

100 GODINA HASHIMOTOVA TIREOIDITISA, BOLESTI KOJA JOŠ UVIJEK INTRIGIRA - PRIKAZ BOLESNICE

MAJA BARETIĆ

Zavod za endokrinologiju, Interna klinika, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Prije 100 godina japanski liječnik Hakaru Hashimoto opisao je 4 bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače u čijem su patohistološkom nalazu navedeni limfocitna infiltracija, fibroza, atrofija parenhima te eozinofilne promjene nekih acinarnih stanica. Radi se o godinama poznatoj bolesti čija je patofiziologija u tančine opisana, a koja i dalje često iznenađuje raznolikim kliničkim slikama. Prepoznato je niz antigena štitnjače na koje su usmjerena tireoidna antitijela (TSH, tireoglobulin, tireoperoksidaza), te je dokazano da je tireocit ujedno stanica koja prezentira antigen. Etiološki se navode genetski i okolišni čimbenici. Genetski čimbenici utječu sa 80% na pojavu autoimunosti (HLA i ne-HLA geni), a okolišni (pušenje, jod, selen, onečišćenje, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres) i fiziološka stanja (pubertet, rast, trudnoća, menopauza, starenje, ženski spol) sa 20%. Prikazan je slučaj bolesnice s dugogodišnjom hipotireozom koja u postpartalnom razdoblju, uz komplikaciju septičkog endometritisa, razvila hipertireozu. Etiologija hipertireoze bila je nejasna uz tri moguća objašnjenja: reziduom placente produljena stimulacija β HCG-om, sepsom promijenjena specifičnost antitijela usmjerenih prema TSH receptoru ili izostanak imunosupresivnog učinka trudnoće. Odgovor je dala ponovna trudnoća koja je bila bez komplikacija, ali se postpartalna hipertireoza ponovila. Hashimotov tireoiditis pokazao je dva lica: dugotrajnu hipotireozu i postpartalni tireoiditis s hipertireozom.

Ključne riječi: Hashimotov tireoiditis, postpartalni tireoiditis, autoimuna bolest štitnjače

Adresa za dopisivanje: Maja Baretić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju
Interna klinika
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva ul. 12
Tel 098 41 22 84
e-pošta: maja.simek@zg.t-com.hr

Hashimotov tireoiditis jest jedna od najčešćih autoimunih bolesti, ali i endokrinoloških bolesti današnjice. To je bolest koja je poznata godinama i čija je patofiziologija u tančine opisana, ali i dalje često iznenađuje raznolikim kliničkim slikama. Štitnjača je žlijezda koja regulira niz različitih metaboličkih procesa u organizmu pa se i manji poremećaji njene funkcije u različitoj životnoj dobi očituju na potpuno drugačije načine. Kako štitnjača utječe na neuralni i somatski razvoj te rast kostiju, njen slabiji rad u djetinjstvu dovodi do ireverzibilnih psihičkih i somatskih retardacija. Ona je bitna i u regulaciji bazalnog metabolizma pa promjena njene funkcije dovodi do promjene tjelesne težine. Štitnjača utječe i na niz fizioloških procesa (poboljšava inotropiju miokarda, pojačava motilitet crijeva, utječe na brzinu mišićne kontrakcije snage) koji su svi pogodni promjenama razine hormona. Ta žlijezda je organ izrazito podložan imunološkim promjenama, a njena su najčešća patologija autoimune bolesti u područjima uredne saturacije jodom. Trudnoća i postpartalno razdoblje vezani su uz čestu pojavu poremećenog rada

štitnjače zbog imunološkog poremećaja. U ovom su radu opisani patofiziološki imunološki mehanizmi koji dovode do Hashimotovog tireoiditisa te klinički slučaj bolesnice u kojem je ova bolest pokazala nekoliko svojih oprečnih lica.

HASHIMOTOV TIREOIDITIS

Davne 1912., točno prije 100 godina, japanski liječnik Hakaru Hashimoto opisao je 4 bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače u čijem su patohistološkom nalazu navedeni limfocitna infiltracija, fibroza i atrofija parenhima te eozinofilne promjene nekih acinarnih stanica (1). Međutim, povezanost tih promjena štitnjače i autoimunosti prepoznata je tek 40-tak godina kasnije. Najprije je zamijećeno da postoji veći titar gamaglobulina u osoba koje se liječe od hipotireoze (2), a tek je 1956. g. je po prvi puta opisana dugotrajnija hipotireoza s autoimunim poremećajem (3). Daljnja ispitiva-

