

## LIJEČENJE GRAVESOVE BOLESTI S RADIOAKTIVNIM JODOM ( $I^{131}$ )

DAMIR DODIG, MARIO MEDVEDEC, STANKO TEŽAK\*

*U liječenju hipertireoze radioaktivni se jod ( $I^{131}$ ) primjenjuje već pola stoljeća. Danas taj oblik liječenja sve češće zamjenjuje kirurški zahvat kao trajno liječenje. Vrlo je malo kontraindikacija za takvo liječenje. Apsolutna je kontraindikacija trudnoća, laktacija, niska akumulacija  $I^{131}$  u štitnjači, a neki kao relativnu kontraindikaciju uzimaju i teži egzoftalmus. Dobna je granica bila uzrokom mnogih kontroverzija. Dok neki autori zaziru od liječenja u bolesnika mlađih od 40 godina, općenito danas je ovaj način liječenja prihvaćen i u liječenju djece i adolescenata. Biološka osnova za liječenje radioaktivnim jodom jest izuzetna koncentracija joda u štitnjači i radijacijom izazvano oštećenje koje inhibira funkciju folikularnih stanica djelovanjem beta-zračenjem  $I^{131}$ . Tireotoksikoza u dječjoj dobi je rijetka bolest (javlja se od 0,1 do 3 slučaja na 100000 djece). U nekim slučajevima neuspješna dugotrajna medikamentozna terapija može dovesti do poremećaja razvoja, pa se mora razmišljati i o ablacijskoj terapiji kao što su kirurška ili radiojodna ablacija štitnjače. Dugo se vremena ovaj način liječenja nije provodio u osoba u generativnoj dobi i u djece, ali analize osoba koje su primile radiojodnu terapiju zbog tireotoksikoze nisu pokazale oštećenje spolnih stanica smanjenje plodnosti tih osoba ili povećan broj komplikacija u trudnoći ili novorođenčadi s defektima. U SAD radiojodna terapija se koristi u liječenju Gravesove bolesti u djece ako je medikamentozna terapija neuspješna, a u nekim je slučajevima prvi terapijski postupak. Mnogi europski pedijatri zaziru od primjene radiojodne terapije u djece i adolescenata ali u posljednjih nekoliko godina u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj se taj oblik liječenja koristi kao prvi izbor liječenja ili ukoliko je medikamentozna terapija neuspješna. Ne postoji idealno liječenje Gravesove bolesti u mladih ljudi, pa se terapija mora individualno planirati sukladno potrebama i željama bolesnika i obitelji. Radiojodna terapija je jedan od načina liječenja, jednostavna je bez kratkoročnog rizika te podataka za kasni rizik koji za sada ne pokazuju štetne učinke za bolesnika.*

Deskriptori: GRAVESOVA BOLEST U DJECE; RADIOJODNA TERAPIJA

### UVOD

U liječenju hipertireoze radioaktivni se jod ( $I^{131}$ ) primjenjuje već pola stoljeća. Danas taj oblik liječenja sve češće zamjenjuje kirurški zahvat kao trajno liječenje, i to zbog više prednosti: jednostavniji je i ekonomičniji (obavlja se ambulantno) i praktično nema komplikacija. Ovaj način liječenja je metoda izbora posebno u liječenju Gravesove bolesti. Vrlo je malo kontraindikacija za takvo liječenje i s vremenom se njihov broj sve više smanjivao. Apsolutna je kontraindikacija trudnoća, laktacija, niska akumulacija  $I^{131}$  u štitnjači, a neki

kao relativnu kontraindikaciju uzimaju i teži egzoftalmus. Liječenje radioaktivnim jodom smatra se osobito pogodnim u starijih bolesnika u kojih zbog drugih bolesti (osobito kardijalnih) postoji kontraindikacija za kirurški i u onih koji su već jednom operirani. Dobna je granica bila uzrokom mnogih kontroverzija. Dok neki autori zaziru od liječenja u bolesnika mlađih od 40 godina. Danas je ipak taj način liječenja prihvaćen u liječenju djece i adolescenata (1).

