

ERDEI ANNAMÁRIA DR., PARAGH GYÖRGY DR., GAZDAG ANNAMÁRIA DR., BODOR MIKLÓS DR., BODA JUDIT DR., NAGY V. ENDRE DR.

DE OEC Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Debrecen

GYÓGYSZER-INDUKÁLT HYPERTHYREOSISOK

AZ ELMÚLT ÉVEKBEN SZÁMOS GYÓGYSZERRŐL KIDERÜLT, HOGY MELLÉKHATÁSKÉNT A PAJZSMIRIGYFUNKCIÓ ÁTMENETI VAGY TARTÓS VÁLTOZÁSÁT OKOZHATJÁK. AZ ANTIARRHYTHMIÁS HATÁSA MIATT SZÉLESKÖRŰEN HASZNÁLT AMIODARON KEZELÉS MELLETT A BETEGEK JELENTŐS RÉSZÉNÉL (15-20%) HYPOTHYREOSIS VAGY HYPERTHYREOSIS ALAKUL KI. MUNKÁNKBAN RÉSZLETESEN BEMUTATJUK AZ AMIODARON-INDUKÁLT HYPERTHYREOSIS JELLEMZŐIT. EMELETT A KÖZELMÚLTBAN BEVEZETÉSRE KERÜLT INTERFERON- α , INTERLEUKIN-2 ÉS A TIROZIN-KINÁZ GÁTLÓK TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA MELLETT KIALAKULÓ PAJZSMIRIGY MŰKÖDÉSZAVAROKAT IS ISMERTETJÜK.

FONTOS, HOGY ISMERJÜK A GYÓGYSZER-INDUKÁLT PAJZSMIRIGYHORMONSZINT-VÁLTOZÁSOKAT, HOGY IDŐBEN FELISMERVE AZOKAT, A BETEGEK MIELŐBB MEGFELELŐ KEZELÉSBEN RÉSZESÜLHESSENEK.

Kulcsszavak: pajzsmirigy, gyógyszer mellékhatás, hyperthyreosis, hypothyreosis, amiodaron

THE DRUG-INDUCED HYPERTHYROIDISM. IN THE LAST YEARS, SEVERAL DRUGS HAVE BEEN SHOWN TO AFFECT THYROID FUNCTION. AMIODARONE IS WIDELY USED AS AN ANTIARRHYTHMIC AGENT. A SUBSTANTIAL PROPORTION (15-20%) OF AMIODARONE-TREATED PATIENTS DEVELOPS EITHER HYPOTHYROIDISM OR THYROTOXICOSIS. THIS WORK SUMMARIZES THE MAIN CHARACTERISTICS OF AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS. THYROIDAL SIDE EFFECTS OF NOVEL MEDICATIONS (INTERFERON- α , INTERLEUKIN-2 AND TYROSIN KINASE INHIBITORS) ARE ALSO REVIEWED. THE CONTINUOUS AWARENESS TOWARDS DRUG-INDUCED THYROID DYSFUNCTIONS IS CRUCIAL; IN SUCH CASES, EARLY INTERVENTIONS ARE IMPORTANT.

Keywords: thyroid, drug side-effect, thyrotoxicosis, hypothyroidism, amiodarone

Az elmúlt években számos gyógyszeréről kiderült, hogy bizonyos esetekben mellékhatásként a pajzsmirigyfunkció változását okozhatják. Az antiarrhythmias hatása miatt széleskörűen használt amiodaron kezelés mellett az esetek 15-20%-ában kialakuló hypothyreosis vagy – ritkábban – hyperthyreosis régóta jól ismert jelenség. Az utóbbi időben azonban számos, újabban bevezetésre került gyógyszer szedése mellett is átmeneti pajzsmirigydyszfunkciót figyeltek meg. A hepatitis fertőzések, krónikus myeloid leukémia és melanoma malignum kezelésére alkalmazott interferon- α mellett autoimmun és non-autoimmun pajzsmirigybetegségek kialakulását is leírták. Interleukin-2 kezelés mellett Hashimoto-thyreoiditis kialakulását figyelték

meg. A tirozin-kináz gátlók alkalmazása mellett 35-45% a hypothyreosis jelentkezésének valószínűsége.

