

ÇOCUKLUK ÇAĞI GRAVES HASTALIĞINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Derya SOY¹, Zehra AYCAN², A. Esin KİBAR¹, Ergun ÇETİNKAYA², Kutay SEL¹, Sadi VİDİNLİSAN²

¹S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

²S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. Derya Soy
S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ANKARA
Faks: 0 312 347 23 30
E-mail:
hakan_bulus6@hotmail.com

ÖZET

Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavisi (RIT) oldukça etkin, ucuz, kolay uygulanabilen ve güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, çocukluk çağındaki kullanımı yaygın değildir. Bu çalışmada antitiroid ilaç tedavisine yanıt vermeyen 7 Graves olgusunda uygulanan RIT sunulacaktır. Çalışmaya 11-14 yaş arasında, 6' sı kız biri erkek 7 Graves olgusu alındı. Tüm olgulara ilk seçenek olarak antitiroid ilaç tedavisi (propiltiourasil 3-6 mg/kg/gün) başlandı. Yaklaşık 2-6 yıl tedavisi sürdürülen 6 olguda iyileşme olmaması, bir hastada ise ilaca bağlı hepatotoksisite gelişmesi nedeni ile RIT 10-15 mCi dozunda uygulandı. Tüm olgularda 3 ay içinde remisyon sağlanırken bir yıllık izlemlerinde relaps veya RIT'e bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi. Bu çalışma ile antitiroid ilaç tedavisine yanıt alınamayan veya ciddi yan etkisi görülen Graves hastalığında, çocuk ve adolesanlarda da RIT'nin etkin bir tedavi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, radyoaktif iyot tedavisi

RADIOIODINE TREATMENT OF GRAVES DISEASE IN CHILDHOOD

SUMMARY

Radioiodine therapy (RIT) is a safe and effective treatment option for management of childhood-onset Graves' disease. The aim of this study was to evaluate the efficacy of RIT in 7 childhood-onset Graves' patients who had relapsed following the initial medical therapy. The patients consisted of 6 females and 1 male whose ages ranged from 11 to 14 years. All patients received propylthiouracil (3-6 mg/kg/day) as the initial antithyroid drug therapy. During 2-6 years follow-up, 6 patients did not show remission and the remaining one patient developed toxic hepatitis due to the antithyroid drugs. RIT (10-15 mCi) were given following antithyroid drug therapy. Remission was achieved in all patients within 3 months. No complication related to RIT was observed during 1 year follow-up. Our data demonstrated that RIT is an effective and safe therapy for childhood-onset Graves' patients who has relapsed disease after initial medical therapy.

Keywords: Graves' disease, Radioiodine therapy

GİRİŞ

Radyoaktif iyot Graves hastalığının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmasına rağmen, çocukluk çağındaki tecrübeler sınırlıdır (1-3). Çocuk ve adolesanlarda hipertiroidi tedavisine genellikle antitiroid bir ilaç ile başlanması tercih edilmekte, yanıt vermeyen olgularda cerrahi ve/veya radyoaktif iyot ikinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda mitojenik etkisinden duyulan kaygılar nedeniyle son derece kolay uygulanabilen, ucuz ve etkin bir tedavi yöntemi olan radyoaktif iyot tedavisi ilk seçenek olarak uygulanmamaktadır (1-5). Bununla birlikte hipertiroidi tedavisinde uygulanan radyoaktif iyot dozunun mutagenezise neden olmadığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (1, 2, 6-8). Çocuklarda hipertiroidi tedavisinde radyoaktif iyot kullanılan olguların uzun süreli izlemleri önemlidir.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye' de de çocuk ve adolesan yaş grubunda radyoaktif iyot kullanımının sınırlı olması nedeni ile bu çalışmada radyoaktif iyot tedavisi uyguladığımız 7 Graves hastalıklı olgunun 1 yıllık izlemlerini paylaşmayı amaçladık.

OLGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları $12,42 \pm 1,13$ yıl olan (11-14 yaş) 6' sı kız, 1' i erkek 7 hipertiroidi olgusu alındı. Başvuruda sinirlilik, ellerde titreme, çarpıntı, sıcak hassasiyeti ve göz kürelerinin dışarı doğru çıkması şikâyeti olan hastaların yapılan fizik incelemelerinde taşikardi ve grade II-III guatr saptandı. Tüm olgularda tansiyon arterial normal sınırlarda bulundu. Tanıda ortalama serbest T3: $13,6 \pm 6,3$ pg/ml (1,6-4,7), serbest T4: $5,9 \pm 3,4$ ng/dl (0,8-1,9), TSH: $0,1 \pm 0,1$ mIU/ml (0,4-4,5) olan olgularımızın tümünde TSH reseptör antikoları yüksekti. Bu bulgularla Graves hastalığı tanısı konulan hastalara antitiroid ilaç tedavisi olarak propiltiourasil (PTU) klinik ve laboratuvar bulgularına göre günde 3-6 mg/kg/gün olarak 3 dozda başlandı. İzlemede gerekirse doz artımına gidildi. Hastaların birisi hariç (BP), PTU tedavisi 2-6 yıl (ortalama $3,7 \pm 1,9$) devam edilmesine rağmen hipertiroidi bulguları iyileşme göstermedi. Bir olguda (BP), tedavinin 5. ayında hepatotoksisite gelişti. En az 2 yıl PTU tedavisi

