

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BADIU CORIN

Student doctorand:

STANCU ANA-MARIA

2024

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**TERAPIA BLOCK-REPLACE ÎN BOALA TIROIDIANĂ AUTOIMUNĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BADIU CORIN

Student doctorand:

STANCU ANA-MARIA

2024

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate.....	4
Introducere	5
Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	5
Metodologia generală a cercetării	8
Concluzii și contribuții personale	13
 Studiul 1 - Efectele regimului block-replace la pacienții cu hipotiroidism autoimun convertit la boală Graves (serie de cazuri și review literatură)	13
 Studiul 2 - Evoluția profilului lipidic la pacienții cu boală Graves tratați cu antitiroidian de sinteză în regim de titrare a dozelor versus block-replace	14
 Studiul 3 - Terapia block-replace versus regimul de titrare a antitiroidienelor de sinteză: o meta-analiză recentă	17
 Studiul 4 – Valorile profilului tiroidian și lipidic la pacienții cu versus fără oftalmopatie Graves.....	19
 Studiul 5 – Volumul tiroidian în boala Basedow Graves în terapie block-replace versus titrarea anti-tiroidianului de sinteză	21
Bibliografie	23

Lista cu lucrările științifice publicate

- Hormones – International Journal of Endocrinology and Metabolism, anul 2024, Volumul 23, numărul 1, paginile 107-111, ISSN:1109-3099, factor de impact 2.4 (2023): **Stancu, AM.**, Alexandrescu, D. & Badiu, C. Effects of block-replace regimen in patients with autoimmune hypothyroidism converted to Graves' disease. *Hormones* **23**, 107–111 (2024). <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00496-w> (Capitolul 5)
- Hormone and Metabolic Research, anul 2024, ahead of print, acceptat în 02 aprilie 2024, ISSN: 0018-5043, factor de impact 2 (2023): **Stancu AM**, Pop O, Purice M, Badiu C. Lipid Profile Evolution in Graves' Disease Treated with Titration Regimen of Anti-Thyroid Drugs Versus Block and Replace Regimen. *Horm Metab Res.* 2024 Apr 2. doi: 10.1055/a-2281-0911. Epub ahead of print. PMID: 38565183. (Capitolul 6)
- Endokrynologia Polska, anul 2024, Volumul 75, numărul 3, paginile 317-327, ISSN: 0423-104X/ e-ISSN:2299-8306, factor de impact 2 (2023): **Stancu AM**, Badiu C. Block-and-replace regimen versus titration of antithyroid drugs: a recent meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2024;0(0). DOI: 10.5603/ep.99555 (Capitolul 7)

Introducere

Boala tiroidiană autoimună (BTAI) cuprinde un spectru larg de manifestări clinice care pot varia de la hipotiroidie la hipertiroidie. Acest spectru autoimun conține la un capăt tiroidita Hashimoto (TH), iar la capătul opus boala Basedow Graves (BBG). În BBG manifestarea principală este dată de excesul de hormoni tiroidieni, în timp ce tiroidita cronică autoimună (TCA) se caracterizează prin apariția în timp a hipotiroidiei. Virajele spontane imunologice între cele două afectări, deși rare, sunt din ce în ce mai acceptate.

BBG rămâne o cauză majoră de hipertiroidie în zonele cu aport iodat suficient. Poate afecta indivizii de orice vârstă, preponderența maximă fiind în decada a treia de viață. Femeile sunt mai frecvent diagnosticate cu BBG decât bărbații.

Terapie medicamentoasă este prima linie terapeutică a hipertiroidiei datorate BBG. Medicația utilizată este reprezentată de anti-tiroidienele de sinteză (ATS), cele mai utilizate fiind carbimazol (CBZ), cu metabolitul său activ metimazol (MMI), respectiv propiltiouracil (PTU). Modul de administrare al terapiei poate fi făcut prin titrarea dozelor sau prin utilizarea unui regim de tip block-replace, prin care se menține o doză crescută de anti-tiroidian de sinteză la care se adaugă levotiroxină (LT₄). Durata terapiei medicamentoase, indiferent de regimul utilizat variază între 12-18 luni. Riscul de recidivă de asemenea este similar în ambele regimuri.

Terapia block-replace, deși a fost inițial descrisă de Hashizume în 1991, încă este considerată o terapie controversată. Tema de cercetare își propune să analizeze indicațiile terapiei block-replace în boala tiroidiană autoimună, evoluția profilului tiroidian și a profilului lipidic sub tratament cu anti-tiroidian de sinteză și levotiroxină, dar și impactul terapiei asupra oftalmopatiei Graves și a volumului tiroidian.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Utilizarea terapiei block-replace în managementul pacienților cu boală tiroidiană autoimună este controversată. **Ipoteză generală de lucru** a constat în analizarea profilului biochimic și hormonal la pacienții adulți cu BBG nou-diagnosticată sau recidivată, cu sau fără oftalmopatie Graves, care sunt în terapie medicamentoasă cu anti-tiroidian de sinteză ± levotiroxină.

Scopul acestui studiu este de a cerceta indicațiile și impactul tratamentului medicamentos în hipertiroidia de cauză autoimună. În acest scop s-a urmărit evoluția profilului tiroidian și lipidic înainte de inițierea terapiei block-replace și în timpul terapiei. Datele au fost obținute în scopul optimizării terapiei medicamentoase la pacienții cu hipertiroidism primar nou-diagnosticat sau recidivat determinat de boala Basedow Graves.

Obiectivele cercetării:

1. Obiective principale:

- a) Durata necesară pentru echilibrarea funcției tiroidiene sub terapie block-replace sau titrarea dozelor de anti-tiroidian de sinteză la pacienții cu hipertiroidism primar prin boală Basedow Graves.
- b) Identificarea factorilor predictor care împiedică echilibrarea funcției tiroidiene la pacienții cu hipertiroidie autoimună în terapie medicamentoasă de tip block-replace sau titrarea dozelor de anti-tiroidian de sinteză.
- c) Procentul reacțiilor adverse în timpul regimului block-replace în funcție de doza medicamentoasă administrată.

2. Obiective secundare:

- a) Evoluția morfologică a glandei tiroide sub terapie block-replace.
- b) Evaluarea statusului de vitamina D la pacienții diagnosticați cu boală Basedow Graves.
- c) Profilul lipidic al pacientului cu hipertiroidie prin BBG înainte și după inițierea terapiei.
- d) Impactul terapiei medicamentoase cu anti-tiroidian de sinteză ± levotiroxină asupra oftalmopatiei Graves.

Studiul 1 – “Effects of block replace regimen in patients with autoimmune hypothyroidism converted to Graves’ disease” (Efectele regimului block-replace la pacienții cu hipotiroidism autoimun convertit la boală Graves) cercetează impactul terapiei block-replace asupra profilului tiroidian și lipidic la doi pacienți cu boală tiroidiană autoimună. Obiectivul principal al studiului a fost echilibrarea funcției tiroidiene într-un interval de timp de 3-6 luni utilizând terapia block-replace în două cazuri de conversie autoimună de la hipotiroidism la hipertiroidism clinic manifest. De asemenea, au fost urmărite evoluțiile titrelor de anticorpi: TRAb și ATPO atât

înainte de inițierea terapiei block-replace cât și pe parcursul tratamentului medicamentos. Niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat reacții adverse la terapia cu anti-tiroidian de sinteză și levotiroxină, în ambele cazuri dozele utilizate fiind în limite terapeutice și conform ghidurilor endocrinologice europene și americane. Obiectivele secundare au fost reprezentate de descrierea morfologică a glandei tiroide prin efectuarea de ecografii cervicale anterioare celor doi pacienți incluși în studiu, determinarea nivelului colesterolului seric, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului și a trigliceridelor înainte și în timpul terapiei medicamentoase, efectuarea consultului oftalmologic de către medicul specialist.