Jelen munkánkban szeretnénk összefoglalni a gyógyszer-indukált pajzsmirigyműködés-zavarok diagnosztikáját, terápiáját, illetve az ezen gyógyszerek alkalmazása előtt és a kezelés alatt javasolható szűrővizsgálatokat.

AMIODARON

Az amiodaron egy széles körben alkalmazott antiarrhythmias szer, amely pitvari és kamrai ritmuszavarok kezelésére egyaránt alkalmas. A Magyarországon forgalomban lévő amiodaron készítmény 200 mg-os tablettá, ami 74 mg jódot tartalmaz. Egy tablettából 7 mg anorganikus jód szabadul fel az

amiodaron molekula dejodinációja révén, ami az egészséges felnőtt napi jódszükségletének ötszázszorosa. Az amiodaron lipofil molekula, ami a gyógyszer kihagyása után hónapokig raktározódik a szervezetben; elsősorban a zsírszövetben, a szív- és vázizomban, valamint a pajzsmirigyben akkumulálódik. Az amiodaron molekula szerkezete nagyon hasonlít a pajzsmirigyhormonok szerkezetéhez, ez lehet a magyarázata, hogy az amiodaron metabolitjai a thyroxin receptoron antagonistá hatással rendelkeznek (1. ábra).

Az amiodaron kezelés megkezdése után az első és harmadik hónap között a pajzsmirigy vonatkozásában akut, átmeneti gátló hatás alakul ki, amely a jód okozta release gátlásból, a dejodi-

náz gátlásból, és a receptor antagónizmusból adódik. Ez egy rövid ideig tartó, nyilvánvaló klinikai tüneteket nem okozó állapot, ezért általában észrevétlen marad. Folyamatos amiodaron kezelés mellett a kezelés negyedik hónapjától az esetek nagy részében az euthyreoid állapot beavatkozás nélkül helyreáll.

A tartós amiodaron terápia mellékhatásaként hypo- és hyperthyreosis egyaránt kialakulhat. A jó jódellátottságú területeken a hypothyreosis, a jódszegényebb területeken pedig a hyperthyreosis dominál (1). Hazai viszonyok között az amiodaron-indukált hypothyreosis és hyperthyreosis kb. azonos gyakorisággal, a gyógyszert szedők kb. 2-5%-ában alakul ki.

