

WOŚ, Natalia, SZALA-CZERWONKA, Karolina, REJMER, Adrian, ROJEK, Katarzyna, BEDNARZ, Lucjan, WIJAS, Karolina, BIALIC, Kinga, BAKALARCZYK, Rafal, BIALIC, Artur & MAJEWSKI, Pawel. What kind of therapeutic solutions for Graves' disease does modern medicine propose? - a review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;32(1):31-46. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.32.01.003>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43716>  
<https://zenodo.org/record/7953403>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 26.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 20.05.2023. Published: 20.05.2023.

## **What kind of therapeutic solutions for Graves' disease does modern medicine propose? - a review of the literature**

### **Jakie możliwości terapeutyczne choroby Gravesa i Basedowa proponuje współczesna medycyna? -przegląd literatury**

#### **Natalia Woś**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Szopena 2, 35-055  
Rzeszów, Poland  
natalia5wos@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9212-2664>

#### **Karolina Szala-Czerwonka**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Szopena 2, 35-055  
Rzeszów, Poland  
k.szala97@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-8545-9237>

#### **Adrian Rejmer**

Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Kozienicach, Al. Gen. Wł.  
Sikorskiego 10 26-900 Kozienice, Poland  
ziomek00718@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1248-4941>

#### **Katarzyna Rojek**

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie, ul. Doktora Kazimierza  
Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland  
katarzyna1rojek@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-3691-3669>

#### **Lucjan Bednarz**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Szopena 2, 35-055  
Rzeszów, Poland  
lbednarz@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3213-3508>

**Karolina Wijas**

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Świdniku, ul. Aleja Lotników Polskich 18, 21-040 Świdnik, Poland  
k.wijas21@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7776-8446>

**Kinga Bialic**

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, Poland  
bialic.kin@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-4029-5919>

**Rafał Bakalarczyk**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland  
rmbak8@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-8788-8503>

**Artur Bialic**

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, Poland  
abialic@op.pl; <https://orcid.org/0009-0008-9148-8801>

**Paweł Majewski**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland  
pawmaj7@interia.pl <https://orcid.org/0009-0000-4624-3129>

**Abstract:**

**Background:** Graves' disease is responsible for 60-80% causes of hyperthyreosis. An important role in the pathogenesis is played by anti-TSHR immunoglobulins (TRAb), that stimulate TSH receptors leading to excessive hormone synthesis and release by the gland.

**The aim of the study:** This study was designed to summarise the current state of knowledge on the diagnosis, pathogenesis and methods of treatment used for Graves' disease.

**Materials and methods:** We reviewed the literature available in the PubMed database using the following keywords: "Graves' disease", "Graves' pathogenesis", "Graves' diagnosis", "Graves' treatment".

**Results:** Graves' disease develops as a result of as well genetic as environmental factors. The diagnosis is based on physical examination, and laboratory & imaging studies. Several therapeutic options are currently used. Pharmacotherapy with thyreostatics is used either as a stand-alone method or as a preparation for a radical treatment - radioactive iodine ablation and thyroidectomy, which is the surgical removal of the gland. The treatment form is recommended to be selected individually depending on each patient, indications and co-morbidities. Developing research into the etiology of the disease is an opportunity to develop newer and efficient methods of causal treatment.

**Summary:** Graves' disease is an autoimmune thyroid disorder with a multiple factor etiology. A variety of therapeutic approaches are currently used: treatment with antithyroid drugs, radioactive iodine ablation and the surgical resection of the thyroid gland. A more detailed understanding of the mechanisms causing the development of the disease offers prospects for the creation of innovative and more efficient therapeutic modalities.

**Keywords:** „Graves' disease”, „Graves' pathogenesis”, „Graves' diagnosis”, „Graves' treatment”

### **Abstrakt:**

**Wstęp:** Choroba Gravesa i Basedowa stanowi 60-80% przyczyn hipertyreozы. Istotną rolę w patogenezie odgrywają immunoglobuliny anty-TSHR (TRAb), które, stymulując receptory TSH, prowadzą do nadmiernej syntezy i uwalniania hormonów przez gruczoł.

**Cel pracy:** Niniejsza praca powstała w celu podsumowania aktualnego stanu wiedzy na temat diagnostyki, patogenezy oraz stosowanych metod leczenia choroby Gravesa i Basedowa.