Studiul 2 – “Lipid profile evolution in Graves’ disease treated with titration regimen of anti-thyroid drugs versus block and replace regimen” (Evoluția profilului lipidic în boala Graves tratată cu antitiroidian de sinteză în regim de titrare a dozelor versus terapie block-replace) are ca ipoteză de lucru modificările profilului lipidic o dată cu echilibrarea funcției tiroidiene prin tratament medicamentos în regim de titrare a dozelor de anti-tiroidian de sinteză versus terapie block-replace. Obiectivul principal al cercetării a fost echilibrarea funcției tiroidiene prin administrarea timp de 18 luni de ATS în regim de titrare a dozelor sau utilizând terapia block-replace. Pe parcursul terapiei au fost notate eventualele reacții adverse apărute secundar medicației, cât și dozele utilizate. Obiectivul secundar al studiului a fost cel de a compara modificarea profilului lipidic în timpul terapiei medicamentoase a bolii Graves față de momentul diagnosticului atunci când s-a utilizat anti-tiroidian de sinteză în regim de titrare a dozelor versus terapie block-replace.

Studiul 3 – “Block-replace regimen versus titration of anti-thyroid drugs: a recent meta-analysis” (Terapia block-replace versus regimul de titrare a dozelor de anti-tiroidian de sinteză: o meta-analiză recentă) are ca ipoteză de lucru cercetarea în literatura de specialitate a diferențelor între terapia block-replace utilizată pentru tratarea hipertiroidiei autoimune și terapia convențională de titrare a dozelor de anti-tiroidian de sinteză. Obiectivul principal a constat în compararea incidenței hipotiroidismului clinic dezvoltat pe parcursul a 18 luni de terapiei block-replace versus titrarea dozelor de anti-tiroidian de sinteză. Obiectivul secundar al cercetării a presupus compararea numărului testelor funcției tiroidiene și a incidenței oftalmopatiei Graves între cele două grupuri de pacienți cu boală Basedow Graves tratați în regim de titrare a anti-tiroidianului de sinteză versus regim block-replace.

Studiul 4 – “Thyroid and lipid profile values in patients with versus without Graves’ ophthalmopathy” (Valorile profilului tiroidian și lipidic la pacienții cu versus fără oftalmopatie Graves” are ca ipoteză de lucru determinarea diferențelor între profilul tiroidian și cel lipidic la pacienții cu boală Graves fără oftalmopatie Graves comparativ cu cei cu oftalmopatie Graves. Pentru fiecare subgrup au fost studiate în plus nivelul de vitamina D și prevalența fumătorilor.

Studiul 5 – “Thyroid volume in Graves’ disease treated with block-replace therapy versus titration regimen” (Volumul tiroidian în boala Basedow Graves în terapie block-replace versus titrarea anti-tiroidianului de sinteză) are ca ipoteză de lucru evaluarea impactului terapiei block-replace versus regimul de titrare al ATS asupra volumului tiroidian.

Metodologia generală a cercetării

Studiul 1 – “Efectele regimului block-replace la pacienții cu hipotiroidism autoimun convertit la boală Graves”, **studiul 2** - “Evoluția profilului lipidic în boala Graves tratată cu antitiroidian de sinteză în regim de titrare a dozelor versus terapie block-replace”, **studiul 4** – “Valorile profilului tiroidian și lipidic la pacienții cu versus fără oftalmopatie Graves” și **studiul 5** – “Volumul tiroidian în boala Basedow Graves în terapie block-replace versus titrarea anti-tiroidianului de sinteză” includ pacienți internați în cadrul Institutului Național de Endocrinologie “C.I Parhon”, secția Endocrinologie IV, București. **Studiul 1** prezintă două cazuri de conversie spontană autoimună de la hipotiroidism clinic manifest la hipertiroidism clinic, urmărite în evoluție pe o perioadă de minim 6 luni. **Studiul 2** cuprinde un grup de 149 de pacienți internați consecutiv în secția Endocrinologie IV, fiind un studiu observațional, prospectiv, cu durată de 18 luni. **Studiul 4** este efectuat pe un lot de 151 de pacienți cu boală Basedow Graves divizat în funcție de prezența sau absența oftalmopatie Graves. În acest mod sunt urmărite diferențele între cele două subgrupuri în ceea ce privește profilul tiroidian, profilul lipidic, nivelul de vitamina D și prevalența fumatului. **Studiul 5** cuprinde 128 pacienți cu boală Basedow Graves în tratament medicamentos la care s-au efectuat ecografiile de tiroidă seriate.

Studiile au fost aprobate de Comisia de Etică a Consiliului Științific al Institutului Național de Endocrinologie “C.I. Parhon”, București, nr. 12/10.09.2021 (**Anexa 1**). Metodologia de cercetare a fost în acord cu prevederile declarației de la Helsinki în ceea ce privește principiile

etice în cercetarea medicală umană. Fiecare pacient a semnat un consimțământ informat înainte de intrarea în studiul de cercetare (**Anexa 2**).

Design studii

Studiul 1 reprezintă o serie de două cazuri clinice monitorizate pe o durată de 6 luni. Studiul 2 este un studiu observațional, prospectiv, cu o durată de 18 luni. Studiul 4 este unul observațional, cross-secțional. Studiul 5 este tot un studiu observațional, prospectiv, însă cu o durată maximă de 6 luni.

Metoda de lucru

Studiul 1 și studiul 2 au ca scop monitorizarea profilului tiroidian și lipidic al pacienților cu boală Basedow Graves aflați în terapie cu ATS în regim de titrare a dozelor sau block-replace. Protocolul de cercetare include vizite de studiu reprezentate de internările consecutive ale pacienților în cadrul Institutului Național de Endocrinologie „C.I.Parhon”, secția Endocrinologie IV, București, România. Durata de desfășurare a studiilor a fost de 6 luni (studiul 1 și studiul 5), respectiv 18 luni (studiul 2). Studiul 4 aduce date suplimentare referitoare la pacienții cu oftalmopatie Graves, în timp ce studiul 5 prezintă modificările terapiei medicamentoase asupra morfologiei tiroidiene. Criteriile comune de includere, respectiv de excludere ale studiilor sunt descrise mai jos, la fiecare studiu fiind adăugate și alte criterii specifice descrise în capitolele destinate fiecărui studiu.

Criterii generale de includere în studii:

- vârsta pacientului peste 18 ani;
- pacient diagnosticat cu boală Basedow Graves în tratament medicamentos.

Criterii de excludere din studii:

- pacienți cu boală Basedow Graves cu tiroidectomie totală sau radioiodotratați;
- pacienți minori;
- pacientele cu boală Basedow Graves însărcinate.

