

# Objawy chorobowe u kotów leczonych z powodu nadczynności tarczycy.

## Część II. Niepożądane efekty leczenia

Olga Gójska-Zygnier, Joanna Gajger

z Labros – Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie

### Clinical signs in cats after treatment of hyperthyroidism. Part II. Adverse effects of the therapy

Gójska-Zygnier O., Gajger J., Labros – Specialized Veterinary Surgery in Warsaw

Feline hyperthyroidism is a common endocrine disease of older cats. Treatment of the hyperthyroid cat, may uncover previously masked diseases and may cause adverse reactions or other iatrogenic disorders. The authors have described major adverse effects of the therapy, including adverse drug reaction, surgery, radioiodine therapy, and diet in second part of this review.

**Keywords:** adverse drug reaction, feline hyperthyroidism, hyperthyroid crisis.

W pierwszej części artykułu omówiono patogenezę i objawy nadczynności tarczycy u kotów, pokrótce scharakteryzowano metody jej leczenia oraz omówiono choroby, które mogą współwystępować u kotów z tyreotoksykozą. W niniejszej części artykułu omówiono niepożądane efekty leczenia nadczynności gruczołu tarczowego poszczególnymi metodami. Omówiony został również kryzys tyreotoksyczny oraz przybliżone zostały zagadnienia, takie jak jatrogenna niedoczynność tarczycy i jatrogenna niedoczynność przytarczyc jako powikłania leczenia nadczynności tarczycy u kotów.

W leczeniu nadczynności tarczycy mogą być stosowane różne metody. Niestety żadna z tych metod nie jest idealna i każda z nich niesie ze sobą pewne ryzyko lub wywołuje wręcz niepożądane skutki. Ryzyko, jakie związane jest z leczeniem tyreostatykami lub dietą niskojodową, związane jest przede wszystkim z brakiem działania cytostaticznego, co w dłuższej perspektywie spowodować może przekształcenie łagodnych zmian w tarczycy w guzy złośliwe oraz pojawienie się przerzutów do innych narządów (1, 2). Z kolei terapia jodem radioaktywnym oraz leczenie chirurgiczne mogą nieodwracalnie spowodować jatrogenną niedoczynność tarczycy. Również terapia lekami tyreostatycznymi może doprowadzić do niedoczynności tego narządu (2, 3).

### Niepożądane efekty leczenia lekami przeciwtarczycowymi

Pierwsze objawy niepożądane reakcje na leki tyreostaticzne (metimazol, karbimazol) pojawiają się w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia (na ogół w ciągu miesiąca) i dotyczą 18–33% kotów. Do najczęstszych

objawów po zastosowaniu leków drogą doustną należą: brak apetytu, wymioty, biegunka i apatia. Objawy te mogą być przejściowe, choć u części kotów nawet po zredukowaniu dawki mogą utrzymywać się nadal, uniemożliwiając stosowanie tych leków doustnie. Zastosowanie leków drogą transdermalną zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego, jednak mogą się pojawić objawy skórne. Na głowie i szyi mogą pojawić się rumień i świąd, którego skutkiem będą uszkodzenia. Skórę pokrywają coraz liczniejsze strupy, a silny świąd twarzy również może uniemożliwić dalszą terapię lekami przeciwtarczycowymi (2, 4, 5, 6). Warto zwrócić uwagę, że doustne stosowanie leków przeciwtarczycowych nie wyklucza wystąpienia skórnych reakcji przebiegających ze świądem, choć są one rzadsze niż w przypadku stosowania tych leków bezpośrednio na skórę (2).

U kotów leczonych lekami przeciwtarczycowymi stwierdzano również zmiany w badaniu morfologicznym krwi (2). Peterson i wsp. (6) obserwowali łagodne zmiany, takie jak eozynofilia, limfocytoza i nieznaczna leukopenia u 16,4% kotów. Zmiany te występowały na ogół w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Oprócz łagodnych objawów hematologicznych u niewielkiego odsetka kotów (3,8%) rozwinęła się agranulocytoza (ciężka neutropenia  $<0,5 \times 10^9/l$  lub całkowity brak granulocytów) i/lub małopłytkowość z krwawieniem z nosa i jamy ustnej (6, 7). Warto zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do stanowiącej zagrożenie życia agranulocytozy obserwowanej u ludzi, występującej również po zastosowaniu leków przeciwtarczycowych, u kotów z agranulocytozą nie występowała gorączka ani inne objawy wskazujące na wystąpienie zakażeń na skutek ciężkiej neutropenii (6, 8). Niemniej jednak według Daminet (2) stwierdzenie agranulocytozy lub małopłytkowości ze skłonnością do krwawień u kota leczonego lekami przeciwtarczycowymi wymaga natychmiastowego przerwania tej terapii. Poprawa w obrazie morfologicznym krwi powinna nastąpić po kilku dniach. Jednak farmakologiczne leczenie tyreotoksykozy nie powinno być już wznowiane i inna metoda terapii powinna zostać wprowadzona (2). Warto tutaj zwrócić uwagę, że ryzyko indukowanej przez metimazol agranulocytozy u ludzi jest mniejsze w przypadku rozpoczęcia leczenia niższą dawką leku, a zatem nie można wykluczyć, że również u kotów wystąpienie agranulocytozy może zależeć od dawki leku (9).