nja pokazala su da autoimuna hipotireoza nije tipična samo za ljudsku vrstu nego se spontano javlja i u drugih živih vrsta (npr. pilići, glodavci) (4). Autoimuna bolest štitnjače, koja se histološki prikazuje limfocitnom infiltracijom tireocita, u čast autoru koji ju je prvi opisao, naziva se *Morbus Hashimoto*. Taj oblik autoimunog tireoiditisa može imati više kliničkih oblika: hipotireozu, eutireozu sa strumom, hipertireozu, bezbolni tireoiditis te postpartalni tireoiditis. Opisuje se zasebni entitet idiopatskog miksedema koji je vjerojatno završna faza Hashimotovog tireoiditisa, tj. atrofija autoimuno destruirane štitnjače.

Imunološki poremećaj kod Hashimotovog tireoiditisa obilježen je stvaranjem autoantitijela koja dovode do razaranja epitela folikula, imunološke upale sa stvaranjem citokina, posljedica čega je razaranje tkiva. Autoantitijela su usmjerena na nekoliko tipičnih tireoidnih antigena, najčešće na tireoglobulin, protein 670 kD koji se sintetizira u tireocitima. Antitijela prepoznaju konfiguraciju velikog segmenta tireoglobulina, dok T stanice prepoznaju samo peptidni segment (5). Tireoidna peroksidaza (TPO), poznata i kao mikrosomalni antigen, drugi je autoantigen od najveće vrijednosti za kliničku praksu. Interakcijom humanog anti-TPO antiseruma i monoklonskih antitijela nađena su dva epitopa B stanica, A i B. Pokazalo se da je B epitop odgovaran za imunološku reaktivnost, te da je vjerojatno genetski određen (6). TSH receptor je treći autoantigen, glikoprotein sa 764 aminokiselina. Antitijela na taj receptor imitiraju funkciju samog TSH, tj. uzrokuju stimulaciju ili supresiju funkcije žlijezde (7). Stoga se razlikuju TSI ili TSAb (engl. *Thyroid Stimulating Immunoglobulins*, *Thyroid Stimulating Antibodies* - antitijela koja stimuliraju štitnjaču) te TBII (engl. *Thyrotrophin Binding Inhibitory Immunoglobulins* - antitijela koja blokiraju štitnjaču). Identificirani su i drugi autoantigeni u štitnjači kao npr. Na/I simporter, pendrin, apikalni protein koji regulira ulaz joda iz folikula u tireocit itd. U štitnjači se uz humoralnu imunološku reaktivnost razvija i stanični oblik imunološke reaktivnosti. Sam tireocit je specifičan jer je ujedno i stanica koja prezentira antigen (*antigen presenting cell*), te je u ekspresiji HLA molekule učinkovita kao npr. makrofag. T stanični interferon gama stimulira ekspresiju HLA klase II na tireoidnim stanicama. Kada dođe do ekspresije klase I tireoidne stanice prepoznaju i od citotoksične CD8+ T stanice te nastaje autoimunost.

Na pitanje je li autoimuna bolest štitnjače određena genetski ili okolišno, odgovorila je velika danska studija s monozigotnim blizancima, obavljena 2000. godine. U ispitivanje je iz nacionalnog registra uključeno 2945 parova blizanaca, žena rođenih između 1953. i 1972. Rezultati su pokazali je da je dominantna genetska osnova bolesti jer je pojavnost hipotireoze, tj. autoimuno

gno tireoiditisa veća u monozigotnih nego dizigotnih blizanaca (8).

Neki HLA geni su prepoznati u autoimunim bolestima štitnjače. HLA-DR3 povećava 2-6x vjerojatnost od Gravesove bolesti ili Hashimotovog tireoiditisa, HLA-DR4 i DR5 povećavaju 5x šansu od strumogene hipotireoze, HLA-DR5 je vezan uz postpartalni tireoiditis, HLA-DQA10501 je noviji pokazatelj rizika za Gravesovu bolest. Nasuprot njima HLA-DRB107 je moguće protektivno za pojavu autoimunosti. Osim HLA-DR genskog lokusa izolirano je i nekoliko drugih ne-HLA gena, kao npr. gen za citotoksični T limfocitni antigen (CTLA-4), gen za molekulu CD40, gen za protein tirozin fosfataza -22 (PTPN22), gen za tireoglobulin i za TSH (9). Pitanje je li autoimunost isključivo nasljedna ili su bitni i učinci okoliša, postavlja se godinama u nizu rasprava. Naime, sve osobe koje imaju genetsku predispoziciju ne razviju autoimunost štitnjače. Iako genetski faktori dominiraju (izračunato je da sa 80% utječu na pojavu autoimunosti štitnjače), i okolišni čimbenici imaju svoj veliki utjecaj (10). Od okolišnih čimbenika na koje se može utjecati identificirani su pušenje, veliki unos joda, nedostatak selena, onečišćenje, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres, a od fizioloških stanja pubertet, nagli rast, trudnoća, menopauza, starenje i ženski spol (11).