Pentru fiecare pacient care a îndeplinit criteriile de includere în studiu au fost obținute următoarele informații:

1. Consimțământul informat conform normelor de etică (Declarația de la Helsinki 1964)
2. Data internării, externării, durata și numărul spitalizărilor, istoricul medical al pacientului
3. Elemente demografice: sex, vârstă, mediu de proveniență, fumat, consum de alcool
4. Date despre patologia studiată: caz nou-diagnosticat, recidivat
5. Comorbidități asociate
6. Parametrii clinici:
 - motivele internării;
 - parametrii vitali: tensiunea arterială (TA), alura ventriculară (AV), saturația în oxigen (SaO₂), indicele de masă corporală (IMC, kg/m²)
7. Parametrii biologici:
 - Dozări biochimice (hemoleucogramă, glicemie, transaminaze, profil lipidic, creatinină), hormonale și imunologice (TSH, fT₄, T₃, TRAb, ATPO, 25 (OH) vitamina D)
8. Parametrii ai investigațiilor paraclinice:
 - ecografie de tiroidă – dimensiuni lobi tiroidieni, ecostructură și vascularizație
9. Consulturi de specialitate – oftalmologie, cardiologie (în funcție de necesitate)
10. Medicație la internare, externare
11. Reacții adverse la terapia medicamentoasă
12. Complanța la tratament, durata terapiei și regimul medicamentos urmat, recomandările terapeutice.

Datele de la vizita de studiu au fost obținute din anamneza, foile de observație clinică și baza electronică a spitalului. Toate aceste date au fost introduse într-un program de statistică pentru a fi prelucrate.

Investigații de laborator

Monitorizarea pacienților se efectuează prin dozarea hormonilor tiroidieni: TSH (interval de referință: 0.5-4.5 mUI/L), fT₄ (9-19 pmol/L), T₃ (80-200 ng/ml) și a titrelor de anticorpi TRAb (interval de referință < 1.75 UI/mL), ATPO (<5.61 UI/mL). De asemenea la fiecare internare protocolul minim conține: hemoleucogramă: leucocite (4.000-10.000/uL), hemoglobină (12-15.5 g/dl), trombocite (150.000-400.000/uL), glicemie (70-100 mg/dl), AST (5-34 U/L), ALT (0-55

U/L), colesterol total (<200 mg/dl), HDL-colesterol (40-60 mg/dl), LDL-colesterol (60-160 mg/dl), trigliceride (0-149 mg/dl), creatinină (0.5-1 mg/dl).

Fiecare probă de sânge a fost recoltată din sânge venos, dimineața, pe nemâncate, înainte de administrarea tratamentului cu anti-tiroidian de sinteză ± levotiroxină. Toate probele de sânge au fost centrifugate. Determinarea TSH, fT₄, TRAb s-a făcut prin procedeul de electrochemiluminiscență, în timp ce pentru determinarea profilului lipidic s-a utilizat spectrofotometria.

Analiza statistică

Baza de date s-a realizat în programul Microsoft Excel, iar pentru prelucrarea statistică s-a utilizat programul MiniTab Statistical Software 20. Analiza descriptivă a fost utilizată pentru calcularea automată a mediilor, medianelor, minimumului și maximumului. Pentru a compara mediile dintre două grupuri a fost aplicat testul t-Student. Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Studiul 3 – “Terapia block-replace versus regimul de titrare a dozelor de anti-tiroidian de sinteză: o meta-analiză recentă” este un studiu de cercetare a literaturii de specialitate. Are ca obiectiv compararea incidenței hipotiroidismului clinic și dezvoltarea OG la pacienții cu BBG tratați timp de 18 luni cu ATS în regim de titrare a dozelor versus terapie block replace.

Design studiu

Așa cum reiese și din titlul lucrării, studiul este o meta-analiză realizată în luna august 2023, conținând articole publicate până în data de 31 iulie 2023.

Metoda de lucru

Identificarea studiilor din literatură s-a făcut prin utilizarea a două baze de date electronice: PubMed database (MEDLINE), respectiv Cochrane Library (CENTRAL). Termenii utilizați ca motor de căutare au fost în limba engleză: “block replace”, “thyroid”, “Graves”. Articolele considerate pentru analiză au fost de tip text întreg disponibil și redactat în limba engleză. Căutarea a fost efectuată în mod independent de către 2 autori, iar eventualele neconcordanțe au fost discutate.

Criterii de includere:

- Studii prospective sau retrospective de cohortă cu durată de 18 luni;
- Studii ce includ pacienți nou diagnosticați cu BBG sau cu recidivă a BBG tratați medicamentos cu ATS în regim de titrare a dozelor sau terapie block replace;
- Studii care conțin pacienți cu vârstă peste 18 ani;
- Terapia block replace să fie reprezentată de administrarea concomitentă de ATS și LT_4

Criterii de excludere:

- Studii redactate în altă limbă decât limba engleză sau care nu au fost disponibile în text integral;
- Studii care includ pacienți minori sau paciente însărcinate, pacienți radioiodotrați sau care au efectuat tiroidectomie totală;
- Studii în care terapia block-replace a fost efectuată prin asocierea de ATS și T_3
- Studii care nu au cercetat incidența hipotiroidismului sau dezvoltarea OG în timpul terapiei medicamentoase la pacienții cu BBG

Extracția datelor (numele autorilor, anul publicației, titlul articolelor etc.) a fost efectuată în mod automat prin programul Reference Manager. Respectând criteriile de includere și excludere ale studiilor, doi autori au parcurs în mod independent articolele rămase. Fiecare a introdus în baza de date informațiile precum numărul de pacienți incluși în studii, vârsta pacienților, sexul acestora, diagnosticul, modul de tratament, incidența hipotiroidismului și incidența OG în timpul terapiei medicamentoase. Datele lipsă au fost obținute din scrisorile către editor, din consultarea ghidurilor de diagnostic și tratament al hipertiroidiei de cauză autoimună.

Pentru fiecare articol inclus în meta-analiză a fost calculat riscul de bias utilizând scala Newcastle-Ottawa (**Anexa 3**). Aceasta vizează 3 criterii: selecția, comparabilitatea și rezultatele. Obținerea unui punctaj peste șapte indică o calitate înaltă a studiului.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată în programul Review Manager 5.4. Datele dihotomice au fost exprimate ca raport al șanselor (Odds Ratio) Mantel - Haenszel (M-H) cu intervale de confidență (CI) de 95%, utilizând un model randomizat. Variabilele continue au fost exprimate

ca diferență medie sau diferență medie ajustată. Heterogenitatea studiilor a fost evaluată prin inspecția vizuală a diagramei forest și prin calculul I_2 . O valoare I_2 mai mare de 75% indică o heterogenitate ridicată, în timp ce o valoare mai mică de 25% indică o heterogenitate scăzută. Analiza subgrupurilor nu a fost utilizată.

Concluzii și contribuții personale

Studiul 1 - Efectele regimului block-replace la pacienții cu hipotiroidism autoimun convertit la boală Graves (serie de cazuri și review literatură)

Prevalența conversiei de la hipotiroidism la hipertiroidism este estimată la 1.2% din pacienți.^{1,2} În această serie de cazuri, au fost prezentați 2 pacienți adulți care au dezvoltat hipertiroidism autoimun după mulți ani de la diagnosticarea hipotiroidismului clinic.