**Material i metody:** Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając następujących słów kluczy: „Graves' disease”, „Graves' pathogenesis”, „Graves' diagnosis”, „Graves' treatment”.

**Wyniki:** Choroba Gravesa i Basedowa rozwija się zarówno w wyniku działania czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Rozpoznanie stawia się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego, a także badań laboratoryjnych i obrazowych. Obecnie wykorzystuje się kilka metod terapeutycznych. Farmakoterapia tyreostatykami jest stosowana zarówno jako metoda samodzielna lub jako przygotowanie do leczenia radykalnego - ablacji jodem promieniotwórczym oraz tyreoidektomii, czyli chirurgicznego usunięcia gruczołu. Zaleca się, aby forma leczenia była dobierana indywidualnie w zależności od pacjenta, jego wskazań oraz chorób współistniejących. Rozwój badań nad etiologią choroby to szansa na opracowanie nowszych i skuteczniejszych metod leczenia przyczynowego.

**Podsumowanie:** Choroba Gravesa i Basedowa to autoimmunologiczne schorzenie tarczycy o wieloczynnikowej etiologii. Obecnie stosuje się różnorodne metody terapeutyczne: leczenie tyreostatykami, ablacja jodem promieniotwórczym oraz chirurgiczne usunięcie gruczołu tarczowego. Dokładniejsze poznanie mechanizmów prowadzących do rozwinięcia choroby daje nadzieję na opracowanie nowszych i skuteczniejszych metod terapeutycznych.

## **Wprowadzenie**

Tarczycą to największy gruczoł dokrewny ludzkiego organizmu [1]. Składa się z dwóch płatów oraz łączącej je cieśni, produkuje trijodotyroninę, tyroksynę oraz kalcytoninę [2]. Nadczynnością tarczycy (hipertyreozą) nazywamy stan kliniczny, w którym gruczoł syntetyzuje i wydziela nadmierną ilość hormonów [3], tyreotoksykoza to objawowa hipertyreozą, która nierozpoznana i nieleczona może prowadzić do poważnych powikłań [4]. Choroba Gravesa i Basedowa (ChGB) stanowi 60-80% przypadków nadczynności tarczycy, co stawia ją na pierwszym miejscu wśród jej przyczyn [5,6]. ChGB występuje z częstością od 1% do 1,5% populacji [7], jest częściej diagnozowana u płci żeńskiej oraz między 30. a 50. rokiem życia. [6]. Cechą charakteryzującą ChGB jest obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi TSH (TRAb) prowadzących do nadmiernej stymulacji funkcji tarczycy, proliferacji tyreocytów i powiększenia gruczołu [3,5]. Diagnostyka obejmuje wywiad i badanie fizykalne, badania laboratoryjne oraz ultrasonografię gruczołu. Dostępnych jest kilka metod terapeutycznych - leczenie farmakologiczne, terapia jodem promieniotwórczym (I-131) oraz chirurgiczna tyreoidektomia [8].

## **Cel pracy**

Praca powstała celem podsumowania aktualnego stanu wiedzy na temat diagnostyki, patogenezy oraz stosowanych metod leczenia choroby Gravesa i Basedowa.

## **Material i metody**

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używano następujących słów kluczy: „Graves’ disease”, „Graves’ pathogenesis”, „Graves’ diagnosis”, „Graves’ treatment”.

## **Wyniki**

### **Etiologia i patogeneza**

Czynnikiem patogenetycznym ChGB są immunoglobuliny anty-TSHR (TRAb), które, stymulując receptory TSH (TSHR) znajdujące się na błonach komórkowych tyreocytów,