Biološka osnova za liječenje radioaktivnim jodom je akumulacija joda u štitnjači i radijacijom izazvano oštećenje koje inhibira funkciju folikularnih stanica. Terapijski je učinak izazvan beta-zračenjem  $I^{131}$  kojega je domet nekoliko milimetara u tkivu. Učinak pojedine terapijske doze ovisi o više čimbenika: o akumulaciji joda, težini štitnjače, efektivnom poluvremenu eliminacije joda u štitnjači, raspodjeli radioaktivnosti u tkivu i o radiosenzitivnosti tireoidnih

stanica. Tri su mogućnosti za određivanje terapijske doze kod Gravesove bolesti:

- fiksna doza za sve bolesnike (111-444 MBq ili 3-12 mCi). Modifikacija se sastoji u davanju većih doza bolesnicima s većim štitnjačama. Ovakva se strategija temelji na spoznaji da izračunane doze nisu mnogo djelotvornije od empirijskih, osobito u snižavanju incidencije hipotireoze. Razlog je vjerojatno nemogućnost procjene radiosenzitivnosti koja je vrlo varijabilna;
- drugi se način temelji na davanju fiksne aktivnosti (1,85-7,4 MBq, odnosno 50-200  $\mu$ Ci) po gramu tkiva, procjeni težine štitnjače (najbolje ultrazvukom) i korekciji na 24-satno nakupljanje radiojoda u štitnjači. Modifikacije uključuju davanje većih doza kod teže hipertireoze, veće strume, nodularne strume ili brzoga prometa radioaktivnog joda;

\* Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinički zavod za nuklearnu medicinu  
i zaštitu od zračenja

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Damir Dodig  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinički zavod za nuklearnu medicinu  
i zaštitu od zračenja  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

• treća se metoda osniva na izračunavanju apsorbirane radijacijske doze koja iznosi 40-110 Gy, odnosno 4 000 do 11 000 rada. Ta se metoda rjeđe primjenjuje jer je kompliciranija no što je precizna (2).

Eutireoidno stanje nastupi u većine bolesnika 1 do 4 mjeseca nakon liječenja. Smanjivanje funkcije štitnjače često se, međutim, nastavlja i do godine dana. Većina se uspješno liječenih struma smanji na normalnu ili kozmetički prihvatljivu veličinu. Veće doze u većeg postotka bolesnika dovode do eutireoze, ali je tada i incidencija rane hipotireoze veća. U 20 do 30% bolesnika potrebno je ponoviti liječenje, obično ne prije isteka šest mjeseci. Posljedica prethodnog liječenja jest reducirano efektivno poluvrijeme eliminacije joda u štitnjači pa su potrebne veće daljnje doze. Kod Gravesove bolesti s nodularnom strumom potrebne su veće doze za postizanje eutireoze. Mnoga su istraživanja pokazala da je, bez obzira na veličinu doze, vjerojatnost nastanka hipotireoze velika ako je vrijeme praćenja bolesnika dovoljno dugo. Zbog toga se takvi bolesnici moraju pratiti doživotno. Budući da se hipotireoza često pojavljuje i nakon kirurškog i medikamentnog liječenja pa i bez liječenja, čini se da je takvo stanje posljedica prirodnog toka Gravesove bolesti.

Kod težih oblika bolesti prije i nakon liječenja radioaktivnim jodom mogu se primijeniti i tireostatici uz prekid (1-7 dana) prije i nakon liječenja ili pak propranolol koji nije potrebno obustavljati. Takvo se liječenje obično nastavlja za vrijeme dok ne nastupi učinak radioaktivnog joda (nekoliko tjedana). Ima pokazatelja da prethodno liječenje tiamidima povećava otpornost štitnjače na radijaciju, a budući da dovodi i do ubrzanja prometa joda u štitnjači, treba predvidjeti nešto veće doze radioaktivnog joda.

Najčešća rana komplikacija liječenja jest radijacijski tireoiditis koji se može očitovati bolnošću ili osjetljivošću štitnjače. Može nastupiti prolazno povećanje koncentracije hormona u krvi (3-14 dana nakon liječenja), a tireotoksična se kriza spominje kao izvanredno rijetka pojava. Ipak se u starijih bolesnika i u kardiopata preporučuje prethodno liječenje tireostaticima, čime se provodi