Ca și în acest articol, majoritatea pacienților au fost inițial diagnosticați cu hipotiroidism datorat TH. După oprirea terapiei cu LT_4 , pacienții au fost diagnosticați cu BBG cu hipertiroidism. Furquan et al. a raportat 3 cazuri similare ale unor femei asiatice de vârstă mijlocie.³ Ahmad et al. a publicat un caz cu un interval de 27 de ani până la apariția hipertiroidiei.⁴ Mai mult de atât, Fan et al. a prezentat cazul unei paciente de 51 de ani cu oscilație între hipotiroidism și hipertiroidism clinic.⁵ Takasu et al. a publicat o serie de cazuri a 8 pacienți aflați în tratament cu levothyroxină timp de câteva luni sau ani. Aceștia au dezvoltat simptome de hipertiroidism care a persitat după oprirea terapiei de substituție.⁶ Watari et al. a prezentat un caz similar, deși pacientul avea un istoric pozitiv pentru hepatita C și infecție cu virusul imunodeficienței umane.⁷ Pacienții hipertiroidieni au fost tratați cu anti-tiroidiene de sinteză. Bando a descris primul caz de conversie de la hipotiroidism la hipertiroidism asociat cu hemiagenezie tiroidiană, care a primit tratament cu MMI și LT_4 .⁸ Clifford și Wakil au decis să trimită pacientul lor către chirurgie întrucât acesta dezvoltase agranulocitoză sub 25 de mg de carbimazol (CBZ) pe zi.⁹ Gerges et al. au recomandat tratament radical (radioiodoterapie sau tiroidectomie) celor două cazuri de conversie de la hipotiroidism la hipertiroidism.¹

Celor două cazuri din secția de endocrinologie le-a fost recomandat tratament medicamentos cu anti-tiroidian de sinteză, inițial în diferite regimuri, și anume block-replace pentru primul caz

și regim de titrare a dozelor pentru al doilea caz. În cele din urmă, celui de al doilea caz i s-a recomandat regim block-replace pentru a obține eutiroidismul și a ameliora OG.

Mecanismul care stă la baza conversiei hipotiroidismului către hipertiroidism nu este încă elucidat. O teorie este susținută de activitatea anticorpilor tiroidieni. TH este definită prin valorile crescute ale ATPO care duc la distrugerea glandei tiroide și instalarea hipotiroidiei permanente. În BBG, anticorpii împotriva receptorului de TSH pot stimula sau inhiba glanda tiroidă.³ Hipertiroidismul apare în contextul în care TBAb sunt convertiți la TSAb. Această conversie poate să fie spontană sau declanșată de alți factori externi precum infecții sau istoricul de iradiere cervicală la pacienții cu susceptibilitate genetică.^{1,4} TBAb convertiți la TSAb pot fi declanșați de asemenea de tratamentul cu LT₄.⁵ În seria de cazuri prezentată, nu am găsit factori externi declanșatori, dar ambii pacienți au avut titre puternic pozitive pentru ATPO și au dezvoltat hipotiroidism. Aceștia au necesitat tratament cu LT₄. Înainte de a dezvolta tireotoxicoză, Cazul 1 era în tratament de mai mulți ani pe aceeași doză de LT₄. Cazul 2 a devenit hipertiroidian la câteva luni de la inițierea terapiei cu LT₄. Deși tratamentul cu LT₄ a fost oprit, TSH-ul a rămas supresat iar pacienții au dezvoltat exoftalmie. Ambii pacienți au avut titre crescute de TRAb. Limitele acestui raport de cazuri au fost date de imposibilitatea determinării TSAb și TBAb în timpul perioadelor de hipotiroidism și hipertiroidism. Cauza exactă a conversiei între hipotiroidism și hipertiroidism nu este cunoscută. Studii mai amănunțite sunt necesare pentru a determina patogeneza acestui fenomen.

Studiul 2 - Evoluția profilului lipidic la pacienții cu boală Graves tratați cu antitiroidian de sinteză în regim de titrare a dozelor versus block-replace

Au fost incluși 160 de pacienți cu BBG în tratament medicamentos cu MMI±LT₄. Au fost excluși din analiza statistică: 6 pacienți care nu au fost complianți la terapia medicamentoasă și 5 pacienți care au fost trecuți pe propiltiouracil (PTU) (1 femeie însărcinată; 3 pacienți care au dezvoltat eritem sever pe torace și membre și 1 pacient care a dezvoltat colestază sub 60 mg MMI pe zi). Cei 149 de pacienți rămași în studiu au fost împărțiți în două grupuri A și B, în funcție de regimul medicamentos utilizat: titrarea dozelor de ATS și terapie block-replace.

Ambele subgrupuri au avut valori similare de supresie a TSH-ului și creștere a fT₄ la diagnostic. Pacienții tratați în regim de titrare a ATS au avut la diagnostic o valoarea medie

TRAb mai mare față de pacienții cu terapie block-replace. Acest lucru poate fi explicat de faptul că mai mulți pacienți cu BBG recidivată au fost incluși în subgrupul B față de subgrupul A și au primit anterior terapie cu ATS. Ambele subgrupuri au avut la diagnosticul BBG o valoare scăzută a colesterolului total, care a crescut în timpul tratamentului hipertiroidiei. Subgrupul tratat cu ATS în regim de titrare a avut totuși o valoare inițială mai scăzută a colesterolului decât subgrupul tratat cu block-replace. După începerea terapiei, subgrupul A a avut o creștere majoră și semnificativă statistic a colesterolului total, LDL-colesterolului și HDL-colesterolului. În acest studiu, colesterolul total a crescut cu 43.24 mg/dl, LDL-colesterolul cu 29.19 mg/dl și HDL-colesterolul cu 10.76 mg/dl la pacienții tratați doar cu MMI, cu $p < 0.001$. Pe de altă parte, subgrupul tratat cu block-replace a avut valori mai mari ale colesterolului la diagnostic. În ciuda acestui lucru, nivelul de colesterol a crescut doar în cazul colesterolului total și a LDL-colesterolului, cu o creștere mai mică decât în cazul subgrupului în regim de titrare a ATS. Utilizarea regimului block-replace nu a influențat nivelul HDL-colesterolului, iar creșterea colesterolului total și a LDL-colesterolului a fost de 35.24 mg/dl, respective 26.09 mg/dl, $p < 0.001$. Creșterea colesterolului în timpul terapiei a fost mai mică în subgrupul tratat cu block-replace comparativ cu cel tratat în regim de titrare și atunci când au fost comparate valorile pacienților eutiroidieni de la diagnostic și în timpul terapiei.

În acest studiu, ATS utilizat a fost MMI, fără diferențe semnificative statistic între cele două subgrupuri în ceea ce privește doza medie zilnică de atac. Reacții adverse minore au fost descrise. Doar 1.87% (3/160) pacienți au prezentat erupții cutanate la o doză de 40 mg/zi de MMI și 0.62% (1/160) de pacienți au dezvoltat colestază la o doză de 60 mg/zi de MMI. Un singur pacient din studiu a administrat incorrect 100 mg de MMI pe zit imp de 2 săptămâni, din fericire fără reacții adverse severe.