Najpoważniejszym powikłaniem u kotów po wdrożeniu do leczenia leków przeciwtarczycowych jest

uszkodzenie wątroby, które stwierdzono u 1,5% kotów leczonych metimazolem w ciągu dwóch miesięcy od rozpoczęcia terapii (6). U tych kotów nastąpił w surowicy znaczący wzrost aktywności ALT, AST i ALP oraz wzrost stężenia bilirubiny. Objawami klinicznymi obserwowanymi u tych zwierząt były żółtaczka, wymioty, brak apetytu oraz apatia. Objawy ustąpiły w ciągu 7 dni od zaprzestania stosowania metimazolu, natomiast aktywność enzymów wątrobowych oraz stężenie bilirubiny powróciły do normy w ciągu 45 dni (6). Podobnie jak w przypadku agranulocytozy, rozpoznanie uszkodzenia wątroby na skutek leczenia lekami przeciwtarczycowymi wymaga natychmiastowego przerwania terapii oraz zastosowania innej metody leczenia nadczynności tarczycy (2).

Należy również wspomnieć, że po leczeniu metimazolem kotów opisano pojedyncze przypadki wystąpienia miastenii oraz niedokrwistości (w tym niedokrwistości aplastycznej). Miastenię opisano u pięciu kotów, a choroba ujawniła się w ciągu 60–120 dni od początku terapii. Z kolei niedokrwistość stwierdzono u dwóch kotów, a powikłanie to wystąpiło po trzech latach od rozpoczęcia leczenia (5).

Daminet (2) zwraca również uwagę, że pojedyncze doniesienia sugerujące mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowania karbimazolu nie mają uzasadnienia, jako że lek ten w organizmie przekształca się do metimazolu, a co za tym idzie powodować on będzie te same działania niepożądane. Zatem, zmiana jednego leku przeciwtarczycowego na drugi nie daje żadnych korzyści.

### Niepożądane efekty leczenia diety

Drugą zachowawczą metodą leczenia nadczynności tarczycy jest dieta niskojodowa. Ta metoda leczenia jest dobra w przypadku kotów chętnie jedzących karmę gotową niskojodową i dobrze na nią reagujących. Nie można jednak stosować jej w przypadku, gdy w domu znajduje się więcej niż jeden kot (niewymagający leczenia nadczynności tarczycy), gdy kot wymaga stosowania już innej diety oraz gdy jest kotem wychodzącym i polującym (1). Należy również zwrócić uwagę, że dieta nie jest skuteczna u wszystkich kotów. Objawy nadczynności tarczycy powinny ustąpić w ciągu około czterech tygodni od rozpoczęcia leczenia, choć powrót stężenia tyroksyny do zakresu wartości referencyjnych może w niektórych przypadkach nastąpić dopiero po upływie 180 dni (4).

Według Loftusa i Petersona (1) komercyjnie dostępna dieta niskojodowa nie jest idealna pod względem zbyt niskiej zawartości białek. W związku z tym według tych autorów dieta ta nie jest idealna dla starszych kotów z zanikami mięśniowymi. Ponadto, autorzy ci zwracają uwagę na fakt, iż w karmach gotowych niskojodowych jest zbyt wysoka zawartość węglowodanów (23–24% kalorii pochodzi z węglowodanów). Opinia ta związana jest z faktem, iż u kotów z nadczynnością tarczycy, podobnie jak u ludzi, występować może nietolerancja glukozy i insulinooporność. W związku z tym według tych autorów jedynie do 15% kalorii powinno pochodzić z węglowodanów (1).

Podsumowując, leczenie nadczynności tarczycy dietą niskojodową, pomimo pewnych ograniczeń, nie powoduje działań niepożądanych. Warto brać pod uwagę tę możliwość terapii, zwłaszcza w przypadkach, gdy stosowanie leczenia farmakologicznego nie jest możliwe. Głównym problemem w przypadku tego rodzaju leczenia, który występuje również w przypadku stosowania leków przeciwtarczycowych, jest postęp zmian nowotworowych w tarczycy, które z czasem mogą ulec przekształceniu do zmian o charakterze złośliwym. Na drugim natomiast miejscu są: niemożność zastosowania tej terapii u wszystkich kotów z nadczynnością tarczycy oraz brak reakcji na leczenie u części zwierząt (1, 4).

### Niepożądane efekty leczenia chirurgicznego

Chirurgiczne leczenie nadczynności tarczycy jest jedną z radykalnych metod terapii. Metoda ta w części przypadków pozwala na całkowite wyleczenie. Pierwszym problemem, jaki pojawia się jeszcze przed operacją, jest ustalenie, czy u kota (na ogół starszego zwierzęcia) można zastosować znieczulenie ogólne, zwłaszcza że u części kotów może występować kardiomiopatia przerostowa i/lub przewlekła choroba nerek. Ponadto, jak wcześniej wspomniano, przewlekła choroba nerek może być maskowana przez nadczynność tarczycy, dlatego przed operacją wymagana jest ocena funkcjonowania nerek w stanie eutyreozy. Problematyczne może być również ustalenie, czy zmiany w tarczycy są wciąż łagodne, czy też już złośliwe i z przerzutami oraz czy występuje u kota ektopowa tkanka tarczycowa. Ponadto, decydując się na chirurgiczne leczenie nadczynności tarczycy, należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań, takich jak: uszkodzenie nerwów krtaniowych i w konsekwencji trwałego lub permanentnego porażenia krtani, uszkodzenie pnia współczulnego powodujące wystąpienie zespołu Hornera oraz w przypadku tyreoidektomii obustronnej usunięcie przytarczyc, uszkodzenie ich naczyń lub wystąpienie zatoru w tych naczyniach powodujące rozwój groźnej dla życia hipokalcemii (4, 10). Hipokalcemia jako powikłanie chirurgicznego leczenia nadczynności tarczycy występuje w 6–82% przypadków i może mieć charakter przejściowy (trwając od kilku dni do kilku miesięcy) lub trwały (4).

