

Miejsce propyltiouracylu (PTU) w leczeniu nadczynności tarczycy u dzieci

The Place of Propylthiouracyl in the Treatment of Hyperthyroidism in Children

Marek Niedziela, Maciej Flader

Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Marek Niedziela, Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, 60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33, tel. 061-8491481, tel/fax: 061-8480291, email: mniedzie@ump.edu.pl

Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, propyltiouracyl, tiamazol, dzieci

Key words: hyperthyroidism, propylthiouracil, methimazole, children

Praca wykonana w ramach badań statutowych Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (502-01-1104118-06037).

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Nadczynność tarczycy to stan chorobowy, w którym występuje nadmiar hormonów tarczycy (T3 i/lub T4). W terapii nadczynności tarczycy stosuje się leczenie zachowawcze (tyreostatyk, beta-bloker), radiojod oraz leczenie chirurgiczne. Wśród leków tyreostatycznych (antithyroid drugs; ATDs) stosowanych u dzieci wyróżniamy tiamazol (*thiamazole*) (MMI) oraz propyltiouracyl (*propylthiouracil*) (PTU). Jeszcze około 10–12 lat temu PTU był bardzo często stosowanym lekiem 1-rzutowym u dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa (G-B), zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych. Sytuacja ta uległa zmianie z powodu coraz liczniejszych doniesień naukowych podających zwiększone ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby u osób stosujących PTU. W świetle aktualnej wiedzy PTU nie powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu w nadczynności tarczycy u dzieci. Jego stosowanie u dzieci powinno zostać ograniczone do sytuacji wyjątkowych. Endokrynol. Ped. 11/2012;2(39):61-64.

Hyperthyroidism is characterized by the excessive thyroid hormone levels (T3 and/or T4) in patient's blood. The following treatment modalities are used in hyperthyroidism: antithyroid drug therapy (ATDs) with beta-blockers, radioiodine and surgery. In children thiamazole (methimazole) and propylthiouracyl (PTU) are the most commonly used antithyroid drugs. 10-12 years ago PTU was used very frequently as the 1st line drug in children with Graves' disease, particularly in United States. Based on published data showing the risk of severe liver damage there is no longer recommendation for the use of PTU as the 1st line drug in children with hyperthyroidism. The use of PTU should be reserved only to cases with intolerance or allergy to MMI and only in a short-term preparation to the definitive therapy. *Pediatr. Endocrinol.* 11/2012;2(39):61-64.

Nadczynność tarczycy to stan chorobowy, w którym występuje nadmiar hormonów tarczycy (T3 i/lub T4). Wydzielane w zbyt dużych ilościach hormony odpowiedzialne są za wiele objawów klinicznych, takich jak: wole, wytrzeszcz, tachykardia, nerwowość, zaburzenia koncentracji, wzmożona potliwość czy bardzo szybkie męczenie się. Główną przyczyną nadczynności u dzieci jest choroba Gravesa-Basedowa (choroba autoimmunologiczna związana z obecnością przeciwciał stymulujących receptor TSH – TSA_b). Czasem obserwuje się tzw. subkliniczną nadczynność tarczycy, w której stwierdza się jedynie obniżone stężenie TSH, a stężenia hormonów tarczycy pozostają w normie. Sposób leczenia nadczynności tarczycy obejmuje leczenie: (a) zachowawcze (tyreostatyk, betabloker), (b) radiojod oraz (3) leczenie chirurgiczne, zależnie od pierwotnej przyczyny choroby [1–2].

Leki przeciwtarczycowe należą do grupy tionamidów i są stosowane od ponad 70 lat. Główny mechanizm ich działania polega na hamowaniu utleniania jodków do wolnego jodu, w wyniku czego upośledzony zostaje proces jodowania tyreoglobuliny.