Tratamentul hipertiroidismului clinic este asociat cu o înrăutățire semnificativă a profilului lipidic. Într-un review sistematic de Kotwal, colesterolul total a crescut cu 44.5 mg/dl (95% CI: 37.99-51.02), LDL-colesterolul cu 31.13 mg/dl (95% CI: 24.33-37.39), HDL – colesterolul cu 5.52 mg/dl (95% CI: 1.48-9.56), fără vreo diferență semnificativă statistic în nivelul trigliceridelor.¹⁰ Modificarea doar a colesterolului total și a LDL-colesterolului după tratamentul hipertiroidismului a fost observat de Sauter et al. Pacienții au fost tratați cu anti-tiroidiene de sinteză iar nivelul colesterolului total, respectiv al LDL-colesterolului a crescut cu 27%, respective cu 39%, cu *valoarea* $p < 0.01$ în ambele cazuri.¹¹ O'Brien et al. a demonstrat că o data

ce hipertiroidismul este tratat, rapoartele colesterol total/HDL-colesterol, respectiv LDL-colesterol/HDL-colesterol cresc.¹² Alt studiu a arătat că adăugarea de suplimente antioxidante la tratamentul medicamentos cu ATS la pacienții cu BBG nou-diagnosticată nu a influențat semnificativ nivelul de colesterol total sau HDL-colesterol.¹³

Regimul block-replace este recomandat pacienților care necesită mai puține testări ale funcției tiroidiene, celor care au oscilații ale funcției tiroidiane în timpul terapiei medicamentoase.^{14,15} Poate fi de asemenea considerat o primă opțiune pentru pacienții cu hipertiroidism nou diagnosticat sau recidivat.¹⁵ Ratele de remisie sunt similare la pacienții tratați în regim de titrare a dozelor versus în regim block-replace timp de 12-18 luni.¹⁶ Numeroși factori de risc pentru prezicerea recidivei BBG precum fumatul, oftalmopatia, nivelul de fT_4 și TRAb, volumul tiroidian crescut și contaminarea cu iod prin utilizarea de agenți de contrast au fost implicați în acest proces.^{17,18} Scorul de recurență a BBG după terapie (GREAT score), care include vârsta, fT_4 și nivelul imunoglobulinei inhibitor de legare a tirotropinei (TBII) și dimensiunea gușii, au demonstrat o bună validare externă în evaluarea riscului de recidivă.¹⁹ Un scor GREAT+ poate fi utilizat prin adăugarea testelor genetice.²⁰ În studiul nostru, nu a fost posibilă dozarea TBII. Conform meta-analizei condusă de X. Jiang et al. polimorfismul limfocitelor T citotoxice asociate moleculei-4 (CTLA-4) este asociat cu riscul de recidivă a BBG la pacienții caucazieni după întreruperea terapiei cu ATS.²¹

În ciuda ratelor mari de recidivă, ATS sunt prima linie terapeutică a BBG în Europa. Cel mai utilizat ATS este MMI (79.3%), urmat de carbimazol (CBZ) (17.9%) și PTU (2.9%). În mod normal, doza de inițiere este de 20-30 mg MMI/zi, echivalentul a 40 mg de CBZ pe zi.²² Aceste medicamente au efecte imunosupresoare și inhibă sinteza de T_3 și T_4 .²³ În literatură, dozele de ATS utilizate în regimul block-replace au fost de până la 100 mg de CBZ pe zi.^{14,24} Din acest motiv incidența reacțiilor adverse a fost mai mare decât în regimul de titrare, cu o incidență a agranulocitozei de 12%.²⁴

Prin echilibrarea profilului tiroidian și a profilului lipidic, complicațiile BBG precum agravarea OG sau hipotiroidismul sever pot fi evitate. Sabini et al. au găsit o corelație între nivelul de colesterol total și al LDL-colesterolului și dezvoltarea OG la pacienții cu hipertiroidism datorat BBG nou diagnosticat (mai puțin de 44 de luni). Valorile colesterolului total și ale LDL-colesterolului peste 191 mg/dl, respectiv 118.4 mg/dl au fost asociate cu prezența OG.²⁵ Pacienții cu OG au de asemenea valori mai crescute ale LDL-colesterolului

comparativ cu pacienții fără OG (135.3 ± 42.3 mg/dl versus 106.6 ± 23.9 mg/dl).²⁶ Din acest motiv, rolul protectiv al utilizării statinelor la pacienții cu OG este promițător.²⁷

Studiul 3 - Terapia block-replace versus regimul de titrare a antitirodienelor de sinteză: o meta-analiză recentă

Incidența hipotiroidismului clinic

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între cele două regimuri de ATS în ceea ce privește incidența hipotiroidismului clinic pe parcursul celor 18 luni de tratament (M-H OR 1.54, 95% CI: 0.75 - 3.16, $p=0.24$) (Figura 7.2A). Doar 8.3% (24/289) din pacienții tratați cu terapie block-replace au avut hipotiroidism clinic manifestat comparativ cu 3.98% (17/427) din pacienții în regim de titrare a dozelor de ATS.

Prevalența eutiroidismului

Pacienții cu BBG care au urmat terapie block-replace au avut mai puține șanse de a obține eutiroidismul comparativ cu pacienții în regim de titrare a ATS (M-H OR 0.55, 95% CI: 0.34-0.88, $p=0.01$) (Figura 7.2B). În această analiză statistică, toți pacienții care au obținut eutiroidismul, hipo- sau hipertiroidismul subclinic au fost considerați că au obținut controlul hipertiroidismului datorat BBG.

Numărul de testări ale funcției tiroidiene în timpul terapiei medicamentoase

Numărul de testări ale funcției tiroidiene în timpul terapiei medicamentoase a fost evaluat într-un singur studiu. Pacienții tratați cu blok-replace au avut o medie de 3.2 ± 1.2 testări ale funcției tiroidiene pe an, în timp ce pacienții în regim de titrare a ATS au necesitat 3.4 ± 1.5 testări pe an, cu o diferență medie ajustată de -0.4, 95% CI (-0.7; -0.1), $p=0.008$.²⁸

Incidența dezvoltării OG în timpul terapiei cu ATS

Am considerat că ambele studii au inclus la diagnostic pacienți fără OG. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența dezvoltării OG în timpul terapiei block-replace comparativ cu titrarea ATS (M-H OR 1.18, 95% CI: 0.20-7.06, $p=0.86$) (Figura 7.2 C).

Dacă analizăm doar studiul care menționează că nu a inclus pacienți cu OG la diagnostic, atunci incidența OG în timpul terapiei block-replace este mai scăzută decât în timpul terapiei de titrare a ATS (9.1% versus 17.8%), fără vreo diferență semnificativă statistic între cele două regimuri (M-H OR 0.47, 95% CI: 0.19-1.14, p= 0.10) (Figura 7.2 D).