Hipotireoza je učestala bolest, nerijetko se otkriva u supkliničkom obliku u ranoj fazi, ali i slučajnim probirom. Javlja se 10-20 puta češće u žena. Njena se incidencija procjenjuje na 19-27 slučajeva na 1000 žena godišnje, te 1,6-2,3 na 1000 muškaraca godišnje, dok je povišenje TSH (>6mU/l) zabilježeno je u 7,5% žena i 2,8% muškaraca svih dobnih skupina (12).

PRIKAZ BOLESNICE

Prikazujem 32-godišnju bolesnicu koja je niz godina liječena zbog hipotireoze. Citološki nalaz potvrdio je limfocitni tireoiditis, a ehosonografski je bio tipičan za hipotireozu (hipoehogen homogen parenhim neravnih kontura štitnjače) uz pozitivna antimikrosomalna antitijela (13). Hipotireoza bila je supstituirana malim dozama (50 mcg) levotiroksina. Nakon terminskog poroda u bolesnice je zaostala rezidua placente koja je otkrivena 4 tjedna nakon poroda uz popratni septički endometritis te relaps endometritisa nakon 2 tjedna. Klinički loše stanje, bez febriliteta perzistira, javlja se sinus tahikardija, učestale proljevaste stolice i emocionalna labilnost. Kontrolom hormona štitnjače 5 tjedna postpartalno nađen je u potpunosti suprimiran TSH 0,015 mIU/L (normala od 0,4 do 4,2 mIU/L) s visokim slobodnim frakcijama T3 i T4. U terapiju je uveden tireostatik, beta blokator, sedativ te bolesnica

brzo ulazi u eutireozu i dolazi do porasta TSH na 30 mIU/L. Nastavljena je supstitucija levotiroksinom u dozi od 50 i 75 mcg alternativno, te daljnji tijek bolesti u potpunosti odgovara limfocitnom tireoiditisu s hipotireozom.

U ove bolesnice etiologija novonastale hipertireoze, nakon niz godina dokazane hipotireoze s limfocitnim tireoiditisom, nije bila jasna. Postojalo je nekoliko mogućih objašnjenja. Jedno od njih jest da sama trudnoća djeluje supresivno ne postojeću imunološku bolest koja se postpartalno manifestirala atipično (14). Drugo je objašnjenje bilo da je bolesnica prolongirano imala stimulaciju beta HCG-om zbog rezidue placente, a taj je hormon poznati stimulator štitnjače te npr. u molarnim trudnoćama dovodi do hipertireoze (15). Treće objašnjenje da je samo septično stanje koje se u kratko vrijeme dogodilo u dva navrata, potencijalno promijenilo specifičnost antitijela štitnjače modulirajući citokinom TSH antitijela iz blokirajućih u stimulirajućih (16). Međutim, objašnjenje za novonastalu hipertireozu u trudnoći u te je bolesnice dao "biološki pokus", ponovna trudnoća. Tijekom druge trudnoće trajno je supstituirana levotiroksinom. Porod je protekao bez komplikacija u smislu sepsa ili rezidua placente. Međutim, ponovno je registrirana tranzitorna hipertireoza nakon čega je bolesnica opet kontinuirano u hipotireozu. Dakle, epizode hipertireoze potaknute su kolebanjem spolnih hormona koji interferiraju s imunološkim procesom (17).

RASPRAVA

Prigodom 100. obljetnice prvog opisa autoimunog tireoiditisa namjera mi je bila pokazati utjecaj mijene spolnih hormona na kroničnu autoimunu bolest štitne žlijezde u bolesnice koja je prethodno imala dugogodišnju hipotireozu. Utjecaj spolnih hormona općenito ilustrira prevalencija hipotireoze u trudnoći sa 0,3-0,5%, supkliničkih oblika bolesti od 2-3%, te nalaz antitireoidnih antitijela u 5-15% žena reproduktivne dobi (18). Činjenica da je u prikazane bolesnice u dva navrata u postpartalnom razdoblju došlo do relapsa hipertireoze ukazuje na tzv. postpartalni tireoiditis, bolest koja je destruktivne naravi. Klinički se manifestira prolaznom hipertireozom (medijan pojave 13. tjedna) a potom hipotireozom (medijan pojave 19. tjedana). Javlja se u oko 8% trudnoća, ali i nakon pobačaja, kada nestane immunosupresivni učinak trudnoće (19). Postpartalni tireoiditis je model slike pogoršanja autoimune bolesti, koji je morfološki je sličan Hashimotovom tireoiditisu s fokalnom limfocitnom infiltracijom, a ultrazvukom se prezentira multifokalnim hipoehogenostima. Postpartalni tireoiditis se ponekad teško razlikuje od pogoršanja dotada neprepo-