Konsekwencjami leczenia chirurgicznego mogą być również przejściowa lub trwała niedoczynność tarczycy lub też utrzymująca się bądź nawracająca nadczynność gruczołu tarczowego pomimo jego usunięcia. Jatrogena niedoczynność tarczycy po usunięciu jednego płata gruczołu może ustąpić w ciągu 1–3 miesięcy od operacji. Jednakże w przypadku całkowitego usunięcia tarczycy niedoczynność tego gruczołu może być trwała wymagając suplementacji hormonów tarczycy do końca życia zwierzęcia (4). Z kolei tyreotoksyoza utrzymująca się po leczeniu chirurgicznym wskazywać może na obecność ektopowej tkanki tarczycowej (w okolicy podstawy języka lub dogłowej części śródpiersia) lub niecałkowite usunięcie gruczołaka tarczycy w przypadku jej prawidłowej szyjnej lokalizacji, co może mieć miejsce na skutek przemieszczania się całego płata tarczycy

do klatki piersiowej spowodowanego ciężarem dużej zmiany nowotworowej. Ponadto, nadczynność tarczycy utrzymująca się pomimo leczenia chirurgicznego może być spowodowana przez aktywny hormonalnie naciekający okalające tkanki gruczolakorak, którego nie można całkowicie usunąć podczas operacji. Warto tutaj zaznaczyć, że rak tarczycy na ogół jest duży i dobrze ukrwiony, co sprawia, że pod wpływem ciężaru przemieszcza się i rozciąga aż do klatki piersiowej, również uniemożliwiając całkowite usunięcie zmienionej tkanki. Sporadycznie rak tarczycy może dawać również przerzuty do węzłów chłonnych lub odległych tkanek, również uniemożliwiając chirurgiczne wyczenie nadczynności gruczołu tarczowego (11). Po leczeniu chirurgicznym po okresie eutyreozy może się również zdarzyć nawrót choroby. Tak się może zdarzyć w przypadku usunięcia jednego powiększonego i zmienionego płata tarczycy, gdy drugi płat wygląda na niezmienny. Gdy pozostawiony płat tarczycy zacznie rosnąć, po kilku miesiącach od operacji ponownie ujawni się tyreotoksykoza. Taka sytuacja możliwa jest nie tylko w przypadku hemityreoidktomii, ale również w przypadku usunięcia obu płatów, gdy nadczynność tarczycy spowodowana będzie przez pozostałą niewielką ilość tkanki tarczycowej, jednakże w tym przypadku nawrót choroby następuje po wielu miesiącach lub nawet latach (11). Problemy związane z utrzymującą się lub nawracającą nadczynnością tarczycy w większości przypadków mogą być rozwiązane w oparciu o scyntygraficzne badanie tarczycy wykonane jeszcze przed operacją, co umożliwi zlokalizowanie dodatkowej tkanki tarczycowej i ewentualne jej usunięcie, o ile jest to możliwe lub podjęcie decyzji o innej metodzie leczenia radykalnego polegającego na zastosowaniu w terapii radioaktywnego izotopu jodu  $^{131}\text{I}$  (10, 11). Niestety badanie scyntygraficzne, podobnie jak terapia jodem radioaktywnym według wiedzy autorek niniejszego opracowania nie są obecnie dostępne dla kotów w Polsce.

### Niepożądane efekty leczenia radioizotopem jodu

Drugą radykalną metodą leczenia nadczynności tarczycy stosowaną w weterynarii i umożliwiającą całkowite wyleczenie jest terapia radioaktywnym izotopem jodu  $^{131}\text{I}$ . Ten sposób leczenia wskazany jest w sytuacjach, gdy właściciel kota oczekuje całkowitego wyleczenia, występują silne reakcje niepożądane na leki przeciwtarczycowe, nie następuje poprawa po zastosowaniu diety niskojodowej bądź zwierzę odmawia przyjmowania tej karmy, występują ektopowe nadczynne guzy tarczycy, rozwinął się rak tarczycy lub zwierzę wymagające leczenia jest kotem w średnim wieku (12). Do najważniejszych powikłań terapii jodem radioaktywnym należą ujawnienie się maskowanej wcześniej przewlekłej choroby nerek oraz zależny od dawki izotopu  $^{131}\text{I}$  rozwój niedoczynności tarczycy (12, 13). Ponadto, po leczeniu mogą wystąpić przejściowe trudności z przetykaniem, kilkudniowa gorączka oraz sporadycznie na skutek napromieniania krtani i porażenia strun głosowych zmiana głosu, która może być trwała lub przejściowa (12). Przewlekła choroba nerek ujawnia się u około 20–30%

kotów w ciągu około 3–6 miesięcy po leczeniu izotopem jodu (12). Z kolei niedoczynność tarczycy w zależności od dawki może wystąpić przez pewien czas nawet u 75% kotów po leczeniu. Niższe dawki radioaktywnego jodu wychwytywane są przez najbardziej aktywne komórki tarczycy (komórki gruczolaka), natomiast w przypadku wyższych dawek również prawidłowe komórki wychwytyują radioaktywny izotop, co skutkuje ich uszkodzeniem. Po trzech miesiącach od leczenia izotopem  $^{131}\text{I}$  do 30% kotów może nadal mieć niedoczynność tarczycy, co może powodować pogorszenie funkcjonowania nerek. Najwyższe ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy występuje u kotów z rakiem gruczołu tarczowego leczonych radioaktywnym izotopem jodu (4). U części kotów niedoczynność tarczycy, która ujawni się po kilku tygodniach do kilku miesięcy, może być trwała (12).