deplecija hormona u štitnjači. Zasad nema dokaza za porast incidencije karcinoma štitnjače, leukemije ili genetskih mutacija u bolesnika liječenih radioaktivnim jodom zbog hipertireoze. Ozračenje je gonada kod opisanog liječenja u prosjeku manje nego kod mnogih radioloških pretraga. Jedina je sigurna komplikacija hipotireoza. Iako se čini da je to posljedica prirodnog toka bolesti, postoji korelacija između visine doze radioaktivnog joda i incidencije hipotireoze u prvih 12 mjeseci koja iznosi 20-40%. Manja se incidencija hipotireoze postiže manjim dozama na račun produžene hipertireoze i potrebe za višestrukim dozama. Nakon prve godine incidencija hipotireoze otprilike je podjednaka bez obzira na dozu i iznosi oko 2,5% godišnje. Znači da niže doze samo odgađaju nastanak hipotireoze, ali bitno ne smanjuju konačnu prevalenciju. Nakon deset godina incidencija hipotireoze zbog liječenja hipertireoze iznosi 50 do 80%. Spoznaja o neizbježnom nastanku hipotireoze u gotovo svih bolesnika dovela je do razmatranja mogućnosti aplikacije velikih doza, izazivanja hipotireoze i započinjanja supstitucije odmah. Takav stav nije međutim, šire prihvaćen, iako se često daju veće doze težim bolesnicima (zbog kardijalnog stanja ili drugih bolesti) da se osigura brže postizanje eutireoze, čime se prihvaća rizik od veće incidencije hipotireoze. U prvih nekoliko mjeseci nakon liječenja moguća je i pojava tranzitorne hipotireoze (u 10 do 20% bolesnika) (1-3).

#### LJEČENJE GRAVESOVE BOLESTI RADIOAKTIVNIM JODOM U DJECE

Terapija radioaktivnim jodom I-131 mnogo se godina uspješno koristi u liječenju Gravesove bolesti u odraslih. Dugo vremena ovaj način liječenja se nije provodio u osoba u generativnoj dobi, ali analize osoba koje su primile radiojodnu terapiju zbog tireotoksikoze nisu pokazale oštećenje spolnih stanica smanjenje plodnosti tih osoba ili povećan broj komplikacija u trudnoći ili novorođenčadi s defektima kao ni porast incidencije malignih tumora (4-7). Kao razlog zabrinutost pri primjeni radiojoda moguće je pogoršanje očnih simptoma kod tireotoksične oftalmopatije, međutim iskustvo pokazuje da taj problem

nije značajan i da nije kontraindikacija za provođenje te terapije.

Tireotoksikoza u dječjoj dobi je rijetka bolest (javlja se od 0,1 do 3 slučaja na 100000 djece), a incidencija se povećava u adolescenciji (8). Postoji obiteljska predispozicija za razvoj te bolesti. Stimulacija thyroid stimulating hormone (TSH) receptora s antitijelima uzrokuje pojačanu produkciju hormona štitnjače i njeno difuzno povećanje. U djece početni simptomi bolesti su nespecifični sve dok se ne pojavi struma, psihološki poremećaji i poremećaji ponašanja. Dijagnoza se definitivno potvrđuje povišenim nalazom hormona štitnjače i suprimiranim TSH (9). Liječenjem se želi uspostaviti eutireoidno stanje na najsigurniji, najbrži i najpogodniji način. Liječenje najčešće započinje medikamentoznom tiamidima (metimazolom, karbimazolom ili propiltiouracilom). U slučajevima neuspješne dugotrajne medikamentozne terapije ili komplikacija tog liječenja, kao što su agranulocitoza i toksični hepatitis, mora se razmišljati o ablacijskoj terapiji bilo kirurškoj ili radiojodnoj.

Postoji velika razlika u pristupu definitivnom liječenju između SAD i Europe. U mnogim centrima u SAD radiojodna se terapija koristi u liječenju Gravesove bolesti u djece, dok europski pedijatri zaziru od primjene radiojodne terapije u djece i adolescenata te daju prednost kirurškom liječenju (10). U posljednjih nekoliko godina u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj primjena radiojoda se značajno proširila i na mlađe dobne skupine (11).