znate Gravesove bolest, međutim za razliku potonje radiojod uptake u postpartalnog tireoiditisa je nizak (20). Kako je destrukcija osnovni patofiziološki mehanizam tireostatici zapravo nemaju veći utjecaj na tijek postpartalnog tireoiditisa, pa bi vjerojatno došlo do rezolucije hipertireoze i bez tireostatika. Dokazano je da je postpartalni tireoiditis manifestacija autoimune bolesti štitnjače. Na koji način trudnoća utječe na imunološki odgovor pokazala je studija limfocitne subpopulacije antiTPO pozitivnih i antiTPO negativnih žena. Žene koje su razvile postpartalni tireoiditis imale su veći omjer CD4+/CD8+ te su bile antiTPO pozitivne, što upućuje da je nedostatak očekivane supresije imune funkcije u trudnoći razlog nastanka bolesti (21). Zanimljivo je i ispitivanje u kojem se pokazalo da primjena selena u antiTPO pozitivnih trudnica značajno reducira pojavu antitijela (22). Žene koje imaju pozitivna antitijela na tireoperoksidazu imaju 6 puta, a one koje imaju tip 1 dijabetesa 3 puta češće postpartalni tireoiditis (23). Kako se navodi u smjernicama Radne grupe za bolesti štitnjače u trudnoći i postpartumu Američkog društva za štitnjaču, trudnoća je "stres test" za žene koje prekonceptivno imaju eutireoidno stanje, ali smanjenu rezervu štitnjače zbog Hashimotovog tireoiditisa. Takvo stanje tokom trudnoće dovodi do pojave hipotireoze, a nakon nje do postpartalnog tireoiditisa (24).

ZAKLJUČAK

Trudnoća može kao okidač razotkriti dotada neprepoznati autoimuni poremećaj ili pak modificirati njegov tijek iz hipotireoze u hipertireozu. Hashimotova bolest 100 godina nakon prvog otkrića može iznenaditi jednim od svojih mnogih lica te uz određenu fiziološku stimulaciju (kao npr. u ovom slučaju uz trudnoću) alternirati od hipofunkcije do hiperfunkcije.

LITERATURA

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (struma lymphomatosa). Arch Clin Chir 1912; 97: 219-48.
2. Fromm GA, Lascano EF, Bur GE, Escalenta D. Tireoiditis cronica inespecifica. Rev Ass Med Arg 1953; 67: 162-70.
3. Luxton RW, Cooke RT. Hashimoto's struma lymphomatosa; diagnostic values and significance of serum-flocculation reactions. Lancet 1956; 271: 105-9.
4. Ludgate M, Costagliola S, Vassat G. Animal models of Graves' disease. U: Rapoport B, McLachlan SM, ur. Graves' disease: pathogenesis and treatment. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000, 127-38.

5. Vali M, Rose NR, Caturegli P. Thyroglobulin as autoantigen: structure-function relationship. *Rev Endocr Met Dis* 2000; 1: 69-77.
6. Jaume JC, Guo J, Pauls DL i sur. Evidence for genetic transmission of thyroid peroxidase autoantibody epitopic "fingerprints". *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1424-31.
7. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH)-releasing hormone receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine Rev* 1998; 19: 673-716.
8. Brix TH, Kyrik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 536-9.
9. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2007; 17: 949-61.
10. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga MW. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605-18.
11. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 454-60.
12. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R i sur. The spectrum of thyroid disease in a community. The Whickam Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
13. Baretic M, Balić S, Troskot R, Galić E, Rudan D. Prikaz slučaja: postpartalna hipotireoza u bolesnice sa dugogodišnjim limfocitnim tireoiditisom. U: Solter M, ur. 3. hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka. Zagreb, Studiohrg, 2003.
14. Führer D. Thyroid illness during pregnancy. *Internist (Berl)* 2011; 52: 1158-66.
15. Walkington L, Webster J, Hancock BW i sur. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011; 104: 1665-9.
16. Bassi V. Remission of Graves' Disease in a female patient with isolated methimazole-dependent febrile agranulocytosis. Hot Thyroid HT03/09 dostupno online http://www.hotthyroidology.com/editorial_193.html
17. Baretic M. Imunološka oluja i štitna žlijezda. U: Stipić Marković A, ur. Zbornik radova znanstvenog simpozija Imunološka oluja. Zagreb: Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju, 2011, 23-31.
18. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD i sur. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-8.
19. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605-30.
20. Gluck FB, Nusynowitz ML, Plymate S. Chronic lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis, and low radioactive iodine uptake: Reports of four cases. *N Engl J Med* 1975; 292: 624-8.
21. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH i sur. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 645-71.
22. Negro R, Greco G, Mangieri T i sur. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263-8.
23. Nicholson WK, Robinskon KA, Smollridge RC, Ladenon PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006; 16: 573-82.
24. The American Thyroid Association: Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125.