U niewielkiego odsetka kotów (około 5%) nadczynność tarczycy utrzymuje się nadal po leczeniu jedną dawką radioaktywnego jodu. Dotyczy to zwierząt z dużymi zmianami w gruczole tarczowym, cięższym przebiegiem choroby i wysokimi stężeniami tyroksyny we krwi oraz zwierząt z rakiem tarczycy. W przypadku kotów, u których nie doszło jeszcze do rozwoju złośliwej zmiany w tarczycy, wyleczenie następuje po zastosowaniu drugiej dawki radioizotopu. Natomiast w przypadku kotów z rakiem tarczycy może być wymagana bardzo wysoka dawka jodu  $^{131}\text{I}$  lub kombinacja leczenia chirurgicznego i zastosowanie wysokiej dawki radioaktywnego izotopu jodu (4).

Według Carney i wsp. (4) rzadkim powikłaniem terapii radioaktywnym izotopem jodu  $^{131}\text{I}$  u kotów może być zagrażający życiu przełom tarczycowy spowodowany gwałtownym uwolnieniem do krążenia dużych ilości hormonów gruczołu tarczowego.

### Przełom tarczycowy

Przełom tarczycowy (przełom tarczycowy nadczynny, przełom tarczycowy hipermetaboliczny, thyroid storm) jest stanem dekompensacji metabolicznej organizmu spowodowany zbyt wysokim stężeniem hormonów tarczycy. Zespół ten zagraża życiu, a śmiertelność u ludzi z nieleczonym przełomem tarczycowym wynosi ponad 20% (14). U ludzi przełom tarczycowy może być spowodowany zakażeniem i innymi chorobami wewnętrznymi, ostrym stresem, porodem, urazem, kwasicą ketonową, a nawet ekstrakcją zęba czy znacznym wysiłkiem fizycznym. Ponadto, może również wystąpić w przebiegu choroby Addisona bądź niedokrwiennej choroby serca, jak również może mieć podłoże jatrogenne na skutek nieodpowiedniego omacywania tarczycy podczas badania, zabiegu chirurgicznego, przedawkowania tyroksyny, terapii radioaktywnym izotopem jodu, przedawkowania jodu, zastosowania w diagnostyce obrazowej kontrastu zawierającego jod oraz przerywania leczenia tyreostatykami lub stosowania ich nieregularnie (14, 15). W przeszłości przełom tarczycowy u ludzi spowodowany był głównie chirurgicznym leczeniem nadczynności tarczycy bez wcześniejszego doprowadzenia do stanu eutyreozy, dlatego obecnie zarówno w medycynie, jak i weterynarii przed chirurgicznym



oraz radioaktywnym leczeniem tyreotoksykozy stosuje się tyreostatyki (14). Rozpoznanie przełomu tarczycowego opiera się na danych z wywiadu i badania klinicznego, stosując kryteria zaproponowane w 1993 r. przez Burch i Wartofsky (16) lub zaproponowane w 2012 r. przez Akamizu i wsp. (15). W kryteriach tych bierze się pod uwagę: wzrost temperatury ciała i stopień jego nasilenia, przyspieszenie tętna, występowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego i wątroby (nudności, wymioty, biegunka, żółtaczka), objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (pobudzenie, majaczenie, drgawki, śpiączka), objawy niewydolności serca i migotanie przedsionków oraz informacja o czynniku wyzwalającym przełom tarczycowy (14, 15, 16).

W oparciu o kryteria zaproponowane w 1993 r. przez Burch i Wartofsky (16), w 2010 r. Tolbert i Ward (17) zaproponowali podobne kryteria w rozpoznaniu przełomu tarczycowego u kotów (temperatura ciała  $>40^{\circ}\text{C}$ , drgawki, śpiączka, przeczulica, skrajne pobudzenie, niedowład/niezborność, zmiana zachowania, dojrzązne zgięcie szyi, osłabienie odruchów, wymioty, biegunka, hiperbilirubinemia, znaczna tachykardia, arytmia, zastoinowa niewydolność serca oraz zakrzepica), choć bez stosowanej u ludzi skali wskazującej na prawdopodobieństwo wystąpienia przełomu tarczycowego. Według Carney i wsp. (4) przełom tarczycowy u kotów na skutek gwałtownego uwolnienia do krwi dużych ilości hormonów tarczycy spowodowany może być czynnikami podobnymi do tych, które powodują go u ludzi. Autorzy ci sugerują, by w przypadku podejrzenia wystąpienia u kota tego rzadkiego powikłania zastosować w leczeniu antagonistów  $\beta$ -adrenergicznych przez minimum 24 godziny (4). Peterson (18) zwraca jednak uwagę, że do tychczas nie opisano u kotów ani jednego przypadku przełomu tarczycowego, w tym również nie spotkał się z takimi przypadkami w swojej wieloletniej praktyce. Miller i wsp. (19) zwracają natomiast uwagę, że w żadnym z przypadków kotów, u których podejrzewano przełom tarczycowy, nie obserwowano znacznego wzrostu temperatury, który jest najbardziej charakterystycznym objawem u ludzi. W związku z tym autorzy ci proponują by zamiast określenia „przełom tarczycowy” w przypadku kotów stosować raczej termin „kryzys tyreotoksyczny” (tłumaczenie własne z ang. „hyperthyroid crisis”; termin użyty również przez Tolbert i Ward (17) jako „thyrotoxic crisis”).

Pierwsza autorka niniejszego opracowania dotychczas w swojej 20-letniej pracy zawodowej spotkała się tylko z jednym przypadkiem prawdopodobnego kryzysu tyreotoksycznego. Przypadek dotyczył 12-letniej niekastrowanej kotki rasy orientalnej krótkowłosej, u której po sześciu dniach od zabiegu sanacji jamy ustnej, w tym ekstrakcji czterech zębów, przeprowadzonego w znieczuleniu ogólnym, ujawnił się prawdopodobnie kryzys tyreotoksyczny. Kotka miała wcześniej rozpoznaną nadczynność tarczycy spowodowaną obecnością gruczolaka w lewym płacie tarczycy, jednak opiekun zwierzęcia nie radził sobie z doustnym podawaniem tyreostatyku. Występowały objawy, takie jak utrzymujący się brak apetytu (pomimo usunięcia przyczyny w postaci bólu zębów),

dojrzązne zgięcie szyi, dyszenie oraz skrajna agresja ukierunkowana na wszystkie osoby podejmujące próbę dotknięcia kota, co uniemożliwiało przeprowadzenie badania klinicznego bez premedykacji. Według opiekuna zwierzę było skrajnie wycieńczone. Krew do badań pobrano w premedykacji. Temperatura ciała bezpośrednio po wprowadzeniu kota w stan premedykacji wynosiła  $38,8^{\circ}\text{C}$ . Stężenie całkowitej T4 wynosiło powyżej  $15\ \mu\text{g}/\text{dl}$ . W związku z faktem, że opiekun nie był w stanie stosować leków przeciwtarczycowych doustnie (leki podawane zewnętrznie były niedostępne) oraz całkowitym brakiem apetytu i skrajną agresją ukierunkowaną również na opiekuna, podjęto decyzję o chirurgicznym leczeniu nadczynności gruczołu tarczycowego bez uprzedniego uzyskania u kota stanu eutyreozy. Przeprowadzono operację hemityreoidektomii zewnątrztorbkowej. Kot przeżył operację, po której następowała stopniowa poprawa. Po czterech dniach od operacji stopniowo zaczęła wracać apetyt. Kot żył po operacji jeszcze przez dwa lata i osiem miesięcy, a przyczyna śmierci nie miała związku z nadczynnością tarczycy.

### Jatrogenna niedoczynność tarczycy

Jak już wcześniej wspomniano, obydwie radykalne metody leczenia nadczynności tarczycy mogą doprowadzić do rozwoju jatrogennej niedoczynności tego narządu. Ponadto, w indywidualnych przypadkach stosowanie zbyt wysokich dawek leków tyreostatycznych również może prowadzić do rozwoju niedoczynności tarczycy na skutek niemal całkowitego zablokowania syntezy hormonów gruczołu tarczycowego (3). Jak podaje Daminet i wsp. (5), jatrogenna niedoczynność tarczycy na skutek leczenia tyreostatykami lub w połączeniu z leczeniem chirurgicznym może dotyczyć od 15 do 37% kotów, choć interpretacja tych wyników może być trudna ze względu na stosowanie w diagnostyce testu wykrywającego we krwi kotów psi TSH. W przypadku zaś leczenia wyłącznie tyreostatykami odsetek kotów z niedoczynnością gruczołu tarczycowego wynosi około 20%. Zbytne obniżenie stężenia tyroksyny po zastosowaniu leków przeciwtarczycowych prowadzi do stymulacji przysadki do uwalniania hormonu tyreotropowego (TSH), nawet gdy stężenie tyroksyny będzie w zakresie wartości referencyjnych bądź nawet przed osiągnięciem tego zakresu. W efekcie podwyższone stężenie TSH oraz niskie (lub w zakresie dolnych wartości referencyjnych) stężenie całkowitej lub wolnej tyroksyny wskazują na wystąpienie podklinicznej lub łagodnej niedoczynności tarczycy, co jest wskazaniem do obniżenia dawki leków przeciwtarczycowych (3). Inną sprawą są wartości referencyjne dla hormonów tarczycy i TSH. Przedstawiane przez laboratoria zakresy wartości prawidłowych na ogół nie obejmują populacji kotów geriatrycznych, a najprawdopodobniej u tych zwierząt, podobnie jak u starszych ludzi, wartości te zmieniają się (5). Przykładowo u starszych ludzi wraz z wiekiem rozszerza się zakres wartości referencyjnych (wzrasta górna granica, a dolna ulega obniżeniu), zarówno w przypadku stężenia wolnej tyroksyny, jak i stężenia TSH, co najwyraźniej widać

w przypadku tego drugiego hormonu (20). Z drugiej strony Peterson (3) zwraca uwagę, że odsetek przypadków jatrogennej niedoczynności tarczycy u kotów może być niedoszacowany ze względu na bezobjawowy na ogół w tych przypadkach przebieg choroby.

Głównym problemem, jaki związany jest z jatrogenną niedoczynnością gruczołu tarczowego u kotów, jest możliwość rozwoju azotemii, która może ustąpić po obniżeniu dawki leku przeciwarczycowego (3). Williams i wsp. (21) wykazali, że jatrogena niedoczynność tarczycy jest jednym z czynników rozwoju azotemii po leczeniu tyreotoksykozy, a liczba przypadków azotemii u kotów z niedoczynnością tarczycy na skutek leczenia jest większa niż u kotów leczonych na nadczynność tarczycy, u których nie doszło do rozwoju niedoczynności tego gruczołu. Ponadto, czas przeżycia zwierząt z jatrogenną niedoczynnością tarczycy, u których rozwinęła się azotemia, jest krótszy od czasu przeżycia kotów z jatrogenną niedoczynnością tarczycy bez azotemii (22). W związku z tym, u kotów z niedoczynnością gruczołu tarczowego na skutek leczenia wskazane jest stosowanie lewotyrosyny wydłużając w ten sposób czas życia kotów po leczeniu nadczynności tarczycy (3, 22).

W większości przypadków po chirurgicznym leczeniu nadczynności gruczołu tarczowego rozwija się niedoczynność tego gruczołu, choć na ogół ma ona charakter przejściowy i trwa do kilku miesięcy. Ta niedoczynność tarczycy w zasadzie nie wymaga suplementacji hormonów tarczycy, o ile nie rozwinie się azotemia. Związane to jest z faktem, iż w leczeniu operacyjnym nie jest usuwana cała tkanka gruczołu. Te pozostałości tarczycy z czasem przejmują funkcję całego gruczołu. Warto tutaj również zwrócić uwagę, że niedoczynność tarczycy rozwija się nawet po usunięciu tylko jednego płata gruczołu, co związane jest z tym, że drugi nieusunięty (niepowiększony) płat tarczycy na ogół w pełni nie funkcjonował, natomiast po usunięciu powiększonego płata gruczołu ten pozostawiony w organizmie płat przejmuje funkcję płata usuniętego (3).

Niedoczynność tarczycy po zastosowaniu radioizotopu jodu  $^{131}\text{I}$  zdarza się znacznie częściej niż po leczeniu farmakologicznym i dotyczy 29–46% kotów. Jak wcześniej wspomniano, w przypadku tej terapii jatrogena niedoczynność tarczycy zależna jest od dawki zastosowanego radioizotopu jodu, gdyż jod zastosowany w wyższych dawkach wychwytywany jest zarówno przez zmienione, jak i niezmienione komórki tarczycy, prowadząc do zniszczenia guzków naczynnych oraz zdrowej tkanki gruczołu tarczowego (3, 22).

Oprócz rozwoju azotemii u kotów z jatrogenną niedoczynnością tarczycy mogą również ujawnić się inne objawy choroby. U większości kotów pierwsze objawy niedoczynności tarczycy pojawiają się po upływie 1–2 lat. Pierwsze objawy takie jak przyrost masy ciała i obniżenie aktywności zwierzęcia mogą zostać mylnie zinterpretowane jako poprawa stanu zdrowia. Natomiast kolejne objawy, pomimo, że wskazujące na niedoczynność gruczołu tarczowego, rozwijają się bardzo wolno i mogą zostać przez opiekuna zwierzęcia niezauważone od razu. Do objawów tych należą: apatia, obniżona aktywność, spadek apetytu,

otyłość, bradykardia, poliuria-polidypsja oraz nieswoiste przebiegające bez świądu zmiany skórne (łojotok suchy) i nadmierne linienie. W przeciwieństwie jednak do niedoczynności tarczycy u psów, jatrogena niedoczynność tarczycy u dorosłych kotów nie powoduje wyłysień (3, 23).

## Hipokalcemia

Hipokalcemia, definiowana u kotów jako stężenie wapnia całkowitego  $<7,0$  mg/dl (1,75 mmol/l) lub stężenie wapnia zjonizowanego  $<4,5$  mg/dl (1,1 mmol/l), może rozwinąć się u kotów jako powikłanie chirurgicznego leczenia nadczynności tarczycy na skutek jatrogennej niedoczynności przytarczyc (24, 25). Częstość występowania hipokalcemii po leczeniu operacyjnym zależy zarówno od doświadczenia chirurga, jak i zastosowanej techniki (10). Według Flandersa (10) tyreoidektomia wewnątrztorbkowa jest techniką najprostszą równocześnie pozwalającą na zachowanie znajdujących się na zewnątrz torbki gruczołu tarczowego przytarczyc dogłównych, a usuwane są jedynie przytarczycy doogonowe znajdujące się wewnątrz miąższu płatów gruczołu tarczowego. Technika ta stosowana jest w wersji zmodyfikowanej polegającej na usunięciu również tej części torbki gruczołu, która nie jest związana z przytarczycami zewnętrznymi oraz ich naczyniami, celem usunięcia pozostałości miąższu tarczycy, który może być przyczyną nawracającej nadczynności gruczołu tarczowego (10). Zastosowanie tej modyfikacji może zmniejszyć nawet do zera prawdopodobieństwo nawrotu tyreotoksykozy, jednakże zwiększa się ryzyko rozwoju ciężkiej hipokalcemii i wystąpienia objawów klinicznych niedoczynności przytarczyc (26). Naan i wsp. (27) po zastosowaniu tej techniki chirurgicznej stwierdzili rozwój przejściowej hipokalcemii u 5,8% kotów. Flanders (10) sugeruje jednak, że w przypadku zastosowania zmodyfikowanej techniki obustronnej tyreoidektomii wewnątrztorbkowej przez chirurga nie mającego bardzo dużego doświadczenia, należy spodziewać się rozwoju hipokalcemii u 10–20% operowanych kotów.