Strah od štetnog učinka radiojodne terapije za sada nema podloge. U velikoj skupini odraslih ispitanika koji su primili prosječno 506 MBq I-131 praćenjem kroz period od 15 godina nije primjećen porast incidencije solidnih tumora ili leukemija (12). U radu Halnana i sur. u skupini od 587 djece u dobi od 1-18 godina nikakve ozbiljne komplikacije nisu uočene praćenjem tih bolesnika u periodu do 23 godine (13). Stoga se smatra da je radiojodna terapija sigurna i učinkovita za definitivno liječenje Gravesove bolesti u djece i adolescenata (14-17). Kratkoročni negativni učinci mogu biti mučnina, povraćanje, radijacijski tireoiditis kao i razvoj čvorova u štitnjači. Obzirom da ne postoji veliko

iskustvo i podaci o liječenju radiojodom u vrlo mlade moraju se uzeti u obzir i eventualno jako odloženi štetni učinci.

Do sada se izračun doze temeljio na želji da se bolesnika prevede u eutiroidno stanje. Recidiv hipertireoze se javlja ukoliko je doza primijenjenog radiojoda premala. Ponovna primjena radiojoda u nekim skupinama dosiže do 40% bolesnika. Doza koju koristimo kod djece je 20-40 puta manja nego što je ablacijska doza koju primjenjujemo prilikom ablacije ostatnog tkiva štitnjače kod raka štitnjače, pa to može objasniti relativno velik broj recidiva. Praćenje bolesnika koji su primili radiojodnu terapiju za liječenje hipertireoze pokazuje da će doći sigurno do razvoja hipotireoze samo to ovisi o vremenu. Hipotireoza nastaje u 60-70 % bolesnika. Podaci nakon Černobilske katastrofe pokazuju da je rizik od nastanka raka štitnjače to veći što je dijete mlađe. Štitnjača u djece je radiosenzitivnija nego u odraslih. Poznato je da vanjsko zračenje povećava rizik od nastajanja raka, a vrlo vjerojatno je to slučaj i s radiojodom (18). Rizik od nastajanja raka štitnjače može biti uklonjen davanjem ablacijske doze (19). Prema tome danas se mijenja politika pri primjeni radiojodne terapije u smislu davanja ablacijske doze. Ta doza iznosi otprilike 400 MBq, a preporuča se zbog teoretskog učinka manjih doza radiojoda na nastanak raka štitnjače. Kod primjene radiojodne terapije mora se misliti i o fizičkom kontaktu bolesnika s ostalim osobama. Preporučuje se da bolesnik bude izvan kontakta s ostalim osobama 3 dana, a 2 tjedna da ne ide u školu. Kod starijih djevojčica treba upozoriti da odlože trudnoću za 6 mj.

#### ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da ne postoji idealan oblik liječenja Gravesove bolesti u djece, adolescenata i mladih ljudi, pa se terapija mora planirati individualno sukladno potrebama i željama bolesnika i obitelji. Općenito je prihvaćeno da se počinje s medikamentoznim liječenjem

koje traje prosječno 18-24 mj. Kod terapije s tireostaticima u nekim je ispitivanjima je nađeno i do 1% komplikacija kao što su agranulocitoza i hepatitis. Remisija se očekuje u otprilike 30-40 % bolesnika, pa ukoliko ne dođe do remisije preporuča se kirurško liječenje ukoliko postoji iskusan kirurg. Kod kirurškog liječenja u 4% bolesnika javlja se oštećenje rekurensa ili hipoparatiroidizam. Stoga je radiojodna terapija prihvatljiv način liječenja i u djece i u adolescenata jer je jednostavna bez kratkoročnog rizika, te podataka za kasne učinke koji su ohrabrujući i ne pokazuju, za sada štetne, učinke za bolesnika. U Americi se taj način liječenja proširio, dok je u Europi tek na početku. Dugotrajno praćenje starije djece i adolescenata nakon radiojodne terapije pokazuje da je to siguran i učinkovit način liječenja. U djece starije od 5 godina nije primijećen porast rizika od nastanka karcinoma ali za da kompletnu evaluaciju potrebno je praćenje većih skupina kroz duže vrijeme. Pri primjeni radiojodne terapije potrebno je dati dozu kojom ćemo učiniti ablaciju štitnjače primjenom jedne doze. Ta doza iznosi otprilike 400 MBq, a preporuča se zbog teoretskog učinka manjih doza radiojoda na nastanak raka štitnjače. Potencijalni rizik bilo kojeg načina liječenja, pa tako i primjene radiojodne terapije se mora procijeniti u odnosu na prednost tog liječenja.