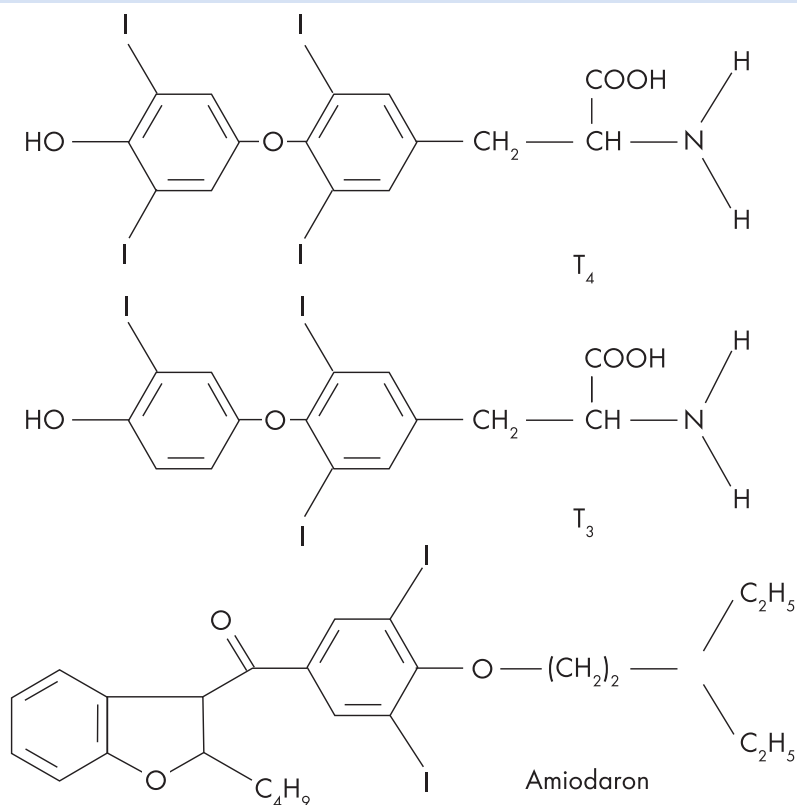
A hypothyreosis kialakulásához hajlamos szükséges, elsősorban pajzsmirigy-peroxidáz antitest (aTPO) pozitív egyéneknél fordul elő. A hypothyreosis kezelése egyszerűen pajzsmirigyhormon szubsztitúciót jelent, az amiodaront nem kell elhagyni. A megfelelő hormonpótlás biztosításához a TSH-szintet kell beállítani, ugyanúgy, mint primer hypothyreosisban. A thyroxin (T₄) -szint a hypothyreosis ellenére magasabb is lehet.

Az amiodaron kezelés mellett kialakult hyperthyreosisnak két típusát különböztethetjük meg. A pathogenezis és a klinikai kép alapján az 1-es típus nevezhető lenne jód-Basedow-típusnak, míg a 2-es típus a thyroiditises típusnak. Magyarországon az 1-es típus gyakori, a 2-es típus nagyon ritka.

Az 1-es típusra Graves–Basedow-kórra emlékeztető klinikai kép jellemző, fokozott hormonszintézissel, amely általában „beteg” pajzsmirigyben alakul ki. A szabad T₄- és T₃-szintek gyakran extrém magasak, a klinikai kép azonban magas hormonszintek ellenére legfeljebb középsúlyos, amit az amiodaron receptorszintű antagonistahatásával és a T₄-T₃ konverzió gátlásával magyarázunk. A 2-es típusnál thyroiditis-szerű klinikai képet látunk, amelynél nem valódi túlműködésből, hanem a destruktóióból adódik a hyperthyreosis. Utóbbi látszólag egészséges pajzsmirigyben jön létre.

A diagnózist segíti, hogy a 2-es típusnál az ultrahangvizsgálat hypoechogenitást mutat, az IL-6-szint jelentősen emelkedett, Color Doppleren csökkent áramlás látszik, a jód felvétel 0%,

1. ÁBRA: AZ AMIODARON MOLEKULA SZERKEZETE HASONLÓ A TRIJODTIRONINÉHOZ (T₃) ÉS A THYROXINÉHOZ (T₄)



izotópvizsgálat során a MIBI nem dúsul. Ezzel szemben az 1-es típusnál ultrahangon a hypoechogenitás hiányzik, az IL-6-szint normál vagy enyhén emelkedett, a Doppler normál vagy fokozott áramlást mutat, a jód felvétel 1-3%, a MIBI diffúzan dúsul.

A két típus klinikai lefolyása is különbözik. Az 1-es típusnál spontán remiszió nincs, gyógyulásra csak az amiodaron elhagyása után van esély. A 2-es típusnál gyakori a spontán remiszió, és hypothyreosis alakulhat ki az akut szak után.

Az 1-es típus terápíája az amiodaron kezelés elhagyása és gyógyszeresen 30-60 mg/nap dózissal thiamazol (vagy ennek ellenjavallata esetén propylthiouracyl) adása, ami mellé 1 g/nap adagban kalium-perchlorát is adható. Az euthyreoid állapot elérése a nagy adagú kombinált thyreosztatikus kezelés mellett is csak fél év múlva várható. Ha az amiodaron nem hagyható el, az 1-es típusnál műtéti kezelés is szóba jön, bár az ilyen betegek szívbetegségük miatt már eleve nagyobb rizikójú csoportba tartoznak műtethetőség szempontjából. A pajzsmirigyműtét előtt a közel euthyreoid állapot plazmaferezisekkel érhető el.