doprowadzają do zwiększenia produkcji i wydzielania hormonów tarczycy [9, 10], a także wzrostu objętości gruczołu, powodując hipertyreozę i tyreomegalię [11]. Uczulone na białko receptora TSH limfocyty T aktywują limfocyty B, które po przekształceniu się w komórki plazmatyczne wytwarzają TRAb. Odpowiedź immunologiczna jest również modulowana przez produkcję pro- i przeciwzapalnych cytokin oraz chemokin [12, 13]. Ehlers i wsp. w swojej pracy zwracają uwagę na rolę czynników genetycznych. Geny predysponujące do rozwoju ChGB to m.in. ludzkie antygeny leukocytarne (HLA), CD40, CTLA-4, PTPN22, Tg, oraz TSHR [6]. Podaje się, że istotną rolę odgrywają: wysokie spożycie jodu, stosowanie leków immunomodulujących, stres oraz zakażenia. Płeć żeńska i ciąża również są opisywane jako czynniki predysponujące do rozwoju ChGB [6, 7, 13]. Palenie papierosów wywiera niekorzystny wpływ na przebieg ChGB i oftalmopatii tarczycowej. Udowodniono, że nikotynizm podnosi ryzyko rozwoju tych chorób, a także obniża skuteczność leczenia i podwyższa ryzyko nawrotu [14].

## **Diagnostyka**

Rozpoznanie ChGB stawia się na podstawie charakterystycznych objawów oraz badań laboratoryjnych i obrazowych [7, 15].

Objawy ChGB mogą mieć różne nasilenie w zależności od wieku, w którym nastąpiło zachorowanie, ciężkości i czasu trwania hipertyreozy. U seniorów objawy często są niespecyficzne i o mniejszym nasileniu niż u osób młodych [11]. W diagnostyce uwagę zwraca pojawienie się nietolerancji ciepła, zwiększonego wydzielania potu, zmęczenia, osłabienia mięśni, utraty masy ciała, mimo wzrostu apetytu (w ok. 10% dochodzi do przyrostu wagi), zwiększenia częstości wypróżnień, wypadania włosów, kołatania serca, duszności, bezsenności, niepokoju i nerwowości o niejasnym pochodzeniu, a w badaniu fizykalnym tachykardii, nadciśnienia skurczowego, migotania przedsionków o nowym początku, ciepłej i wilgotnej skóry oraz drobnofalistego drżenia rąk [10, 11].

Oftalmopatia tarczycowa (orbitopatia tarczycowa, GO) to związana z ChGB autoimmunologiczna choroba tkanek oczodołu [16]. Spowodowana jest działaniem TRAb na receptory TSH zlokalizowane na błonach komórkowych adipocytów oraz fibroblastów oczodołu [17]. Prawdopodobnie w jej patogenezie również biorą udział receptory insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1R) [18]. Dochodzi do rozrostu tkanki włóknisto-tłuszczowej, obrzęku mięśni zewnątrzgałkowych oraz zwiększenia produkcji hydrofilowych glikozaminoglikanów, co może tłumaczyć obecność objawów klinicznych,

takich jak wytrzeszcz, czy diplopię [16]. Wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. W GO łagodnej dochodzi do niewielkiej retrakcji powiek oraz wytrzeszczu <3mm, a także przekrwienia spojówek. Postać umiarkowana, ze względu na toczący się w tkankach oczodołu proces zapalny, objawia się postępującym wytrzeszczem i retrakcją powiek, prowadzi to do podwójnego widzenia, ograniczenia ruchomości oraz bólu przy ruchach gałek ocznych. Z kolei GO ciężka zagraża utratą wzroku ze względu na progresję neuropatii nerwu wzrokowego i/lub uszkodzenia rogówki [19].

Pozatarczycowe zmiany skórne w przebiegu ChGB to obrzęk przedgoleniowy i akropachia tarczycowa. Obrzęk przedgoleniowy to rzadka manifestacja ChGB. Objawia się pojawieniem zmian skórnych w postaci obrzęków i pogrubienia skóry w okolicy przedgoleniowej. Podobne objawy można zauważyć także w innych lokalizacjach: stopy, palce u stóp, kończyny górne, ramiona, górna część pleców oraz nos. Zmiany skórne często przypominają skórę pomarańczową, cechują się hiperpigmentacją i hiperkeratozą. W większości przypadków są bezobjawowe i stanowią tylko problem kosmetyczny, jednak czasami mogą wiązać się ze świądem i bólem. Akropachia występuje częściej u kobiet, charakteryzuje się pałeczkowatością palców z towarzyszącym obrzękiem tkanek miękkich dłoni i stóp. Nieprawidłowości te mogą być asymetryczne i zwykle są bezbolesne [16].