#### LITERATURA

1. Bence-Žigman Z, Dodig D. i sur. Ispitivanje i liječenje endokrinih žlijezda. U: Ivančević D, Dodig D, Kusić Z, ur. Klinička nuklearna medicina Medicinska naklada Zagreb, 1999; 39-74.
2. Dodig D. Radioiodine therapy. Zbornik 1. slovenskog endokrinološkog kongresa Radenci, 1-3 oktobar 1998; 32-5.
3. Sobel SH, Bramlet R. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism. U: Thyroid disease: Endocrinology; Surgery; Nuclear medicine, and Radiotherapy ur. Falk S, Lippincott-Raven pub, Philadelphia 1997; 297-317.
4. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Longterm follow-up results in children treated with I-131 for

hyperthyroidism. New Engl J Med 1975; 292: 167-71.

5. Holm LE, Hall P, Wiklund K i sur. Cancer risk after iodine I-131 therapy for hypothyroidism. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1072-7.
6. Sarker SD, Beierwaltes WH, Gill SP i sur. Subsequent fertility and birth histories of children treated with I-131 for thyroid cancer. J Nucl Med 1976; 17: 460-4.
7. Hall P, Boice JD, Berg G i sur. Leukemia incidence after iodine-131 exposure. Lancet 1992; 340: 1-4.
8. Lavard L, Perrild H, Ranlov I, Andersen O, Brock-Jacobsen B. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark. Eur J Endocrinol 1994; 130: 565-8.
9. Gruters A. Treatment of Graves disease in children and adolescents. Horm Res 1998; 49: 255-7.
10. Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves disease in young people. Horm Res 1998; 49: 258-62.
11. Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, Delange F. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. Eur J Endocrinol 1994; 131: 467-73.
12. Franklin J, Sheppard M. Radioiodine for hypothyroidism. Br med J 1992; 305: 727-8.
13. Halnan KE. Radioiodine treatment of hyperthyroidism - a more liberal policy. J Clin Endocrinol Metab 1985; 14: 467-70.
14. Kraiem Z, Newfield RS. Graves disease in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 229-43.
15. Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2003; 5: 95-102.
16. Clark JD, Gelfand MJ, Elgazzar AH. Iodine-131 therapy of hyperthyroidism in pediatric patients. J Nucl Med 1995; 36: 442-5.
17. Nebesio TD, Siddiqui AR, Pesovitz OH, Eugster EA. Time course to hypothyroidism after fixed - dose radioablation therapy of Graves disease in children. J Pediatr 2002; 141: 99-103.
18. Williams ED. Radiation induced thyroid cancer. Histopathology 1993; 23: 387-9.
19. Rivkees SA. The use of radioactive iodine in the management of hyperthyroidism in children. Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord 2001; 1: 255-64.

### Summary

#### TREATMENT OF GRAVES' DISEASE WITH RADIOIODINE ( $I^{131}$ )

D. Dodig, M. Medvedec, S. Težak

*Radioiodine is used for treatment of hyperthyroidism in last 50 years. Today this kind of treatment replaces surgery as modality for definitive treatment. Contraindications are rare. Absolute contraindications are: pregnancy, breast feeding and low radioiodine uptake. Relative contraindication is serious exophthalmos. There were some controversies about age limit. Some did not recommend radioiodine for people in fertile age and in children. Biological basis for radioiodine treatment is concentration of iodine in thyroid gland and radiation effect on follicular cells by beta irradiation. Thyrotoxicosis in infancy and childhood is rare disease (0.1 to 3 in 100 000 children). In some cases long-term antithyroid drug treatment can lead to complications. For long time children, adolescents and people in fertile age were not treated with radioiodine, but analysis did not show any increase in number of cancer, germ cell damage or complication during pregnancy. In United States radioiodine therapy is employed in treatment Graves disease in children if antithyroid drug therapy is unsuccessful and sometimes it is first choice of treatment. In Europe radioiodine therapy is now more used in Great Britain and Netherlands. Ideal treatment for Graves's disease does not exist and therapy should be planned individually according to needs and wishes of patient and family. Radioiodine therapy is one of possible treatment, which is simple without short-term serious effects and also until now there is no evidence of long term increase serious effects from this therapy.*

Descriptors: GRAVES DISEASE IN CHILDREN; RADIOIODINE THERAPY