Radiojód-kezelés kivitelezése az alacsony jódfelvételi értékek miatt nem lehetséges; rekombináns humán TSH adását követően azonban adható radiojód (ennek a kezelésnek a finanszírozása jelenleg Magyarországon nem megoldott).

A 2-es típusú amiodaron-indukált hyperthyreosis kezelése kortikoszteroiddal történik: prednisolon 40 mg/nap 3 hónap alatt fokozatosan elhagyva, vagy methylprednisolon 32 mg/nap szintén 3 hónap alatt elhagyva. Az euthyreoid állapot elérése általában 14 nap alatt bekövetkezik. Az amiodaront nem szükséges elhagyni, illetve az euthyreoid állapot elérésekor ismét adható (1. táblázat).

Bizonytalan esetben – ha nem dönthető el egyértelműen, hogy 1-es vagy 2-es típusról van-e szó – thyreosztatikum és kortikoszteroid együtt is adható.

Az amiodaron-hyperthyreosis esetén bizonyítottan fokozódik a kardiovaszkuláris események, a kamrai ritmuszavarok kockázata, ezért mindenképpen fontos az állapot gyors felismerése és mielőbbi kezelése (2). Közvetlenül az amiodaron kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés alatt háromhavonta javasolt a pajzsmirigyfunkció ellenőr-

zése; a kezelés előtt fontos a pajzsmirigy-ellenes antitestszintek ismerete is (3, 4, 5, 6).

INTERFERON- α

Az interferon- α kezelést hepatitis B és C, melanoma malignum, veserák, cutan T-sejtes lymphoma, hepatocelluláris carcinoma kezelésére alkalmazzák egyre szélesebb körben.

Pajzsmirigyfunkciós eltérés az interferon- α -val kezelt betegek 20%-ában várható, amely 70%-ban szubklinikus vagy manifeszt hypothyreosist, 25%-ban Graves–Basedow-kórt, 5%-ban destruktív autoimmun threoiditist jelent. A rizikó nőkben négyszer gyakoribb; az aTPO pozitivitás pozitív prediktív értéke 67%. Az interferon- α kezelés mellett számos egyéb autoimmun patomechanizmusú betegség kialakulásával is számolni lehet (pl. 1-es típusú diabetes mellitus, coeliacia, vasculitisek, psoriasis, hypoparathyreosis, rheumatoid arthritis).

Az IFN- α kezelés megkezdése előtt javasolt TSH, pajzsmirigy-ellenes antitestek, vércukorszint-meghatározás, majd antitest pozitív esetekben, illetve nőknél 3 havonta, antitest negatív férfiaknál 6 havonta érdemes kontrollvizsgálatot végezni.

Ha IFN- α mellett hypothyreosis alakul ki, thyroxin szubsztitúciót kell indítani, az IFN- α kezelés folytatható.

Hyperthyreosis kifejlődésekor jódfelvétel vagy scintigraphia alapján eldöntendő, hogy a gyakrabban előforduló Graves–Basedow-kór, vagy a ritkább destruktív thyreoditis áll-e a háttérben. Graves–Basedow-kór esetén az IFN- α folytatható és a betegség a szokásos módon kezelendő, előtérbe helyezve a radiojód terápiát és a műtétet, mivel a gyógyszeres kezelés az esetleg már meglévő májfunkciós eltéréseket ronthatja. Destruktív thyreoiditisben – ami csak átmeneti szokott lenni – tünetileg béta-blokkoló adható, esetleg az