kullanan 6 hastada iyileşme olmaması, bir hastada ise hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle PTU tedavisi sonlandırıldı. İlaveten PTU alan 4 olguda anti nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifleşti ve vaskülit gelişimi için risk ortaya çıktı. Antitiroid ilaç tedavisi ile iyileşme olmaması ve yan etkilerinin görülmesi nedeni ile ikinci seçenek olarak radyoaktif iyot tedavisi 10-15 mCi dozunda uygulandı. Radyoaktif iyot tedavisini takiben yapılan 1. ay kontrolünde sT3 ve sT4 yüksek, TSH baskılı bulundu. Üçüncü ay kontrolünde ise olguların tümünde sT3 ve sT4 düşük, TSH yüksek saptandı. Üçüncü ayda hipotiroidi gelişmesi üzerine L-tiroksin $100 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$ başlandı. İzlemede her 3 ayda bir tiroid ve paratiroid fonksiyonları değerlendirildi. Bir yıllık izlemede ötiroidi sağlanan olgularımızın hiçbirisinde paratiroid hormon ile ilgili patoloji görülmedi. PTU tedavisi kullanırken pozitifleştiği düşünülen ANCA ise birinci yılın sonunda 4 olguda da negatifleşti.

Tablo-1' de olguların tanı, propiltiourasil tedavisi ve radyoaktif iyot tedavisi öncesi, sonrası klinik ve laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da hipertiroidin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Hipertiroidi tedavisinde erişkinlerde radyoaktif iyot tedavisi (RIT) uzun yıllardır kullanılmakta iken, çocuk ve adolesan yaş grubunda tecrübeler sınırlıdır. Okul öncesi dönemde az sayıda radyoaktif iyot tedavisi alan vaka bildirilmiştir (1-3, 6). Çocuk ve adolesanlarda radyoaktif iyot uygulamasının ilk seçenek olarak kullanılmaması ya da bu tedaviden uzak durulmasının en önemli nedeni uzun süreli izlemede tiroid Ca ve lösemi sıklığının artabileceği endişesidir (9). Hipertiroidi tedavisinde uygulanan I^{131} dozlarının mutagenezisi uyarmadığı bildirilse de çoğu çocuk endokrinoloji uzmanı radyoaktif iyot tedavisini ilk seçenek olarak tercih etmemektedir. Bu önemli konu ile ilgili kaygıları azaltacak en önemli çalışma Read ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. Yaşları 3-20 yıl arasında olan 116 Graves hastasına I^{131} tedavisi uygulanmış ve olguların 36 yıllık izlemlerinde tiroid Ca

Tablo 1: Olguların tanımı, propiltiourasil tedavisi ve radyoaktif iyot tedavisi öncesi, sonrası klinik ve laboratuvar bulguları