Kolejnym etapem diagnostycznym jest ocena badań laboratoryjnych - tyreotropina (TSH), wolna tyroksyna (fT4) i wolna trijodotyronina (fT3) [3]. Stwierdza się obniżony poziom TSH oraz podwyższony poziom fT4 [15]. Dodatkowa diagnostyka obejmuje ocenę poziomu stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAb) w surowicy krwi [7], pomiar testem trzeciej generacji ma czułość 97% i swoistość 99% w diagnostyce ChGB [11].

Badanie ultrasonograficzne tarczycy, dostarcza informacji o unaczynieniu, wielkości gruczołu oraz obecności zmian ogniskowych [20]. Obraz charakteryzuje się powiększeniem gruczołu oraz rozlaną hipoechogenicznością [10, 21]. W badaniu dopplerowskim widoczny jest zwiększony przepływ naczyniowy, który koreluje z nasileniem hipertyreozы [21].

W diagnostyce chorób tarczycy stosuje się także badanie scyntygraficzne z wykorzystaniem radiojodu ( $I-131$ ) lub nadtechnecjanu ( $99mTc$ ). Na kilka dni przed wykonaniem badania należy odstawić ATD. Obraz scyntygraficzny w ChGB charakteryzuje się zwiększonym wychwytem znacznika na obszarze całego gruczołu, związane jest to z objęciem całej tarczycy procesem autoimmunologicznym, a także pozwala na odróżnienie od chorób związanych z pojedynczymi hiperfunkcjonującymi guzkami, gdzie wychwyty znacznika jest ogniskowy [21].

## Leczenie

Dostępnych jest kilka metod leczenia ChGB: farmakoterapia z wykorzystaniem leków ograniczających wytwarzanie hormonów tarczycy takich jak metimazol lub propylotiouracyl, ablacja tarczycy jodem promieniotwórczym (I-131) lub chirurgiczne usunięcie tarczycy (totalna lub subtotalna tyreoidektomia) [8]. Wybór metody terapeutycznej zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej, chorób współistniejących, kosztów leczenia a także doświadczenia chirurgicznego ośrodka. Przy podejmowaniu decyzji zaleca się współpracę lekarza z pacjentem, która powinna nastąpić po omówieniu dostępnych opcji terapeutycznych [22].

## Leczenie farmakologiczne

Leki przeciwtarczycowe (tyreostatyki, ATD) stosowane są zarówno jako samodzielna, długoterminowa terapia w ChGB, prowadząc do eutyreozy poprzez redukcję syntezy hormonów tarczycy [23], a także jako przygotowanie do leczenia radykalnego - terapii jodem promieniotwórczym (I-131) lub operacji tarczycy, szczególnie w przypadkach ze współistniejącą tyreotoksykozą [24]. Tiamazol (metimazol, MMI) to tyreostatyk pierwszego wyboru w leczeniu ChGB [25]. Drugim dostępnym ATD jest propylotiouracyl (PTU) [26]. Zarówno MMI jak i PTU działają przez blokowanie przyłączenia jodu do reszt tyrozynowych tyreoglobuliny, redukując w ten sposób syntezę hormonów tarczycy [25, 26]. Ponadto PTU częściowo hamuje obwodową konwersję T4 do T3 oraz działa immunosupresyjne. Jednak ze względu na hepatotoksyczność jest stosowany jako lek drugiego rzutu w leczeniu ChGB [26]. Istotnym działaniem niepożądanym MMI jest agranulocytoza, która zazwyczaj ujawnia się w pierwszych trzech miesiącach od rozpoczęcia terapii, ale może wystąpić również po dłuższym czasie, a także w trakcie leczenia nawrotów choroby [27]. Najczęściej objawia się gorączką lub bólem gardła. Standardowo informuje się pacjentów o ryzyku i uczuła, aby, w razie wystąpienia objawów sugerujących agranulocytozę, odstawili ATD i pilnie zgłosili się do lekarza oraz wykonali badania laboratoryjne [28]. Stwierdzono, że MMI ma działanie teratogenne na płód, z tego względu jest przeciwwskazany w ciąży. PTU charakteryzuje się większym bezpieczeństwem stosowania w ciąży, dlatego jest lekiem pierwszego wyboru w nadczynności tarczycy w okresie przedkoncepcyjnym i w pierwszych 16 tygodniach ciąży [23, 24]. Oba leki są podobne pod względem skuteczności. Eutyreoza jest osiągnięta w ciągu od 6 tygodni do 3 miesięcy, jednak, aby uzyskać długotrwałą remisję, terapia musi być

kontynuowana przez 1-2 lata. Niestety, mimo leczenia może dojść do nawrotu objawów, czynnikami predykcjami braku remisji są: płeć męska, masywne wole, ciężka nadczynność tarczycy oraz wcześniejsze nawroty choroby [29].  $\beta$ -blokery są stosowane w skojarzeniu z tyreostatykami w celu złagodzenia objawów tyreotoksykozy [30, 31]. U pacjentów ze współistniejącą astmą oskrzelową zaleca się stosowanie leków  $\beta_1$ -selektywnych. Jeśli  $\beta$ -adrenolityki są przeciwwskazane, lekami kolejnego wyboru są blokery kanału wapniowego [23]. Suplementacja selenu u chorych na ChGB z niedoborem tego pierwiastka może wzmocnić działanie ATD i doprowadzić do obniżenia poziomu TRAb [32].

### **Leczenie radykalne**

Dostępne są dwie metody radykalnego leczenia ChGB- terapia jodem promieniotwórczym (I-131) (ablacja jodem radioaktywnym, RAI) oraz chirurgiczne usunięcie tarczycy (tyreoidektomia).

RAI jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia ChGB [8]. Z powodu niskich kosztów, dobrej tolerancji leczenia, możliwości łatwego podania skutecznej dawki terapia I-131 staje się coraz popularniejsza [33]. W przeprowadzonej w 2017 r. meta-analizie Wang i Qin zauważyli, że RAI wykazuje większą wyleczalność nadczynności tarczycy i niższy odsetek nawrotów w porównaniu z ATD, w związku z tym zarekomendowali stosowanie tej metody jako pierwszego wyboru w leczeniu ChGB [34]. Eutyreozę uzyskuje się w wyniku jatrogennego wywołania hipotyreozy, poprzez podanie pojedynczej lub kilku dawek I-131, a następnie suplementację tyroksyny [33, 35]. Skuteczność leczenia I-131 zależy od kilku zmiennych, są to m.in. objętość tarczycy, stężenie TRAb i tyreoglobuliny, a także dawki promieniowania pochłoniętej przez tarczycę.

Niekiedy RAI jest poprzedzona stosowaniem ATD, literatura podaje, że długość stosowania tyreostatyków ma istotny wpływ na powodzenie leczenia radiojodem [36]. Zaleca się odstawienie ATD na 3 do 7 dni przed i po RAI, ma to długofalowo zapobiegać zaostrzeniu tyreotoksykozy [13]. Co ciekawe, przeprowadzona przez Bolakale-Rufai i wsp. meta-analiza pięciu badań z udziałem 297 uczestników nie wykazała istotnej różnicy między RAI z równoczesnym stosowaniem MMI a monoterapii RAI (ryzyko względne: 1,02, 95% przedział ufności, CI: 0,62–1,66; P = 0,95, I<sup>2</sup> = 0%). Rozważane grupy podzielono w zależności od czasu, który upłynął od ostawienia tyreostatyku do zastosowania RAI, w grupie, która odstawiła lek na 7 dni przed RAI, zauważono mniejsze ryzyko przetrwałej hipertyreozy, jednak nie było ono istotne statystycznie (współczynnik ryzyka: 0,85, CI: 0,28–



2,58). Wysznuo wnioski, że stosowanie terapii skojarzonej nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka przetrwałej nadczynności tarczycy, podjęcie decyzji o takiej terapii powinno uwzględniać również ryzyko wywołania działań niepożądanych przez ATD [37].

RAI, jak każda metoda terapeutyczna, ma swoje wady: ze względu na możliwość zaostrzenia, zwłaszcza u pacjentów palących tytoń, jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej orbitopatii [8, 38], w łagodnych przypadkach istnieje konieczność skojarzenia RAI z glikokortykosteroidami [8]. RAI jest przeciwwskazana w okresie 6 miesięcy przed planowaną ciążą, a także w czasie jej trwania ze względu na ryzyko wywołania wad rozwojowych oraz niedoczynności tarczycy u płodu [38]. Terapia wiąże się również z ryzykiem nawrotu hipertyreozy, który może wynikać z zastosowania nieodpowiedniej dawki jodu lub wczesnym zespołem Marine-Lenhart [33] spowodowanym współistnieniem ChGB i ognisk autonomicznych [39].

