversitatea manifestărilor clinice prezente la pacienții cu GDT și menționată în literatura de specialitate [1, 3, 19, 20, 22]. Similar altor studii [10, 11, 20], în studiul nostru cele mai frecvente semne clinice au fost: fatigabilitatea, tremurul, palpitațiile, intoleranța temperaturilor ridicate, transpirațiile, scăderea ponderală și nervozitatea. Ameliorarea simptomelor clinice a fost observată în scurt timp după inițierea terapiei specifice cu antitiroidiene de sinteză și betabloclatori. Scăderea semnificativă a FCC, îmbunătățirea indicilor valorilor tensiunii arteriale, iar la unii pacienți s-a observat adaos ponderal sau chiar dispariția unor semne clinice, s-au înregistrat în primele săptămâni de tratament. Peste 1 lună de tratament tahicardia sinusală se menținea doar la 14% pacienți și nu era prezentă la nici un pacient peste 3 luni de tratament. Concomitent, doar la 1 pacient cu fibrilație atrială s-a observat restabilirea ritmului sinusal. Similar datelor proprii, în studiul efectuat de F. Osman et al. [13], din parametrii hemodinamici FCC și valorile tensiunii arteriale devin similare grupului de control după tratament, iar prevalența crescută a fibrilației atriale persistă. În acest studiu, din manifestările clinice au predominat palpitațiile care au persistat în ambele grupe de hipertiroidie (manifestă și subclinică) chiar și după restabilirea eutiroidiei.

Oftalmopatia endocrină, considerată afecțiune autoimună independentă [22, 23], ocupă un loc deosebit în tabloul clinic al GDT. La pacienții investigați de noi oftalmopatia endocrină, în diverse grade de manifestare, s-a determinat la 73% pacienți. Persistența oftalmopatiei, cu scăderea intensității manifestărilor peste 1 și 3 luni de tratament se explică prin evoluție independentă a oftalmopatiei comparativ cu cea a tireotoxicozei [22, 23].

În studiul nostru, la pacienții cu HS manifestările clinice au fost similare HM, unele semne având aceeași frecvență (fatigabilitatea, palpitațiile, nervozitatea, emotivitatea, pierderea ponderală). Aceste semne, într-o proporție mult mai mică, persistau și peste o lună de tratament specific, dar au dispărut spre luna a 3-a. Date similare au fost redată și de alți autori [16, 21] J. A. Sgarbi et al. [16] relatează că la pacienții cu HS, similar HM, după atingerea eutiroidiei, a scăzut semnificativ FCC și numărul total de bătăi cardiace, numărul de contracții atriale și ventriculare precoce pe parcursul a 24 ore. În studiul efectuat de O. Yönm et al. [21] în grupul de pacienți cu HS supuși tratamentului cu antitiroidiene frecvența tuturor manifestărilor clinice sa micșorat pe parcursul tratamentului. S-a observat că frecvența fatigabilității, nervozității, palpitațiilor, transpirațiilor,

apetitului crescut s-a micșorat esențial, iar tremurul a dispărut peste 3 luni de tratament.

Alt obiectiv al studiului a fost aprecierea dinamică a nivelului hormonilor tiroidieni și TSH pe parcursul tratamentului. Scăderea nivelului hormonilor tiroidieni T3 și T4 sub influența tratamentului a fost treptată și, în dependență de severitatea tireotoxicozei, normalizarea lor se evidențiază peste 1-3 luni în formele ușoară și subclinică și peste 6 luni în formele medie și gravă de tireotoxicoză. Pe o perioadă mai îndelungată rămâne neschimbat (suprimat) nivelul seric al TSH-lui. Durata acestei persistențe la fel este în dependență de severitatea tireotoxicozei, în formele ușoară și subclinică atingând 6 luni, iar în formele medie și gravă până la 12 luni. Aceste particularități ale evoluției bolii sub tratament se observă și în alte studii de specialitate [5, 6, 7]. În studiul efectuat de Y. J. Chung et al. [7] normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni se atinge respectiv peste $2,5 \pm 1,6$ luni pentru TT3, $2,4 \pm 1,5$ luni pentru TT4 și $2,0 \pm 1,2$ luni pentru fT4, în timp ce nivelul seric al TSH se restabilește peste $8,7 \pm 5,9$ luni. În plus, în acest studiu, se remarcă că persistența supresiei nivelului TSH la pacienții cu GDT pe parcursul tratamentului poate fi explicată prin severitatea tireotoxicozei și timpul de normalizare a hormonilor tiroidieni. În studiul efectuat de L. J. S. Brokken et al. (2003) [5] eutiroidismul a fost obținut la toți pacienții după $6,7 \pm 1,5$ luni de tratament cu antitiroidiene; la acest moment nivelul hormonilor serici, cu excepția TSH, fiind în limitele normale de referință. În studiul efectuat de C. Carella et al. [6] toți pacienții au devenit eutiroidici clinic și biochimic peste 7-9 luni de la începutul tratamentului. În acest studiu, din momentul când hormonii tiroidieni ating limitele valorilor de referință, au fost necesare 6-12 luni pentru ca nivelul seric de TSH să devină mai mare de 1,0 mUI/l.

Similar dinamicii TSH, pentru dispariția anti-rTSH de asemenea este necesară o perioadă îndelungată de tratament. În studiul nostru am observat că peste 3 luni de tratament nivelul anti-rTSH, având tendința de scădere, rămâne similar celui inițial. M. Tătaru-Abagiu et al. [18] relatează despre prezența nivelului crescut la 83,33% pacienți cu GDT, iar evaluarea după 1 an de tratament a evidențiat normalizarea acestora în procent de 31,03%.

Privitor la tireotoxicoza subclinică, în studiul nostru diferența semnificativă a valorilor TT3 și TT4, comparativ cu lotul martor, dispăre în luna a treia, iar a TSH în luna a șasea de tratament. În studiul efectuat de J. A. Sgarbi et al. [16] la pacienții cu HS, peste 6 luni de tratament, la obținerea eutiroidiei, nu s-a înregistrat o diferență semnificativă comparativ cu grupul de control pentru hormonii tiroidieni și TSH. În acest studiu nivelul seric al fT4, fiind în limitele normale la inițierea tratamentului, scade semnificativ după obținerea eutiroidiei, iar nivelul seric al TSH atinge valorile normale în mediu peste 2,5 luni. În studiul efectuat de S. Gulseren et al. [12] durata de recuperare a hipertiroidiei subclinice de la începutul tratamentului a constituit $9,1 \pm 6,9$ luni.

Datele obținute în dinamica tratamentului demonstrează că în procesul de echilibrare a tireotoxicozei simptomele clinice determinate de efectul nivelului crescut al hormonilor tiroidieni asupra sistemului simpato-adrenal se ameliorează în perioada inițială de tratament, pe când scăderea veridică a nivelului de hormoni tiroidieni se desfășoară mai treptat și depinde de gravitatea tireotoxicozei. La pacienții cu tireotoxicoză ușoară, normalizarea indicilor hormonalilor are loc la etapele mai timpu-

rii, peste 3 luni, pe când în formele gravă și medie peste 6-12 luni de tratament.

Totodată, păstrarea de durată a fenomenului de supresie a TSH (timp de peste 6-12 luni) demonstrează dereglarea interrelației inverse în axa tiroidă – hipofiză în GDT drept una din verigile esențiale în patogenia acestei afecțiuni. Astfel, persistența supresiei nivelului de TSH în dinamica tratamentului poate servi drept confirmare a valorii acestui parametru pentru supravegherea de durată a tratamentului cu antitiroidiene de sinteză la pacienții cu GDT și indică necesitatea continuării tratamentului cu antitiroidiene după normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni T3 și T4.

Concluzii

- Utilizarea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză și beta-blocatori asigură ameliorarea simptomelor clinice în primele săptămâni de tratament.
- Manifestările clinice sunt prezente și atunci când nivelul hormonilor tiroidieni ating valori în limitele normale de referință.

- Eutiroidia clinică survine mai devreme comparativ cu eutiroidia biochimică. În dependență de severitatea și gradul de manifestare a tireotoxicozei, eutiroidia clinică se obține în prima lună de tratament pentru tireotoxicoză ușoară și subclinică și în luna a 3-a pentru tireotoxicoza medie și gravă.
- Eficacitatea tratamentului în sensul normalizării indicilor hormonalilor depinde de severitatea tireotoxicozei, fiind mai evidentă și mai precoce în formele ușoară și subclinică (la 3-6 luni de tratament), comparativ cu forme medie și gravă (peste 6-12 luni de tratament).
- Pentru obținerea normalizării nivelului TSH este nevoie de tratament cu antitiroidiene în doze de menținere pe o perioadă mai îndelungată (6-12 luni).
- Drept criterii de apreciere a eficacității tratamentului servesc nu doar normalizarea nivelului de hormoni tiroidieni, dar și normalizarea nivelului de TSH.

