

## Zaburzenia czynności tarczycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PCHN) ze szczególnym uwzględnieniem nadczynności tarczycy i leczenia jodem radioaktywnym ( $I^{131}$ )

W pracy omówiono zaburzenia gospodarki jodowej, występowanie zaburzeń funkcji tarczycy w PCHN, głównie w okresie ich przewlekłej niewydolności ze szczególnym zwróceniem uwagi na leczenie  $I^{131}$  nadczynności i raka tarczycy. Leczenie nadczynności tarczycy jest trudnym problemem w tej grupie chorych; przy zmienionej kinetyce leków tyreostatycznych i częstych przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego. Leczenie  $I^{131}$  wydaje się być u nich leczeniem z wyboru. Chorzy wymagają indywidualnego doboru dawki  $I^{131}$ , zazwyczaj jej kilkakrotnej redukcji w stosunku do osób bez niewydolności nerek. Prawidłowo prowadzone leczenie jest skuteczne, bezpieczne dla chorego i personelu Stacji Dializ. Dializa musi być prowadzona z zachowaniem specjalnych zasad ostrożności.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 74-77)

## Disturbances of thyroid gland function in chronic kidney disease patients especially hyperthyreosis and $I^{131}$ treatment

The thyroid dysfunction in chronic kidney disease (CKD) with allowance of  $I^{131}$  treatment of hyperthyreosis and thyroid gland cancer are the topic of this discussion. The treatment of hyperthyreosis is difficult in CKD patients; the kinetics of thyreostatics is impaired and contraindications for strumectomy often appear.  $I^{131}$  treatment seems to be the first choice treatment. The dose of  $I^{131}$  should be individually selected and reduced. Treatment is effective and safe for the patient and dialysis unit staff. Dialysis treatment during administration of  $I^{131}$  needs special cautions.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 74-77)

Na całym świecie wzrasta liczba chorych z przewlekłą chorobą nerek (PCHN), w tym pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego, a populacja pacjentów dializowanych starzeje się. Wśród pacjentów dializowanych lub leczonych w poradniach nefrologicznych coraz częściej stwierdza się patologie tarczycy. W literaturze dominują opisy przypadków niedoczynności tarczycy lub wola obojętnego w tej grupie chorych. U wielu pacjentów z PCHN występują także inne patologie: niedożywienie, cukrzyca, częste infekcje, które mogą wywierać wpływ na funkcję tarczycy [22].

Ze względu na niedobór jodu w latach 80-tych i 90-tych w Polsce często występuje wola guzowata tarczycy. Obligatoryjne jodowanie soli kuchennej w latach 90-tych spowodowało częstszą nadczynność tarczycy w przebiegu wola guzowatego. Rzadziej natomiast występuje nadczynność tego gruczołu w przebiegu choroby *Gravesa* i *Basedowa*, co różni nas od wielu innych krajów [12].

### Gospodarka jodowa i częstość wola

U osób z prawidłową czynnością nerek jod ulega filtracji w kłębuszku nerkowym. 60% przefiltrowanego jodu ulega następnie wchłanianiu zwrotnemu w cewkach nerkowych. Klirens jodu jest zatem niższy niż filtracja kłębuszkowa i wynosi od 10 do 60 ml/min., średnio 25-35% [6,8,24]. Wraz ze spadkiem GFR zmniejsza się wydalanie jodu z moczem i w mniejszym stopniu wchłanianie zwrotne jodu. U pacjentów w V okresie przewlekłej choroby nerek (z GFR poniżej 15 ml/min) klirens jodu wynosi 50-57% klirensu kreatyniny w porównaniu do 25-35% u osób z prawidłową czynnością nerek. Upośledzone wydalanie jodu u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) może prowadzić do wzrostu jego stężenia w surowicy (4-9 krotnie), zwiększeniu puli tarczycowej, wtórnie do zaburzeń wychwytu jodu przez tarczycę. Zwiększona ogólnoustrojowa pula jodu może być czynnikiem blokującym produkcję hormonów tarczycowych (efekt *Wolffa Chaikoffa*). U chorych z PCHN w III-V okresie pomimo ograniczenia dawkowania jodu w pokarmach nadal obserwowano

Ewa FILIPOWICZ

Stanisław NIEMCZYK

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Warszawie  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

### Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- schyłkowa niewydolność nerek
- dializoterapia
- hormony tarczycy
- nadczynność tarczycy
- leczenie  $I^{131}$
- rak tarczycy

### Key words:

- chronic kidney disease
- end stage renal disease
- dialysotherapy
- thyroid hormones
- hyperthyreosis
- $I^{131}$  therapy
- thyroid gland cancer

### Adres do korespondencji:

Dr Ewa Filipowicz  
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM  
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1  
Tel. 022 599 26 58; Tel./Fax: 022 599 16 58  
e-mail: ewafilipowicz@gmail.com;  
sniemcz@amwaw.edu.pl

jego zwiększone stężenia [6,24].