În această meta-analiză au fost incluse două studii observaționale de cohortă. Participanții cu BBG au fost fie în tratament block-replace, fie în regim de titrare a ATS. Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește incidența hipotiroidismului între cele două regimuri de tratament. Niciunul dintre studii nu a menționat doza de ATS utilizată. Într-un review sistematic de Abraham et al. CBZ a fost utilizat în doză de 30-60 mg/zi și doar într-un singur studiu doza a fost de până la 100 mg/zi.²⁴ Ghidurile actuale recomandă ca doză de atac CBZ 40 mg/zi, MMI 30 mg/zi sau PTU 50-150 mg de trei ori pe zi.^{15,29}

Studiul acesta a arătat o probabilitate scăzută de a obține o funcție tiroidiană stabilă atunci când s-a utilizat terapia block-replace în comparație cu titrarea ATS. Acest rezultat a avut dovezi de calitate GRADE scăzută și studii suplimentare sunt necesare. Primul motiv pentru evidența dovezilor scăzute este dat de estimarea numărului de pacienți cu funcție tiroidiană stabilă care a inclus pacienți cu eutiroidism, hipo- și hipertiroidism subclinic. În al doilea rând, în studiul retrospectiv de cohortă au existat mai mulți pacienți în subgrupul block-replace față de titrare a ATS care la evaluarea inițială aveau BBG complicată. Acest lucru este în concordanță cu studiile din literatură, unde terapia block-replace este o opțiune pentru pacienții cu fluctuații ale hormonilor tiroidieni.⁵ Lewandowski et al. a descris debutul atipic al BBG la o pacientă de 31 de ani care s-a prezentat cu infarct miocardic acut. Ea a obținut controlul hipertiroidiei prin terapia block-replace.³⁰ De asemenea terapia block-replace poate fi preferată în cazul pacienților cu acces dificil la sistemul de sănătate datorită numărului redus de testări ale funcției tiroidiene în timpul tratamentului.^{15,28}

Dezvoltarea OG în timpul terapiei block-replace comparativ cu regimul de titrare al ATS a fost evaluată într-un singur studiu. Incidența OG a fost mai scăzută în subgrupul tratat cu block-replace comparativ cu regimul de titrare, însă diferența nu a fost semnificativă statistic.²⁸ Nu a fost găsit niciun alt studiu care să cerceteze acest aspect. Cel de al doilea studiu nu a raportat proporția de pacienți care aveau OG de la diagnostic. Totuși, mai mulți pacienți cu manifestări extra-tiroidiene ale BBG au fost tratați cu terapie block-replace. În grupul tratat cu block-replace, 15.5% pacienți au avut OG și 2.8% din pacienți au avut dermopatie în comparație cu 6.3%,

respectiv 1.4% în grupul de titrare a ATS.³¹ Rezultatele ambelor studii au o calitate a dovezilor foarte scăzută. Studiile suplimentare sunt necesare pentru a evalua dacă terapia block-replace este un factor protector în dezvoltarea OG.

Nu au fost găsite studii care să compare efectele utilizării ATS în diverse regimuri asupra metabolismului.

Studiul 4 – Valorile profilului tiroidian și lipidic la pacienții cu versus fără oftalmopatie Graves

În acest studiu, proporția de pacienți cu oftalmopatie Graves a fost mai mare decât valorile raportate în literatură. Acest fapt poate fi explicat prin efectuarea studiului într-un centru terțiar de endocrinologie. Acest lucru nu este totuși neobișnuit pentru că proporții la fel de crescute au fost raportate și în alte studii. De asemenea, în studiu au fost mai mulți pacienți cu formă moderat-severă și severă a oftalmopatiei Graves. Nu a fost însă găsită nicio diferență semnificativă statistic între subgrupurile cu OG- respectiv OG+ în ceea ce privește vârsta pacienților, prezența dislipidemieii sau medicația cu statină. Pe de altă parte, proporția de fumători a fost mai ridicată în subgrupul GO+ față de subgrupul GO-.

Atunci când am comparat nivelul hormonilor tiroidieni între cele două subgrupuri nu a fost găsită nicio diferență semnificativă statistic. Când am comparat numărul de pacienți cu $fT_4 < 8$ pmol/L atunci proporția de pacienți hipotiroidieni a fost mai mare în subgrupul OG+. Media fT_4 a fost de asemenea mai scăzută la pacienții cu OG moderat-severă și severă comparativ cu cei cu forme ușoare. Nivelul TRAb a fost mai mare în subgrupul OG+ decât în subgrupul OG-, însă fără semnificație statistică.

În studiul de față, proporția de pacienți tratați cu anti-tiroidian de sinteză în regim de titrare a fost similară cu cei tratați în regim block-replace în ambele subgrupuri. Doza medie de LT_4 utilizată în subgrupul OG+ a fost însă semnificativă statistic mai mare față de cea utilizată în subgrupul OG-. Doza de MMI a fost similară în ambele subgrupuri.

Nu am găsit nicio diferență semnificativă statistic în nivelul colesterolului între pacienții cu BBG cu sau fără OG. Durata de la diagnosticul hipertiroidiei până la includerea în studiu a fost însă mai mare de 44 de luni. Cu toate acestea, am obținut o diferență semnificativă statistic între media trigliceridelor pacienților cu OG ușoară comparativ cu cei cu forme moderat-severe și severă.

De asemenea, în studiu au fost mai mulți pacienți cu insuficiență de vitamin D (25(OH) vitamin D < 20 ng/ml) în subgrupul OG+ comparativ cu subgrupul OG-. Studii suplimentare sunt necesare pentru a stabili rolul vitaminei D în dezvoltarea și evoluția OG.

Oftalmopatia Graves este o patologie care amenință vederea, cel mai frecvent afectând aproximativ 25% din pacienții cu boală Basedow Graves.^{23,32} Tratamentul OG implică atât măsuri generale (tratament local, oprire fumat, menținerea eutiroidiei) cât și măsuri specifice (corticosteroizi, radioterapie orbitară, chirurgie, seleniu, rituximab, tocilizumab, teprotumumab, micofenolat).^{32,33} Recent s-a descoperit că pacienții cu hipertiroidism datorat BBG în tratament cu statină au un risc mai scăzut de a dezvolta OG. Valorile crescute ale colesterolului total sunt de asemenea corelate cu prezența OG la pacienții cu BBG.³⁴ Aceleași rezultate au fost obținute și pentru LDL-colesterol.²⁶ Alți factori de risc care determină apariția și evoluția OG la pacienții cu BBG sunt: fumatul, vârsta înaintată, sexul masculin.³⁵

Sabini et al. a comparat nivelul colesterolului a 133 de pacienți cu OG cu a 117 pacienți fără OG internați consecutiv într-un centru terțiar de endocrinologie. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între profilul colesterolului pacienților cu OG versus fără OG. După ce analiza statistică a fost corectată pentru durata simptomatologiei < 44 luni, s-a observat o corelație între valorile crescute ale colesterolului total și LDL-colesterolului și prezența OG²⁵. Lanzolla et al. a subliniat relația dintre nivelul colesterolului și prezența OG. Nivelul colesterolului total și al LDL-colesterolului au fost mai mari în cazul pacienților cu OG comparativ cu cei fără OG: 211.6 ±44 mg/dl versus 176 ± 27.2 mg/dl, p=0.0001, respectiv 135.3±41.3 mg/dl versus 106.6 ± 23.9 mg/dl, p=0.0007.²⁶ Studiul lui Bartalena et al. legat de prevenția OG a arătat prezența mai multor pacienți fumători în grupul cu OG.³⁶ Conform cu Naselli et al., distiroidia și menținerea unor nivele crescute de TRAb se corelează negativ cu OG.³⁷ Prummel et al. a demonstrat că disfuncția tiroidiană se corelează cu o formă mai severă a OG.³⁸ Nivelul TRAb este considerat a fi util în prezicerea riscului de apariție a OG la pacienții cu BBG nou diagnosticată, fiind inclus în scorul PREDIGO.²⁰