S U M M A R Y

100 YEARS OF HASHIMOTO THYROIDITIS, STILL AN INTRIGUING DISEASE

M. BARETIĆ

*Department of Endocrinology, University Department of Medicine,
Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Introduction: In 1912 Japanese physician Hashimoto Hakaru described 4 patients with chronic thyroid disease. The histopathology findings exactly 100 years ago described lymphocyte infiltration, fibrosis, parenchymal atrophy and eosinophilic changes of some acinar cells. Those findings are typical for the autoimmune thyroid disease named by the author Hashimoto thyroiditis or lymphocytic thyroiditis. **Hashimoto thyroiditis:** The pathophysiology of thyroid autoimmunity during the past decades was described in details. Many thyroid antigens were identified (thyroid - stimulating hormone or TSH, thyroglobulin, thyroperoxidase) and antibodies are directed towards them. Thyrocyte is also able to function as antigen presenting cell. It presents antigen on its surface and expresses MHC class II and class I molecules. Etiology of autoimmune thyroiditis combines genetic and environmental factors. Genetic factors dominate, and influence with about 80% on the occurrence of immunity. Some HLA genes (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 and HLA-DQA) and some non-HLA genes (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 -CTLA-4, CD40 gene, gene for protein tyrosine phosphatase 22 -PTPN22, thyroglobulin and TSH gene) are involved. 20% of etiology is attributed to environmental factors (smoking, iodine intake, selenium deficiency, pollution, infectious conditions, physical and emotional stress) and physiological states (puberty, rapid growth, pregnancy, menopause, aging, female gender). Although Hashimoto thyroiditis is known for many years, it is still sometimes presented with surprisingly diverse clinical entities and frequently astonishes many physicians.

Case report: A case of a female patient with long-standing hypothyroidism (fine needle aspiration showed lymphocytic infiltration, thyroperoxidase antibodies were positive) is presented. During the postpartum period, complicated with septic endometritis a new onset of hyperthyroidism appeared. The etiology of hyperthyroidism was unclear, with three possible explanations. The first one was that residual placental mass could cause prolonged exposure to β -HCG. β -HCG causes hyperthyroidism mimicking action of TSH. The second explanation was that sepsis changes the nature of antibodies directed to the TSH receptor - thyrotrophin binding inhibitory antibodies become thyroid stimulating antibodies. The last explanation pointed to the pregnancy as a trigger itself that influenced on the immune events. Hyperthyroidism was followed by hypothyroidism and substitution with previous dosage of levothyroxine was continued. The answer of the sudden hyperthyroidism was given in subsequent pregnancy that happened 2,5 years later. The following one was free of complications, but postpartum hyperthyroidism occurred again. Further course of disease suited to lymphocytic thyroiditis with hypothyroidism, and she is substituted with levothyroxine until now. **Discussion:** During normal pregnancy it is expected to have decreased ratio of CD4 + / CD8 + lymphocyte subpopulation. Studies showed that women who developed postpartum thyroiditis had a higher ratio of CD4 + / CD8 + and they were generally anti-TPO positive. It is considered that the lack of the expected suppression of immune function during pregnancy leads to postpartum thyroiditis. In this case Hashimoto thyroiditis showed two different faces: it was presented with long term hypothyroidism, but in postpartum period it converted to hyperthyroidism – a typical picture of postpartum thyroiditis. **Conclusion:** Pregnancy as a trigger can reveal till then unrecognized autoimmune disorder, or modify its course from hypothyroidism to hyperthyroidism. Hashimoto disease even 100 years after the discovery may surprise with one of its many faces.

Key words: Hashimoto thyroiditis, postpartum thyroiditis, autoimmune thyroid disease