Stosowanie tyreostatyków może być podstawową formą terapii choroby G-B lub stanowić jedynie przygotowanie do leczenia radykalnego [3]. Wiele kontrowersji budzi długość leczenia farmakologicznego w odniesieniu do skuteczności tej terapii. Prospektywne badania u dorosłych wykazały, że gdy remisja nie zostanie osiągnięta w ciągu pierwszych 18 miesięcy leczenia, szanse na jej osiągnięcie w ciągu dalszego leczenia są niewielkie [4]. Podobne wyniki uzyskano w grupie prawie 200 dzieci leczonych zachowawczo z powodu choroby G-B, gdzie remisję trwającą ponad 2 lata udało się osiągnąć w mniej niż 20% przypadków [5]. Również badania oceniające skuteczność stosowania leków przeciwtarczycowych u dzieci przez okres 10 lat wykazały odsetek uzyskanych remisji na poziomie 33% [6]. Decyzja o kontynuacji leczenia zachowawczego lub radykalizacji (chirurgicznej lub radiojodem) uzależniona jest od: (a) wielkości gruczolu i jego lokalizacji, (b) obecności zmiany guzkowej, (c) miana p/ciał p/receptorowych czy (d) echogeniczności gruczolu oraz (e) współistnienia orbitopatii tarczycowej [7–8]. Duże wole, wiek dziecka poniżej 12 lat, wysokie wyjściowe stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych – przeciweceptorowych (TRA_b) oraz wysokie stężenie FT₄ (>4 ng/dl; 50 pmol/l) w chwili rozpoznania są czynnikami ujemnie korelującymi z możliwością uzyskania remisji po 2 latach leczenia za

pomocą ATDs [9–12]. Aktualna wiedza przekonuje do stosowania tyreostatyku raczej jako etapu przygotowawczego do radykalnego sposobu leczenia (radiojodem lub operacyjnie) aniżeli skutecznego sposobu uzyskania trwałej remisji.

Istnieją dwa podstawowe sposoby leczenia pacjentów lekami tyreostaticznymi: leczenie skojarzone „zablokuj i zastąp” („*block and replace*”) – zahamowanie produkcji hormonów tarczycy tyreostatykiem i podawanie L-tyroksyny w dawce zastępczej, i leczenie adaptacyjne – monoterapia tyreostykiem („*dose titration*”) – dawka leku jest tak dobierana, aby utrzymać prawidłową produkcję hormonów tarczycy (stężenia hormonów tarczycy w normie) [13]. Autorzy na podstawie własnych doświadczeń sugerują, że należy uwzględnić jeszcze pośredni sposób leczenia zachowawczego, a mianowicie „kontroluj i suplementuj” („*control and supplement*”). W takim postępowaniu dawka tyreostatyku nie blokuje całkowicie endogennej produkcji hormonów tarczycy, ale skutecznie zapobiega nawrotowi nadczynności tarczycy i stabilizuje proces chorobowy. Z kolei odpowiednia suplementacja L-tyroksyną zapobiega wahaniom hormonalnym i stabilnie utrzymuje eutyreozę hormonalną i kliniczną. Takie leczenie, jeśli nie ma wskazań do wcześniejszej radykalizacji, można prowadzić bezpiecznie przy uwzględnieniu ważnych dla dziecka okresów rozwojowych i egzaminów szkolnych.

Wśród leków tyreostaticznych stosowanych u dzieci wyróżniamy tiamazol (*thiamazole*) oraz propyltiouracyl (*propylthiouracil*) (PTU).

Tiamazol (MMI) to pochodna imidazolu o silnym działaniu tyreostaticznym (przeciwtarczycowym). Hamuje biosyntezę T₄ przez blokowanie układu peroksydaz tarczycy, uniemożliwiając jodowanie i sprzęganie tyrozyn. Działa około 10 razy silniej niż propyltiouracyl. Nie wpływa istotnie na wychwyty jodu przez tarczycę ani na konwersję obwodową tyroksyny do trijodotyroniny. Tiamazol w dawce średniej 0.5 mg/kg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych jest sprawdzonym lekiem skutecznie i bezpiecznie hamującym syntezę hormonów tarczycy. Tiamazol można podawać w 1 dawce dziennej, jednak doświadczenia własne wskazują na przewagę stosowania dobowej dawki w 2–3 dawkach podzielonych, co minimalizuje ryzyko wystąpienia objawów ubocznych. Preparatem na rynku polskim jest Metizol (tabl. 5 mg; ICN Polfa Rzeszów/Valeant) oraz Thyrozol (tabl. 5,10,20 mg; Merck).

Z kolei PTU jest pochodną tiouracylu o silnym działaniu tyreostaticznym. PTU hamuje biosyntezę

hormonów tarczycy w mechanizmie podobnym do tiamazolu, a ponadto upośledza obwodową konwersję tyroksyny do trijodotyroniny. Nie wpływa istotnie na wychwyty jodu przez tarczycę. Wśród działań niepożądanych PTU wymienić trzeba następujące: wysypka, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, leukopenia, trombocytopenia, objawy o podłożu neurotoksycznym (ból i zawroty głowy, zaburzenia widzenia i słuchu), uszkodzenia nerwów obwodowych (uczucie mrowienia). U dzieci zwykle stosuje się go w dawce 5 mg/kg m.c./dobę w 3 d.p. Preparatem na rynku polskim jest Thyrosan (tabl. 50 mg; *Sun-Farm*).

Wybierając pomiędzy PTU a MMI należy kierować się przede wszystkim bezpieczeństwem pacjenta oraz skutecznością terapii. Jeszcze około 10–12 lat temu PTU był najczęściej stosowanym lekiem u dzieci z chorobą G-B, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych. Sytuacja ta uległa zmianie z powodu pojawienia się coraz liczniejszych prac naukowych mówiących o zwiększonym ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby u osób stosujących PTU. Ryzyko to dotyczyło zarówno dorosłych, dzieci, jak i kobiet w ciąży leczonych za pomocą propyltiouracylu. Z badań wynika, że u 1 na 2000 dzieci (u dorosłych 1 na 10 tys.) dojdzie, w następstwie stosowania PTU, do ciężkiej niewydolności wątroby, wymagającej transplantacji [14–15]. Natomiast u 1 na 200 dzieci (1 na 100 u dorosłych) dojdzie do odwracalnego PTU-zależnego uszkodzenia wątroby. Z uwagi na fakt, iż rutynowo wykonywane badania poziomu transaminaz w surowicy krwi nie są przydatne w identyfikacji dzieci, u których może wystąpić PTU-zależne uszkodzenie wątroby, jedynym sposobem jego uniknięcia jest zaprzestanie stosowania propyltiouracylu u dzieci [16].

Kolejnym groźnym powikłaniem stosowania PTU jest zapalenie naczyń krwionośnych z obecnością przeciwciał ANCA. Choroba ta charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, natomiast jej leczenie różni się zasadniczo w zależności od czynnika sprawczego. Gao i wsp. opublikowali w 2008 r. pracę, w której opisują 15 pacjentów z zapaleniem naczyń (ANCA+) w wyniku stosowania PTU w przebiegu G-B. Autorzy proponują monitorowanie pacjentów przyjmujących PTU, zwłaszcza leczonych dłużej niż 2 lata, natychmiastowe zaprzesta-

nie leczenia po stwierdzeniu objawów zapalenia naczyń oraz włączenie leczenia immunosupresyjnego jedynie w przypadku, gdy dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych, takich jak płuca i nerki [17]. Badania u dzieci przeprowadzone przez Panamonta i wsp., którzy przebadali 60 osób w wieku 7,3 do 25 lat (59 dziewczynek i 1 chłopca) leczonych propyltiouracylem (początek terapii pomiędzy 3 a 14,5 rokiem życia, mediana czasu leczenia 3 lata) z powodu nadczynności tarczycy, wykazały obecność przeciwciał ANCA u 26 pacjentów, co stanowiło 43,3% badanych. Klinicznie jawne zapalenie naczyń zdiagnozowano u 16 pacjentów (26,7% całej grupy). Autorzy wymienionej pracy zalecają dokładną obserwację pacjentów leczonych PTU pod kątem wystąpienia objawów zapalenia naczyń, zwłaszcza gdy leczenie jest długotrwałe [18].

Spośród działań niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu obu leków, najpoważniejszym jest agranulocytoza. Częstość występowania tego powikłania u osób dorosłych leczonych za pomocą PTU i MMI z powodu G-B wynosi około 0,3%. Brak jest dokładnych danych na temat występowania tego powikłania u dzieci, jednak szacuje się, że jest ono znikome. U osób dorosłych jest ono zależne od dawki MMI i rzadko występuje przy niskich dawkach. Jeżeli już dochodzi do agranulocytozy, to w 95% przypadków występuje ona w ciągu pierwszych 100 dni terapii [19–21]. Nie można wykluczyć, że istnieje genetyczna predyspozycja do reakcji ubocznej na wymienione leczenie.

PTU, ze względu na ryzyko indukcji autoimmunologicznego zapalenia wątroby, agranulocytozy oraz zapalenia ścian naczyń krwionośnych z obecnością przeciwciał ANCA, co może prowadzić do ostrej niewydolności wątroby a nawet zgonu, w świetle aktualnej wiedzy [22–24] nie powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu w nadczynności tarczycy u dzieci. Stosowanie PTU u dzieci powinno zostać ograniczone do sytuacji wyjątkowych – pacjentów niemogących stosować MMI z powodu reakcji uczuleniowych a przygotowywanych do operacji lub u dzieci, których rodzice nie wyrażają zgody na leczenie radykalne. Dzieciom aktualnie leczonym za pomocą PTU należy przerwać jego podawanie na rzecz alternatywnych metod leczenia – tiamazolu, radiojodu, leczenia operacyjnego.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Niedziela M., Korman E.: Endokrynologia: Ocena gruczołu tarczowego. W: Norma kliniczna w pediatrii – wyd. I pod redakcją Marianna Krawczyńskiego, Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 2005:12, 224-227.
- [2] Niedziela M.: Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób tarczycy. *Klin. Pediatr.*, 2006:14, 10-13.
- [3] Emiliano A.B., Governale L., Parks M., Cooper D.S.: Shifts in Propylthiouracil and Methimazole Prescribing Practices: Antithyroid Drug Use in the United States from 1991 to 2008. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010:95(5), 2227-2233.
- [4] Weetman A.P.: Graves' hyperthyroidism: How long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2006:2, 2-3.
- [5] Hamburger J.I.: Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985:60, 1019-1024.
- [6] Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkielstain G., Heinrich J.J.: Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2003:16, 1249-1255.
- [7] Niedziela M., Korman E.: Thyroid carcinoma in a fourteen-year-old boy with Graves disease. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2002:38(4), 290-291.
- [8] Niedziela M., Breborowicz D., Trejster E., Korman E.: Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2002:15(6), 823-830.
- [9] Shulman D.I., Muhar I., Jorgensen E.V., Diamond F.B., Bercu B.B., Root A.W.: Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*, 1997:7, 755-760.
- [10] Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M., Guitteny M.A., Czernichow P., Leger J.: Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009:5, 74-75.
- [11] Glaser N.S., Styne D.M.: Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997:82, 1719-1726.
- [12] Lazar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A., Weintrob N., Josefsberg Z., Phillip M.: Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 3678-3682.
- [13] Birrell G., Cheetham T.: Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch. Dis. Child.*, 2004:89(8), 745-750.
- [14] Rivkees S.A., Mattison D.R.: Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2009, 132041, Epub 2009 Apr 21.
- [15] Bahn R.S., Burch H.S., Cooper D.S. et al.: The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*, 2009:19(7), 673-674.
- [16] Rivkees S.A.: 63 Years and 715 Days to the "Boxed Warning": Unmasking of the Propylthiouracil Problem. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2010;2010. pii: 658267. Epub 2010 Jul 12.
- [17] Gao Y., Chen M., Ye H., Yu F., Guo X-h, Zhao M-h: Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*, 2008:47, 1515-1520.
- [18] Panamonta O., Sumethkul V., Radinahmed P., Laopaiboon M., Kirdpon W.: Propylthiouracil associated antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with childhood onset Graves' disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2008:21(6), 539-543.
- [19] Cooper D.S.: Antithyroid drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2005:352, 905-917.
- [20] Cooper D.S., Goldminz D., Levin A.A. et al.: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann. Intern. Med.*, 1983:98(1), 26-29.
- [21] Cooper D.S., Rivkees S.A.: Putting propylthiouracil in perspective. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009:94(6), 1881-1882.
- [22] Rivkees S.A., Mattison D.R.: Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N. Engl. J. Med.*, 2009:360, 1574-1575.
- [23] Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development./Hepatic Toxicity Following Treatment for Pediatric Graves' Disease Meeting: October 28,2008. Conference Proceeding. <http://bpca.nichd.nih.gov/outreach/index.cfm>.
- [24] Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. et al.: Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transplant*, 2004:10, 1018-1023.