Terapia block-replace poate fi utilă la pacienții cu BBG cu OG, cu funcție tiroidiană fluctuantă sau la pacienții care necesită mai puține vizite în spital.^{14,28} Duntas a sugerat că regimul de titrare a ATS poate fi utilizat ca primă linie terapeutică și terapia block-replace poate fi o opțiune alternativă sigură în cazurile selectate de BBG.³⁹ În timpul pandemiei cu coronavirus

(COVID-19), terapia block-replace a fost propusă ca primă linie terapeutică în cazurile nou diagnosticate sau recidivate de hipertiroidism.¹⁵

Deficitul de vitamin D a fost studiat ca factor de risc pentru dezvoltarea OG.⁴⁰

Managementul oftalmopatiei Graves este complex și implică atât măsuri generale, precum menținerea eutiroidismului, cât și măsuri specifice precum glucocorticoterapia, radioterapia orbitală, chirurgia sau terapii imunologice. Factorii de risc precum fumatul, hipotiroidismul, valorile crescute ale profilului lipidic, insuficiența de vitamin D pot afecta evoluția bolii. Din acest motiv este importantă identificarea și corectarea acestor factori.

Studiul 5 – Volumul tiroidian în boala Basedow Graves în terapie block-replace versus titrarea anti-tiroidianului de sinteză

Indiferent de regimul utilizat, block-replace sau titrare a anti-tiroidianului de sinteză, volumul tiroidian a scăzut ușor după o perioadă de 6 luni de terapie medicamentoasă a BBG, fără însă a atinge semnificația statistică.

Volumul tiroidian în cazul pacienților tratați cu terapie block-replace a fost mai mare comparativ cu cel al pacienților tratați în regim de titrare, în ciuda faptului că funcția tiroidiană nu a prezentat variații foarte mari. Totuși, în subgrupul tratat cu block – replace au existat mai mulți pacienți cu recidivă a BBG. Datele din literatură, susțin faptul că pacienții care sunt predispuși către recidivă a BBG după 12-18 luni de tratament cu anti-tiroidian de sinteză, indiferent de regimul utilizat, sunt pacienți care prezintă la diagnostic guși de dimensiuni mari, valori crescute ale fT_4 și TRAb. Cele trei caracteristici enumerate la care se adaugă și vârsta tânără (< 40 de ani) alcătuiesc scorul Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT).¹⁹

Dozele mai mici de anti-tiroidian de sinteză utilizate în subgrupul block-replace și valorile TRAb mai mici comparativ cu subgrupul în regim de titrare sunt explicate de procentul mai mare de pacienți care au avut recidivă a BBG în primul subgrup. Acești pacienți au urmat anterior încă 12-18 luni de tratament cu antitiroidian de sinteză care au scăzut titrul TRAb, dar nu l-au normalizat. Razvi et al. concluzionează într-o meta-analiza a sa că terapia block-replace poate fi rezervată cazurilor dificile, la care menținerea eutiroidismului nu este posibilă doar prin titrarea antitiroidianului de sinteză sau în caz de recidivă a BBG. De asemenea, pacienții cu funcție tiroidiană fluctuantă sub antitiroidian de sinteză sau cu BBG complicată pot fi candidați pentru terapia block-replace.¹⁴

Calcularea volumului tiroidian a fost în concordanță cu datele din literatură, prin utilizarea formulei elipsoidale. Ecografia tiroidiană este însă o investigație paraclinică operator dependentă. Studiul a încercat minimalizarea acestui risc prin efectuarea ecografiilor de tiroidă de către un singur operator. Pentru calcularea volumului tiroidian s-au utilizat în formula de calcul diametrele maxime ale fiecărui lob tiroidian și s-a adăugat un factor de corecție de 0.5233.

Datele din literatură susțin faptul că pacienții cu BBG netratată prezintă gușă, iar din punct de vedere ecografic tiroida este hipocogenă și cu vascularizație crescută. Conform R. Vita et al., volumul tiroidian este mai mare la bărbați comparativ cu femeile, 37.1 ± 15.7 ml versus 22.1 ± 12.9 ml, $p=0.01$. De asemenea, cu cât volumul tiroidian este mai mare cu atât vascularizația glandei tiroide este mai crescută. În plus, o vascularizație tiroidiană crescută se corelează cu o hipocogenitate marcată, iar aceasta cu un nivel crescut al fT_4 și TRAb.⁴¹ Studiul lui A. Brancatella susține că pacienții cu BBG care prezintă infiltrare limfocitară severă a glandei tiroide au un volum tiroidian mai mare decât cei cu infiltrare limfocitară ușoară: 37.8 ml versus 25.6 ml, $p=0.06$.⁴²

Volumul tiroidian măsurat ecografic are rol important în managementul cazurilor de BBG, fiind propus ca factor predictor pentru riscul de recidivă a bolii.¹⁷ Glanda tiroidă cu dimensiuni de 2.5 ori limita superioară a normalului se asociază cu un risc mai mare de recădere a BBG după terapia medicamentoasă.⁴³

Vascularizația glandei tiroide are rol atât în diagnosticul BBG cât și în managementul bolii. Astfel, valoare mediană a indexului vascularizației la pacienții cu BBG este semnificativ statistic mai mare comparativ cu valorile subiecților sănătoși: 12 (2.3-32.1) versus 5.04 (1.1-10.8), $p<0.001$. Atunci când este stabilită valoarea prag de 6.3, BBG poate fi diagnosticată cu o sensibilitate de 83.8% și o specificitate de 70%.⁴⁴ După 12-18 luni de terapie medicamentoasă, în condițiile în care valorile de TSH și TRAb sunt normalizate, se recomandă oprirea terapiei.⁴⁵ Vascularizația glandei tiroide la finalul celor 12-18 luni de tratament cu anti-tiroidian de sinteză poate orienta conduita terapeutică atunci când valoarea TRAb nu este disponibilă.

Terapia block-replace utilizând doze modeste de anti-tiroidian de sinteză (metimazol 30 mg/zi sau carbimazol 40 mg/zi) poate fi o opțiune de tratament pentru cazurile selecționate. Pacienții cu BBG complicată cu OG, pacienții cu acces dificil la sistemul de sănătate, cei care nu pot efectua testări repetate ale funcției tiroidiene sunt candidați pentru terapia block-replace.