1. TÁBLÁZAT: AZ AMIODARON-INDUKÁLT HYPERTHYREOSIS KÉT TÍPUSÁNAK JELLEMZŐI

	1-ES TÍPUS	2-ES TÍPUS
KLINIKAI KÉP	GRAVES-BASEDOW-SZERŰ	DESTRUKTÍV THYREODITIS-SZERŰ
PAJZSMIRIGY ELŐZŐLEG	LATENS ELTÉRÉS GYAKORI	EGÉSZSÉGES
IL-6	NORMÁLIS VAGY ALIG EMELKEDETT	JELENTŐSEN EMELKEDETT
ULTRAHANG SZERKEZET	NEM HYPOECHOGEN	HYPOECHOGEN
DOPPLER	NORMÁL VAGY FOKOZOTT ÁRAMLÁS	CSÖKKENT ÁRAMLÁS
JÓDFELVÉTEL	1-3%	0%
MIBI	DIFFÚZAN DÚSUL	NEM DÚSUL
SPONTÁN REMISSZIÓ	NINCS	GYAKORI
HYPOTHYREOSIS	NEM MARAD UTÁNA	TARTÓS HYPOTHYREOSIS LEHET
AMIODARONT KAPHAT-E	TÖBBÉ NEM KAPHAT	KÉSŐBB ISMÉT KAPHAT
ELŐFORDULÁS MAGYARORSZÁGON	GYAKORI	NAGYON RITKA

IFN- α elhagyásának mérlegelése jön szóba súlyos hyperthyreosis esetén. Ha hepatitis az alapbetegség, szteroid adása kontraindikált (6, 7.)

INTERLEUKIN-2 (IL-2)

Az IL-2-t melanoma malignum, veserák, HIV kezelésére alkalmazzák. A kezelés mellett az esetek 16%-ában Hashimoto-thyreoiditis fejlődik ki (6).

TIROZIN-KINÁZ-INHIBITÓROK (IMATINIB, SORAFENIB, SUNITINIB)

A tirozin-kináz-inhibitorokat többek között veserák, CML, GIsT, pancreas neuroendokrin tumorok (pNET) és hepatocelluláris karcinóma kezelésére alkalmazzák. A tirozin-kináz-inhibitorok a thyroxin metabolizmusát fokozzák a 3-dejodináz aktivitás növelése révén, ezért a kezelés mellett 35-45%-os gyakorisággal hypothyreosis kialakulásával számolhatunk. Javasolt a terápia megkezdése előtt, majd négy hónapi havonta, ezt követően háromhavonta TSH-meghatározás. Hypothyreosis kialakulásakor megfelelő hormon szubsztitúció beállítása szükséges (6).

ANTI-CD52 MONOKLONÁLIS ANTITEST (CAMPATH-1H)

Sclerosis multiplex, T-sejtes lymphoma, CLL, 1-es típusú diabetes mellitus korai szakaszában, illetve vesetranszplantáció után alkalmazható az anti-CD52 antitest. A kezelés mellett pajzsmirigy autoimmunitás jelentkezhet, az esetek 30%-ában Graves-kór alakul ki TRAb pozitivitással (6).

ÖSSZEFOGLALÁS

A régóta alkalmazott amiodaron mellett számos – közelmúltban bevezetett – gyógyszer mellett is kialakulhat pajzsmirigyműködés-zavar. Fontos, hogy ismerjük ezeket a mellékhatásokat, a hajlamosító tényezőket, végezzük el rendszeresen a pajzsmirigy hormonszintjeinek ellenőrzését alkalmazásuk mellett, és amennyiben pajzsmirigy-diszfunkció igazolódik, endokrinológussal együttműködve mielőbb meg kell tenni a szükséges diagnosztikus és terápiás lépéseket.

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta.

IRODALOM

- Martino E, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28.
- Yiu KH, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 109–114.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2529–2535.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22 (2): 240–254.
- Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: A review. *Can J Cardiol* 2009; 25 (7): 421–424.
- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010; 20 (7): 763–768.
- Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 547–551.