Hiperjodemia może prowadzić do częstej u chorych z PCHN niedoczynności tarczycy (9% u dializowanych, w porównaniu do 3% w populacji ogólnej) oraz chorób tarczycy o podłożu immunologicznym. Częstym zjawiskiem u chorych z SNN jest powstanie wola obojętnego (być może w odpowiedzi na akumulację niezidentyfikowanej substancji wolotwórczej wynikającej z obniżenia GFR i zaburzonej gospodarki jodową). Częstość wola obojętnego w tej grupie pacjentów sięga do 58% w zależności od populacji (od 0% w Londynie do 58% w Utah) i wzrasta wraz z czasem trwania dializoterapii [7]. W badaniu autopsyjnym z 2001 r. *de Jongh* wykazał większą objętość tarczyc pacjentów z PCHN w porównaniu z chorymi z innymi przewlekłymi schorzeniami, u których rozmiary tarczycy były istotnie zmniejszone [5]. W tureckim badaniu u pacjentów dializowanych mieszkających na terenach, gdzie występował przewlekły niedobór jodu stwierdzono występowanie wola guzkowego u 36,8% chorych dializowanych w porównaniu z 17% w grupie kontrolnej. Znacznie częściej niż w populacji ogólnej występowały inne patologie tarczycy (obniżone T3, niedoczynność tarczycy) aczkolwiek częstość występowania dysfunkcji tarczycy była znacznie niższa niż na obszarach, gdzie niedobór jodu nie występował [10]. W populacji polskiej w badaniu *Łukieńczuka* z 1997 r. nie stwierdzono większej częstości wola u chorych dializowanych w porównaniu z grupą kontrolną, aczkolwiek zwracała uwagę duża częstość wola w grupie kontrolnej oraz stosunkowo młody wiek badanych pacjentów ( $45,5 \pm 11,9$ ) [13].

Dializa wpływa specyficznie na stężenia jodu, obniżając je, jednak mniej skutecznie niż zdrowe nerki (u 84% chorych stężenia jodu były podwyższone). Dializa otrzewnowa może być mniej skuteczna w usuwaniu jodu niż niedodializa (hiperjodemia była stwierdzana u 92% chorych), co może mieć związek ze stosowaniem preparatu Betadine, zawierającego antyseptyk: jodowany powidon (substancją czynną jest jod związany w kompleksie z poliwinylpyrrolidone) [29].

U kilkorga dzieci dializowanych metodą dializy otrzewnowej opisano wystąpienie niedoczynności tarczycy najprawdopodobniej wskutek nadmiernej ekspozycji na jod zawarty w powidonie stosowanym do odkażania kapturków rozłączeń cewników używanych w tej metodzie dializy. Natomiast zaprzestanie stosowania środków dezynfekcyjnych zawierający jod jedynie w niewielkim stopniu miało korzystny wpływ na jego stężenie w ustroju [29].

### Stężenia hormonów tarczycowych i TSH u chorych z PNN i dializowanych

Stężenie wolnej tyroksyny (FT4) jest zwykle prawidłowe. Natomiast często można stwierdzić obniżone stężenia całkowitej T4, co jest związane z hypoalbuminemią i upośledzonym wiązaniem z białkami nośnikowymi (TBG i transtyretyną), których stężenia są zwykle prawidłowe [25]. Toksyny mocznikowe: kwas hipurowy, kwas indoksylowi, CMPF (kwas 3-karboksy, 4-metylo, 5-propylo 2-furano propainowy) a także zwiększone stężenia pozapalnych cytokin:

TNF $\alpha$ , interleukiny 1 $\beta$  mają przyczyniać się do upośledzenia łączenia T4 z białkami nośnikowymi. Podobne działanie wywierają niektóre leki zwłaszcza furosemid i heparyna oraz nie zestryfikowane wolne kwasy tłuszczowe [25]. U 30% pacjentów dializowanych może występować przejściowe zmniejszenie stężenia FT4 po zabiegu hemodializy, co tłumaczy się zwiększonym wiązaniem hormonu z białkami nośnikowymi związanym z poddializacyjnym zmniejszeniem stężenia toksyn, inhibitorów tego procesu [8].