14,15,28, 46

Bibliografie

1. Kafrouni Gerges AR, Clark SN, Shawa H. Hypothyroidism to hyperthyroidism: An immunological pendulum swing from two extreme poles - A case series. *BMJ Case Rep.* 2019;12(4):2018-2020. doi:10.1136/bcr-2018-227445
2. Gonzalez-Aguilera B, Betea D, Lutteri L, et al. Conversion to graves disease from hashimoto thyroiditis: A study of 24 patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(6):609-614. doi:10.20945/2359-3997000000086
3. Furqan S, Haque NU, Islam N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):2-5. doi:10.1186/1756-0500-7-489
4. Ahmad E, Hafeez K, Arshad MF, Isuga J, Vrettos A. Hypothyroidism conversion to hyperthyroidism: it's never too late. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2018;2018(August). doi:10.1530/edm-18-0047
5. Fan W, Tandon P, Krishnamurthy M. Oscillating hypothyroidism and hyperthyroidism – a case-based review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014;4(5):25734. doi:10.3402/jchimp.v4.25734
6. Takasu N, Yamada T, Sato A, et al. Graves' Disease Following Hypothyroidism Due To Hashimoto's Disease: Studies Of Eight Cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33(6):687-698. doi:10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x
7. Watari J, Jassil N. Conversion of Hypothyroidism to Hyperthyroidism: A Rare Clinical Phenomenon. *AACE Clin Case Reports.* 2020;6(5):e279-e281. doi:10.4158/accr-2020-0076
8. Bando Y, Nagai Y, Ushioji Y, Toya D, Tanaka N, Fujisawa M. Development of Graves' hyperthyroidism from primary hypothyroidism in a case of thyroid hemiagenesis. *Thyroid.* 1999;9(2):183-187. doi:10.1089/thy.1999.9.183
9. Clifford LM, Wakil A. Conversion of primary hypothyroidism to hyperthyroidism: A case report. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2018;33(2):190-193. doi:10.15605/jafes.033.02.12
10. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3683-3694. doi:10.1210/clinem/dgaa672
11. Sauter G, Weiss M, Hoermann R. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity in hypothyroidism and hyperthyroidism in humans. *Horm Metab Res.* 1997 Apr;29(4):176-9. doi: 10.1055/s-2007-979016. PMID: 9178027.
12. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):17-20. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1753.x
13. Vrca VB, Mayer L, Škreb F, Rahelić D, Marušić S. Antioxidant supplementation and serum lipids in patients with Graves' disease: Effect on LDL-cholesterol. *Acta Pharm.* 2012;62(1):115-122. doi:10.2478/v10007-012-0005-2
14. Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SHS. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):783-786. doi:10.1530/eje.1.02169

15. Boelaert K, Edward Visser W, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G33-G39. doi:10.1530/EJE-20-0445
16. Francis N, Francis T, Lazarus JH, Okosieme OE. Current controversies in the management of Graves' hyperthyroidism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(3):159-169. doi:10.1080/17446651.2020.1754192
17. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):87-97. doi:10.1530/EJE-16-0725
18. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*. 2018;50(2):177-182.
19. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: Results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):413-419. doi:10.1530/EJE-16-0986
20. Effraimidis G. Predictive scores in autoimmune thyroid disease: Are they useful? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):R119-R131. doi:10.1530/EJE-19-0234
21. Jiang X, Hu H, Fu Z, Su Y, Long J. Association Between the Ctl4-4 Exon 1+49a/G Polymorphism and the Relapse of Grave'S Disease After Atd Withdrawal: a Meta-Analysis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2022;18(3):324-332. doi:10.4183/aeb.2022.324
22. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):115-120. doi:10.1111/cen.12688
23. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: A global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-734. doi:10.1038/nrendo.2013.193
24. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(4):489-498. doi:10.1530/eje.1.01993
25. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, et al. High Serum Cholesterol is a Novel Risk Factor for Graves' Orbitopathy: Results of a Cross-Sectional Study. *Thyroid*. 2018;28(3):386-394. doi:10.1089/thy.2017.0430
26. Lanzolla G, Sabini E, Profilo MA, et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1417-1423. doi:10.1007/s40618-018-0915-z
27. Lanzolla G, Vannucchi G, Ianni I, et al. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10(January):1-8. doi:10.3389/fendo.2019.00933
28. Vaidya B, Wright A, Shuttleworth J, et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: A retrospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):610-613. doi:10.1111/cen.12478
29. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
30. Lewandowski KC, Rechciski T, Krzemiska-Pakua M, Lewiski A. Acute myocardial infarction as the first

- presentation of thyrotoxicosis in a 31-year old woman - Case report. *Thyroid Res.* 2010;3(1):2-6. doi:10.1186/1756-6614-3-1
31. Žarković M, Wiersinga W, Perros P, et al. Antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism: differences between "block and replace" and "titration" regimes in frequency of euthyroidism and Graves' orbitopathy during treatment. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):371-378. doi:10.1007/s40618-020-01320-7
 32. Smith TJ. Understanding Pathogenesis Intersects With Effective Treatment for Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(February):S13-S26. doi:10.1210/clinem/dgac328
 33. Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2018;50(12):871-886. doi:10.1055/a-0739-8134
 34. Marinò M, Lanzolla G, Marcocci C. Statins: A New Hope on the Horizon of Graves Orbitopathy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):2819-2821. doi:10.1210/clinem/dgab184
 35. Lee MH, Chin YH, Ng CH, et al. Risk Factors of Thyroid Eye Disease. *Endocr Pract.* 2021;27(3):245-253. doi:10.1016/j.eprac.2020.11.011
 36. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):371-379. doi:10.1016/j.beem.2011.09.004
 37. Naselli A, Moretti D, Regalbuto C, et al. Evidence That Baseline Levels of Low-Density Lipoproteins Cholesterol Affect the Clinical Response of Graves' Ophthalmopathy to Parenteral Corticosteroids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(December):1-10. doi:10.3389/fendo.2020.609895
 38. Prummel MF, Wiersinga WM, Mounts MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of Abnormal Thyroid Function on the Severity of Graves' Ophthalmopathy. *Arch Intern Med.* 1990;150(5):1098-1101. doi:10.1001/archinte.1990.00390170124027
 39. Duntas LH. Block-and-replace vs. titration antithyroid drug regimen for Graves' hyperthyroidism: two is not always better than one. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(6):1337-1339. doi:10.1007/s40618-020-01431-1
 40. Zawadzka-Starczewska K, Stasiak B, Wojciechowska-Durczyńska K, Lewiński A, Stasiak M. Novel Insight into Non-Genetic Risk Factors of Graves' Orbitopathy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24). doi:10.3390/ijerph192416941
 41. Vita R, Di Bari F, Perelli S, Capodicasa G, Benvenga S. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves' disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019;15(January):65-69. doi:10.1016/j.jcte.2019.01.001
 42. Brancatella A, Torregrossa L, Viola N, et al. In Graves' disease, thyroid autoantibodies and ultrasound features correlate with distinctive histological features. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(8):1695-1703. doi:10.1007/s40618-023-02044-0
 43. Masiello E, Veronesi G, Gallo D, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(12):1425-1432. doi:10.1007/s40618-018-0918-9
 44. Kılınçer A, Durmaz MS, Kırac CO, Baldane S, Ateş F, Batur A. Evaluation of parenchymal vascularity of the thyroid gland with vascularization index by color superb microvascular imaging in patients with graves'

disease. *J Ultrason*. 2021;21(84):e41-e47. doi:10.15557/JoU.2021.0006

45. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186. doi:10.1159/000490384
46. Stancu AM, Badiu C. Block-and-replace regimen versus titration of antithyroid drugs: a recent meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2024 Jun 18. doi: 10.5603/ep.99555. Epub ahead of print. PMID: 38887116.