OLGU	YAŞ (yıl)	CİNS	KLİNİK BULGU	TANI			PROPLİTİOURASIL TEDAVİSİ					RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ										
				ST3	ST4	TSH	TRAB	DOZ (mg/kg/g)	SÜRE	ST3	ST4	TSH	ANCA	DOZ	3 ay sonra		1 yıl sonra					
				(1,6-4,7 pg/ml)	(0,8-1,9 ng/dl)	(0,4-4,5 mIU/ml)	(0-14 IU/L)			(µg/m ² /gün)	ST3	ST4	TSH		LT4	ST3	ST4	TSH	ST4	TSH	ANCA	
TU	11	K	Sinirli, titreme Çarpıntı, ekzoftalmus Grade II guatr	20	6,7	0,2	17,7	2,5-5,5	4 yıl	29,2	3,6	0,00	(-)	15 mCi	1,2	0,8	1,0	100	2,6	1,4	4,9	(-)
İA	14	K	Sinirli, Çarpıntı Terleme, Saç dökülmesi, Grade II guatr	17,9	6,9	0,4	24,5	4,5-8	2 yıl	11,1	4,1	0,00	(+)	10 mCi	1,1	0,3	0,9	100	3,9	2,9	0,02	(-)
ÖS	13	E	Sinirli, Terleme, Hiperaktivite, Sıcak intoleransı, Grade II guatr	4,9	1,7	0,03	36	3-4,5	5,5 yıl	6,6	1,5	0,006	(+)	15 mCi	<0,1	<0,3	>75	100	3,3	1,4	3,4	(-)
BP	12	K	Sinirli, Terleme, Saç dökülmesi, Çarpıntı, Grade II guatr	9,1	3,8	0,03	19,2	3,0	5 ay	3,2	1,1	0,05	(-)	15 mCi	1,5	0,3	>75	100	3,5	1,7	7,4	(-)
SY	13	K	Sinirli, Terleme, Hiperaktivite, Çarpıntı, Ekzoftalmus, Grade III guatr	18,9	9,3	0,07	48,2	3,5-6,5	6 yıl	3,7	1,2	1,2	(+)	15 mCi	2,0	0,5	32,9	100	3,6	1,5	7,5	(-)
AT	11	K	Sinirli, Terleme, Hiperaktivite, Sıcak intoleransı, Ekzoftalmus, Grade III guatr	7,1	1,3	0,06	24,5	7-9,5	3,5 yıl	4,8	1,6	0,01	(-)	15 mCi	1,5	0,5	52	100	4,7	2,1	0,2	(-)
DA	13	K	Sinirli, Terleme, Saç dökülmesi, Titreme, Çarpıntı, Grade III guatr	17,4	10,7	0,3	22,5	2,5-3,5	5 yıl	2,8	1,4	0,7	(+)	15 mCi	1,2	0,3	29,2	100	3,1	1,5	0,5	(-)
Ortalama	12,4			13,6	5,9	0,1	27,5		3,7	8,7	2,1	0,2			1,2	0,4	38,0		3,5	1,8	3,4	
± SD	1,13			6,3	3,4	0,1	10,8		1,9	9,4	1,2	0,5			0,6	0,1	31,0		0,6	0,5	3,2	

ve lösemi gelişmediği bildirilmiş, hamilelik döneminde ise konjenital anomali yada spontan abortus olmadığı vurgulanarak, radyoaktif iyot tedavisinin uzun dönemde güvenli olduğu rapor edilmiştir (2). Bizim olgularımızın tedavi sonrası izlem süreleri yaklaşık 1 yıllık olduğundan malignite gelişimi konusunda yorum yapılamaz. Ancak RIT' den yaklaşık 18 ay sonra hamile olan kız olgumuzun (İA) intrauterin yapılan USG değerlendirmelerinde bebekte herhangi bir anomali saptanmadı. Bu olgumuz miadında 3550 gr ağırlığında bir kız bebek dünyaya getirdi. Bebeğin 8. gün yapılan fizik muayenesi ve tiroid hormonları normaldi.

Chapman hipertiroidi tedavisinde 60 yıldan uzun süredir kullanılan radyoaktif iyot tedavisinin özellikle tiroid Ca gelişmesinde risk olduğuna işaret etmekle birlikte Graves hastalığının da, tiroid kanseri geliştirme riskinin normal kişilerden yüksek olduğuna dikkat çekmiştir (7). Ayrıca tiroid kanseri gelişme riskinde verilen radyoaktif iyot dozu önemlidir. Yetersiz yapılan tedaviler ile bırakılan rezidü tiroid dokusunda malignite gelişmektedir. Rivkees ve ark. I¹³¹ tedavisi alan çocukların 4' ünde, tiroid kanseri geliştiğini bildirmişler ve bu çocukların hepsinin düşük doz I¹³¹ aldığını vurgulamışlardır (10). Malignensi riski rezidü tiroid dokusu üzerine radyoaktifiyotun etkisi ile oluşabilmektedir.

Çocukluk çağında antitiroid ilaç (propiltiourasil, metimazol) tedavisi ilk seçenek olarak kullanılmakla birlikte remisyon başarısının düşük olması (ilk 2 yılda %20, 10 yılda %75) ve ciddi yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Antitiroid ilaç kullanan çocukların %5-32' sinde ilaç yan etkileri ortaya çıkmakta bunların %14' ünde ciddi yan etkiler (agranülozitoz, lupus benzeri sendrom) görülmektedir (6,11). Ward ve arkadaşları yaş ortalaması 15,4 yıl (9,3-19,2 yıl) olan ve 18 ay antitiroid tedavisi alan 24 Gravesli çocuk ve adolesanı kapsayan çalışmalarında yan etkiler, yetersiz yanıt ve/veya hipertiroidinin tekrarı durumunda radyoaktif iyot tedavisinin alternatif olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (6). Bu çalışmada 3 hastada ilaca bağlı döküntü, 8 hastada kötü kontrollü tirotoksikoz, 13

hastada tekrarlayan hipertiroidi nedeniyle I¹³¹ tedavisi (başlangıç doz; 9,1±3,4 mCi) uygulanmıştır. 17 hastaya 1 doz, 5 hastaya 2 doz, 2 hastaya 3 doz I¹³¹ tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların 18,5 aylık izleminde %66' sında hipotiroidi gelişmiş ve LT4 tedavisi başlanmıştır. Olguların %29' unda ise ikinci kez I¹³¹ verilmesi gerekmiştir. Bir başka çalışmada, yaşları 13-15 yıl arasında 5 Gravesli kız hastada antitiroid ilaç tedavi ile hipertiroidinin tekrarlama ve ilaca bağlı toksik hepatit nedeniyle I¹³¹ tedavisi (10 mCi dozunda) uygulanmış ve tedaviden 2-6 ay sonra hipotiroidi nedeniyle L-tiroksin başlandığı bildirilmiştir (3). Bizim 6 olgumuzda 2-6 yıl propiltiourasil tedavisi ile iyileşme olmaması, bir olgumuzda ise tedavinin 6. ayında hepatotoksite gelişmesi nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Propiltiourasil tedavisi altında 4 olgumuzda ilaca bağlı olduğunu düşündüğümüz ANCA pozitifliğinin RIT uygulamasından 1 yıl sonra negatifleştiği görüldü.

Moll ve ark. antitiroid ilaç ile radyoaktif iyot tedavisini karşılaştırdıkları bir çalışmada, başlangıçta radyoaktif iyot uygulanan Graves hastalığı olan çocuklarda iyileşmenin ilk 1 yıl içinde %88 ile antitiroid ilaç kullanan çocuklara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (1, 3, 10). Antitiroid ilaç tedavisi ile remisyon girme çok uzun sürede olurken radyoaktif iyot tedavisi ile genellikle 3-6 ay içerisinde iyileşme olmakta, nadiren ikinci ya da üçüncü dozlar uygulanmaktadır. I¹³¹ tedavisi 5 mCi' den daha düşük dozlarda uygulandığında yaklaşık %50 olguda hipertiroidi tekrarlamakta ve I¹³¹ yeniden verilmesi gerekmektedir (2,12). Bizim olgularımızın birine 10 mCi, diğer 6' sına 15 mCi I¹³¹ uygulandı. Yaklaşık 3 ay sonra tüm olgularda hipotiroidi gelişti ve L-tiroksin tedavisi başlandı. Bir yıllık izlem süresince hiçbir olguda relaps görülmedi (Tablo 1).

Radyoaktif iyot tedavisinin akut komplikasyonları; geçici laringeal sinir disfonksiyonu, hipoparatiroidi, geniş alanda hemorajik infarkt ve noduler guatrdır. I¹³¹ tedavisinden 3 ay sonra guatr volümünde belirgin azalma ve hipertiroidizmde düzelmeye sağlanmaktadır. Bu süre 3-6 ay arasında da değişebilmektedir (1,12). Bizim olgularımızın hiçbirinde akut komplikasyon

görülmedi. İzlemede olgularımızın ekzoftalmusları ve guatr dereceleri azaldı.

Sonuç olarak sınırlı vaka sayısında, kısa süreli izlem sonuçlarının sunulduğu bu çalışmada çocuk ve adolesanlarda özellikle antitiroid ilaç tedavisine yanıt alınamayan ve/ya da ciddi ilaç yan etkileri görülen hipertiroidili olgularda radyoaktif iyot tedavisinin etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilceği düşünölmüşür.

KAYNAKLAR

1. Moll GW, Patel BR. Pediatric Graves' disease therapeutic options and experience with radioiodine at the University of Mississippi Medical Center; South Med Jo 1997; 90: 1017-1022.
2. Read CH, Tansey MJ, Menda YA, 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89: 4229-4233.
3. Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B. Use of radioiodine in adolescent Graves' disease. Ann of Trop Paediatr 2001; 21: 335-338.
4. Clark JD, Gelfand MJ, Elgazzar AH. Iodine131 therapy of hyperthyroidism in pediatric patients. J Nucl Med 1995;36: 442-445.
5. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. J Clin Endocrinol Metabol 1990; 70: 826-829.
6. Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van Vliet G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. Clin Invest Med 1999; 22: 132-139.
7. Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. JAMA 1983; 250: 2042-2044.
8. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice JD Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998; 280: 347-355.
9. Dunn JT. Choice of therapy in young adults with hyperthyroidism of Graves' disease A brief, case directed poll of fifty- four thyroidologists. Ann Intern Med 1984; 100: 891-893.
10. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review gg: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3767-3776.
11. LaFranchi S, Mandel SH. Graves' disease in the neonatal period and childhood. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996, p1000-1008.
12. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. Eur J Endocrinol 2004; 150: 439-445.