Częstym zjawiskiem u chorych w okresie predializacyjnym i leczonych dializami (31-76%) są obniżone wartości całkowitej trójiodotyroniny (T3) oraz frakcji wolnej (FT3) [7,14,24]. Główną przyczyną tego zjawiska ma być obniżona aktywność dejodynazy jodotyroninowych typu 1 i 2. Wg najnowszych badań dejodynaza typu 2 jest w większym stopniu odpowiedzialna za produkcję T3 obecnego w surowicy [15]. U pacjentów z populacji tureckiej obniżone wartości T3 stwierdzono u 34% dializowanych w porównaniu z 1,9% u chorych z wydolnymi nerkami [10]. Zjawisko to jest związane z zaburzeniem obwodowej konwersji T4 do T3. Niskie stężenia całkowitej trójiodotyroniny mogą być też spowodowane kwasicą metaboliczną [22]. Leczenie erytropoetyną ze wzrostem wartości hematokrytu >5% wyjściowych miało korzystny wpływ na stężenia FT3, aczkolwiek badanie przeprowadzono na małej grupie chorych [28]. W przeciwieństwie do tzw. zespołu obniżonego T3 opisywanego w innych ciężkich chorobach przewlekłych i u osób niedożywionych, gdzie dochodzi do wzrostu stężenia nieaktywnej metabolicznie odwrotnej T3 (*reverse* T3, rT3), u chorych z PCHN nie opisano takiego wzrostu. Opisywano natomiast zwiększenie stężenia w surowicy siarkowych pochodnych trójiodotyroniny, co jest związane z ich obniżonym klirensiem nerkowym. Większość pacjentów z obniżonym stężeniem T3 jest klinicznie w stanie eutyreozy. Zmniejszona produkcja T3 może mieć znaczenie ochronne poprzez zmniejszenie katabolizmu białek. Włączenie terapii małymi dawkami tyroksyny u pacjentów z obniżonym T3, ale bez cech hipotyreozy może nasilać katabolizm białek i zwiększać retencję ich metabolitów. Uważa się że terapia substytucyjna u chorych w schyłkowym okresie niewydolności nerek powinna być zarezerwowana dla pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy [7].

Stężenia TSH zwykle są prawidłowe (wartości mieszczą się zwykle w dolnych granicach normy) lub nieco obniżone [22,24,29]. Może to wynikać z nadwrażliwości przysadki na działanie T3. Opisywano przejściowy wzrost wartości TSH u chorych dializowanych w trakcie zdrowienia z ostrych schorzeń nie tarczycowych. Nie towarzyszyły im zmiany stężeń FT3 i FT4. Miernego stopnia wzrost stężenia TSH (6,8-20 U/l) częściej niż z niedoczynności miał wynikać z ciężkich schorzeń nie tarczycowych. U pacjentów leczonych dużymi dawkami steroidów lub/i wlewami z dopaminy obserwowano przejściowe obniżenie stężenia TSH przy prawidłowych wartościach hormonów tarczycy, prawidłowej reakcji na TRH i braku cech hipertyreozy. Uważa się, że nawet do

27% pacjentów dializowanych z obniżonym TSH może nie mieć nadczynności tarczycy. Zaburzeniu ulega dobowy rytm wydzielania TSH: u osób z PCHN wieczorny pik wydzielania TSH jest obniżony lub nieobecny, a amplituda „pulsów” TSH jest obniżona. Pacjenci leczeni metodą hemofiltracji mają zachowany poranny wzrost TSH, ale nocne wahania są zniesione. Klirens TSH u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest zmniejszony do 57% normy. Jednakże powyższe zjawiska nie upośledzają produkcji T4 [6,24].

U chorych w V okresie przewlekłej choroby nerek zarówno dializowanych jak i w okresie predializacyjnym odpowiedź TSH na egzogenną tyreoliberynę (TRH) jest upośledzona tak jak w ciężkim niedożywieniu. Zjawisko to nie występuje u chorych z mniejszym upośledzeniem funkcji nerek [22,30]. Czas powrotu TSH do wartości wyjściowych w teście stymulacji jest wydłużony. Zmniejszona jest też farmakokinetyka egzogennej TRH; czas półtrwania wydłuża się 2,5 krotnie, a klirens jest zmniejszony o 71%. Wydaje się, że jest to związane z upośledzonym rozkładem hormonów w komórkach cewek nerkowych, ale może być także spowodowane zaburzeniem czynności podwzgórza i przysadki mózgowej w odpowiedzi na toksyny mocznikowe [24]. Leczenie erytropoetyną (wyrównanie niedokrwistości) może mieć korzystny wpływ na zaburzenia osi przysadkowo-podwzgórzowe, jednakże nie wyrównuje ich w pełni [22,25]. Wyrównanie niedokrwistości ma korzystny wpływ na nieprawidłową odpowiedź TSH w teście stymulacji z TRH. Podobny efekt stwierdzono po włączeniu suplementacji cynku [24].

*Bodziony* i wsp. opisali występowanie zaburzeń funkcji tarczycy także w grupie 36 chorych z ostrą niewydolnością nerek. Obniżonym stężeniem całkowitych T3 i T4 w fazie oligurii towarzyszył wzrost stężenia odwrotnej trójiodotyroniny jak w typowym zespole obniżonego T3 i odwrotnie niż u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Stężenia TSH były podwyższone [1].

### Wole i niedoczynność tarczycy

Objawy sugerujące niedoczynność tarczycy takie jak uczucie zimna, sucha skóra, obrzęki kończyn, apatia, zaparcia i łatwe męczenie mogą być objawami choroby podstawowej. Niedoczynności tarczycy u chorych z PCHN jest stwierdzana częściej niż w populacji ogólnej. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie stwierdzenia w badaniach biochemicznych wysokich stężeń TSH, obniżonego stężenia FT4 oraz prawidłowych wartości TBG. Włączenie leczenia substytucyjnego i normalizacja stężeń hormonów tarczycy oraz TSH u chorego z PCHN może mieć może mieć korzystny wpływ na poprawę funkcji nerek [20]. Rozpoczęcie dializoterapii u chorego w V okresie PCHN nie doprowadza do normalizacji metabolizmu hormonów tarczycy. Dopiero wydłużenie czasu dializ do 27 godzin na tydzień miało korzystny wpływ na stężenia T3 i T4. U chorych dializowanych otrzewnowo stężenia albumin i TBG były niższe niż u pacjentów hemodializowanych.

W PCHN rozmiary tarczycy są zwykle zwiększone, co może być związane z kumulacją niezidentyfikowanej substancji wo-

lotwórczej. Częściej niż w ogólnej populacji stwierdza się wole guzkowe oraz raka tarczycy [6,24].

### Nadczynność tarczycy

W literaturze światowej nadczynność tarczycy w tej grupie chorych jest patologią opisywaną rzadko. Wydaje się, że występuje ona z podobną częstością jak w populacji ogólnej. Większość opisów dotyczyła kobiet, a najczęstszą patologią była choroba Gravesa i Basedowa. Pierwszy opis nadczynności tarczycy u osoby dializowanej pochodzi z 1980 roku [27]. Wraz ze wzrostem liczby chorych dializowanych i starzeniem się populacji leczonych nerkozastępczo problem ten staje się coraz częstszy. Rozpoznanie nadczynności tarczycy także może być maskowane przez objawy mocznicowe. Wystąpienie dolegliwości takich jak istotna utrata masy ciała, osłabienie, drażliwość, bezsenność zwykle jest kojarzona z objawami mocznicy, a kołatania serca czy napadowe migotanie przedsionków może być tłumaczone zaburzeniami elektrolitowymi wywołanymi zabiegiem dializy. Powyższe objawy są zatem trudne do interpretacji. Podstawę rozpoznania stanowi stwierdzenie obniżonego stężenia TSH i podwyższonego stężenia FT3 i FT4. Celem potwierdzenia nadczynności można wykonać test TSH po TRH, aczkolwiek badanie wykonywane jest rzadko [11,24].

### Leczenie farmakologiczne nadczynności tarczycy

Ze względu na rzadkie rozpoznawanie nie ma opracowanych algorytmów leczenia nadczynności tarczycy u tej grupy pacjentów. Leczenie farmakologiczne, szczególnie u pacjentów z wolem guzowatym nie prowadzi do trwałej remisji. Wśród pacjentów z niewydolnością nerek większe jest ryzyko powikłań leczenia farmakologicznego. Potencjalnie wyższa jest toksyczność leków przeciw-tarczycowych (może wzrosnąć ryzyko granulocytopenii), zmniejsza się ich wydalanie. Prolylotiouracyl ze względu na obecność grup tiolowych, może wywoływać poliklonalną reakcję immunologiczną oraz zaburzenia syntezy DNA. Opisywano powstanie zespołu toczniopodobnego, a także układowego zapalenia naczyń z obecnością przeciwciał ANCA i nefropatią z obecnością półksiężyców [9]. Niewydolność nerek jest wymieniana wśród przeciwwskazań do leczenia Tiamazolem, który jest wydalany drogą nerkową. Methimazol nie ulega wiązaniu z białkami i jest usuwany z ustroju w trakcie zabiegu hemodializy, dlatego też powinien być podawany bezpośrednio po zabiegu. Propylotiouracyl jedynie w 35% jest wydalany z moczem i nie wymaga redukcji dawki u chorych dializowanych.

### Leczenie I<sup>131</sup>

Preferowaną metodą leczenia nadczynności tarczycy jest leczenie jodem radioaktywnym (I<sup>131</sup>). Ma ono większą skuteczność w stosunku do leczenia farmakologicznego, a najczęstszym powikłaniem jest hipotyreoza. Średnia dawka radiojodu dla pacjenta bez patologii nerkowej, leczonego z powodu wola guzkowego wynosi 0,2 mCi na gram tkanki tarczycowej, a w gruczolaku toksycznym 0,15-0,2 mCi z dostosowaniem do jo-

dochwytności tarczycy co można obliczyć ze wzoru: dawka całkowita = pożądana dawka na gram tarczycy (mCi/g) x masa tarczycy (g) x 100/ wychwyty jodu radioaktywnego [3].

Ten sposób leczenia wydają się skuteczny i przy odpowiedniej redukcji dawki bezpieczny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, aczkolwiek istnieje bardzo niewiele doniesień o chorych dializowanych leczonych tą metodą. Do 2000 roku opisano jedynie 18 dializowanych chorych leczonych w ten sposób. W 1980 Soffer opisał przypadek 38-letniej chorej dializowanej, ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej. Rozpoznanie choroby było poprzedzone kilkutygodniowym okresem kołatań serca, bezsenności. Bezpośrednio przed hospitalizacją zgłaszała uczucie osłabienia, nudności oraz wystąpieniem stanów podgorączkowych i gorączkowych bez objawów infekcji. W badaniach stwierdzono znacznie powiększoną tarczycę, bez serologicznych cech choroby Gravesa, a badania biochemicznie wykazały hipocholesterolemię, hiperglikemię oraz znacznie podwyższone wartości T4 (19,4 µg/ml przy normie 4,5 do 10,5 µg/ml). Był to też pierwszy udokumentowany przypadek podania jodu radioaktywnego (7 mCi I<sup>131</sup> w leczeniu nadczynności tarczycy u chorej dializowanej) [27]. Kolejny podobny przypadek opisał J. Nibhanupudy w 1993 r. Z objawów nadczynności tarczycy wystąpiły kołatania serca, nietolerancja ciepła, utrata masy ciała, labilność emocjonalna. Rozpoznano chorobę Gravesa Basedowa. W leczeniu zastosowano dawkę 14,7 mCi I<sup>131</sup>. W przeciwieństwie do poprzednich doniesień pierwszy zabieg dializy wykonano po 3 dobach. U pacjentki wykonywano pomiary radioaktywności bezpośrednio nad tarczycą. Stwierdzono osiągnięcie maksymalnej radioaktywności po około 10 godzinach (u pacjenta z wydolnymi nerkami 6 godzin), a następnie spadek do 50% w ciągu 23 dni. Leczenie było dobrze tolerowane i doprowadziło do uzyskania eutyreozy [21].

W 1997 r. Miyasaka opisał przypadek nawrotu choroby Gravesa-Basedowa po udokumentowanych 22 latach eutyreozy u pacjentki, która rozpoczęła leczenie nerkozastępcze. Leczenie methimazolem a następnie propylotiouracylem było powikłane dwoma epizodami ciężkiej leukopenii wymagającej stosowania G-CSF (czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów). U pacjentki zastosowano I<sup>131</sup> w dawce 20 mCi (1/3 dawki skalkulowanej na podstawie jodochwytności). Nie obserwowano powikłań leczenia i uzyskano eutyreozę [18]. W 1998 r. T. Demko opisał przypadek 76-letniej kobiety z wolem guzkowym zamostkowym, dializowanej z powodu nefropatii cukrzycowej. Rozpoznanie nadczynności tarczycy poprzedziło wystąpienie napadu migotania przedsionków i niewydolności serca. W dalszej obserwacji wystąpił niepokój, bezsenność, drżenia kończyn i osłabienie. Kilukrotnie była hospitalizowana z powodu obrzęku płuc. Początkowo włączono propylotiouracyl, a następnie celem radykalnego leczenia wola podano 8,1 mCi I<sup>131</sup>. Leczenie było skuteczne (eutyreoza), nie obserwowano efektów ubocznych [3]. E. Kaptein w 2004 r. opisała przypadek chorej z nad-

czynnością tarczycy i schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu SLE, leczonej methimazolem. W trakcie leczenia wystąpiła hipertyreoz, brak jest danych, czy w dalszej obserwacji stosowano I<sup>131</sup> [8].