Leczenie operacyjne (tyreoidektomia) jest wskazane, gdy pacjent cierpi z powodu dużego wola powodującego niedrożność dróg oddechowych lub dysfagię, w umiarkowanej do ciężkiej oftalmopatii, u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, w nadczynności tarczycy utrzymującej się po radioabłacji i terapii ATD lub gdy stwierdzono nieprawidłową cytologię w BAC guzka tarczycy [23]. Przed zabiegiem zaleca się osiągnięcie eutyreozy, poprzez zastosowanie ATD. Jednocześnie, aby kontrolować tachykardię, drżenia, niepokój i zapobiegać pooperacyjnemu przełomowi tyreotoksycznemu, stosuje się terapię  $\beta$ -adrenolitykami [29]. Całkowita tyreoidektomia polega na doszczętnym usunięciu tkanek tarczycy. Ze względu na następującą po niej hipotyrozę rozpoczyna się leczenie substytucyjne tyroksyną, dobierając dawkę na podstawie wskaźnika masy ciała pacjenta [7]. Subtotalna tyreoidektomia, mniej popularna w leczeniu ChGB, w 60% przypadków umożliwia utrzymanie stanu eutyreozy, jednak niesie ona ze sobą ryzyko konieczności usunięcia pozostawionej tkanki w przyszłości, co może być trudniejsze ze względu na obecność tkanki bliznowatej powstałej po pierwszym zabiegu. Łączy się również z ryzykiem nawrotu nadczynności tarczycy. [23]. Główne powikłania to uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego, obustronne porażenie nerwów krtaniowych wstecznych i krwiak okolicy miejsca operowanego [38, 40]. Jedną z najważniejszych komplikacji zabiegu chirurgicznego jest pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wywołana ich przypadkowym uszkodzeniem prowadząca hipokalcemii, według badania przeprowadzonego przez Azadbakht i wsp. płeć żeńska i wybór całkowitej tyreoidektomii mogą zwiększać jej ryzyko [40]. Stwierdzono, że po tyreoidektomii, w mniejszym stopniu niż przed zabiegiem, może utrzymywać się

produkcja TRAb ze względu na wytwarzanie pozatarczycowe w regionalnym szpiku kostnym i węzłach chłonnych [12].

### **Metody terapeutyczne w trakcie opracowania**

Opisane powyżej metody leczenia są skuteczne, jednak nie działają one przyczynowo, dlatego trwają prace nad nowymi terapiami. ATX-GD-59, jest to środek immunoterapeutyczny specyficzny dla antygeny peptydowego receptora TSH. Ki-70-substancja antagonizująca działanie TRAb, która okazała się skuteczna na modelach zwierzęcych. Kilka substancji wykazało działanie terapeutyczne w oftalmopatii tarczycowej: rytuksymab -chimeryczne przeciwciało przeciwko CD20; leki celujące w cytokiny biorące udział w patogenezie GO - tocilizumab (anty-IL-6) oraz etanercept (anty-TNF- $\alpha$ ); teprotumumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antyIGF-1R [13, 18]. Ponadto Lane i wsp. w swoim przeglądzie zwracają uwagę na substancje będące w fazie badań. Belimumab- przeciwciało przeciw czynnikowi aktywacji limfocytów B- redukuje ich proliferację i skraca czas przeżycia, a także zmniejsza syntezę przeciwciał. Iscalimab- przeciwciało monoklonalne anty-CD40 - celuje w szlak kostymulacji CD40-CD154, co skutkuje osłabieniem sygnału aktywującego limfocyty B. Efartigimod i rozanolixizumab - ich celem jest przyspieszenie eliminacji przeciwciał z krwioobiegu. ANTAG3 (małocząsteczkowy odwrotny agonista receptora TSH), VA-K-14 oraz S37a (małocząsteczkowi antagoniści receptora TSH) mają na celu hamowanie sygnalizacji w receptorze TSH na poziomie molekularnym [12].