Pomimo że zmodyfikowana technika tyreoidektomii wewnątrztorbkowej możliwa jest jedynie, gdy uda się odpreparować od torbki gruczołu tarczowego przynajmniej jeden zewnętrzny gruczoł przytarczyczny, u 3,8% do nawet 22% kotów stwierdzano hipokalcemię i jej objawy kliniczne o różnym nasileniu, a część kotów wymagała suplementacji wapnia (10, 26). Trzecia metoda stosowana w przypadku wskazania do usunięcia obu płatów tarczycy odbywa się w dwóch etapach z przerwą pomiędzy jedną a drugą operacją, wynoszącą około 3–4 tygodni. W każdej z tych operacji tyreoidektomii etapowej usuwany jest tylko jeden płat tarczycy (stosując technikę wewnątrz- lub zewnątrztorbkową). Zakłada się, że czas jaki upływa pomiędzy jedną a drugą operacją umożliwia rewaskularyzację tkanki przytarczycznej, która mogła zostać naruszona podczas pierwszej hemityreoidektomii (10). Ponadto, metoda ta umożliwia uniknięcie obustronnego porażenia strun głosowych (28). W przypadku tyreoidektomii etapowej hipokalcemię stwierdzano u 11% kotów (10). Celem

obniżenia ryzyka rozwoju jatrogennej hipokalcemii podczas pierwszej operacji w metodzie tyreoidektomii etapowej można wykonać jednostronną całkowitą tyreooparatyreoidektomię (usunięcie płata tarczycy wraz z oboma gruczołami przytarczycznymi), a następnie wypreparowany z torebki gruczołu tarczowego gruczoł przytarczyczny zewnętrzny jest cięty skalpelem na około jednomilimetrowe kostki, które następnie umieszcza się wewnątrz jednego z mięśni brzusznych szyi. Po upływie około 14 dni od autotransplantacji tkanki przytarczycznej dochodzi do jej unaczynienia. Podobnie postępuje się z tkanką przytarczyczną podczas drugiej operacji przeprowadzanej po upływie 3–4 tygodni (10). Zastosowanie tej metody skraca czas utrzymywania się jatrogennej hipokalcemii u kotów, u ludzi natomiast wykazano niemal całkowity brak trwałej pooperacyjnej niedoczynności przytarczycy po zastosowaniu autotransplantacji tkanki przytarczycznej (29, 30).

Pooperacyjna hipokalcemia u kotów ujawnia się na ogół w ciągu 1–3 dni od przeprowadzonej tyreoidektomii. W przypadku łagodnej i umiarkowanej hipokalcemii mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub też są one łagodnie wyrażone. Wystąpienie objawów zależy również od szybkości rozwoju hipokalcemii (np. szybkie obniżanie stężenia wapnia po operacji tyreoidektomii) oraz równowagi kwasowo-zasadowej. W większości przypadków objawy kliniczne występują, gdy stężenie wapnia całkowitego obniży się do wartości poniżej 1,1 mmol/l, a wapnia zjonizowanego poniżej 0,8 mmol/l (31). Jednakże w przypadku zasadowicy objawy mogą wystąpić już przy wyższych wartościach dla wapnia całkowitego, co ma związek ze zwiększonym wiązaniem wapnia z białkami (24, 31). Szybki rozwój hipokalcemii, jaki może mieć miejsce po chirurgicznym leczeniu nadczynności tarczycy, powoduje wystąpienie silnie wyrażonych objawów klinicznych. Do najczęstszych objawów hipokalcemii u kotów należą: osłabienie lub brak apetytu, apatia, obustronne wypadanie trzeciej powieki (charakterystyczne dla ostrej hipokalcemii) oraz słabość mięśniowa. Ponadto, mogą wystąpić drżenia mięśniowe (często na twarzy, ale mogą dotyczyć całego ciała), nagłe bolesne skurcze mięśni, drgawki, sztywny chód i wzrost temperatury ciała. Przewlekła hipokalcemia może również prowadzić do rozwoju zaćmy. Rzadkimi objawami hipokalcemii są poliuria i polidypsja. Hipokalcemia może doprowadzić do zatrzymania oddechów i śmierci (24, 31).

Omawiając hipokalcemię u kotów jako powikłanie chirurgicznego leczenia nadczynności tarczycy, należy również wspomnieć, że hipokalcemia może występować u części kotów z tyreotoksykozą (przed jakimkolwiek leczeniem). Mechanizm jej rozwoju w przebiegu nadczynności gruczołu tarczowego jest nieznan. Ponadto, hipokalcemia może również występować w przebiegu przewlekłej choroby nerek, która jak wspomniano w pierwszej części artykułu u kotów może współwystępować z nadczynnością tarczycy. W tym przypadku obniżenie stężenia wapnia ma związek z obniżeniem w nerkach syntezy kalcytriolu oraz obniżeniem wydalania fosforanów przez nerki. Warto jednak zaznaczyć, że obniżenie stężenia

wapnia całkowitego w przebiegu przewlekłej choroby nerek na ogół jest bezobjawowe, co prawdopodobnie ma związek z równocześnie występującą kwasicią obniżającą wiązanie wapnia z białkami, a przez to podniesieniem stężenia wapnia zjonizowanego (25, 31, 32).

## Podsumowanie

Leczenie nadczynności tarczycy u kotów może nie zawsze być skuteczne, jak również może prowadzić do wystąpienia nowych nieobserwowanych wcześniej objawów klinicznych, które mogą być spowodowane ujawnieniem innej wcześniej maskowanej choroby lub też mogą być skutkiem samego leczenia. W związku z tym podejmując decyzję o leczeniu nadczynności tarczycy oraz wybierając odpowiednią metodę leczenia należy wcześniej poinformować właściciela zwierzęcia o możliwych konsekwencjach i ewentualnych powikłaniach terapii.