S. Niemczyk i wsp. w latach 1992-2003 leczyli 6 pacjentów dializowanych (2 mężczyzn i 4 kobiety) z nadczynnością tarczycy [23]. Do najczęstszych objawów choroby należała istotna utrata masy ciała (6 osób), napadowe migotanie przedsionków (4 osoby), drażliwość (3 chorych), bezsenność (3 chorych), kołatania serca (3 chorych) i wzmożona potliwość (2 osoby). U 3 osób przyczyną nadczynności był gruczolak toksyczny, u 2 wole wieloguzkowe. Jedynie u 1 pacjenta rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa. U 2 osób wystąpiła nietolerancja tyreostatyków. Wszyscy pacjenci otrzymali I<sup>131</sup> w dawce 10-20 mCi. U wszystkich chorych uzyskano szybkie ustąpienie objawów oraz eutyreozę. U 2 osób uzyskano poprawę wartości morfologii (co pozwoliło na redukcję dawek erytropoetyny). Wbrew wcześniejszym sugestiom nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na przytarczycę [19,23].

Podanie dawki I<sup>131</sup> powinno być poprzedzone odpowiednim przygotowaniem pacjenta: odstawieniem substancji zawierających jod w tym jodowych środków odkażających na minimum 21 dni (nawet do 3 miesięcy) oraz tyreostatyków na minimum 3-4 dni.

### I<sup>131</sup> w leczeniu raka tarczycy

U chorych z PCHN częstość raka tarczycy jest wyższa niż w populacji ogólnej.

Duże, ablacyjne dawki I<sup>131</sup> (30-150 mCi) są stosowane w leczeniu złośliwych nowotworów tarczycy: raka brodawczakowatego i raka pęcherzykowego. Leczenie takie wydłuża czas życia pacjentów, zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej i przerzutów odległych. Jednakże ze względu na dużą dawkę izotopu mogą wystąpić niepożądane efekty uboczne takie jak nudności, zapalenie ślinianek, uszkodzenie szpiku, czy większa częstość białaczki i raka pęcherza moczowego. U wszystkich leczonych pacjentów podanie izotopu jest poprzedzone strumektomią i ma na celu zniszczenie pozostałości tkanki tarczycowej oraz potencjalnych mikroprzerzutów.

Po raz pierwszy leczenie izotopem I<sup>131</sup> u chorego dializowanego z rakiem tarczycy zastosował N. Howard w 1981 r. a następnie D.W. Morrish w 1990 roku. Opisany pacjent ze względu na obecność przerzutów raka brodawczakowatego trzykrotnie otrzymał I<sup>131</sup> w dawkach 50, 150 i 250 mCi. Autorzy zaobserwowali skrócenie efektywnego czasu półtrwania izotopu związane z usuwaniem go w trakcie hemodializy i sugerowali wykonywanie pierwszej dializy po 48 godzinach od podania dawki oraz zastosowanie większych dawek izotopu niż u chorych z wydolnymi nerkami [20]. Przeciwnie R. Jimenez w pracy z 2001 r. sugerował podanie mniejszej dawki izotopu [4].

W 2000 r. E.M. Kaptein stosowała leczenie radioablastyczne u 2 pacjentów leczonych metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej. Zaobserwowała ona pięciokrotne wydłużenie czasu półtrwania izotopu oraz obniżenie klirensu jodu (wydalania

z moczem i w płynie dializacyjnym) do 20% w stosunku do osób w wydolnymi nerkami. Zaproponowano 4-5 krotne zmniejszenie dawki izotopu [7].

R. Rodby stosował  $I^{131}$  u 2 pacjentów hemodializowanych z rakiem tarczycy. Zastosowana dawka izotopu wynosiła 100 i 157 mCi odpowiednio u obojga chorych. Zabiegi hemodializy wykonywano w 20 godzin po podaniu leczenia. Zaobserwowano zmniejszenie radioaktywności pacjenta do 70-80% w 4 godziny po dializie w pomiarach licznikiem *Geigera*. Nie stwierdzono radioaktywności aparatu sztucznej nerki w pomiarach po zakończeniu zabiegu. Praktycznie cały izotop został usunięty z organizmu pacjentów w czasie zabiegu dializy [26]. Podobny przypadek opisał N. Magne. Pacjent z rakiem brodawczakowatym tarczycy, w 6 miesięcy po strumektomii otrzymał 50 mCi  $I^{131}$ . Pierwszy zabieg dializy przeprowadzono w 24 godziny po podaniu izotopu. Stwierdzono szybkie zmniejszenie radioaktywności po zabiegu hemodializy. W konkluzji sugerowano stosowanie większych dawek izotopu [14].