### **Podsumowanie**

Choroba Gravesa i Basedowa rozwija się w wyniku działania czynników genetycznych i środowiskowych, ma charakter autoimmunologiczny, co oznacza, że istotną rolę w jej patogenezie odgrywają przeciwciała. Rozpoznanie stawia się zarówno na podstawie charakterystycznych objawów obserwowanych w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, a także po wykonaniu badań laboratoryjnych (stężenie TSH, hormonów tarczycy oraz TRAb w surowicy krwi) i obrazowych- ultrasonografia oraz scyntygrafia. Współczesna medycyna oferuje kilka metod terapii choroby Gravesa i Basedowa. Dostępne jest leczenie farmakologiczne przy użyciu tyreostatyków (tiamazolu i propylotiouracylu) stosowanych zarówno jako metoda samodzielna, jak i jako przygotowanie do leczenia radykalnego - ablacji

jodem promieniotwórczym oraz tyreoidektomii, czyli chirurgicznego usunięcia gruczołu. Każda z opisanych metod ma swoje wady i zalety, dlatego leczenie powinno być dobierane indywidualnie w zależności od pacjenta. Coraz dokładniejsze poznanie przyczyn rozwoju ChGB na poziomie komórkowym i molekularnym daje nadzieję na opracowanie nowych metod bazujących na szlakach patogenetycznych.

Disclosures: no disclosures.

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

## **Piśmiennictwo**

[1] Alyahya A, AlNaim A, AlBahr AW, Almansour F, Elshebiny A. Knowledge of Thyroid Disease Manifestations and Risk Factors Among Residents of the Eastern Province, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021 Jan 31;13(1):e13035. doi: 10.7759/cureus.13035. PMID: 33665056; PMCID: PMC7924811.

[2] White AM, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Arteries. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32809501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560666/> (data dostępu: 4.04.2023)

[3] D'Aurizio F. The role of laboratory medicine in the diagnosis of the hyperthyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):91-101. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03344-6. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565846.

[4] Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. 2022 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29489233. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/> (data dostępu: 3.04.2023)

[5] Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 Aug 15;72(4):623-30. PMID: 16127951.

[6] Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1;24(1):35-47. doi: 10.2741/4708. PMID: 30468646.

- [7] Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):3704–20. doi: 10.1210/clinem/dgaa646. PMID: 32929476; PMCID: PMC7543578.
- [8] Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 1;93(5):363-70. PMID: 26926973.
- [9] Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 12;13:944715. doi: 10.3389/fendo.2022.944715. PMID: 35903283; PMCID: PMC9315062.
- [10] Niedziela M. Hyperthyroidism in adolescents. *Endocr Connect.* 2021 Oct 25;10(11):R279-R292. doi: 10.1530/EC-21-0191. PMID: 34596580; PMCID: PMC8558900.
- [11] Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. 2022 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28846288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448195/> (data dostępu: 4.04.2023)
- [12] Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev.* 2020 Dec 1;41(6):873–84. doi: 10.1210/endrev/bnaa022. PMID: 32845332; PMCID: PMC7567404.
- [13] Kim HJ. Long-term management of Graves disease: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023 Jan;40(1):12-22. doi: 10.12701/jyms.2022.00444. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36329661; PMCID: PMC9946914.
- [14] Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, Ruchała M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62. doi: 10.5603/EP.2014.0008. PMID: 24549603.
- [15] Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones.* 2018 Apr;50(2):177-182. PMID: 29950539.

[16] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993. PMID: 33329408; PMCID: PMC7734282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285551/> (data dostępu: 4.04.2023)

[17] Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, Darmowidjojo B, Harbuwono DS, Purnamasari D, Tarigan TJE, Wisnu W, Tahapary DL, Kurniawan F, Sidik M, Nusanti S, Dewiputri S, Suharko H, Suardana GG, Suroyo I, Wulani V, Siswoyo AD, Gondhowiardjo S, Kodrat H. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Med Indones*. 2019 Oct;51(4):364-371. PMID: 32041923.

[18] Cui X, Wang F, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*. 2023 Jan 19;14:1062045. doi: 10.3389/fimmu.2023.1062045. PMID: 36742308; PMCID: PMC9893276.

[19] Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. *Life (Basel)*. 2022 Dec 12;12(12):2084. doi: 10.3390/life12122084. PMID: 36556449; PMCID: PMC9787503.

