

# İLACA BAĞLI TİROİD DİSFONKSİYONU GELİŞEN VAKAYA YAKLAŞIM

## 1. BÖLÜM

Zehra ERDEMİR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tiroid fonksiyonları; ilaçlar, diğer hastalıklar, hastanın genel durumu gibi çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Çok sayıda ilaç tiroid fonksiyonlarını etkilerken bunların bir kısmı geçici, bir kısmı ise kalıcı fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Bu ilaçlar tiroid fonksiyonlarını farklı aşamalarda etkilerler. Etki mekanizmaları, hipofizer ve hipotalamik düzeyde, tiroid bezinde salgı aşamasında, bağlayıcı proteini etkileyerek ya da periferde tiroid hormonlarının işlevleri üzerinde olabilmektedir (tablo-1). Bu yazıda onkoloji tarafından başlanılmış olan tirozin kinaz inhibitörü ile tiroid disfonksiyonu gelişen vakaya olan yaklaşımdan yola çıkarak ilaç ilişkili tiroid disfonksiyonlarını özetlemeyi amaçladık.

### VAKA SUNUMU

49 yaşında kadın hasta, 1 yıl önce gastrointestinal stromal tümör (GİST) nedeniyle opere olmuş ve 3 ay imatinib tedavisi kullanmış. Tedaviye dirençli olması üzerine sunitinib tedavisine geçilmiş. Başka hastalığı, kullandığı herhangi bir ilacı ya da aile öyküsü olmayan hastanın alkol ve sigara gibi bir alışkanlığı yoktu. Herhangi bir yakınma-

sı olmayan hastanın onkoloji tarafından istenmiş olan tiroid fonksiyonlarında bozukluk saptanması nedeniyle endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmişti.

Hastanın tarafımıza başvurusunda yapılan fizik muayenesinde tansiyon: 110/70 mm-Hg, nabız: 70/dakika, ateş: 36.5°C, tiroid muayenesinde tiroid bezi palpe edilmiyor ve ele gelen nodul ya da lenf nodu da yoktu. Diğer sistem muayenesi de normaldi. TSH: 0.24 uIU/ml (düşük), serbest T4: 0.93 ng/dl (normal), serbest T3: 2.81 pg/ml (normal) olan hastada subklinik tirotoksikoz etyolojisine yönelik tiroid otoantikörleri istendi. Anti TPO (tiroid peroksidaz): 0.6 IU/ml (negatif), anti-Tg (tiroglobulin): 2.03 IU/ml (negatif) olarak sonuçlandı. Tiroid sintigrafisi (şekil 1) istendi, tiroid bezi boyutları minimal hiperplazik ve tiroid bezinde aktivite tutulumu düşük düzeyde izlendi. Tiroid ultrasonografi (USG)(şekil 2 ve 3)'sinde tiroid bezi sağ lobu 21\*22\*43 mm, sol lobu 18\*22\*43 mm boyutunda ve ishtmus 4.7 mm kalınlıkta, parankim ekosunda belirgin azalma ve heterojenite, doppler USG'de kanlanmanın azalmış olduğu görüldü. Hastanın iyot içeren ilaç kullanımı ya da kontrast madde maruziyeti yoktu.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Zehra Erdemir, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Aydın, z\_erdemir@yahoo.com

ği görülür<sup>29</sup>. Anti-PD-1 ile % 5-10, anti-CTLA-4 ile % 0-5, anti-PD-L1 ile % 0-5 oranında tiroid disfonksiyonu görülür<sup>30-32</sup>. Tedavi öncesi tiroid otoantikörleri pozitif olanlarda bu yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>33-34</sup>. Bu ilaçları kullananlarda semptom gelişmesi beklenmeden, tedavi öncesi ve takipte tiroid fonksiyonlarının izlemi önerilir. TSH baskılı olduğu durumlarda istenmiş olan tiroid sintigrafisinde genel olarak düşük aktivite tutulumu, USG'de tiroid kan akımında azalma, heterojen parankim görünümü izlenir. Semptomu olan hastalara beta bloker tedavi verilmesi önerilir. Bu hastalar hızla hipotiroidiye girebildikleri için yakın izlem gerekmektedir. Hipotiroidi geliştiğinde klasik hipotiroidi tedavisine yaklaşımda olduğu gibi levotiroksin tedavisi başlanması önerilir. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da bu ilaçlar diğer endokrin organ bozuklukları da yapabildikleri için hastaların adrenal kriz, panhipopitüarizm, yeni gelişebilecek tip 1 diyabetes mellitus ve hipokalsemi açısından da izlemi önerilir<sup>35</sup>.