Klirens dializacyjny  $I^{131}$  zależy od rodzaju dializy, czasu trwania zabiegu i częstotści zabiegów. W trakcie zabiegu dializy dochodzi on do 163-154 ml/min, podczas gdy klirens tego izotopu u chorych z prawidłową funkcją nerek wynosi 25-35 ml/min, [2,6]. Jednakże zdrowy osobnik wydalą jod z moczem przez całą dobę, natomiast hemodializa trwa kilkanaście godzin w ciągu tygodnia (średnio 4 godziny trzy razy w tygodniu), co daje 5 do 7% tygodnia [6]. Niemniej jednak w trakcie pojedynczego zabiegu hemodializy następuje 50-70% zmniejszenie aktywności izotopu [2,6]. *Culpepper* wyliczył, że w ciągu tygodnia (13 godzin dializy) usunięte zostało 83,3 mCi  $I^{131}$  [2]. *Jimenez* wykazał, że pierwszy trzygodzinny zabieg dializy doprowadził do usunięcia 57% izotopu, a po 5 zabiegach 89-98% [4]. U pacjentów bez zachowanej resztkowej funkcji nerek radioaktywność w okresie międzydializacyjnym utrzymuje się na stałym poziomie aż do następnego zabiegu [17]. Ze względu na wysoki klirens dializacyjny jodu pierwszy zabieg dializy powinien odbyć się w ok. 20-24 godziny po podaniu dawki [3].

U chorych leczonych metodą ciągłej dializy otrzewnowej klirens  $I^{131}$  zmniejsza się do 21-29%. Okres półtrwania  $I^{131}$  w surowicy wydłuża się 3-5 krotnie [17]. Natomiast brak jest danych dla pacjentów leczonych metodą automatycznej dializy otrzewnowej.

Powyższe dane dotyczą pacjentów podanych uprzednio strumektomii. W tej grupie chorych nie dochodzi do gromadzenia jodu w tarczycy, a wychwyt izotopu przez mikroprzerzuty jest niewielki. Prawie cała podana dawka jodu jest obecna w surowicy i może być usunięta w czasie zabiegu dializy [2,7].

Inaczej sytuacja przedstawia się u chorych leczonych z powodu nadczynności gruczołu tarczowego. Izotop jest wychwytywany przez tyreocyty, a emitowane promieniowanie doprowadza do miejscowego niszcze-

nia tkanki tarczycowej w ciągu 1-3 miesięcy. Okres półtrwania izotopu  $I^{131}$  wynosi około 8 dni, natomiast czas, w jakim izotop jest aktywny w tarczycy zależy także od jego nerkowego wydalania oraz od jodochwytności.

*Nibhanupudy* nie stwierdził istotnego wpływu dializy na obniżenie stężenia  $I^{131}$  u chorej leczonej z powodu nadczynności tarczycy, co wiązał z wychwytem izotopu przez tyreocyty i jego niewielkim stężeniem w surowicy [21]. W żadnym badaniu z wykorzystaniem  $I^{131}$  u chorych dializowanych nie stwierdzono istotnego zagrożenia promieniowaniem jonizującym dla personelu medycznego [3,7,9,21,23]. Nie stwierdzono też istotnego napromienienia maszyny dializacyjnej nawet przy stosowaniu dużych dawek izotopu [23].

Podsumowując, należy stwierdzić, iż stale narastająca w populacji ilość chorych z PCHN powoduje także wzrost specyficznych problemów endokrynologicznych, głównie tyreologicznych w tej grupie pacjentów. Schorzenia tarczycy występują częściej (wole, niedoczynność) niż w populacji bez niewydolności nerek zaś nadczynność tarczycy przebiega podstępnie i jest trudniej rozpoznawalna. Leczenie nadczynności jest trudne i wyborem powinno być zastosowanie  $I^{131}$ . Dawka izotopu musi być indywidualizowana i zazwyczaj powinna być zmniejszona kilkakrotnie. Dookreślenie dawki wymaga dalszych badań klinicznych. Właściwe przygotowane i prowadzone leczenie jest skuteczne, bezpieczne dla chorego i personelu Stacji Dializy.

#### Piśmiennictwo

1. **Bodziony D., Kokot F., Czekalski S.:** Thyroid function in patients with acute renal failure. *Int. Urol. Nephrol.* 1981, 13, 81
2. **Culpepper R.M., Hirsh J.I., Fratkin M.I.:** Clearance of  $I^{131}$  by hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 1992, 38, 110.
3. **Demko T.M., Tulchinsky M., Kenneth L.:** Diagnosis and radioablation treatment of toxic multinodular goiter in a hemodialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 31, 698.
4. **Jimenez R.G., Moreno A.S., Gonzalez E.N.:** Techniques in thyroidology - Iodine-131 treatment of thyroid papillary carcinoma in patients undergoing dialysis for chronic renal failure: a dosimetric method. *Thyroid* 2001, 11, 1031.
5. **de Jong F.E., Jöbsis A.C.:** Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post mortem study. *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 144, 221.
6. **Kaptein E.M.:** Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr. Rev.* 1996, 17, 45.
7. **Kaptein E., Levenson H., Siegel M. E.:** Radioiodine dosimetry in patients with end-stage renal disease receiving continuous peritoneal dialysis therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 85, 3058.
8. **Kaptein E.M., Wilcox R.B., Nelson J.C.:** Assessing thyroid hormone status in a patient with thyroid disease and renal failure: from theory to practice. *Thyroid* 2004, 14, 397.
9. **Kudoh Y., Kuroda S., Shimamoto K.:** Propylthiouracil-induced rapidly progressive glomerulonephritis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin. Nephrol.* 1997, 48, 41.
10. **Kutlay S., Atli T., Koseogullari O.:** Thyroid disorders in haemodialysis patients in an iodine-deficient community. *Artif. Organs* 2005, 29, 329.