[20] Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine*. 2017 Jun;56(3):568-578. doi: 10.1007/s12020-017-1306-5. Epub 2017 May 6. PMID: 28478488; PMCID: PMC5435772.

[21] Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism. *J Nucl Med*. 2021 Mar;62(3):304-312. doi: 10.2967/jnumed.120.243170. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33008929.

[22] Chung JH. Antithyroid Drug Treatment in Graves' Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):491-499. doi: 10.3803/EnM.2021.1070. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34130446; PMCID: PMC8258321.

[23] Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves Disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019 Apr 24;12:1179551419844523. doi: 10.1177/1179551419844523. PMID: 31040734; PMCID: PMC6482648.

[24] Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid Drugs. *Iran J Pharm Res*. 2019 Fall;18(Suppl1):1-12. doi: 10.22037/ijpr.2020.112892.14005. PMID: 32802086; PMCID: PMC7393052.

[25] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Methimazole. 2020 Jan 22. PMID: 31643725. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548406/> (data dostępu: 30.03.2023)

[26] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Propylthiouracil. 2020 Feb 10. PMID: 31643306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547973/> (data dostępu: 30.03.2023)

[27] Singh G, Correa R. Methimazole. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31424807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545223/> (data dostępu: 3.04.2023)

[28] Robinson J, Richardson M, Hickey J, James A, Pearce SH, Ball SG, Quinton R, Morris M, Miller M, Perros P. Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Eur Thyroid J*. 2014 Dec;3(4):245-51. doi: 10.1159/000367990. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25759801; PMCID: PMC4311297.

[29] Barbuscia M, Querci A, Tonante A, Paparo D, Taranto F, Ilacqua A, Gagliano E, Milone A. Total thyroidectomy in Basedow-Graves' disease treatment: our experience. *G Chir*. 2015 May-Jun;36(3):117-21. PMID: 26188756; PMCID: PMC4511040.

[30] Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and

network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3671-7. doi: 10.1210/jc.2013-1954. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824415; PMCID: PMC3763977.

[31] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27038492; PMCID: PMC5014602.

[32] Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules.* 2021 Nov 23;26(23):7084. doi: 10.3390/molecules26237084. PMID: 34885664; PMCID: PMC8658851.

[33] Salman F, Oktaei H, Solomon S, Nyenwe E. Recurrent Graves' hyperthyroidism after prolonged radioiodine-induced hypothyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017 Jul;8(7):111-115. doi: 10.1177/2042018817730278. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28944001; PMCID: PMC5602214.

[34] Wang J, Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Radiol.* 2016 Aug;89(1064):20160418. doi: 10.1259/bjr.20160418. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27266544; PMCID: PMC5124900.

[35] Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019 Mar;34(1):29-38. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.29. PMID: 30912336; PMCID: PMC6435849.

[36] Malapure SS, Mukherjee A, Bal C. Radioiodine Therapy of Graves' Disease and the Uptake Paradox. *Indian J Nucl Med.* 2020 Jan-Mar;35(1):17-20. doi: 10.4103/ijnm.IJNM\_158\_19. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31949364; PMCID: PMC6958960.

[37] Bolakale-Rufai IK, Abioro I, Ngene SO, Woldeamanuel Y. Efficacy of methimazole before the administration of radioactive iodine in the management of Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J.* 2023 Jan 9:S1516-31802023005033201. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0225.R1.19102022. Epub ahead of print. PMID: 36629663.

[38] Okosieme OE, Taylor PN, Dayan CM. Should radioiodine now be first line treatment for Graves' disease? *Thyroid Res.* 2020 Mar 9;13:3. doi: 10.1186/s13044-020-00077-8. PMID: 32165924; PMCID: PMC7061474.

[39] Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine-Lenhart Syndrome: Case Report, Diagnosis, and Management. *Case Rep Endocrinol.* 2018 Oct 24;2018:3268010. doi: 10.1155/2018/3268010. PMID: 30473890; PMCID: PMC6220406.

[40] Azadbakht M, Emadi-Jamali SM, Azadbakht S. Hypocalcemia following total and subtotal thyroidectomy and associated factors. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 May 25;66:102417. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102417. PMID: 34136209; PMCID: PMC8178078.