Bibliografie

1. BECHER, K.L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism second edition Philadelphia 1995: p. 404-412.
2. BIONDI, B., COOPER, D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction *Endocrine Reviews* 2008; Vol. 29 (1): p. 76-131.
3. BRENT, G. Graves' disease *New England Journal of Medicine* 2008 Vol. 358(24): p. 2594-25605.
4. BROKKEN, L.J.S., SCHEENHART, J.W.C., WIERSINGA, W.M., PRUMMEL, M.F. Suppression of serum TSH by Graves' IgG: evidence for a functional pituitary TSH receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 Vol. 86(10): p. 4814-4817.
5. BROKKEN, L.J.S., WIERSINGA, W.M., PRUMMEL, M.F. Thyrotropin receptor autoantibodies are associated with continued thyrotropin suppression in treated euthyroid Graves' disease patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 Vol. 88(9): p. 4135-4138
6. CARELLA, C., MAZZIOTTI, G., SORVILLO, F., PISCOPO, M., CIOFFI, M., PILLA P, NERSITA R, IORIO S, AMATO G, BRAVERMAN LE, ROTI E. Serum Thyrotropin Receptor Antibodies Concentrations in Patients with Graves' Disease Before, at the End of Methimazole Treatment, and After Drug Withdrawal: Evidence That the Activity of Thyrotropin Receptor Antibody and/or Thyroid Response Modify During the Observation Period *Thyroid*. 2006, Vol. 16(3): p. 295-302
7. CHUNG, Y.J., LEE, B.W., KIM, J.Y., JUNG, J.H., MIN, Y.K., LEE, M.S., LEE, M.K., KIM, K.W., CHUNG, J.H. Continued suppression of serum TSH level may be attributed to TSH receptor antibody activity as well as the severity of thyrotoxicosis and the time to recovery of thyroid hormone in treated euthyroid Graves' patients *Thyroid*. 2006 Vol. 16(12): p. 1251-1257.
8. COOPER, D. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; Vol. 92(1): p. 3-9.
9. FRANKLYN, J.A. 1994 The management of hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine* Vol. 330: p. 1731-1738.
10. GINSBERG, J. Diagnosis and management of Graves' disease *The Canadian Medical Association Journal* 2003 Vol. 168 (5): p. 575-595.
11. GREENSPAN, F.S., *The Thyroid Gland in Greenspan F.S., Gardner D.G. Basic and Clinical Endocrinology. Seventh edition. Lange and McGraw-Hill* 2004: p. 215-295.
12. GULSEREN, S., GULSEREN, L., HEKIMSOY, Z., CETINAY, P., OZEN, C., TOKATLIOGLU, B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction *Archives of Medical Research* 2006 Vol. 37(1): p. 133-139.
13. OSMAN, F., FRANKLYN, J.A., HOLDER, R.L., SHEPPARD, M.C., GAMMAGE, M.D. Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; Vol. 49(1): p. 71- 81.
14. PRUMMEL, M.F., BROKKEN, L.J.S., MEDURI, G., MISRAHI, M., BAKKER, O., WIERSINGA, W.M. Expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 Vol. 85(11): p. 4347-4353
15. ROSS, D.S., DANIELS, G.H., GOUVEIA, D. 1990 The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 71: p. 764-769
16. SGARBI, J.A., VILLACA, F., GARBELINE, B., VILLAR, H.E., ROMALDINI, J.H. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 Vol. 88(4): p. 1672-1677.
17. SURKS, M.I., ORTIZ, E., DANIELS, G.H., SAWIN, C.T., COL, N.F., COBIN, R.H., FRANKLYN, J.A., HERSHMAN, J.M., BURMAN, K.D., DENKE, M.A., GORMAN, C., COOPER, R.S., WEISSMAN, N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; Vol. 291(2): p. 228-238.
18. TĂTARU-ABAGIU, M., BISTRICEANU, M., POPESCU, M., BISTRICEANU, I., ZAMFIR, G. Cercetarea evoluției sub tratament a anticorpilor antitiroidieni la pacienții cu afecțiuni autoimune tiroidiene *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* 2006 Vol. 5(1): p. 11-21.
19. WEETMAN, A.P. *Autoimmune Diseases in Endocrinology Humana Press Totowa, New Jersey*; 2008: p. 117-137.
20. WEETMAN, A.P. Graves' disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000 Vol. 343(17): p. 1236-1248.
21. YÖNEM, O., DÖKMEŞ, H.S., ASLAN, S.M., ERSELCAN, T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocrine journal* 2002; Vol. 49(3): p. 307-314.
22. ДЕДОВ, И.И., МЕЛЬНИЧЕНКО, Г.А., ФАДЕЕВ, В.В. *Эндокринология. Москва* 2000: с. 172-189.
23. ПОТЕМКИН, В.В. *Эндокринология Москва, Медицина* 1999: с. 140-191.