11. **Lazzarin M., Benati F., Lupo A.:** Recurrence of thyrotoxicosis during hemodialytic treatment in a patient with chronic renal failure. *Nephron* 1996, 73, 1197.
12. **Łazęcki D., Nauman J., Radwanowska N.:** Non-toxic diffuse goiter In endemic moderate iodine deficiency- correlation between goiter size, urinary iodine content, and serum levels of TSH, FT3, FT4. *Endocrinol. Pol.* 1998, 49, 53.
13. **Łukiewicz T., Hruby Z., Woźniak-Stolarska B.:** Wole u chorych przewlekle dializowanych: rzeczywisty problem kliniczny, czy incydentalne powikłanie? *Nefrol. Dial. Pol.* 1997, 1, 83.
14. **Magne N., Magne J., Bracco J.:** Disposition of radioiodine  $I^{131}$  therapy for Thyroid carcinoma in a patient with severely impaired renal function on chronic dialysis: a case report. *Japan. J. Clin. Oncol.* 2002, 32, 202.
15. **Maia L.A., Kim W.B., Huang S.A. et al.:** Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 2524.
16. **McKillop J. H., Leung A. C. T., Wilson R.:** Successful management of Graves' disease in a patient undergoing regular dialysis therapy. *Arch. Int. Med.* 1985, 145, 337.
17. **Meller J., Carsten O., Sahlmann A.:** Imaging in the Dialysis Patient. *Nuclear Medicine Studies in the Dialysis patient.* *Semin. Dial.* 2002, 15, 269.
18. **Miyasaka Y., Yoshimura M., Tabata S.:** Successful treatment of a patient with Graves' disease on hemodialysis complicated by antithyroid drug-induced granulocytopenia and angina pectoris. *Thyroid* 1997, 7, 621.
19. **Mora-Fernandez C., Navarro J. F.:** PTH decrease after radioiodine treatment in a patient with end stage renal disease. *Clin. Nephrol.* 1999, 52, 337.
20. **Morrish D.W., Filipow L.J., McEvan A.J.:**  $I^{131}$  treatment of thyroid carcinoma in a patient with renal failure. *Cancer* 1990, 66, 2509.
21. **Nibhanupudy J. R., Hamilton W., Sridhar R.:** Iodine  $I^{131}$  treatment of hyperthyroidism in patient on dialysis for chronic renal failure. *Am. J. Nephrol.* 1993, 13, 214.
22. **Niemczyk S.:** Zaburzenia czynności tarczycy oraz hiperprolaktynemia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Praca habilitacyjna AM w Warszawie 2004.
23. **Niemczyk S., Matuszkiewicz-Rowińska J., Stopiński M. i wsp.:** Jod radioaktywny ( $I^{131}$ ) w leczeniu nadczynności tarczycy u chorych przewlekle dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004, 931.
24. **Palmer B.F., Henrich W.L.:** Thyroid function in chronic renal failure. *Up To Date* 2005.
25. **Ramirez G., Bittle P.A., Sanders H.:** Hypothalamohypophyseal thyroid and gonadal function before and after erythropoietin therapy in dialysis patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74, 517.
26. **Rodby R.A., M. Sinsakul A.:** Radioactive  $I^{131}$  use In end stage renal disease: Nightmare or nuisance? *Sem. Dial.* 2004, 17, 53.
27. **Soffer O., Chary K.R., Dallas W.:** Clinical hyperthyroidism in a patient receiving long-term hemodialysis. *Arch. Int. Med.* 1980, 140, 708.
28. **Tomoda F., Takata M., Izumino K.:** Effects of erythropoietin treatment on thyroid dysfunction in hemodialysis patients with renal anemia. *Nephron* 1994, 66, 307.
29. **Vulsma T.:** Iodine-induced hypothyroidism in infants treated with continuous cyclic peritoneal dialysis. *Lancet* 1990, 336, 812.
30. **Weissel M., Sturmmvoll H.K., Kbasal H.:** TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. *Acta Endocrinologica* 1979, 90, 23.