## Piśmiennictwo

- Loftus J.P., Peterson M.E.: Treatment of hyperthyroidism: diet. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 255–266.
- Daminet S.: Treatment of hyperthyroidism: antithyroid drugs. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 198–210.
- Peterson M.E.: Hypothyroidism. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 281–316.
- Carney H.C., Ward C.R., Bailey S.J., Bruyette D., Dennis S., Ferguson D., Hinc A., Rucinsky A.R.: 2016 AAEP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J. Feline Med. Surg.* 2016, 18, 400–416.
- Daminet S., Kooistra H.S., Fracassi F., Graham P.A., Hibbert A., Lloret A., Mooney C.T., Neiger R., Rosenberg D., Syme H.M., Villard I., Williams G.: Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *J. Small Anim. Pract.* 2014, 55, 4–13.
- Peterson M.E., Kintzer P.P., Hurvitz A.I.: Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J. Vet. Int. Med.* 1988, 2, 150–157.
- Andrès E., Zimmer J., Mecili M., Weitten T., Alt M., Maloisel F.: Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Exp. Rev. Hematol.* 2011, 4, 143–151.
- Andrès E., Villalba N.L., Zulfiqar A.A., Serraj K., Mourot-Cottet R., Gottenberg A.J.: State of Art of Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia or Agranulocytosis, with a Focus on Biotherapies. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1351, DOI: 10.3390/jcm8091351
- Takata K., Kubota S., Fukata S., Kudo T., Nishihara E., Ito M., Amio N., Miyauchi A.: Methimazole-Induced Agranulocytosis in Patients with Graves' Disease Is More Frequent with an Initial Dose of 30 mg Daily than with 15 mg Daily. *Thyroid*, 2009, 19, 559–563.
- Flanders J.A.: Treatment of hyperthyroidism: surgical thyroidectomy. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 211–226.
- Broome M.R., Peterson M.E.: Treatment of hyperthyroidism: severe, unresponsive, or recurrent hyperthyroidism. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 267–280.
- Peterson M.E., Xifra P., Broome M.R.: Treatment of hyperthyroidism: radioiodine. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 227–254.
- Feldman E.C., Nelson R.W.: The Thyroid Gland. W: Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2004, 85–249.
- Karwacka I., Wiśniewski P., Sworczak K.: Stany nagłe w tyrologii — część I. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2011, 5, 375–389.
- Akamizu T., Satoh T., Isozaki O., Suzuki A., Wakino S., Iburi T., Tsuboi K., Monden T., Kouki T., Otani H., Teramukai S., Uehara R., Nakamura Y., Nagai M., Mori M.: Japan Thyroid Association. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*, 2012, 22, 661–679.
- Burch H.B., Wartofsky L.: Life-threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. *Endocrinol Metabol. Clin. North Am.* 1993, 22, 263–277.
- Tolbert M.K., Ward C.R.: Feline thyroid storm: rapid recognition to improve patient survival. *Comp. Cont. Educ. Vet.* 2010, 32, E1–E6.

18. Peterson M.E.: Thyroid storm: does this syndrome really exist in cats? *J. Feline Med. Surg.* 2016, **18**, 936–938.
19. Miller M.L., Randolph J.F., Peterson M.E.: Hyperthyroidism: clinical signs and physical examination findings. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 130–140.
20. Xiong J., Liu S., Hu K., Xiong Y., Wang P., Xiong L.: Study of reference intervals for free triiodothyronine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone in an elderly Chinese Han population. *PLoS ONE*, 2020, **15**(9), e0239579, DOI: 10.1371/journal.pone.0239579
21. Williams T.L., Elliott J., Syme H.M.: Association of Iatrogenic Hypothyroidism with Azotemia and Reduced Survival Time in Cats Treated for Hyperthyroidism. *J. Vet. Int. Med.* 2010, **24**, 1086–1092.
22. Williams T.: Thyroid and kidney disease in cats. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 156–168.
23. Peterson M.E., Guterl J.N.: Overt or subclinical iatrogenic hypothyroidism in cats: clinical, laboratory, and thyroid scintigraphic findings in 35 cases. *J. Vet. Int. Med.* 2015, **29**, 447–447.
24. Schenck P.A., Chew D.: Hypocalcemia in Cats. W: Rand J., Behrend E.N., Gunn-Moore D., Campbell-Ward M.L.: *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. Wiley-Blackwell, Ames, 2013, 326–334.
25. Schenck P.A., Chew D.J., Nagode L.A., Rosol T.J.: Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders-Elsevier, St. Louis, 2006, 122–194.
26. Welches C.D., Scavelli T.D., Matthiesen D.T., Peterson M.E.: Occurrence of problems after three techniques of bilateral thyroidectomy in cats. *Vet. Surg.* 1989, **18**, 392–396.
27. Naan E.C., Kirpensteijn J., Kooistra H.S., Peeters M.E.: Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Vet. Surg.* 2006, **35**, 287–293.
28. Wu C.W., Sun H., Zhang G., Kim H.Y., Catalfamo A., Portinari M., Carcoforo P., Randolph G.W., Chai Y.J., Dionigi G.: Staged Thyroidectomy: A Single Institution Perspective. *Laryng. Invest. Otolaryng.* 2018, **3**, 326–332.
29. Padgett S.L., Tobias K.M., Leathers C.W., Wardrop K.J.: Efficacy of parathyroid gland autotransplantation in maintaining serum calcium concentrations after bilateral thyroparathyroidectomy in cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998, **34**, 219–224.
30. El-Sharaky M.I., Kahalil M.R., Sharaky O., Sakr M.F., Fadaly G.A., El-Hammadi H.A., Moussa M.M.: Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. *Head & Neck* 2003, **25**, 799–807.
31. Skelly B.J.: Feline primary hypoparathyroidism and hypocalcemia. W: Feldman E.C., Fracassi F., Peterson M.E. (eds.): *Feline Endocrinology*. Edra S.p.A., Milano, 2019, 335–354.
32. Coady M., Fletcher D.J., Goggs R.: Severity of Ionized Hypercalcemia and Hypocalcemia is Associated With Etiology in Dogs and Cats. *Front. Vet. Sci.* 2019, **6**, 276, DOI: 10.3389/fvets.2019.00276