## SONUÇ

Tiroid hastalıkları ilaçlardan bağımsız olarak toplumda sık görülen hastalıklardır, aynı zamanda ilaç yan etkisi olarak da sık görülmektedir. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarında bozukluk saptadığımız hastaların ilaç anamnezlerini almak tüm hastalıklarda olduğu gibi ayırıcı tanı için önemlidir. Tiroid disfonksiyonu saptadığımız hastada bu durumu ilaç yan etkisi olarak kabul etmeden önce klasik hipotiroidi ve tirotoksikoz ayırıcı tanısı için otoantikörler ve görüntüleme yöntemleri istenmelidir. Klinisyenler branşları ile ilgili kullandıkları ilaçların yan etkilerine hakim olmalıdır, hastayı da gelişebilecek klinik bulgular konusunda uyarmalıdır. Tiroid disfonksiyonu yan etkisi sık görülen ilaçların kullanımına başlanmadan öncesinde ve takipte bu açıdan hastaların izlemi hem yan etki yönetimi hem de mikşödem koması ve tiroid fırtınası gibi nadir ama ölümcül olabilen durumların gelişmesini önlemek açısından çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Rini, B. I. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl-CancerInst.* 99, 81–83 (2007).
2. Wolter, P, Dumez, H. &Schöffski, P. Laboratory abnormalities suggesting thyroid dysfunction in patient treated with sunitinib. in patientstreatedwithsunitinib. *Ann. Intern. Med.* [http://www.annals.org/cgi/eleter/145/9/660] (2007).
3. Wong, E. et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 17, 351–355 (2007).
4. Desai, J. et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann. Intern. Med.* 145, 660–664 (2006).
5. Mannavola, D. et al. A novel tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3531–3534 (2007).
6. MathisGrossmann, et al, Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma, *Clinical Endocrinology*, First published: 10 September (2008).
7. Francesco Torino, Salvatore Maria Cofranrsello, RaffaeleLongo, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy, *Nature Reviews Clinical Oncology* volume 6, pages219–228(2009).
8. IlariaMuller, Carla Moran, Beatriz Lecumberri, et al, 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune- Reconstitution Therapy.
9. Pariani N, Willis M, Muller I, et al. Alemtuzumab-InducedThyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinicaland Immunological Features. *J ClinEndocrinol Metab.* 2018 Aug; 103(8): 3010–8.
10. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 99(1): 80 9.
11. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Feb; 86(2): 208–15.
12. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar; 84(2): 98–106.
13. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HA-ART. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998 Dec; 352(9144): 1907–8.
14. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodiesand Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov; 85(11): 4254–7.
15. French MA, Lewin SR, Dykstra C, et al. Graves' disease during immune reconstitution after highly activeanti retroviral therapy for HIV infection: evidence of thymic

- dysfunction. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Feb; 20(2): 157–62.
16. Knysz B, Bolanowski M, Klimczak M, et al. Graves' disease as an immune reconstitution syndrome in an HIV-1-positive patient commencing effective antiretroviral therapy: case report and literature review. *Viral Immunol*. 2006; 19(1): 102–7.
  17. Crum NF, Ganesan A, Johns ST, et al. Graves disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. *AIDS*. 2006 Feb; 20(3): 466–9.
  18. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, et al. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Anti retroviral Therapy. *Aids Res Treat*. 2011; 2011: 743597.
  19. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43:661.
  20. Tong MJ, Reddy KR, Lee WM, et al. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1997; 26:747.
  21. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alpha therapy. *Hepatology* 1997; 26:206.
  22. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alpha-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164:2371.
  23. Villanueva RB, Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid* 2002; 12:737.
  24. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients under going interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995; 44:110.
  25. Sayiner ZA, Eraydin A, Metin T, et al. Interferon alpha-induced non-immune thyrotoxicosis treated by plasmapheresis. *BMJ Case Rep* 2017; 2017.
  26. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Matab*. 2009;23:723–733. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.002.
  27. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):249–255.
  28. Michael Gitlin, et al. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016 Dec;4(1):27. Epub 2016 Dec 17.
  29. Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, et al. (2018) Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. *Trends Immunother* 2: 565.
  30. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. (2007) Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 13:195–207.
  31. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. (2017) Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4: 173–182.
  32. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA) (2016) Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 21: 804–816.
  33. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. (2018) Patient with anti-thyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study. *J Endocr Soc* 2: 241–251.
  34. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, et al. (2018) Association of anti thyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci* 109: 3583–3590.
  35. Hiroshi Arima, Shintaro Iwama, Hidefumi Inaba, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine.